

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektora genomu šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Onasemnogēna abeparvoveks (*onasemnogenum abeparvovecum*) ir gēnu terapijas zāles, kas ekspresē cilvēka izdzīvošanas motoneirona (*survival motor neuron; SMN*) proteīnu. Tas ir nereplicējošs rekombinants adeno saistītā vīrusa 9. serotipa (*adeno-associated virus serotype 9, AAV9*) vektors, kas satur cilvēka *SMN* gēna cDNS citomegalovīrusa pastiprinātāja/vistas- β -aktīna hibrīda promotora kontrolē.

Onasemnogēna abeparvoveks tiek ražots cilvēka embrija nieru šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrā vienas devas flakonā ir $1,2 \times 10^{14}$ onasemnogēna abeparvoveka vektora genomi (vg) / 3 ml šķīduma. Onasemnogēna abeparvoveka intratekālais injekcijas nominālā koncentrācija ir 4×10^{13} vg/ml, un no katra flakona izgūstamais tilpums ir vismaz 3 ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs līdz nedaudz necaurspīdīgs, bezkrāsains līdz blāvi balts šķīdums ar pH no 7,7 līdz 8,3 un osmolalitāti no 390 līdz 430 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Itvisma ir paredzēts 5q spinālās muskuļu atrofijas (SMA) ar bialēlisku mutāciju *SMN1* gēnā ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāveic klīniskajos centros un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar SMA ārstēšanā.

Pirms Itvisma lietošanas sākotnēji ir nepieciešama laboratorisko rādītāju pārbaude, ieskaitot, bet neaprobežojoties ar:

- AAV9 antivielu testēšana, izmantojot atbilstoši validētu testu (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- aknu darbība: alanīna aminotransferāze (ALAT), aspartāta aminotransferāze (ASAT) un kopējais bilirubīns (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- kreatinīns un
- pilna asins aina (tai skaitā hemoglobīns un trombocītu skaits) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir ieteicams, ka pirms injekcijas saņemšanas, pacienti ir klīniski stabilā vispārējā veselības stāvoklī (skatīt 4.4. apakšpunktu). Itvisma ieguvuma un riska profils pacientiem ar elpošanas mazspēju, kuriem tiek veikta pastāvīga plaušu mākslīgā ventilācija un/vai kuri nespēj norīt, nav pierādīta.

Tā kā šīs zāles saglabājas šūnās, kuras nedalās, iepriekš ar onasemnogēna abeparvoveku (jebkādā ievadīšanas veidā) ārstētos pacientus nedrīkst ārstēt ar Itvisma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

Itvisma lieto kā vienreizēju $1,2 \times 10^{14}$ vg devu.

Imūnmodulējošs režīms

Lai mazinātu imūno atbildes reakciju, ieteicams veikt imūnmodulāciju ar kortikosteroīdiem. Pēc ārstēšanas var paaugstināties aknu aminotransferāžu līmenis vai samazināties trombocītu skaits (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja iespējams, pacienta vakcinācijas shēma jāpielāgo, lai pielāgotos vienlaicīgai kortikosteroīdu ievadīšanai pirms un pēc Itvisma injekcijas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

1. tabulā ir norādīta ieteiktā imūnmodulējošā shēma pirms un pēc injekcijas.

1. tabula. Ieteicamais imūnmodulējošais režīms pirms un pēc injekcijas

Pirms injekcijas	24 stundas pirms Itvisma injekcijas	Prednizolons iekšķīgi 1 mg/kg/dienā (vai līdzvērtīgs)
Pēc injekcijas	30 dienas (ieskaitot Itvisma ievadīšanas dienu)	Prednizolons iekšķīgi 1 mg/kg/dienā (vai līdzvērtīgs)
	Pēc tam vēl 28 dienas: <i>Pacientiem ar nenozīmīgām atradēm (normāls klīniskais izmeklējums, kopējais bilirubīns un, ja ALAT un ASAT vērtības ir zemākas par 2 × augšējo normas robežu (ANR)) 30 dienu perioda beigās:</i> vai <i>Pacientiem ar aknu darbības patoloģijām 30 dienu perioda beigās: jāturpina, līdz ASAT un ALAT vērtības ir zem 2 × ANR un visi pārējie novērtējumi (piemēram, kopējais bilirubīns) atgriežas normālā diapazonā, pēc tam deva pakāpeniski jāsamazina 28 dienu vai ilgākā, ja nepieciešams, periodā.</i>	Sistēmisku kortikosteroīdu terapija jāpārtrauc pakāpeniski. Prednizolona (vai līdzvērtīga līdzekļa, ja lieto citu kortikosteroīdu) devas pakāpeniska samazināšana, piemēram, iekšķīgi lietojama prednizolona deva jāsamazina par 0,20 mg/kg/dienā nedēļā vismaz 4 nedēļu laikā Sistēmisku kortikosteroīdu terapija (līdzvērtīga perorāli lietotam prednizolonam 1 mg/kg/dienā) Sistēmisku kortikosteroīdu terapija jāpārtrauc pakāpeniski.

Ja kādā brīdī pacientiem nav atbilstošas atbildes reakcijas uz 1 mg/kg/dienā perorāli lietota prednizolona devas ekvivalenta, pamatojoties uz pacienta klīnisko gaitu, var apsvērt tūlītēju konsultēšanos ar gastroenterologu vai hepatologu un ieteicamo imūnmodulācijas režīma pielāgošanu, ieskaitot palielinātas devas, ilgstošāku vai pagarinātu kortikosteroīdu devas samazināšanas laiku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja perorāli lietota kortikosteroīdu terapija nav panesama vai efektīva, var apsvērt intravenozu kortikosteroīdu terapiju atbilstoši klīniskām indikācijām.

Ja ārsts prednizolona vietā lieto citu kortikosteroīdu, atbilstoši jāpiemēro līdzīgi apsvērumi un pieeja, lai pakāpeniski samazinātu devu pēc 30 dienām.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Itvisma drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pierādīta. Devas pielāgošana nav jāapsver.

Aknu darbības traucējumi

Itvisma terapija rūpīgi jāapsver pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Devas pielāgošana nav jāapsver.

Pediatriskā populācija

Itvisma drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču nevar sniegt ieteikumus par devām bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem. Dati nav pieejami bērniem vecumā līdz 6 mēnešiem.

Pieaugušo populācija

Klīnisko pētījumu dati par pacientiem, kuri vecāki par 18 gadiem, nav pieejami.

Lietošanas veids

Intratekālai lietošanai. Zāles jāievada intratekāli, izmantojot lumbālpunkciju, ko veic veselības aprūpes speciālisti ar lumbālpunkciju veikšanas pieredzi.

- Tieši pirms zāļu ievadīšanas ievielciet flakona saturu šļircē, izvadiet no šļirces gaisu, pārliecinieties, ka devas tilpums šļircē ir 3 ml, uzlieciet šļircei uzgali un nogādājat šļirci vietā, kur pacientam tiks veikta injekcija.
- Jāapsver sedācija, ja tā ir nepieciešama pacienta klīniskā stāvokļa dēļ.
- Var apsvērt attēldiagnostikas metožu izmantošanu intratekālas injekcijas kontrolei.
- Pacients jānovērtē pirms un pēc intratekālas injekcijas, lai konstatētu iespējamus ar lumbālpunkciju saistītus traucējumus un izvairītos no nopietnām procedūras komplikācijām.
- Pirms zāļu ievadīšanas, ar lumbālpunkcijas adatu jāizvada 3 ml cerebrospīnālā šķidruma (CSŠ).
- Itvisma ievada vienas devas intratekālas bolus injekcijas veidā aptuveni 1-2 minūšu laikā.
- Pēc intratekālas injekcijas ieteicama novietošana Trendelenburga pozā (atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa).

Precīzus ieteikumus par zāļu sagatavošanu, rīkošanos, nejaušu iedarbību un likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Terapijas atlikšanas iemesli

Tā kā ir nopietnas sistēmiskas imūnās atbildes risks, pirms injekcijas pacientiem ir ieteicams klīniski stabils vispārējais veselības stāvoklis (piemēram, hidratācija un uztura stāvoklis, infekcijas neesamība, elpošanas funkcija). Itvisma lietošana jāatliek pacientiem, kuriem ir akūta (piemēram, elpceļu) vai hroniska nekontrolēta infekcija, līdz infekcija izzūd, un pacienta stāvoklis ir klīniski stabils. Injekcijas laikā pacientam nedrīkst būt infekcijas klīniskas pazīmes vai simptomi.

Iepriekš esoša imunitāte pret pret AAV9

Itvisma klīniskajos pētījumos pacientu sākotnējam antivielu pret AAV9 titram serumā bija jābūt $\leq 1:50$. Itvisma drošums un efektivitāte pacientiem ar paaugstinātiem anti-AAV9 antivielu titriem cilvēkiem nav novērtēta.

Hepatotoksicitāte

Veicot onasemnogēna abeparoveka intratekālu injekciju, ir radusies hepatotoksicitāte, kas parasti izpaudās kā paaugstināts ALAT un/vai ASAT līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai mazinātu iespējamo aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanos, sistēmiski lietojams kortikosteroīds ir jāievada visiem pacientiem pirms un pēc intratekālas injekcijas. Imūnmediētas hepatotoksicitātes dēļ var būt nepieciešama imūnmodulējošā režīma pielāgošana, tostarp ilgāks laiks, palielināta deva vai ilgāks kortikosteroīdu terapijas pārtraukšanas laiks (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem vai akūtu aknu vīrusu infekciju var būt paaugstināts aknu bojājuma risks. Pacienti ar paaugstinātiem aknu funkcionālo testu rezultātiem onasemnogēna abeparoveka intratekālas injekcijas klīniskajos pētījumos nav pētīti.

Pirms onasemnogēna abeparvoveka intratekālas injicēšanas visiem pacientiem jānovērtē aknu darbība, veicot klīnisku izmeklēšanu un laboratoriskus testus. Aknu darbība jānovēro vismaz 3 mēnešus pēc onasemnogēna abeparvoveka intratekālas injicēšanas un pārējā laikā atbilstoši klīniskām indikācijām. ASAT, ALAT un kopējā bilirubīna līmenis ir jānovērtē reizi nedēļā pirmajā mēnesī pēc onasemnogēna abeparvoveka intratekālas injicēšanas un visa kortikosteroīdu samazināšanas perioda laikā. Ja patients ir klīniski stabils ar nenoīmīgām atradēm kortikosteroīdu samazināšanas perioda beigās, jāturpina kontrolēt aknu darbību ik pēc divām nedēļām vēl vienu mēnesi. Sistēmiski lietoto kortikosteroīdu devas mazināšanu nevajadzētu apsvērt līdz ASAT un ALAT vērtības ir zem $2 \times \text{ANR}$ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības testu rezultātu pasliktināšanos un/vai akūtas slimības pazīmēm vai simptomiem nekavējoties klīniski jānovērtē un rūpīgi jāuzrauga. Ja ir aizdomas par aknu bojājumu, ieteicamas papildu pārbaudes (piemēram, albumīns, protrombīna laiks, PTL un INR). Nepieciešamības gadījumā ieteicama tūlītēja konsultēšanās ar gastroenterologu vai hepatologu.

Trombocitopēnija

Parasti pirmajā nedēļā pēc onasemnogēna abeparvoveka intratekālas injekcijas tika novērota pārejoša trombocītu skaita samazināšanās. Vairumā gadījumu trombocītu skaits bija $>75 \times 10^9/l$ un atjaunojās sākotnējā līmenī divas nedēļas pēc onasemnogēna abeparvoveka intratekālas injekcijas.

Trombocītu skaits jānosaka pirms onasemnogēna abeparvoveka intratekālas injekcijas un vēlāk regulāri vismaz reizi nedēļā pirmajā mēnesī un atbilstoši klīniskām indikācijām, līdz trombocītu skaits atgriežas sākotnējā stāvoklī.

Trombotiska mikroangiopātija

Var rasties trombotiska mikroangiopātija (TMA). TMA ir raksturīga trombocitopēnija, mikroangiopātiska hemolītiska anēmija un akūts nieru bojājums. Vienlaicīga imūnsistēmas aktivizācija (piemēram, infekcijas, vakcinācija) var būt veicinošs faktors.

Ieteicams tūlīt pievērst uzmanību TMA pazīmēm un simptomiem, jo TMA var būt dzīvībai bīstami vai letāli iznākumi.

Trombocitopēnija ir TMA galvenā iezīme, tāpēc trombocītu skaits ir regulāri jāuzrauga pēc onasemnogēna abeparvoveka intratekālas injekcijas, kā arī TMA pazīmes un simptomi, piemēram, hipertensija, viegla asinsizplūdumu rašanās, krampji vai samazināta urīna izvadīšana. Ja šīs pazīmes un simptomi rodas tad, kad pacientam ir trombocitopēnija, nekavējoties jāveic papildu diagnostiski izmeklējumi, lai konstatētu hemolītisko anēmiju un nieru disfunkciju. Ja rodas TMA atbilstošas klīniskās pazīmes, simptomi un/vai laboratoriskās atrades, nekavējoties jākonsultējas ar hematologu un/vai nefrologu, lai ārstētu TMA atbilstoši klīniskām indikācijām. Pacientiem un aprūpētājiem jābūt informētiem par TMA pazīmēm un simptomiem, kā arī jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja rodas šādi simptomi.

Perifēra sensora neiropātija

Injicējot intratekāli onasemnogēna abeparvoveku, ir radusies perifēra sensora neiropātija. Onasemnogēna abeparvoveka intratekāla injicēšana var izraisīt ar jušanu saistītus simptomus (piemēram, notirpumu, kņudināšanas, durstīšanas sajūtu vai sāpes rokās, plaukstās, kājās un/vai pēdās), kuru sākšanās klīniskajos pētījumos novērota aptuveni trīs nedēļas pēc injekcijas. Simptomi, kuri jāārstē ar papildu terapijas līdzekļiem var saglabāties, bet laika gaitā var arī mazināties (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar jušanu saistīti simptomi, kas liecina par perifēru sensoru neiropātiju, var rasties arī dabiskas SMA norises laikā.

Ņemot vērā klīniskās izpausmes konkrētam pacientam, jāapsver pilnīga neiroloģiskā stāvokļa novērtēšana un citas pārbaudes un/vai simptomu ārstēšana. Pacienti un aprūpētājiem ir jābūt informētiem par perifērās sensorās neiropatijas pazīmēm un simptomiem un viņiem jāiesaka nekavējoties informēt ārstu, ja rodas šādi simptomi.

Kancerogenitātes risks vektora integrācijas rezultātā

Onasemnogēna abeparvoveka AAV vektora DNS iespējamās integrācijas saimnieka genomā dēļ pastāv teorētisks kancerogenitātes risks.

Onasemnogēna abeparvoveka intratekāļā injekcija sastāv no neregulējama AAV9 vektora, kura DNS pārsvarā saglabājas epizomālā formā. Ir saņemti ziņojumi par retiem rekombinantas AAV-vektora DNS integrācijas gadījumiem cilvēka DNS AAV gēnu terapijas līdzekļu lietošanas gadījumā. Atsevišķu integrācijas notikumu klīniskā nozīme nav zināma, taču ir atzīts, ka atsevišķi integrācijas notikumi varētu veicināt kancerogenitātes risku.

Līdz šim nav ziņots par ļaundabīgu audzēju gadījumiem, kas saistīti ar onasemnogēna abeparvoveka intratekāļu injekciju. Audzēja gadījumā jāsaņem informācija ar reģistrācijas apliecības īpašnieku, lai saņemtu norādījumus par pacienta paraugu ņemšanu testēšanai.

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Pacienti, kurus ārstē ar onasemnogēna abeparvoveka intratekāļu injekciju, nedrīkst ziedot asinis, orgānus, audus vai šūnas transplantācijai.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 3 ml devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Vakcinācijas

Ja iespējams, pacienta vakcinācijas shēma jāpielāgo, lai tā atbilstu vienlaicīgai kortikosteroīdu ievadīšanai pirms un pēc onasemnogēna abeparvoveka intratekāles injekcijas. Ieteicama sezonāla respiratori sincitiālā vīrusa (RSV) profilakse. Dzīvās vakcīnas, piemēram, masalas, masaliņas un epidēmiskais parotīts (MMR - *measles, mumps and rubella*) un vējbaku vakcīnas, nedrīkst ievadīt pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu steroīdu devu (proti, ≥ 2 nedēļas reizi dienā saņem prednizolonu devā 20 mg vai 2 mg/kg ķermeņa masas vai līdzvērtīgu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par onasemnogēna abeparvoveka lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai onasemnogēna abeparvoveks var nokļūt cilvēka augļa organismā, tādēļ grūtnieces un sievietes, kurām var iestāties grūtniecība, ar Itvisma drīkst ārstēt tikai pēc visaptverošas ieguvuma un riska novērtēšanas.

Barošana ar krūti

Informācija par onasemnogēna abeparvoveka klātbūtni cilvēka pienā, par ietekmi uz zīdaiņiem, kurš tiek barots ar krūti, vai par ietekmi uz piena veidošanos, nav pieejama. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par onasemnogēna abeparvoveka ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Dzīvnieku fertilitātes pētījumos onasemnogēna abeparvoveks neietekmēja peļu tēviņu un mātīšu fertilitāti, ievadot intravenozi devās līdz $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Onasemnogēna abeparvoveka intratekāla injekcija maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuriem rodas reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu), jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītie drošuma dati ir iegūti par 127 pacientiem no pētījumiem COAV101B12301, COAV101B12302 un COAV101A12102 52. nedēļu ilgā novērošanas periodā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pēc Itvisma ievadīšanas bija augšējo elpceļu infekcija (41,7 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (36,2 %), vemšana (28,3 %), galvassāpes (13,4 %) un paaugstināts aknu enzīmu līmenis (9,4 %). Visbiežāk ziņotās nopietnās blakusparādības bija vemšana (2,4 %), paaugstināts aknu enzīmu līmenis (1,6 %), galvassāpes (1,6 %) un pireksija (1,6 %). Ziņotās nevēlamās blakusparādības pētījumos bija līdzīgas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Itvisma nevēlamās blakusparādības, kas identificētas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar intratekālu injekciju ieteicamajā devā, ir norādītas 2. tabulā. Nevēlamās blakusparādības klasificētas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmas klasifikāciju un biežumu. Biežuma kategorijas noteiktas saskaņā ar šādiem pieņēmumiem: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības norādītas smaguma samazinājuma secībā.

2. tabula. Itvisma nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības atbilstoši MedDRA OSK/IT un biežumam	
Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija ^{a)}
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži	Trombocitopēnija ^{b)}
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes ^{c)}
Bieži	Reibonis ^{c)}
Bieži	Perifēra sensora neiropātija ^{d)}
Bieži	Hipoestēzija
Bieži	Parestēzijas
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Vemšana
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis ^{e)}
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Pireksija
^{a)} Augšējo elpceļu infekcija ietver augšējo elpceļu infekciju, vīrusu izraisītu augšējo elpceļu infekciju, rinītu un orofaringeālas sāpes. ^{b)} Trombocitopēnija ietver trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu. ^{c)} Nevēlamās blakusparādības, kuras tiek uzskatītas par saistītām ar lumbālpunkcijas procedūru. ^{d)} Perifēra sensora neiropātija ietver perifēru sensoru neiropātiju un perifēru neiropātiju. ^{e)} Aknu enzīmu līmeņa pieaugums ietver paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, paaugstinātu alanīna aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartāta aminotransferāzes līmeni, hepatītu, hipertransaminazēmiju un aknu darbības traucējumus.	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Perifēra sensora neiropātija

Klīniskajos pētījumos aptuveni trīs nedēļu laikā pēc Itvisma ievadīšanas ir novēroti perifēras sensoras neiropātijas (1,6 %) gadījumi. Pacienti novēroja hipoestēziju un parestēziju. Šajos gadījumos bija nepieciešama ilgstoša simptomu ārstēšana un daži simptomi pētījuma beigās nebija pilnībā izzuduši (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu laboratorisko rādītāju novirzes

Klīniskajos pētījumos visi pacienti saņēma profilaksi ar kortikosteroīdiem. Lielākā daļa pacientu saņēma ieteikto imūnmodulējošo shēmu, un tās ilguma mediāna bija aptuveni 60 dienas (skatīt 4.2. apakšpunktu). ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanos $> 3 \times \text{ANR}$ novēroja 4,7 % pacientu pēc Itvisma ievadīšanas. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās serumā izzuda, veicot ārstēšanu ar prednizolonu, un pacienti atlaba bez klīniskām sekām.

Imūngenitāte

Klīniskajos pētījumos COAV101B12301 un COAV101B12302 pēc vienreizējas Itvisma injekcijas anti-AAV9 antivielu titri serumā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu paaugstinājās visiem pacientiem. AAV9 antivielu titru serumā mediāna 12 mēnešus pēc Itvisma injekcijas abos pētījumos bija > 1:800 000. Pētāmajā populācijā 12 mēnešu novērošanas periodā pēc devas ievadīšanas netika novērota skaidra saistība starp anti-AAV9 antivielu līmeni pēc ievadīšanas un drošuma atradēm vai efektivitātes zudumu.

12 mēnešu periodā pēc Itvisma injekcijas pētījumos COAV101B12301 un COAV101B12302 anti-SMN antivielas tika novērotas attiecīgi 5/75 (6,7 %) un 2/27 (7,4 %) ar Itvisma ārstētajiem pacientiem. Nav iespējams konstatēt viennozīmīgu saistību starp pozitīvu anti-SMN antivielu atbildes reakciju un Itvisma drošumu vai efektivitāti 12 mēnešu novērošanas periodā pēc zāļu lietošanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu dati par Itvisma pārdozēšanu nav pieejami. Itvisma deva ir vienreizēja fiksēta deva un to ievada tikai vienu reizi, tādēļ pārdozēšana ir maz ticama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi līdzekļi muskuļu un skeleta sistēmas slimību ārstēšanai, ATĶ kods: M09AX09

Darbības mehānisms

Onasemnogēna abeparovorks ir gēnu terapija, kas paredzēta izdzīvošanas motoneirona gēna (*SMN1*) funkcionālo kopiju ieviešanai transducētajās šūnās, lai novērstu monogēno spinālās muskuļu atrofijas (SMA) pamata iemeslu. Nodrošinot alternatīvu avotu *SMN* proteīna ekspresijai motoneironos, paredzams, ka tas veicina transducēto motoneironu izdzīvošanu un darbību.

Onasemnogēna abeparovorks ir nereklicējošs, rekombinants AAV vektors, kas izmanto AAV9 kapsīdu, lai nodrošinātu stabilu, pilnībā funkcionējošu cilvēka *SMN* transgēnu. *SMN1* gēns, kas atrodas onasemnogēna abeparovokā, ir veidots, lai tas atrastos kā episomāla DNS transducēto šūnu kodolā un tiktu stabili ekspresēts postmitotiskajās šūnās. Transgēns tiek ievadīts mērķa šūnās kā komplementāra dubultspirāles molekula. Transgēna ekspresiju nodrošina nepārtraukts promoters (citomegalovīrusa pastiprināts vistas β-aktīna hibrīds), kas izraisa nepārtrauktu un ilgstošu *SMN* proteīna ekspresiju. Darbības mehānismu galvenokārt pamato neklīniskie pētījumi.

COAV101B12301 (STEER) III fāzes pētījums pacientiem ar SMA

Šis ir 52 nedēļu, randomizēts, dubultmaskēts, ar imitāciju kontrolēts daudzcentru pētījums.

Efektivitāte tika vērtēta 126 pacientiem ar SMA vecumā no 2 līdz < 18 gadiem, kuri iepriekš nebija ārstēti un spēja sēdēt, bet nekad nebija spējīgi patstāvīgi staigāt. Pacienti tika randomizēti attiecībā 3:2 un saņēma Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) lumbālas intratekālas injekcijas veidā (n=75) vai procedūras imitāciju (n=51). Randomizācija tika stratificēta atbilstoši vecumam un pirmsterapijas paplašinātās Hamersmita funkcionāli motorās skalas (*Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*; HFMSE) punktu skaitam atlases laikā. Pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija paaugstināts (atsauce uz > 1:50) antivielu pret AAV9 titrs serumā, tika izslēgti no pētījuma.

Primārais mērķa kritērijs bija HFMSE kopējā punktu skaita izmaiņas no pētījuma sākuma līdz novērošanas perioda beigām, ko definēja kā 48. un 52. nedēļas novērtējumu vidējo rādītāju, kopējā pētījuma populācijā (vecuma grupā no 2 līdz < 18 gadiem), Itvisma lietošanu salīdzinot ar imitāciju. Sekundārais mērķa kritērijs bija tādu pacientu īpatsvars, kuriem HFMSE kopējais punktu skaits no pētījuma sākuma līdz novērošanas perioda beigām bija uzlabojies vismaz par 3 punktiem. Ar HFMSE tiek vērtēta motorā funkcija pacientiem ar SMA, kuriem ir ierobežota pārvietošanās spēja. Skala ietver 33 diferencētus jautājumus, ar kuriem tiek vērtētas kustības diapazonā no sēdēšanas līdz kāpņu izmantošanai. Atbilde uz katru jautājumu tiek vērtēta ar 0-2 punktiem, un maksimālais kopējais punktu skaits ir 66. Lielāks punktu skaits liecina par labāku motoro funkciju. Cits sekundārais mērķa kritērijs bija izmaiņas pārskatītajā augšējo ekstremitāšu modulī (*Revised Upper Limb Module*; RULM) no pētījuma sākuma līdz novērošanas perioda beigām. RULM ir SMA specifisks vērtējums, ko izmanto, lai novērtētu augšējo ekstremitāšu (proksimālās un distālās daļas) motoro funkciju. RULM ietver 19 diferencētus jautājumus (18 jautājumu vērtējums ir no 0 līdz 2 punktiem, 1 jautājuma vērtējums ir no 0 līdz 1 punktam), un maksimālais sasniedzamais punktu skaits ir 37, lielāks punktu skaits liecina par labāku motoro funkciju.

Vecuma mediāna atlases laikā bija 4,54 gadi (diapazons: no 2,0 līdz 16,5 gadiem), un ziņotā vecuma mediāna SMA klīnisko pazīmju un simptomu rašanās laikā bija 11 mēneši (diapazons: no 6 līdz 33 mēnešiem). Pacientu augstākais jebkad sasniegtais motoriskais rezultāts ietvēra sēdēšanu, stāvēšanu ar atbalstu vai bez tā, vai staigāšanu ar atbalstu. Pētījuma sākumā vidējais HFMSE punktu skaits bija 17,97 un 18,17 attiecīgi ar Itvisma ārstēto pacientu grupā un imitācijas kontroles grupā. Vidējais RULM punktu skaits pētījuma sākumā bija 16,52 ar Itvisma ārstēto pacientu grupā un 17,42 imitācijas kontroles grupā. Sākotnējie demogrāfiskie raksturlielumi Itvisma un imitācijas grupās bija līdzsvaroti.

Primārā mērķa kritērija analīze liecināja par statistiski nozīmīgu un klīniski būtisku HFMSE punktu skaita uzlabošanos no pētījuma sākuma līdz novērošanas perioda beigām ar Itvisma ārstēto pacientu grupā salīdzinājumā ar imitācijas kontroles grupu (3. tabula un 1. attēls).

3. tabula. Pētījuma COAV101B12301 primārais mērķa kritērijs

Mērķa kritērijs	Ar Itvisma ārstētie pacienti (N=75)	Kontroles grupas pacienti, kuriem veikta procedūras imitācija (N=51)
Vidējais HFMSE kopējais punktu skaits pētījuma sākumā (SK)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Vidējais HFMSE kopējais punktu skaits novērošanas perioda beigās ¹ (SK)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Kopējā HFMSE punktu skaita izmaiņas no pētījuma sākuma ² novērošanas perioda beigās kopējā pētījuma populācijā (vecuma grupā no 2 līdz < 18 gadiem) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Atšķirība no imitācijas Aplēse (95 % TI)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SK = standarta kļūda

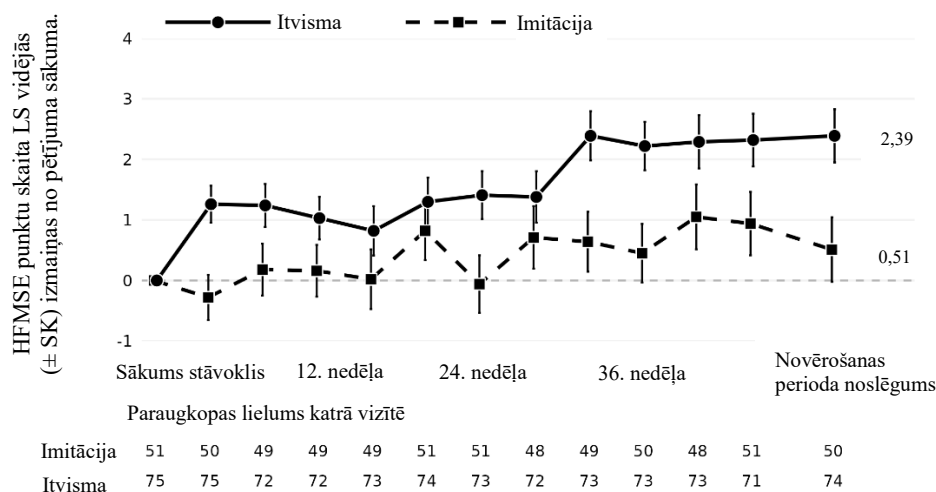
¹ Novērošanas perioda beigas tika definētas kā 48. nedēļas un 52. nedēļas novērtējuma vidējais rādītājs.

² Novērtēts, izmantojot pilnas analīzes kopas (*Full Analysis Set*; FAS) populāciju, kas ietvēra visus dalībniekus, kuriem tika lietots Itvisma vai kuriem tika veikta procedūras imitācija.

³ Mazāko kvadrātu (*least squares*; LS) vidējā vērtība (vidējās vērtības standarta kļūda (*standard error of the mean*; SEM)).

⁴ Jauktā atkārtota mērījuma modeļa (*Mixed Model Repeated Measure*; MMRM) analīze ar fiksētiem efektiem ietvēra ārstēšanu, plānoto vizīti, ārstēšanas un vizītes mijiedarbību, stratas un HFMSE kopējo punktu skaitu pētījuma sākumā kā kovariātu.

1. attēls. HFMSE izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem pētījumā COAV101B12301



Piezīme. D: Paraugkopas lielums katrā vizītē ± SK; starpposma laika punkti ir tikai aprakstoši un nav kontrolēti attiecībā uz daudzējādību.

RULM izmaiņas no pētījuma sākuma līdz novērošanas perioda beigām tika vērtētas ar Itvisma ārstēto pacientu un imitācijas kontroles grupās. RULM kopējā punktu skaita mazāko kvadrātu (LS) vidējais pieaugums no pētījuma sākuma līdz novērošanas perioda beigām bija 2,44 punkti ar Itvisma ārstēto pacientu grupā un 0,92 punkti imitācijas kontroles grupā. Ārstēšanas atšķirība 1,52 punkti par labu ar Itvisma ārstēto pacientu grupai neatbilda statistiskajai nozīmībai (95 % TI: 0,34; 2,71) pie alfa līmeņa 0,0025 saskaņā ar iepriekš plānoto daudzskārtējas testēšanas stratēģiju.

Tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem kopējais HFMSE punktu skaits no pētījuma sākuma līdz novērošanas perioda beigām bija uzlabojies par vismaz 3 punktiem, ar Itvisma ārstēto pacientu grupā bija lielāks (39,2 %) nekā imitācijas kontroles grupā (26,0 %), lai gan atšķirība nebija statistiski nozīmīga (izredžu attiecība (*odds ratio*; OR): 2,03; 95 % TI: 0,9; 4,57).

67 no 75 pacientiem, kuri pētījumā COAV101B12301 saņēma Itvisma, turpināja novērot vēl 3 mēnešus pēc novērošanas perioda beigām. Kopējā novērošanas periodā, kas ilga līdz 15 mēnešiem pēc Itvisma ievadīšanas, vidējie HFMSE rādītāji turpināja pieaugt, apliecinot motorās funkcijas uzlabošanos un tās noturību.

COAV101B12302 (STRENGTH) III fāzes pētījums iepriekš ar citiem SMA modificējošiem terapijas līdzekļiem ārstētiem SMA slimniekiem

Šis ir III fāzes, atklāts, vienas grupas daudzcentru pētījums par Itvisma intratekālu ievadīšanu ($1,2 \times 10^{14}$ vg) 27 pacientiem ar SMA vecumā no 2 līdz < 18 gadiem (vecuma mediāna atlases laikā: 7,0 gadi; diapazons: no 2,3 līdz 17,6 gadiem), kuri pārtrauca iepriekšējo SMA ārstēšanu (nuzinersēns n=21, risdiplāms n=4, nuzinersēns un risdiplāms [ne vienlaicīgi] n=2). Pirms ārstēšanas ar Itvisma pacienti iepriekš bija saņēmuši nuzinersēnu vidēji 4,3 gadus (diapazons: no 1,86 līdz 6,18 gadiem) un risdiplāmu vidēji 3,0 gadus (diapazons: no 0,39 līdz 6,28 gadiem). Visi pacienti spēja sēdēt, bet nekad nespēja patstāvīgi staigāt. Pacientu motorā funkcija pētījuma sākumā ietvēra sēdēšanu, stāvēšanu ar atbalstu vai bez tā un/vai staigāšanu ar atbalstu. Pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija paaugstināts (atsauce uz > 1:50) antivielu pret AAV9 titrs, tika izslēgti no pētījuma.

52. nedēļā pacientiem tika konstatēta motorās funkcijas vispārēja stabilizēšanās, vērtējot pēc HFMSE (n=21), ar vidējām (SN) izmaiņām no pētījuma sākuma par 0,17 (2,88) punktiem, un pēc RULM (n=21), ar vidējām (SN) izmaiņām no pētījuma sākuma par 0,29 (2,85). Pēc korekcijas atbilstoši vecuma stratai koriģētās vidējās (LS vidējā vērtība) HFMSE un RULM kopējā punktu skaita izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai bija attiecīgi 1,05 un 0,59. Lielākajai daļai pacientu 52. nedēļā tika konstatēta sākotnējo motorisko rezultātu saglabāšanās vai labāki motoriskie rezultāti.

COAV101A12102 (STRONG) I/II fāzes pētījums pacientiem ar SMA

Šis ir I/II fāzes atklāts pētījums, kurā Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) vienreizējas intratekālas injekcijas veidā ievadīja 25 pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz < 5 gadiem zāļu lietošanas laikā. Visi pacienti pētījuma sākumā bija iepriekš neārstēti un spēja sēdēt, bet nekad nespēja stāvēt vai patstāvīgi staigāt. Pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija paaugstināts (atsauce uz > 1:50) anti-AAV9 antivielu titrs, tika izslēgti no pētījuma. Pacienti tika stratificēti divās grupās atbilstoši vecumam zāļu lietošanas laikā (vecumā no 6 mēnešiem līdz < 2 gadiem (N=13); vecumā no 2 līdz < 5 gadiem (N=12)). Vecuma mediāna zāļu lietošanas laikā bija 17,7 mēneši (diapazons: no 7 līdz 23 mēnešiem) vecuma grupā no 6 mēnešiem līdz < 2 gadiem, un 33,7 mēneši (diapazons: no 26 līdz 55 mēnešiem) vecuma grupā no 2 līdz < 5 gadiem. Vecuma mediāna SMA klīnisko pazīmju un simptomu sākšanās laikā bija 8,0 mēneši un 8,5 mēneši attiecīgi grupā no 6 mēnešiem līdz < 2 gadiem un no 2 līdz < 5 gadiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs pacientiem vecumā no 2 līdz < 5 gadiem bija HFMSE izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12 mēnešiem pēc Itvisma injekcijas. Vidējais HFMSE rādītājs (SN) sākotnēji bija 14,8 (9,98), bet 12. mēnesī — 21,3 (11,94). Primārā analīze šajā vecuma grupā liecināja, ka HFMSE LS vidējās izmaiņas (95% TI) no pētījuma sākuma līdz 12. mēnesim bija 6,0 (3,7; 8,3) punkti.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz < 2 gadiem bija spēja patstāvīgi nostāvēt vismaz 3 sekundes (Beilija zīdaiņu un mazbērnu attīstības skalas (*Bayley-III*) – lielās motorikas novērtēšanas apakštesta jautājums nr. 40) jebkurā vizītē pēc pētījuma sākuma līdz 12 mēnešiem pēc Itvisma injekcijas. Primārais mērķa kritērijs netika sasniegts; šis rezultāts 12. mēnesī tika konstatēts 1 no 13 pacientiem.

Pētnieciskās analīzes pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz < 2 gadiem liecina par lielās un sīkās motorikas uzlabošanas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, vērtējot pēc *Bayley-III* lielās un sīkās motorikas apakštestu rezultātiem. Visiem 13 pacientiem tika konstatēta lielās un/vai sīkās motorikas apakštestu kopējā punktu skaita uzlabošanās no pētījuma sākuma līdz 12. mēnesim, vidējās izmaiņas (SN) no pētījuma sākuma bija attiecīgi 6,7 (6,46) un 12,7 (3,71). Turklāt tādu pacientu apakšgrupā, kuri pētījuma laikā sasniedza 2 gadu vecumu un kuriem bija pieejami HFMSE dati par vismaz septiņiem mēnešiem pēc pētījuma sākuma (n=6), visiem pacientiem tika konstatēta HFMSE punktu skaita palielināšanās diapazonā no 1 līdz 14 punktiem (vidējās $\pm$ SN izmaiņas: $6,7 \pm 4,72$) no sākotnējā HFMSE novērtējuma līdz 7. mēneša beigām. Efektivitāte nav noteikta vecuma grupā no 6 mēnešiem līdz < 2 gadiem.

12 no 25 pacientiem no pētījuma COAV101A12102 tika iekļauti ilgtermiņa pētījumā uz laiku līdz 7,2 gadiem. Līdz 2025. gada 30. jūnijam lielākā daļa pacientu saglabāja savu motoro funkciju vai to vēl vairāk uzlaboja. Deviņi no 12 pacientiem kādā ilgtermiņa pētījuma posmā vienlaikus saņēma ārstēšanu ar nuzinersēnu vai risdiplāmu. Šādas vienlaicīgas ārstēšanas ar nuzinersēnu vai risdiplāmu iemesls nav zināms, tādēļ secinājumus par ārstēšanas efektu šiem pacientiem izdarīt nevar.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tika veikti onasemnogēna abeparoveka vektoru izdalīšanās pētījumi, kuros novērtēts no organisma izdalītais vektoru DNS daudzums ar siekalām, urīnu, izkārnījumiem un izdalījumiem no deguna, pēc intratekālas ievadīšanas.

Vektora DNS bija nosakāms paņemtajos paraugos pēc onasemnogēna abeparoveka intratekālas injekcijas. Onasemnogēna abeparoveka izdalīšanās (ekskrēcija) galvenokārt bija ar fēcēm. Lielākā daļa vektora DNS (>90 %) tiek izvadīta 2 nedēļu laikā pēc devas ievadīšanas. Tika aprēķināts, ka maksimālā izdalīšanās ar izkārnījumiem ir 0,005-0,03 % no kopējās devas. Maksimālā izdalīšanās koncentrācija izkārnījumos pēc $1,2 \times 10^{14}$ vg intratekālas ievadīšanas pētījumā COAV101B12301 bija ~70 reizes zemāka nekā pēc $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg intravenozas ievadīšanas (pētījumi AVXS-101-CL-302 un AVXS-101-CL-303).

Pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz < 2 gadiem cerebrospinalā šķidruma (CSŠ) tilpums palielinās no 1,0 līdz 1,6 reizēm. Pamatojoties uz to, onasemnogēna abeparoveka iedarbība CSŠ pediatriem pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz < 2 gadiem var būt līdz pat 1,6 reizēm lielāka nekā pacientiem vecumā ≥ 2 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Bioizkliede

Pēc intratekālas ievadīšanas primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, vektors tika plaši izplatīts ar sekojošu transgēna mRNS ekspresiju. Augstākā vektora DNS koncentrācija tika konstatēta aknās, spinālajos ganglijos (*dorsal root ganglia*; DRG) un muguras smadzenēs, bet zemākā koncentrācija bija gonādās. Visaugstākā transgēna mRNS koncentrācija tika sasniegta sirdī, aknās un muskuļos.

Pelēm, kas lietoja onasemnogēna abeparoveku, ievadot to intravenozi vai intracerebroventrikulāri PND1 (1. postnatālajā dienā), vīrusa vektors 3., 8. vai 24. nedēļā pēc ievadīšanas tēviņu un mātišu dzimumšūnās netika konstatēts. Jauniem primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti un ir ārstēti ar scAAV9 vīrusa vektoru, kas tiek izmantots onasemnogēna abeparoveka sastāvā, bet šajā pētījumā satur zaļu fluorescējošu proteīnu (GFP) vai mCherry kā transgēnu, tika pierādīts, ka tas pēc ievadīšanas intratekāli, *cisterna magna* un intravenozi transducē olšūnas 13-17 mēnešus vecām mātītēm ar aktīvu menstruālo ciklu, bet ne sēklas kanāliņus vai dzimumšūnas dzimumbriedumu sasniegušiem tēviņiem.

Pierādīts, ka primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, augsts serumā jau esošo anti-AAV9 antivielu titrs (kas atbilst cilvēka titra vērtībām līdz aptuveni 1:25 000) neietekmēja scAAV9 vektora (izmantots onasemnogēna abeparoveka sastāvā) DNS izkliedi muguras smadzenēs pēc intratekālas ievadīšanas.

Vispārējā toksicitāte

12 mēnešu toksicitātes pētījumā, kas veikts ar jauniem primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, intratekāli ievadot vienu onasemnogēna abeparoveka devu $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ vai $6,0 \times 10^{13}$ vg/dzīvniekam, 6 nedēļas pēc devas ievadīšanas attīstījās akūts, minimāls vai mērens mononukleāro šūnu iekaisums un neironu deģenerācija spinālos ganglijos (DRG) un trigeminālos ganglijos (TG), kā arī aksonu deģenerācija un/vai glioze muguras smadzenēs. Pēc 12 mēnešiem šīs neprogresējošās atrades daļēji vai pilnībā izzuda. Šiem atklājumiem primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, nebija korelatīvu klīnisku novērojumu, tāpēc klīniskā nozīme cilvēkiem nav zināma. Jauniem primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, konstatētās ar aknām saistītās atrades, tai skaitā paaugstināts transamināžu līmenis un hepatocītu viensūnas nekroze, 12 mēnešu laikā bija pilnīgi atgriezeniskas. NOAEL (līmeni bez novērotas nelabvēlīgas ietekmes) nevarēja noteikt, jo jau pie mazākās devas CNS/DRG/TG tika novērots iekaisums un deģenerācija.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Genotoksicitātes un kancerogenitātes pētījumi ar onasemnogēna abeparoveku nav veikti.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Pelēm veiktajos fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības (FEED - *fertility and early embryonic development*) pētījumos, ievadot onasemnogēna abeparoveku intravenozi $1,1 \times 10^{13}$ vai $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg devā, netika novērota nelabvēlīga ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti.

Embriofetālās attīstības (EFD - *embryofoetal development*) pētījumā ar pelēm grūsnie dzīvnieki 6. gestācijas dienā intravenozi saņēma $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg vai $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogēna abeparoveka devu. Netika iegūti pierādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriofetālo toksicitāti, teratogenitāti vai samazinātu dzīvotspēju. 18. gestācijas dienā onasemnogēna abeparoveka DNS nevienos augļa audos netika konstatēta, lai gan vektora DNS tika konstatēta placentā, olnīcās un dzemdē.

NOAEL EFD pētījumam un FEED pētījumiem ir $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, kas atbilst vismaz 7 reizes lielākai devai par ieteikto klīnisko intratekāli ievadāmo devu atbilstoši ķermeņa masai.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Trometamīns
Magnija hlorīds
Nātrija hlorīds
Poloksamērs 188
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Jāizvairās no zāļu saskares ar medicīnas ierīcēm, kas izgatavotas no polivinilhlorīda (PVH), bisfenola-A (BPA), bis(2-etilheksil)ftalāta (DEHP) vai lateksa.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pēc atkausēšanas

Pēc atkausēšanas zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Var uzglabāt ledusskapī 2 °C līdz 8 °C temperatūrā oriģinālā kastītē 14 dienas. Pirms zāļu uzglabāšanas ledusskapī saņemšanas datums ir jāatzīmē uz oriģinālā iepakojuma.

Kad deva ir ievilkta šļircē, to var uzglabāt 2 °C – 8 °C temperatūrā līdz 24 stundām, ieskaitot 5 stundas, kas ir maksimālais laiks, kādu zāles drīkst atrasties ārpus ledusskapja 24 stundu periodā. Ja vektoru saturošā šļirce šajā laika periodā netiek izlietota, tā ir jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt sasaldētu (≤ -60 °C).

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C) uzreiz pēc saņemšanas.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šo zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Itvisma tiek piegādāts vienas devas caurspīdīgā flakonā (5 ml, cikliskais olefīna polimērs) ar aizbāzni (20 mm, hlorbutila gumija) un izolāciju (alumīnijs, noņemams), ar krāsainu vāciņu (plastmasa). Katra flakona pildījuma tilpums ir 3 ml.

Katrā kastītē ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Atkausēšana

- Atkausējiet Itvisma ledusskapī (2 °C – 8 °C) temperatūrā aptuveni 4 stundas vai istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C) aptuveni 1 stundu.
- Pirms intratekālas injicēšanas Itvisma ir jāsasilda līdz istabas temperatūrai.
- Itvisma ir dzidrs līdz nedaudz necaurspīdīgs, bezkrāsains līdz blāvi balts šķīdums. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas daļiņas, saduļķojumu vai krāsas izmaiņas, kad sasaldētās zāles ir atkausētas un pirms ievadīšanas.
- Nekratīt.
- Pēc atkausēšanas zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt.
- Pēc atkausēšanas Itvisma jāievada cik drīz vien iespējams. Pēc tam, kad šļircē tiek ievilkts devas tilpums, to drīkst turēt ledusskapī (2 °C – 8 °C) līdz 24 stundām, ieskaitot 5 stundas, kas ir maksimālais laiks, kādu zāles drīkst atrasties ārpus ledusskapja 24 stundu periodā. Izmetiet vektoru saturošo šļirci, ja šajā laika periodā tā netiek izlietota.

Piesardzības pasākumi, kas jāveic pirms rīkošanās ar zālēm vai zāļu ievadīšanas

- Ar Itvisma jārīkojas aseptiski sterilos apstākļos.
- Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus (ĢMO).
- Rīkojoties vai ievadot Itvisma, jāvalkā individuālie aizsardzības līdzekļi (tai skaitā cimdi, aizsargbrilles, laboratorijas halāts un piedurknes).
- Pirms lietošanas flakons ir jāatkausē. Nelietojiet neatkausētu Itvisma.
- Tieši pirms zāļu ievadīšanas ievelciet flakona saturu šļircē, izvadiet no šļirces gaisu, pārliedziet, ka devas tilpums šļircē ir 3 ml, uzlieciet šļircei uzgali un nogādājiet šļirci vietā, kur pacientam tiks veikta injekcija.
- Komplektējot injekcijai nepieciešamos materiālus, jānodrošina, lai komponentu virsma, kas saskaras ar Itvisma šķīdumu, būtu veidota no 4. tabulā minētajiem saderīgajiem materiāliem. Ierīces komponentēm ir jābūt piemērotām intratekālai vai neiroaksiālai lietošanai.

4. tabula. Ar Itvisma saderīgie komponentu materiāli

Komponente	Konstrukcijas materiāls
18 - 19 G adata atvilkšanai, ne garāka par 40 mm	Nerūsējošais tērauds
5 - 10 ml šļirce ^a	Polipropilēns
Šļirces uzgalis ^a	Polipropilēns, polietilēns vai metakrilāta-akrilnitrila-butadiēna-stirēns
22 - 27 G spinālā adata, ne garāka par 156 mm	Nerūsējošais tērauds
^a Nedrīkst būt ražots, izmantojot polivinilhlorīdu (PVC), bisfenolu-A (BPA), bis(2-etilheksil) ftalātu (DEHP) vai lateksu.	

Piesardzības pasākumi attiecībā uz šo zāļu likvidēšanu vai nejaušu iedarbību

- Viss nejauši izšķīstītais Itvisma šķīdums jānoslauc ar absorbējošām marles salvetēm un apšļakstītā zona jādezinficē ar balinātāja šķīdumu un pēc tam jānoslauc ar spirta salvetēm. Visi tīrīšanas materiāli jāiepako dubultā iepakojumā un jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem.
- Visi materiāli, kas varētu būt nonākuši saskarē ar Itvisma (piemēram, flakons, visi materiāli, ko izmanto injekcijām, ieskaitot sterilās plāksnītes un adatas) jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem.
- Jāizvairās no nejaušas Itvisma iedarbības. Ja notikusi nejauša iedarbība uz ādu, skarto zonu vismaz 15 minūtes rūpīgi jātīra ar ziepēm un ūdeni. Ja notikusi nejauša iedarbība uz acīm, skarto zonu vismaz 15 minūtes rūpīgi jāskalo ar ūdeni.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2038/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Itvisma lietošanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi (VKI) par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas kārtību un citus programmas aspektus.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī (DV), kurā Itvisma tiek tirgota, veselības aprūpes speciālistiem (VAS), kuri varētu izrakstīt, izsniegt un ievadīt Itvisma, tiktu nodrošināta šāda veselības aprūpes speciālista informācijas pakotne:

- Zāļu apraksts
- Veselības aprūpes speciālista ceļvedis

Veselības aprūpes speciālista ceļvedī ir šādi galvenie ziņojumi:

- Pirms ārstēšanas uzsākšanas:
 - Jāizvērtē pacienta vakcinācijas grafiks.
 - Informēt aprūpētāju(-us) par galvenajiem riskiem, kas saistīti ar Itvisma, un to pazīmēm un simptomiem, tai skaitā hepatotoksicitāti, trombocitopēniju, perifēro sensoro neiropātiju un TMA; par nepieciešamību regulāri ņemt asins paraugus; par kortikosteroīdu nozīmi.
 - Informēt aprūpētāju(-us) par nepieciešamību pēc pastiprinātas modrības infekcijas profilaksei, uzraudzībai un ārstēšanai pirms un pēc Itvisma ievadīšanas.
 - Pacienti jāpārbauda, lai noteiktu AAV9 antivielu klātbūtni.
- Ārstēšanas laikā:
 - Jāpārbauda, vai pacienta vispārējais veselības stāvoklis ir piemērots Itvisma ievadīšanai (piemēram, ir izzudušas infekcijas) vai arī ir pamatota atlikšana.
 - Jāpārbauda, vai pirms Itvisma ievadīšanas ir uzsākta ārstēšana ar kortikosteroīdiem.
- Pēc ārstēšanas:
 - Ārstēšana ar kortikosteroīdiem jāturpina vismaz 2 mēnešus un to nedrīkst samazināt līdz ASAT/ALAT vērtības ir zem $2 \times \text{ANR}$ un visi pārējie novērtējumi (piemēram, kopējais bilirubīns) atgriežas normālā diapazonā.
 - Vismaz 3 mēnešus jāveic rūpīga un regulāra individuāla pacienta kursa uzraudzība (klīniskā un laboratoriskā).
 - Tūlītēja pacientu novērtēšana, kuriem pasliktinās aknu funkcionālie testi un/vai ir akūtas slimības pazīmes vai simptomi.
 - Ja pacienti atbilstoši nereaģē uz kortikosteroīdiem vai ja ir aizdomas par aknu bojājumu, VAS jākonsultējas ar gastroenterologu vai hepatologu.
 - Ja ir aizdomas par TMA, jākonsultējas ar hematologu un/vai nefrologu.
- Pacienti un aprūpētāji jāinformē par perifērās sensorās neiropātijas pazīmēm un simptomiem, un viņiem jāiesaka nekavējoties informēt savu ārstu, ja rodas šādi simptomi. Ja ir aizdomas par perifēro sensoro neiropātiju, pamatojoties uz pacienta klīnisko ainu, jāapsver pilnīga neiroloģiska novērtēšana un citas pārbaudes un/vai simptomu ārstēšana.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī (DV), kurā Itvisma tiek tirgota, visiem pacientu aprūpētājiem, kuru pacientiem tiek plānota ārstēšana ar Itvisma vai kuri ir saņēmuši Itvisma, tiktu nodrošināta šāda pacienta informācijas pakotne:

- Lietošanas instrukcija
- Pacienta/pacienta aprūpētāja informatīvais ceļvedis

Pacienta/aprūpētāja informatīvajā ceļvedī ir šādi galvenie ziņojumi:

- Kas ir SMA.
- Kas ir Itvisma un kā tā darbojas.
- Itvisma risku izpratne.
- Ārstēšana ar Itvisma: svarīga informācija pirms, ārstēšanas dienā un pēc ārstēšanas, tai skaitā par to, kad meklēt medicīnisko palīdzību.
- Pirms Itvisma terapijas ieteicams, ka pacientiem ir atbilstošs vispārējais veselības stāvoklis (piemēram, hidratācija un uzturs, infekcijas neesamība), pretējā gadījumā ārstēšana var būt jāatliek.
- Itvisma var palielināt patoloģiskas asins recēšanas risku mazajos asinsvados (trombotiskā mikroangiopātija). Trombotiskā mikroangiopātija ir nopietna un var izraisīt nāvi. Nekavējoties pastāstiet savam vai sava bērna ārstam, ja novērojat tādas pazīmes un simptomus kā zilumi, krampji vai urīna izdalīšanās samazināšanās. Jums vai Jūsu bērnam vismaz reizi nedēļā pirmo mēnesi pēc ārstēšanas tiks veikta regulāra asins analīze, lai pārbaudītu trombocītu (šūnu, kas atbild par asins recēšanu) samazināšanos. Atkarībā no vērtībām un citām pazīmēm un simptomiem var būt nepieciešami turpmāki novērtējumi.
- Itvisma var samazināt trombocītu skaitu asinīs (trombocitopēnija). Gadījumi parasti radās pirmajā nedēļā pēc Itvisma ievadīšanas pacientam. Iespējamās zema trombocītu skaita pazīmes, kurām Jums jāpievērš uzmanība pēc Itvisma ievadīšanas Jums vai Jūsu bērnam, ir neparasta zilumu rašanās vai asiņošana. Konsultējieties ar savu vai sava bērna ārstu, ja redzat tādas pazīmes kā zilumi vai asiņošana ilgāk nekā parasti, ja Jūs vai Jūsu bērns ir ievainots.
- Itvisma var izraisīt aknu ražoto enzīmu (organismā atrodamo proteīnu) palielināšanos. Dažos gadījumos Itvisma var ietekmēt aknu darbību un izraisīt aknu bojājumus. Iespējamās pazīmes, kurām jāpievērš uzmanība pēc tam, kad Jums vai bērnam ir ievadītas šīs zāles, ir vemšana, dzelte (ādas vai acu baltumu dzelte) vai samazināta modrība. Nekavējoties pastāstiet savam vai bērna ārstam, ja pamanāt, ka rodas jebkādi simptomi, kas liecina par aknu bojājumu. Pirms Itvisma terapijas uzsākšanas Jums vai Jūsu bērnam tiks veikta asins analīze, lai pārbaudītu, cik labi darbojas aknas. Jums vai bērnam tiks veiktas arī regulāras asins analīzes vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas, lai uzraudzītu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Atkarībā no rādītāju vērtībām un citām pazīmēm un simptomiem var būt nepieciešami turpmāki novērtējumi.
- Jums vai Jūsu bērnam tiks ievadītas kortikosteroīdu zāles, piemēram, prednizolons, pirms ārstēšanas ar Itvisma un apmēram 2 mēnešus vai ilgāk pēc Itvisma terapijas. Kortikosteroīdu zāles palīdzēs pārvaldīt Itvisma iedarbību, piemēram, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, kas Jums vai Jūsu bērnam varētu attīstīties pēc ārstēšanas ar Itvisma.
- Pastāstiet savam vai sava bērna ārstam, ja pirms vai pēc ārstēšanas ar Itvisma rodas vemšana, lai pārliecinātos, ka Jūs neizlaižat vai bērns neizlaiž kortikosteroīdu devu.
- Pirms un pēc ārstēšanas ar Itvisma ir svarīgi novērst infekcijas, izvairoties no situācijām, kas var palielināt pacienta inficēšanās risku. Aprūpētājiem un ciešā kontaktā ar pacientu esošiem cilvēkiem jāievēro infekciju profilakses prakse (piemēram, roku higiēna, klepošanas/šķaudīšanas etiķete, iespējamo kontaktu ierobežošana). Nekavējoties informējiet ārstu, ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, elpceļu infekcija (klepus, sēkšana, šķaudīšana, iesnas, iekaisis kakls vai drudzis) pirms ievadīšanas, jo ievadīšanu var atlikt, līdz infekcija ir izzudusi vai pēc ārstēšanas ar Itvisma. Tas var izraisīt medicīniskas komplikācijas, kuru gadījumā var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.
- Nekavējoties pastāstiet savam vai sava bērna ārstam, ja pēc Itvisma ievadīšanas Jums vai Jūsu bērnam rodas nejutīgums, tirpšana, durstīšanas sajūta vai sāpes rokās, plaukstās, kājās un/vai pēdās. Tās var būt perifērās sensorās neiropatijas pazīmes.
- Noderīga papildu informācija (atbalstošā aprūpe, vietējās asociācijas).
- Ārsta/personas, kas izraksta zāles, kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektora genomu šķīdums injekcijām
onasemnogenum abeparvovecum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur onasemnogēna abeparvoveku ar nominālo koncentrāciju 4×10^{13} vektora genomu.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī trometamīnu, magnija hlorīdu, nātrija hlorīdu, poloksamēru 188, sāļsskābi un ūdeni injekcijām. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons (3 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intratekālai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Jāizlieto 14 dienu laikā pēc saņemšanas
Saņemšanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt sasaldētu $\leq -60^{\circ}\text{C}$.
Uzglabāt ledusskapī uzreiz pēc saņemšanas.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.
Neizlietotās zāles vai atkritumu materiāli jāizmet saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskajiem atkritumiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2038/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektora genomu šķīdums injekcijai
onasemnogenum abeparvovecum
Intratekālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektora genomu šķīdums injekcijām *onasemnogenum abeparvovecum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam Jums vai Jūsu bērnam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Ja esat bērns, kurš saņems Itvisma, aprūpētājs, ņemiet vērā, ka lietošanas instrukcijā vārds “Jūs” attiecas uz bērnu, ja vien nav norādīts citādi.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Itvisma un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Itvisma lietošanas
3. Kā lietot Itvisma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Itvisma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Itvisma un kādam nolūkam to lieto

Itvisma ir zāļu veids, ko sauc par gēnu terapiju un satur aktīvo vielu onasemnogēna abeparvoveku. Gēnu terapijas zāles darbojas, ievadot organismā gēnu, lai labotu ģenētisku defektu. Gēns tiek piegādāts šūnās, kur tas nepieciešams, izmantojot modificētu vīrusu, kas neizraisa slimību cilvēkiem.

Itvisma lieto, lai ārstētu 5q spinālo muskuļu atrofiju (SMA), retu, smagu iedzimtu slimību. To lieto pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma ar iedzimtām mutācijām (izmaiņām), kas ietekmē gēnu, ko sauc par *SMN1*.

SMA rodas, ja trūkst gēns, kas parasti ražo svarīgu proteīnu, ko sauc par izdzīvošanas motoro neironu (*SMN*) proteīnu, vai ir patoloģiska tā versija. *SMN* proteīna trūkums izraisa nervu, kas kontrolē muskuļus (motoro neironu), atmiršanu. Tas izraisa muskuļu vājumu un iznīcināšanu un noved līdz pilnīgam kustību zudumam.

Itvisma aktīvā viela onasemnogēna abeparvoveks darbojas, nodrošinot pilnībā funkcionējošu *SMN* gēna kopiju, kas palīdz organismam ražot pietiekami daudz *SMN* proteīna motoro neironu izdzīvošanai un uzturēšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Itvisma lietošanas

NELIETOJIET Itvisma šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret onasemnogēna abeparvoveku vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārsts veiks testu, lai pirms ārstēšanas noteiktu antivielas un varētu izlemt, vai šīs zāles ir Jums piemērotas.

Aknu darbības traucējumi

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir bijušas jebkādas problēmas ar aknām. Šīs zāles var izraisīt aknu ražoto enzīmu (olbaltumvielas) līmeņa palielināšanos, kas var būt aknu darbības traucējumu vai aknu bojājumu pazīme. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkādas simptomus, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, tai sakītā:

- vemšana,
- dzelte (ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa) vai
- samazināta modrība (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, cik laba ir aknu darbība, pirms ārstēšanas ar Itvisma uzsākšanas. Jums ievadīs zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, prednizolonu), lai palīdzētu kontrolēt jebkādu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, kas var rasties pēc Itvisma ievadīšanas (skatīt 3. punktu "Kā lietot Itvisma").

Jums arī regulāri veiks asins analīzes vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas, lai uzraudzītu izmaiņas Jūsu aknu darbībā. Šīs pārbaudes tiks veiktas biežāk pirmajās nedēļās pēc Itvisma ievadīšanas un kortikosteroīdu terapijas laikā, un retāk pēc tam, ja Jūsu aknu testi ir pieņemamā līmenī.

Regulāras asins analīzes

Šīs zāles var samazināt trombocītu skaitu asinīs (trombocitopēnija). Jums jāpievērš uzmanība iespējamām pazīmēm, kas liecina par zemu trombocītu skaitu asinīs, pēc Itvisma ievadīšanas, piemēram, patoloģiskiem zilumiem vai asiņošanai (skatīt 4. punktā "Iespējamās blakusparādības"). Lielākā daļa zema trombocītu skaita gadījumu radās pirmajā nedēļā pēc Itvisma ievadīšanas pacientam.

Pirms ārstēšanas ar Itvisma uzsākšanas Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu asins šūnu skaitu (tai skaitā sarkanās asins šūnas un trombocītus) Jūsu organismā. Jums arī regulāri veiks asins analīzes noteiktu laiku pēc ārstēšanas, lai uzraudzītu trombocītu skaita izmaiņas.

Nervu bojājumi, kas ietekmē sāpju, temperatūras un pieskāriena sajūtu (perifēra sensora neiropātija)

Lietojot Itvisma, ir radusies perifēra sensora neiropātija. Simptomi var parādīties aptuveni trīs nedēļas pēc Itvisma ievadīšanas. Iespējamās pazīmes, kurām Jums jāpievērš uzmanība pēc šo zāļu ievadīšanas, ir notirpums, kņudināšanas, durstīšanas sajūta vai sāpes rokās, plaukstās, kājās un/vai pēdās. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm.

Patoloģiska asins recekļu veidošanās sīkajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija)

Var rasties trombotiska mikroangiopātija. Trombotiskā mikroangiopātija ir nopietna slimība, kad sīki asins recekļi veidojas vissīkākajos asinsvados visā ķermenī. Tā ir saistīta ar trombocitopēniju - trombocītu (sastāvdaļas, kas palīdz asinīm sarecēt) skaita samazināšanos un sarkano asins šūnu sabrukšanu. Tā var būt dzīvību apdraudoša, ja netiek atbilstoši ārstēta. Šie asins recekļi var ietekmēt nieres. Jūsu ārsts var vēlēties pārbaudīt Jūsu trombocītu skaitu asinīs un asinsspiedienu. Pirms Itvisma terapijas uzsākšanas Jums tiks veikta asins analīze, lai pārbaudītu kreatinīna līmeni, kas ir nieru darbības rādītājs. Iespējamās pazīmes, kurām jāpievērš uzmanība pēc tam, kad Jums ir ievadīta Itvisma, ir ātra zilumu veidošanās, krampji (lēkmes) vai samazināta urīna izdalīšanās. Ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm, meklējiet neatliekamu medicīnisko palīdzību.

Audzēju risks, kas saistīts ar iespējamu ievietošanos DNS

Pastāv iespēja, ka tādas gēnu terapijas kā Itvisma var ievietoties cilvēka ķermeņa šūnu DNS. Līdz ar to Itvisma var veicināt audzēju risku zāļu veida dēļ. Jums tas jāapspriež ar ārstu. Audzēja gadījumā ārsts var paņemt paraugu turpmākai izvērtēšanai.

Infekcijas

Infekcija (piemēram, saaukstēšanās, gripa vai bronhiolīts) pirms vai pēc ārstēšanas ar Itvisma var izraisīt smagākas komplikācijas. Aprūpētājiem un citiem, ar kuriem Jūs esat ciešā kontaktā, jāievēro infekciju profilakses prakse (piemēram, roku higiēna, klepošanas/šķaudīšanas etiķete, iespējamo kontaktu ierobežošana). Jums jāpievērš uzmanība tādām infekcijas pazīmēm kā, piemēram, klepus, sēkšana, šķaudīšana, tekošs deguns, iekaisis kakls vai drudzis. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt, ka **pirms** vai **pēc** ārstēšanas ar Itvisma pamanāt kādu no simptomiem, kas liecina par infekciju. Ja pirms Itvisma terapijas Jums ir infekcija, ārsts var atlikt ārstēšanu, līdz infekcija ir izzudusi.

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Pēc tam, kad Jūs esat ārstēts ar Itvisma, Jūs nevarēsiet ziedot asinis, orgānus, audus vai šūnas. Tas ir tāpēc, ka Itvisma ir gēnu terapijas zāles.

Citas zāles un Itvisma

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Vakcinācijas

Tā kā kortikosteroīdi var ietekmēt organisma imūno (aizsardzības) sistēmu, Jūsu ārsts var nolemt aizkavēt dažas vakcinācijas, kamēr Jūs saņemat ārstēšanu ar kortikosteroīdiem (skatīt 3. punktā “Kā lietot Itvisma”). Ja Jums ir kādi jautājumi, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nav informācijas par Itvisma lietošanu grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Itvisma lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja Jums rodas reibonis (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”). Vispirms konsultējieties ar ārstu.

Itvisma satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 3 ml devā, t.i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Itvisma

Itvisma ieteicamā deva ir $1,2 \times 10^{14}$ vektora genomu (vg). Itvisma Jums tiks ievadīta tikai VIENREIZ.

Itvisma Jums ievadīs slimnīcas apstākļos ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze SMA pacientu ārstēšanā.

Itvisma ievada injekcijas veidā muguras lejasdaļā. Šī injekcija, ko sauc par lumbālpunkciju, tiek izdarīta, ievietojot adatu ap muguras smadzenēm esošajā telpā. Jums var tikt dotas arī zāles, lai Jūs procedūras laikā atslābinātos vai gulētu. Pēc Itvisma ievadīšanas Jūsu aprūpi nodrošinās ārsts.

24 stundas pirms Itvisma ievadīšanas Jums tiks iekšķīgi dots arī prednizolons (vai cits kortikosteroīds). Kortikosteroīda deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas. Kopējo devu, kas tiks dota, aprēķinās Jūsu ārsts.

Jums veiks ārstēšanu ar kortikosteroīdu katru dienu apmēram 2 mēnešus pēc Itvisma devas lietošanas vai līdz Jūsu aknu enzīmu līmenis samazināsies līdz pieņemamam līmenim. Ārsts pakāpeniski samazinās kortikosteroīdu devu, līdz ārstēšanu varēs pilnībā pārtraukt. Pastāstiet savam ārstam, ja pirms vai pēc kortikosteroīdu devas lietošanas Jums ir vemšana; tad ārsts varēs pārliecināties, ka saņemat pilnu devu.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi, jautājiet ārstam vai medmāsei.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums attīstās jebkura no šādām smagām blakusparādībām:

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zilumi vai asiņošana ilgāku laiku nekā parasti, ja esat savainojies – tās var būt pazemināta trombocītu skaita asinīs pazīmes (trombocitopēnija);
- nervu bojājumi, kas ietekmē sāpju, temperatūras, pieskāriena sajūtu (perifēra sensorā neiropātija);
- tādas sajūtas kā nejutīgums, tirpšana, tirpšanas un durstīšanas sajūta (parestēzija);
- samazināta taustes sajūta vai jušana (hipoestēzija).

Ja Jums rodas kādas citas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tās var būt:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna un rīkles (augšējo elpceļu) infekcija;
- drudzis;
- vemšana;
- galvassāpes.

Bieži (var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- palielināts asins analīzēs nosakāmo aknu enzīmu līmenis;
- reibonis.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabā Itvisma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem, kas sagatavos un ievadīs zāles.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Flakons tiks transportēts sasaldēts (-60 °C vai zemākā temperatūrā).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Pēc saņemšanas flakons nekavējoties jāatdzesē temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C un jāuzglabā oriģinālā iepakojumā. Itvisma terapija jāuzsāk 14 dienu laikā pēc flakona saņemšanas.

Pēc atkausēšanas zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt, un tās var uzglabāt ledusskapī 2 °C līdz 8 °C temperatūrā oriģinālā iepakojumā 14 dienas.

Kad deva ir ievilkta šļircē, to var uzglabāt 2 °C līdz 8 °C temperatūrā līdz 24 stundām, ieskaitot maksimāli 5 stundu ilgu atrašanos ārpus ledusskapja 24 stundu periodā.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem. Tā kā šīs zāles ievadīs ārsts, ārsts ir atbildīgs par pareizu produkta iznīcināšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Itvisma satur

- Aktīvā viela ir onasemnogēna abeparovveks. Katrā flakonā ir $1,2 \times 10^{14}$ onasemnogēna abeparovveka vektora genomu / 3 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir trometamīns, magnija hlorīds, nātrija hlorīds, poloksamērs 188, sālskābe (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām (skatīt arī 2. punktā “Itvisma satur nātriju”).

Itvisma ārējais izskats un iepakojuma saturs

Itvisma ir dzidrs līdz nedaudz necaurspīdīgs, bezkrāsains līdz blāvi balts šķīdums injekcijai.

Itvisma tiek piegādāts kartona kastītē pa vienam flakonam ar nominālo iepildīto tilpumu 3 ml. Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Svarīgi! Pirms lietošanas, lūdzu, skatiet zāļu aprakstu.

Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Rīkošanās

- Ar Itvisma jārīkojas aseptiski sterilos apstākļos.
- Pirms intratekālas injicēšanas Itvisma ir jāsasilda līdz istabas temperatūrai. Atkausējiet Itvisma ledusskapī (2 °C – 8 °C) temperatūrā aptuveni 4 stundas vai istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C) aptuveni 1 stundu.
- Itvisma ir dzidrs līdz nedaudz necaurspīdīgs, bezkrāsains līdz blāvi balts šķīdums. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas daļiņas, saduļļojumu vai krāsas izmaiņas, kad sasaldētās zāles ir atkausētas un pirms ievadīšanas.
- Nekratīt.
- Pēc atkausēšanas zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt.
- Pēc atkausēšanas Itvisma jāievada cik drīz vien iespējams. Pēc tam, kad šļircē tiek ievilkts devas tilpums, to drīkst turēt ledusskapī (2 °C – 8 °C) līdz 24 stundām, ieskaitot 5 stundas, kas ir maksimālais laiks, kādu zāles drīkst atrasties ārpus ledusskapja 24 stundu periodā. Izmetiet vektoru saturošo šļirci, ja šajā laika periodā tā netiek izlietota.

Sagatavošana

- Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus (GMO).
- Rīkojoties vai ievadot Itvisma, jāvalkā individuālie aizsardzības līdzekļi (tai skaitā cimdi, aizsargbrilles, laboratorijas halāts un piedurknes).
- Komplektējot injekcijai nepieciešamos materiālus, jānodrošina, lai komponentu virsma, kas saskaras ar Itvisma šķīdumu, būtu veidota no zemāk tabulā minētajiem saderīgajiem materiāliem. Ierīces komponentēm ir jābūt piemērotām intratekālai vai neiroaksiālai lietošanai.

Ar Itvisma saderīgie komponentu materiāli

Komponente	Konstrukcijas materiāls
18 - 19 G adata atvilkšanai, ne garāka par 40 mm	Nerūsējošais tērauds
5 - 10 ml šļirce ^a	Polipropilēns
Šļirces uzgalis ^a	Polipropilēns, polietilēns vai metakrilāta-akrilnitrila-butadiēna-stirēns
22 - 27 G spinālā adata, ne garāka par 156 mm	Nerūsējošais tērauds
^a Nedrīkst būt ražots, izmantojot polivinilhlorīdu (PVC), bisfenolu-A (BPA), bis(2-etilheksil) ftalātu (DEHP) vai lateksu.	

Ievadīšana

Intratekālai lietošanai. Zāles jāievada intratekāli, izmantojot lumbālpunkciju, ko veic veselības aprūpes speciālisti ar lumbālpunkciju veikšanas pieredzi.

- Tieši pirms zāļu ievadīšanas ievelciet flakona saturu šļircē, izvadiet no šļirces gaisu, pārliecinieties, ka devas tilpums šļircē ir 3 ml, uzlieciet šļircei uzgali un nogādājat šļirci vietā, kur pacientam tiks veikta injekcija.
- Jāapsver sedācija, ja tā ir nepieciešama pacienta klīniskā stāvokļa dēļ.
- Var apsvērt attēldiagnostikas metožu izmantošanu intratekālas injekcijas kontrolei.
- Pacients jānovērtē pirms un pēc intratekālas injekcijas, lai konstatētu iespējamus ar lumbālpunkciju saistītus traucējumus un izvairītos no nopietnām procedūras komplikācijām.
- Pirms zāļu ievadīšanas, ar lumbālpunkcijas adatu jāizvada 3 ml cerebrospinalā šķidruma (CSŠ).
- Itvisma ievada vienas devas intratekālas bolus injekcijas veidā aptuveni 1-2 minūšu laikā.
- Pēc intratekālas injekcijas ieteicama novietošana Trendelenburga pozā (atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa).

Nejauša iedarbība

Jāizvairās no nejaušas Itvisma iedarbības.

Ja notikusi nejauša iedarbība uz ādu, skarto zonu vismaz 15 minūtes rūpīgi jātīra ar ziepēm un ūdeni. Ja notikusi nejauša iedarbība uz acīm, skarto zonu vismaz 15 minūtes rūpīgi jāskalo ar ūdeni.

Viss nejauši izšļakstījies Itvisma šķīdums jānoslauc ar absorbējošām marles salvetēm un apšļakstītā zona jādezinficē ar balinātāja šķīdumu un pēc tam jānoslauc ar spirta salvetēm. Visi tīrīšanas materiāli jāiepako dubultā iepakojumā un jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem.

Izmešana

Visi materiāli, kas varētu būt nonākuši saskarē ar Itvisma (piemēram, flakons, visi materiāli, ko izmanto injekcijām, ieskaitot sterilās plāksnītes un adatas) jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem.