

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Itvisma 1.2×10^{14} ġenomi tal-vettur soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Onasemnogene abeparvovec huwa prodott mediċinali ta' terapija ġenetika li jesprimi l-proteina tal-bniedem ta' sopravivenza tal-motonewruni (SMN). Dan huwa vettur ibbażat fuq sterotip 9 tal-virus assoċjat ma' adeno rikombinanti li ma jirreplikax (AAV9) li fih is-cDNA tal-ġene uman SMN taħt il-kontroll tal-promotur ibridu tas-sustanza li ssahħaħ iċ-ċitomegalovirus β -actin tat-tigieġ.

Onasemnogene abeparvovec jiġi prodott f'ċelluli tal-kliewi embrijoniċi tal-bniedem permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull kunjett b'doża waħda fih 1.2×10^{14} ġenomi tal-vettur (vg) ta' onasemnogene abeparvovec f'soluzzjoni ta' 3 mL. Injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec fiha konċentrazzjoni nominali ta' 4×10^{13} vg/mL, u kull kunjett fih volum li jista' jiġi estratt ta' mhux inqas minn 3 mL.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara għal ftit opaka, bla kulur għal abjad mitfi b'pH ta' 7.7 sa 8.3 u osmolalità ta' 390 sa 430 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Itvisma huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti minn sentejn 'il fuq b'atrofija muskolari tas-sinsla (SMA) 5q b'mutazzjoni biallelika fil-ġene *SMN1*.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u għandu jingħata f'ċentri kliniċi u għandu jiġi ssorveljat minn tabib li għandu esperjenza fl-immanġġar ta' pazjenti b'SMA.

Qabel l-ghoti ta' Itvisma, huwa mehtieg ittestjar tal-laboratorju tal-linja bazi, li jinkludi, imma mhux limitat ghal:

- ittestjar tal-antikorp AAV9 permezz ta' analizi vvalidata kif xieraq (ara sezzjoni 4.4),
- ittestjar tal-funzjoni tal-fwied, tal-alanina aminotransferasi (ALT), tal-aspartat aminotransferasi (AST), u tal-bilirubina totali (ara sezzjoni 4.4),
- ittestjar tal-kreatinina, u
- ittestjar tal-ghadd shih tad-dem (inkluz l-ghadd tal-emoglobina u tal-plejtlits) (ara sezzjoni 4.4).

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jkunu stabbli klinikament fejn tidhol il-qagħda tas-sahha b'mod generiku qabel ma tinghata l-injezzjoni (ara sezzjoni 4.4). Il-profil tal-beneficċju u r-riskju ta' Itvisma f'pazjenti b'insufficjenza respiratorja, jew b'ventilazzjoni permanenti, u/jew li mhumiex kapaci jibilghu ma giex stabbilit.

Minhabba li t-trattament jippersisti f'celluli mhux diviżorji, il-pazjenti li qabel kienu ttrattati b'onasemnogene abeparvovec (f'kull mod li bih jinghata) m'ghandhomx ikunu ttrattati b'Itvisma (ara sezzjoni 5.1).

Pozoloġija

Itvisma jinghata bhala doza wahda ta' 1.2×10^{14} vg.

Regim immunomodulatorju

Sabiex jitnaqqas ir-rispons immuni, hija rrakkomandata immunomodulazzjoni bil-kortikosteroidi. Wara trattament jista' jigri li joghlew l-aminotransferasi fil-fwied jew jitnaqqas l-ghadd tal-plejtlits (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Meta jkun fattibbli, l-iskeda tat-tilqim tal-pazjenti għandha tigi agġustata biex takkomoda l-ghoti tal-kortikosteroidi konkomitanti wara l-ghoti tal-injezzjoni ta' Itvisma (ara sezzjoni 4.5).

Tabella 1 turi r-regim immunomodulatorju rrakkomandat qabel l-injezzjoni u wara.

Tabella 1 Regim immunomodulatorju rrakkomandat qabel u wara l-injezzjoni

Qabel l-injezzjoni	24 siegħa qabel l-injezzjoni ta' Itvisma	Prednisolone mill-ħalq 1 mg/kg/jum (jew ekwivalenti)
Wara l-injezzjoni	30 jum (inkluż il-jum tal-ghoti ta' Itvisma)	Prednisolone mill-ħalq 1 mg/kg/jum (jew ekwivalenti)
	Segwit minn 28 jum <i>Għal pazjenti b' sejbiet mhux sinjifikanti (eżami kliniku normali, bilirubina totali normali u li l-valuri ALT u AST tagħhom ikunu t-tnejn taħt $2 \times$ l-oġġla limitu tan-normal (ULN)) fi tmiem il-perjodu ta' 30 jum:</i> jew <i>Għal pazjenti b'anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied fi tmiem il-perjodu ta' 30 jum: li jibqgħu sakemm il-valuri AST u ALT ikunu taħt $2 \times$ ULN u l-valutazzjonijiet l-oħra kollha (eż. bilirubina totali) jirritornaw għal medda normali, segwiti minn tnaqqis tul 28 jum jew aktar jekk meħtieġ.</i>	Il-kortikosteroidi sistemici għandhom jitnaqqsu bil-mod il-mod. Naqqas prednisolone (jew ekwivalenti jekk jintuza kortikosteroid ieħor) gradwalment, eż. bi tnaqqisiet ta' 0.20 mg/kg/jum fil-ġimgħa fuq perjodu ta' mill-inqas 4 ġimgħat għal prednisolone orali. Kortikosteroidi sistemici (ekwivalenti għal prednisolone orali 1 mg/kg/jum) Il-kortikosteroidi sistemici għandhom jitnaqqsu bil-mod il-mod.

Jekk fi kwalunkwe mument il-pazjenti ma jirreagixxux kif jixraq għal prednisolone orali ekwivalenti għal 1 mg/kg/jum, abbażi tal-kors kliniku tal-pazjenti, wiehed jista' jikkunsidra li ssir konsultazzjoni minnufih ma' gastroenterologu jew epatologu pedjatriċi u jsir aġġustament tar-regim immunomodulatorju rrakkomandat, li jinkludi żmien itwal jew titwil fil-proċess tat-tnaqqis tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Jekk it-terapija b'kortikosteroidi orali mhijiex tollerabbli jew mhijiex effettiva, wiehed jista' jikkunsidra li jagħti kortikosteroidi ġol-vina skont kif indikat klinikament.

Jekk jintuza kortikosteroidi ieħor mit-tabib minflok prednisolone, għandhom jittiehdu kunsiderazzjonijiet u approċċ simili biex titnaqqas id-doża tal-kortikosteroidi wara 30 jum kif xieraq.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Itvisma ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. M'għandux jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża.

Indeboliment tal-fwied

It-terapija b'Itvisma għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.4). M'għandux jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Itvisma fit-tfal taħt is-sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. Id-data eżistenti bħalissa tinsab deskritta f'sezzjonijiet 4.8 u 5.1 imma ma tista' tingħata ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija fi tfal minn 6 xhur sa < sentejn. M'hemm l-ebda data disponibbli fi tfal li għandhom < 6 xhur.

Popolazzjoni adulta

Ma teżisti ebda data minn studju kliniku dwar pazjenti minn 18-il sena 'l fuq.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġot-teka.

It-trattament għandu jingħata ġot-teka billi tintuża titqiba lumbari minn professjonisiti tal-kura tas-saħħa bl-esperjenza fl-għoti ta' titqib lumbari.

- Immedjatement qabel ma tingħata d-doża, iġbed il-kontenut mill-kunjett għal ġos-siringa, neħhi l-arja mis-siringa, ikkonferma li l-volum tad-doża fis-siringa huwa ta' 3 mL, aghlaq is-siringa bit-tokka u aghthiha lill-pazjent fil-post tal-injezzjoni.
- Jekk il-qagħda klinika tal-pazjent tindika dan, wiehed għandu jikkunsidra li jagħtih kalmant.
- Wiehed jista' jikkunsidra wkoll li jintużaw metodi ta' imaging mediku meta tingħata l-injezzjoni.
- Il-pazjent għandu jkun evalwat qabel ma jingħata l-injezzjoni ġot-teka u wara biex dak li jkun jara jekk hemmx kundizzjonijiet potenzjali relatati mat-titqiba lumbari, biex ikunu evitati kumplikazzjonijiet proċedurali serji.
- Qabel ma jingħata, neħhi 3 mL ta' fluwidu ċelebrospinali (CSF) billi tintuża labra għal titqib lumbari.
- Itvisma jingħata bħala injezzjoni ġot-teka bħala bolus ta' doża singola fuq medda ta' madwar minuta sa tnejn.
- Wara l-injezzjoni ġot-teka, huwa rrakkomandat li l-pazjent jitqiegħed f'pożizzjoni Trendelenburg (skont il-qagħda klinika tiegħu).

Għal istruzzjonijiet iddettaljati fuq il-preparazzjoni, l-immaniġġar, l-espożizzjoni aċċidentali u r-rimi tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Raġunijiet sabiex ikun pospost it-trattament

Minhabba r-riskju ta' rispons immuni sistemiku serju, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jkunu stabbli klinikament fejn tidhol il-qagħda tas-saħħa b'mod ġeneriku (eż. il-livell ta' idratazzjoni u l-qagħda nutrittiva, in-nuqqas ta' infezzjoni) qabel ma tingħata l-injezzjoni. Itvisma għandu jkun pospost f'pazjenti b'infezzjoni, jew akuta (eż. respiratorja) jew kronika mhux ikkontrollata, sakemm l-infezzjoni tfiq u l-pazjent ikun stabbli klinikament. Meta tiġi biex tingħata l-injezzjoni ma jridx ikun hemm sinjali jew sintomi kliniċi evidenti.

Immunità eżistenti diġà kontra AAV9

Fi studji kliniċi dwar Itvisma, il-pazjenti kienu mitluba li jkollhom it-titri tal-antikorpi kontra AAV9 fis-serum < 1.50 fil-linja bażi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Itvisma f'pazjenti bit-titri tal-antikorpi kontra AAV9 għoljin ma kinux evalwati fil-bnedmin.

Epatossicità

L-epatossicità, li tidher ġeneralment bħala livelli għoljin ta' ALT u/jew AST, seħħet bl-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.8). Sabiex jitnaqqas il-potenzjal li jogħla l-aminotransferasi, għandu jingħata kortikosteroidi sistemiku lill-pazjenti kollha qabel u wara l-injezzjoni ġot-teka. L-epatossicità minħabba s-sistema immuni taf tkun teħtieġ aġġustament tar-reġim immunomodulatorju li jinkludi żmien itwal, jew titwil fil-proċess tat-tnaqqis tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti b'indeboliment tal-fwied eżistenti minn qabel jew b'infezzjoni virali tal-fwied akuta jistgħu jkun f'riskju ogħla ta' ħsara fil-fwied. Pazjenti b'testijiet b'livell għoli tal-funzjoni tal-fwied ma ġewx studjati fi studji kliniċi b'rabta ma' injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec.

Qabel l-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec, il-funzjoni tal-fwied tal-pazjenti kollha għandha tiġi vvalutata permezz ta' eżami kliniku u ttestjar tal-laboratorju. Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata għal tal-inqas 3 xhur wara li tingħata l-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec, u f'perjodi oħrajn skont kif indikat klinikament. L-AST, l-ALT u l-bilirubina totali għandhom jiġu vvalutati kull ġimgħa għall-ewwel xahar wara li tingħata l-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec u matul il-perjodu li matulu qed jitnaqqsu l-kortikosteroidi. Jekk fi tmiem il-perjodu tat-tnaqqis tal-kortikosteroidi l-pazjent jinstab stabbli klinikament b'riżultati insinjifikanti, wieħed xorta għandu jibqa' josserva l-funzjoni tal-fwied kull ġimagħtejn għal xahar ieħor. It-tnaqqis ta' kortikosteroidi sistemici m'għandux jitqies sakemm il-livelli tal-AST/ALT ma jkunux anqas minn $2 \times \text{ULN}$ (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti fejn ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied qed imorru għall-aġar u/jew li għandhom sinjali jew sintomi ta' mard akut għandhom ikunu evalwati minnufih klinkament u jkun evalwati mill-qrib. F'każ ta' ħsara epatika suspettata, huwa rrakkomandat li jsiru aktar testijiet (eż. albumina, żmien tal-protrombina, PTT u INR). Hija rrakkomandata konsulta minnufih ma' gastroenterologu jew epatologu, skont il-ħtieġa.

Tromboċitopenija

Bħas-soltu ġie osservat tnaqqis temporanju fl-għadd tal-plejtlits matul l-ewwel ġimgħa wara li ngħatat l-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec. F'ħafna mill-każijiet, l-għadd tal-plejtlits kien $> 75 \times 10^9/\text{L}$ u reġa' lura għal-linja bażi ġimagħtejn wara l-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec.

Għandu jinkiseb l-għadd tal-plejtlits qabel l-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec u għandu jkun immonitorjat fuq bażi regolari wara, għal mill-inqas kull ġimgħa għall-ewwel xahar u kif indikat klinikament sakemm l-għadd tal-plejtlits jirritorna għal-linja bażi.

Mikroaṅġjopatija trombotika

Tista' sseħħ mikroaṅġjopatija trombotika (TMA). It-TMA hija kkaratterizzata minn tromboċitopenija u anemija emolitika mikroaṅġjopatika u ħsara akuta fil-kliwi. Aktivazzjoni fl-istess ħin tas-sistema immuni (eż. infezzjonijiet, tilqim) tista' tkun fattur kontributorju.

Huwa ssuġġerit li tingħata attenzjoni immedjata f'każ ta' sinjali u sintomi ta' TMA, minħabba li t-TMA tista' twassal għal riżultati li jpoġġu l-ħajja fil-periklu jew fatali.

It-tromboċitopenija hija karatteristika ewlenija tat-TMA, għalhekk l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib fuq bażi regolari wara l-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec, kif ukoll sinjali u sintomi ta' TMA, bħal pressjoni għolja, tbengil faċli, aċċessjonijiet jew tnaqqis fl-ammont ta' awrina mgħoddija. F'każ li dawn is-sinjali u s-sintomi jseħħu fil-preżenza ta' tromboċitopenija, għandha titwettaq minnufih aktar evalwazzjoni dijanjostika għal anemija emolitika u disfunzjoni fil-kliwi. Jekk is-sinjali kliniċi, is-sintomi u/jew is-sejbiet tal-laboratorju li jseħħu jkunu konsistenti ma' TMA, għandu jiġi kkonsultat ematologu u/jew nefrologu immedjatament biex it-TMA tiġi mmanigġgata klinikament. Il-pazjenti u l-persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' TMA u għandhom jingħataw parir biex ifittxu kura urgenti jekk isehħu sintomi bħal dawn.

Newropatija sensorjali periferali

Sehhet newropatija sensorjali periferali bl-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec. L-ghoti tal-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec jista' jwassal għal sintomi sensorjali (eż. titrix, tnmnim, tniggiż jew uġiġh fid-dirġhaj, fir-riglejn u/jew fis-saqajn), li bdew jidhru madwar tliet ġimghat wara li nġhatat l-injezzjoni matul l-istudji kliniċi. Is-sintomi li jehtieġu li jiġu kkontrollati permezz ta' terapiji addizzjonali jistgħu jippersistu, iżda jistgħu wkoll jitjiebu gradwalment matul iż-żmien (ara sezzjoni 4.8). Sintomi sensorjali li jissuġġerixxu newropatija sensorjali periferali jistgħu jseħħu wkoll bħala parti mill-kors naturali ta' SMA.

Wiehed għandu jikkunsidra evalwazzjoni newroloġika kompluta u ttestjar ieħor u/jew kontroll tas-sintomi abbażi tal-preżentazzjoni klinika tal-pazjent. Il-pazjenti u l-persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' newropatija sensorjali periferali u għandhom jingħataw parir biex jinfurmaw it-tabib tagħhom minnufih jekk isehħu sintomi bħal dawn.

Riskju ta' tumuriġenicità bħala riżultat tal-integrazzjoni tal-vettur

Hemm riskju teoretiku ta' tumuriġenicità minhabba l-integrazzjoni potenzjali tad-DNA tal-vettur tal-AAV ta' onasemnogene abeparvovec fil-ġenoma ospitanti.

L-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec hija magħmula minn vettur tal-AAV9 li ma jirreplikax li d-DNA tiegħu jippersisti l-aktar fil-forma episomali. Kienet irrappurtata integrazzjoni każwali tal-vettur tad-DNA bl-AAV rikombinanti f'DNA uman b'terapiji bil-ġene AAV. Ir-rilevanza klinika ta' avvenimenti ta' integrazzjoni individwali mhijiex magħrufa, iżda huwa rikonoxxut li avvenimenti ta' integrazzjoni individwali jistgħu potenzjalment jikkontribwixxu għal riskju ta' tumuriġenicità.

S'issa, ebda każ ta' tumuri malinni assoċjati mat-trattament bl-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec ma ġie rrappurtat. Fil-każ ta' tumor, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jiġi kkuntattjat għal gwida dwar il-ġbir ta' kampjuni minn pazjenti għall-ittestjar.

Għoti ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Pazjenti ttrattati b'injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec m'għandhomx jagħtu d-demm, l-organi, it-tessuti jew iċ-ċelluli għal trapjanti.

Kontenut tas-sodju

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodju (23 mg) f'kull doża ta' 3 mL, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodju".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Tilqimiet

Meta jkun fattibbli, l-iskeda tat-tilqim tal-pazjenti għandha tiġi agġustata biex takkomoda l-ġhoti konkominanti tal-kortikosteroidi qabel u wara l-ġhoti tal-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec. Hija rrakkomandata profilassi stagjonali tal-virus respiratorju sincizjali (RSV). Tilqim haj, bħal ġidri r-riħ, gattone u rubella (MMR) u varicella, m'għandux jingħata lil pazjenti fuq doża ta' steroidi immunosuppressivi (jiġifieri, $\geq$ ġimagħtejn ta' ġhoti kuljum ta' 20 mg jew 2 mg/kg prednisolone jew ekwivalenti skont il-piż tal-ġisem).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx data mill-użu ta' onasemnogene abeparvovec f'nisa tqal. Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhuwiex magħruf jekk onasemnogene abeparvovec għandux il-potenzjal li jgħaddi għal ġol-fetu fil-bnedmin. Għaldaqstant, nisa tqal jew li jistgħu joħorġu tqal għandhom ikunu ttrattati biss b'Itvisma wara li ssir evalwazzjoni fil-fond tar-riskju u l-benefiċċju.

Treddigh

M'hemmx informazzjoni disponibbli dwar il-preżenza ta' onasemnogene abeparvovec fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, dwar l-effetti fuq it-tarbija mreddgħa, jew dwar l-effetti fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Għandha tittiehed deċizzjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemmx informazzjoni dwar l-effett ta' onasemnogene abeparvovec fuq il-fertilità fil-bnedmin. Fi studji dwar il-fertilità fl-annimali, onasemnogene abeparvovec ma ħalliex impatt fuq il-fertilità ta' ġrieden irġiel jew nisa meta mogħtija dozi sa 1.1×10^{14} vg/kg mogħtija minn ġol-vina (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

L-injezzjoni ġot-teka ta' onasemnogene abeparvovec jaf ikollha effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jhossuhom storduti (ara sezzjoni 4.8) għandhom jevitaw li jsuqu u jhaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Id-data dwar is-sigurtà deskritta f'din it-taqsimha ġejja minn 127 pazjent minn studji COAV101B12301, COAV101B12302 u COAV101A12102 segwiti fuq medda ta' 52 ġimgha (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti wara l-ġhoti ta' Itvisma kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (41.7%), deni (36.2%), rimettar (28.3%), uġiġħ ta' ras (13.4%), u žieda fl-enzimi epatiċi (9.4%). Ir-reazzjonijiet avversi serji irrappurtati bl-akbar frekwenza kienu rimettar (2.4%), žieda fl-enzimi epatiċi (1.6%), uġiġħ ta' ras (1.6%) u deni (1.6%). Ir-reazzjonijiet avversi irrappurtati kienu simili bejn l-istudji.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati b' Itvisma f' pazjenti ttrattati b' injezzjoni got-teka skont id-doża rrakkomandata jinsabu mnizzla f' Tabella 2. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA u l-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma mfasslin skont il-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli). F' kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f' ordni tal-aktar serju l-ewwel segwit minn daww anqas serji.

Tabella 2 Tabella bil-lista ta' reazzjonijiet avversi għal Itvisma

Reazzjonijiet avversi skont MedDRA SOC/PT u l-frekwenza	
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju ^{a)}
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni	Tromboċitopenija ^{b)}
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras ^{c)}
Komuni	Sturdament ^{c)}
Komuni	Newropatija sensorjali periferali ^{d)}
Komuni	Ipoaestesija
Komuni	Parestesija
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna	Rimettar
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Żieda fl-enzimi epatiċi ^{e)}
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet relatati mas-sit ta' amministrazzjoni	
Komuni ħafna	Deni
^{a)} Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju tinkludi infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, infezzjoni virali fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, rinite, u wġiġħ orofaringeali. ^{b)} Tromboċitopenija tinkludi tromboċitopenija u tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits. ^{c)} Reazzjonijiet avversi meqjusa relatati mal-proċedura tat-titqib lumbari. ^{d)} Newropatija sensorjali periferali tinkludi newropatija sensorjali periferali u newropatija periferali. ^{e)} Żieda fl-enzimi epatiċi tinkludi żieda fl-enzimi epatiċi, żieda fl-alanina aminotransferasi, żieda fl-aspartat aminotransferasi, epatite, ipertransaminasemija u funzjoni tal-fwied anormali.	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Newropatija sensorjali periferali

Fi studji kliniċi, kienu osservati każijiet ta' newropatija sensorjali periferali (1.6%) fi żmien madwar tliet ġimgħat wara li nġhata Itvisma. Pazjenti li kellhom ipoaestesija u paraestesija. Dawn il-każijiet kellhom bżonn kontroll fit-tul tas-sintomu u xi sintomi ma kinux għaddew għalkollox fi tmien l-istudju (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet epatiċi fil-laboratorju

Fi studji kliniċi, il-pazjenti kollha nġhataw profilassi b' kortikosteroidi. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti rċewew ir-reġim immunomodulatorju rrakkomandat li dam għaddej medjament madwar 60 jum (ara sezzjoni 4.2). Kienu osservati żidiet fl-AST jew fl-ALT ta' $> 3 \times \text{ULN}$ f' 4.7% tal-pazjenti wara li nġhataw Itvisma. Iż-żidiet tat-transaminasi fis-serum għaddew bit-trattament bi prednisolone u l-pazjenti rkupraw mingħajr konsegwenza klinika.

Immunogeniċità

Fl-istudji kliniċi COAV101B12301 u COAV101B12302, wara injezzjoni ta' darba ta' Itvisma, sehhew żidiet mil-linja bażi tat-titri tal-antikorpi kontra AAV9 fis-serum fil-pazjenti kollha. It-titri medjani tal-antikorpi kontra AAV9 fis-serum wara 12-il xahar mill-injezzjoni ta' Itvisma kienu > 1:800 000 fiż-żewġ studji. Ma dehret l-ebda assoċjazzjoni ċara bejn il-livell ta' antikorpi anti-AAV9 wara l-ghoti u s-sejbiet tas-sigurtà jew it-telf tal-effikaċja fil-popolazzjoni studjata matul il-perjodu ta' segwitu ta' 12-il xahar wara l-ghoti tad-doża.

Matul il-perjodu ta' 12-il xahar wara l-injezzjoni ta' Itvisma COAV101B12301 u COAV101B12302, kienu osservati antikorpi pożittivi kontra SMN f'5/75 (6.7%) u 2/27 (7.4%) tal-pazjenti ttrattati b'Itvisma, rispettivament. Ma tista' ssir ebda assoċjazzjoni ċara bejn ir-rispons pożittiv bl-antikorp kontra SMN u s-sigurtà u l-effikaċja ta' Itvisma matul il-perjodu ta' 12-il xahar li ġew wara l-ghoti tad-doża.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda data disponibbli minn studji kliniċi dwar doża eċċessiva ta' Itvisma. Id-doża ta' Itvisma hija doża waħda, fissa u tingħata darba biss, għaldaqstant ma tanx hu possibbli li tittiehed doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra għal disturbi tas-sistema muskoluskeletrika, Kodiċi ATC: M09AX09

Mekkanizmu ta' azzjoni

Onasemnogene abeparvovec huwa terapija ġenetika mfassla biex tintroduċi kopja funzjonali tal-ġene tas-sopravivenza ta' motonewruni (SMN1) fiċ-ċelluli trasdotti biex tindirizza l-kawża ewlenija monoġenika tal-atrofija muskulari tas-sinsla (SMA). Billi ttiprovdi sors alternattiv ta' espressjoni tal-proteina SMN fil-motonewruni, din mistennija tippromwovi s-sopravivenza u l-funzjoni ta' motonewruni trasdotti.

Onasemnogene abeparvovec huwa vettur AAV rikombinanti li ma jirreplikax li jutilizza kapsida AAV9 biex jagħti transġene SMN tal-bniedem stabbli, u funzjonali b'mod shih. Il-ġene *SMN1* preżenti f'onasemnogene abeparvovec huwa mfassal biex jgħix bħala episome tad-DNA fin-nukleu ta' ċelluli trasdotti u li jiġi espress b'mod stabbli f'ċelluli postmitotiċi. It-transġene jiġi introdott liċ-ċelluli fil-mira bħala molekula ta' fila doppja awtokomplimentari. L-espressjoni tat-transġene hija xprunata minn promotur kontinwu (ibridu ta' β -actin tat-tiġieġ imsaħħaħ miċ-ċitomegalovirus), li jirriżulta f'espressjoni tal-proteina SMN kontinwa u sostnuta. Prova tal-mekkanizmu ta' azzjoni ġejja primarjament minn studji mhux kliniċi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju COAV101B12301 (STEER) fażi III f'pazjenti b'SMA

Dan huwa studju multiċentriku fuq medda ta' 52 ġimgħa, psewdokkontrollat, irrandomizzat, double-blind.

L-effikaċja kienet evalwata f' 126 pazjent b'SMA li kellhom minn sentejn sa < 18-il sena u li qatt ma kienu ħadu trattament u li kienu kapaċi joqogħdu bilqiegħda imma qatt ma kienu kapaċi jimxu wahedhom. Il-pazjenti ngħažlu 3:2 għal għarrieda u ngħataw Itvisma 1.2 (1.2×10^{14} vg) b'injezzjoni lumbari ġot-teka (n=75) jew segwew psewdoproċedura (n=51). Ir-randomizzazzjoni saret skont l-età u l-punteġġ miksub waqt l-iscreening magħmul qabel it-trattament mogħti skont il-Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE). Kienu esklużi pazjenti li kellhom titru tal-antikorp kontra AAV9 għoli (referenza sa > 1:50) fil-linja bażi.

L-endpoint primarju kien il-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-HFMSE fi tmiem tal-follow-up, iddefinit bħala l-medja tal-evalwazzjoni tat-48 ġimgħa u t-52 ġimgħa, fil-popolazzjoni ġenerali tal-istudju (grupp b'età minn sentejn sa < 18-il sena) mogħtija Itvisma mqabbel mal-psewdoproċedura. Endpoint sekondarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib ta' mill-inqas 3 punti mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-HFMSE fi tmiem il-follow-up. L-HFMSE jevalwa l-funzjoni motorika ta' pazjenti b'SMA li għandhom ambulazzjoni limitata, li tinkludi 33 aspett iggradati li jevalwaw il-movimenti mill-hila li tpoġġi bilqiegħda għal dik li titla' t-taraġ. Kull aspett jingħata punteġġ minn 0 sa 2 bl-ogħla punteġġ totali ta' 66. Punteġġi oghla jindikaw funzjoni motorika aħjar. Endpoint sekondarju ieħor kien il-bidla mil-linja bażi skont ir-Revised Upper Limb Module (RULM) fi tmiem il-follow-up. Ir-RULM huwa għodda li tevalwa b'mod speċifiku l-SMA u tintuża biex tassessja l-funzjoni motorika tal-parti ta' fuq tar-rigħel (prossimali u distali). Ir-RULM fih 19-il aspett iggradati (18 mogħtija punteġġ ta' bejn 0 u 2 u wieħed mogħti punteġġ ta' bejn 0 u 1), u hemm punteġġ massimu li jista' jinkiseb ta' 37, b'punteġġi oghla jindikaw funzjoni motorika akbar.

L-età medjana fil-mument tal-iscreening kienet ta' 4.54 snin (firxa: 2.0 sa 16.5 snin) u l-età medjana rrappurtata meta ħarġu s-sinjali u s-sintomi kliniċi tal-SMA kienet ta' 11-il xahar (firxa: 6 sa 33 xahar). L-ogħla stadju motoriku li qatt inkiseb mill-pazjenti kien jinkludi l-hila li jpoġġu bilqiegħda, iqumu bilwieqfa bl-ghajnuna jew mingħajrha, jew li jimxu bl-ghajnuna. Fil-linja bażi, il-punteġġ medju tal-HFMSE kien ta' 17.97 u 18.17 fil-grupp ittrattat b'Itvisma u fil-grupp ikkontrollat bil-psewdoproċedura, rispettivament. Il-punteġġ medju tar-RULM fil-linja bażi kien ta' 16.52 fil-grupp ittrattat b'Itvisma u ta' 17.42 fil-grupp ikkontrollat bil-psewdoproċedura. Il-karatteristiċi demografici fil-linja bażi kienu l-bilanċ bejn il-grupp mogħti Itvisma u dak mogħti l-psewdoproċedura.

L-analiżi primarja tal-endpoint turi titjib sinjifikanti statistikament u interessanti klinikament skont il-punteġġi tal-HFMSE mil-linja bażi fi tmiem il-follow-up fil-grupp ittrattat b'Itvisma mqabbel mal-grupp ikkontrollat bil-psewdoproċedura (Tabella 3 u Figura 1).

Tabella 3 Endpoint primarju fl-istudju COAV101B12301

Endpoint	Pazjenti ttrattati b'Itvisma (N=75)	Pazjenti kkontrollati bil-pseudoproċedura (N=51)
Il-punteġġ totali tal-medja tal-HFMSE fil-linja bażi (SD)	17.97 (10.11)	18.17 (9.756)
Il-punteġġ totali tal-medja tal-HFMSE fi tmiem il-follow-up ¹ (SD)	20.49 (11.356)	19.05 (10.132)
Bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-HFMSE ² fi tmiem il-follow-up fil-popolazzjoni ġenerali tal-istudju (grupp b'età minn sentejn sa < 18-il sena) ^{1, 2, 3, 4}	2.39 (0.439)	0.51 (0.532)
Differenza mill-pseudoproċedura Stima (95% CI)	1.88 (0.51 – 3.25)	

SD = Devjazzjoni standard

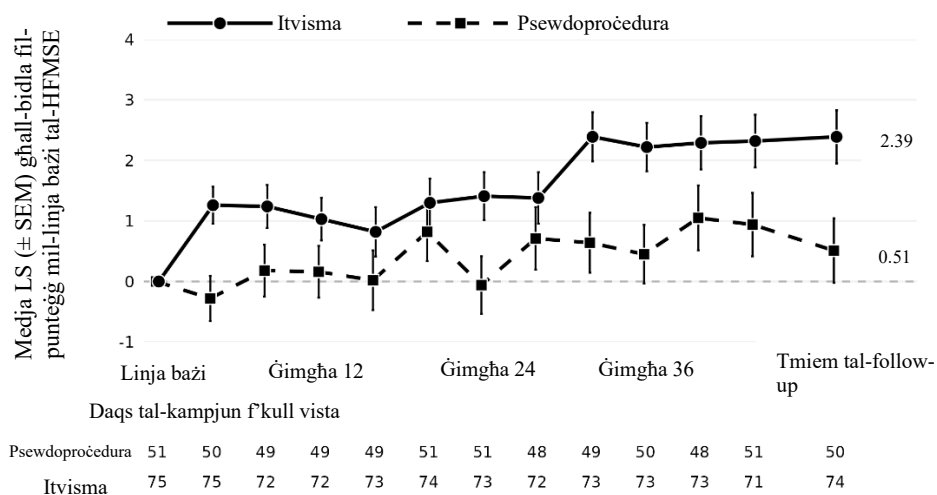
¹ Tmiem il-follow-up kien iddefinit bhala l-medja tal-evalwazzjoni tat-48 ġimgha u t-52 ġimgha.

² Assessjata billi ntuzat il-popolazzjoni fis-Sett tal-Analiżi Shiha (FAS), li kienet tinkludi l-partecipanti kollha li ngħataw doża ta' Itvisma jew li segwew il-pseudoproċedura.

³ Il-medja tar-radiċi kwadrata minima (LS) (żball standard tal-medja [SEM]).

⁴ Analiżi skont il-Miżura tal-Mudell Imhallat Ripetut (MMRM) b'effetti fissi li jinkludu t-trattament, vista skedata, trattament permezz ta' vista interattiva, l-istrata, u l-punteġġ totali fil-linja bażi miksub f'HFMSE bhala kovarijat.

Figura 1 Bidla mil-linja bażi fl-HFMSE għal pazjenti li kellhom minn sentejn sa < 18-il sena fl-istudju COAV101B12301



Nota: Id-data tirrappreżenta l-medja LS ± SEM: il-waqtiet perjodiċi intermedji huma biss deskrittivi u mhux ikkontrollati għall-multipliċità.

Il-bidla mil-linja bażi tar-RULM fi tmiem il-follow-up kienet evalwata fil-grupp ittrattat b'Itvisma u f'dak ikkontrollat bil-pseudoproċedura. Iz-zieda fil-medja tar-radiċi kwadrati minimi (LS) fil-punteġġ totali tar-RULM mil-linja bażi sa tmiem il-follow-up kienet ta' 2.44 punti fil-grupp ittrattat b'Itvisma, u ta' 0.92 punti fil-grupp ikkontrollat bil-pseudoproċedura. Id-differenza fit-trattament ta' 1.52 punti favur il-grupp ittrattat b'Itvisma ma kenitx statistikament sinjifikanti (95% CI: 0.34, 2.71) taħt il-livell alfa ta' 0.0025 għall-istrategija ta' ttestjar multiplu ppjanat minn qabel.

Il-percentwali ta' pazjenti b'titjib ta' mill-inqas 3 punti fil-puntegġ totali tal-HFMSE mil-linja bażi sa tmiem il-follow-up kienet numerikament oġhla fil-grupp ittrattat b'Itvisma (39.2%) milli kienet fil-grupp ikkontrollat bil-pseudoproċedura (26.0%), minkejja li d-differenza ma kienet statistikament sinjifikanti (odds ratio (OR): 2.03; 95% CI: 0.9, 4.57).

Sebgha u sittin mill-75 pazjent minn COAV101B12301 mogħtija Itvisma komplew jiġu segwiti għal 3 xhur oħra wara tmiem il-follow-up. Wara l-perjodu shih ta' follow-up sa massimu ta' 15-il xahar wara li nġhata Itvisma, il-puntegġi medji ta' HFMSE komplew jogħlew, li juri li l-funzjoni motorika tgiebet u nżammet.

Studju f'fażi III COAV101B12302 (STRENGTH) f'pazjenti b'SMA li ġa nġhataw trattament b'terapiji modifikanti oħrajn għal SMA

Dan l-istudju f'fażi III, open-label, fost grupp wiehed, multicentriku dwar l-ġhoti ta' Itvisma ġot-teka (1.2×10^{14} vg) f'27 pazjent b'SMA li għandhom minn sentejn sa < 18-il sena (età medjana tal-iscreening: 7.0 snin; medda: 2.3 sa 17.6 snin) li fl-imġhoddi kienu waqfu t-trattament għal SMA (nusinersen n=21, risdiplam n=4, nusinersen u risdiplam [mhux flimkien] n=2). Qabel it-trattament b'Itvisma, il-pazjenti kienu ġa rċewew nusinersen għal żmien medju ta' 4.3 snin (firxa: 1.86 sa 6.18 snin), u risdiplam għal żmien medju ta' 3.0 snin (firxa: 0.39 sa 6.28 snin). Il-pazjenti kollha kienu kapaċi jpoġġu bilqiegħda imma qatt ma kienu kapaċi jimxu waħedhom. Il-funzjoni motorika tal-pazjenti fil-linja bażi kienet tinkludi l-hila li jpoġġu bilqiegħda, iqumu bilwieqfa bl-ġhajjnuna jew mingħajrha jew li jimxu bl-ġhajjnuna. Kienu esklużi pazjenti li kellhom titru tal-antikorp kontra AAV9 għoli (referenza sa > 1:50) fil-linja bażi.

Fit-52 ġimgha, il-pazjenti wrew stabbiltà ġenerali fil-funzjoni motorika kif imkejla b'HFMSE (n=21), b'bidla medja (SD) mil-linja bażi ta' 0.17 (2.88), u RULM (n=21), b'bidla medja (SD) mil-linja bażi ta' 0.29 (2.85). Wara li sar aġġustament fl-istrata tal-età fil-linja bażi, il-medja tal-bidla aġġustata (medja LS) mil-linja bażi fit-52 ġimgha fil-puntegġ totali ta' HFMSE u RULM kienet ta' 1.05 u 0.59, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti wrew manutenzjoni tal-miri motoriċi fil-linja bażi jew miri motoriċi oġhla fit-52 ġimgha.

Studju COAV101A12102 (STEER) fażi III f'pazjenti b'SMA

Dan l-istudju f'fażi I/II, open-label li fih Itvisma (1.2×10^{14} vg) inġhata bħala injezzjoni waħda ġot-teka f'25 pazjent li dakinhar li nġhataw id-doża kellhom minn 6 xhur sa < 5 snin. Il-pazjenti kollha qatt ma kienu nġhataw trattament qabel u kienu kapaċi jpoġġu bilqiegħda imma qatt ma kienu kapaċi jimxu waħedhom. Kienu esklużi pazjenti li kellhom titru tal-antikorp kontra AAV9 għoli (referenza sa > 1:50) fil-linja bażi. Il-pazjenti nqas f'żewġ gruppi skont l-età li kellhom dakinhar li nġhataw id-doża (età minn 6 xhur sa < sentejn (N=13); età minn sentejn sa < 5 snin (N=12)). L-età medjana dakinhar li nġhataw id-doża kienet ta' 17.7 xhur (firxa: 7 sa 23 xahar) fil-grupp ta' età minn 6 xhur sa < sentejn, u 33.7 xhur (firxa: 26 sa 55 xahar) fil-grupp ta' età minn sentejn sa < 5 snin. L-età medjana malli feġġew is-sinjali u s-sintomi kliniċi ta' SMA kienet ta' 8.0 xhur u 8.5 xhur fil-grupp ta' bejn 6 xhur sa < sentejn u fil-grupp ta' bejn sentejn sa < 5 snin, rispettivament.

L-endpoint primarju tal-effikaċja għal pazjenti li kellhom sentejn sa < 5 snin kien il-bidla mil-linja bażi ta' HFMSE fit-12-il xahar wara l-injezzjoni ta' Itvisma. Il-puntegġ medju tal-HFMSE (SD) kien ta' 14.8 (9.98) fil-linja bażi u 21.3 (11.94) fit-12-il xahar. L-analiżi primarja f'dan il-grupp ta' età wriet bidla fil-medja LS (95% CI) fl-HFMSE mil-linja bażi sat-12-il xahar ta' 6.0 (3.7, 8.36) punti.

L-endpoint tal-effikaċja primarja għal pazjenti li kellhom 6 xhur sa < sentejn kienet il-hila li jibqgħu bilwieqfa waħedhom għal mill-inqas 3 sekondi (Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III) – Gross Motor (GM) Subtest Item #40), waqt kwalunkwe vista magħmula wara l-linja bażi sat-12-il xahar wara l-injezzjoni ta' Itvisma. L-endpoint primarju ma ntlahaqx; pazjent wiehed mit-13 lahaq din il-mira fit-12-il xahar.

Analizi esploratorja f'pazjenti li kellhom minn 6 xhur sa < sentejn wriet titjib mil-linja bażi fil-hiliet motoriċi globali u fini, kif imkejje mill-Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests. It-13-il pazjent kollha wrew titjib mil-linja bażi sat-12-il xahar fil-punteġġi totali tas-sottotestijiet b'rabta mal-hiliet motoriċi ġenerali u fini, b'bidla medja (SD) mil-linja bażi ta' 6.7 (6.46) u 12.7 (3.71), rispettivament. Barra minn hekk, f'sottogrupp ta' pazjenti li għalqu s-sentejn waqt l-istudju u kellhom mill-inqas seba' xhur ta' data fl-HFMSE wara l-linja bażi (n=6), il-pazjenti kollha wrew żieda fil-punteġġ tal-HFMSE b'firxa minn 1 sa 14-il punt (bidla medja ± fl-SD: 6.7 ± 4.72) mill-evalwazzjoni inizjali tal-HFMSE sa tmien is-7a xahar. L-effikaċja ma gietx stabbilita fil-grupp ta' bejn 6 xhur u < sentejn.

Tnax mill-25 pazjent minn COAV101A12102 issiehu bi studju fit-tul sa massimu ta' 7.2 snin. Sat-30 ta' Ġunju 2025, il-maġġoranza tal-pazjenti żammew jew saħħu titjib fil-funzjoni motorika. Disgħa mit-12-il pazjent ingħataw f'xi mument trattament b'nusinersen jew risdiplam flimkien matul dan l-istudju fit-tul. Ir-raġuni għala nusinersen jew risdiplam ingħataw flimkien mhijiex magħrufa u ma tingħata ebda konklużjoni dwar l-effett tat-trattament fuq daww il-pazjenti.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Saru studji ta' telf tal-vettur ta' onasemnogene abeparvovec, li jivvalutaw l-ammont ta' DNA tal-vettur eliminat mill-ġisem permezz tal-bżieq, awrina, ippurgar u sekrezzjonijiet mill-immieher wara li ngħata got-teka.

Id-DNA tal-vettur seta' jiġi identifikat f'kampjuni eliminati wara li ngħatat injezzjoni ta' onasemnogene abeparvovec got-teka. L-eliminazzjoni (sekrezzjoni) ta' onasemnogene abeparvovec kienet primarjament mal-ippurgar. Il-biċċa l-kbira tad-DNA tal-vettur (> 90%) tgħaddi fi żmien ġimagħtejn minn meta tingħata d-doża. L-ogħla rata ta' eliminazzjoni mal-ippurgar kienet stmata li kienet bejn 0.005% sa 0.03% tad-doża totali. L-akbar konċentrazzjoni eliminata fl-ippurgar kienet ~70 darba aktar baxxa wara li ngħataw got-teka 1.2×10^{14} vg f' CIAV101B12301 imqabbel ma' meta ngħataw fil-vina 1.1×10^{14} vg/kg (studji ACXS-101-CL-302 u AVXS-101-CL-303).

F'individwi li għandhom minn 6 xhur sa < sentejn, il-volum tas-CSF jżiddied bejn 1.0 u 1.6 darbiet. Abbażi ta' dan, l-espożizzjoni għal onasemnogene abeparvovec fis-CSF f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 6 xhur sa < sentejn tista' tkun sa 1.6 darbiet ogħla meta mqabbla ma' pazjenti li għandhom ≥ sentejn.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Bijodistribuzzjoni

Wara l-ġhoti got-teka fi primati mhux umani, il-vettur infirex hafna b'espressjoni sussegwenti tat-transġene tal-mRNA. L-ogħla konċentrazzjoni tal-vettur tad-DNA dehret fil-fwied, segwit mill-ganglija intervertebrali (DRG) u x-xewka tad-dahar bl-anqas konċentrazzjonijiet fil-gonadi. L-ogħla konċentrazzjoni tat-transġene mRNA kellha t-tendenza sseħħ fil-qalb, fil-fwied u fil-muskoli.

Fil-ġrieden mogħtija doża ta' onasemnogene abeparvovec permezz ta' ġhoti fil-vina jew intraċelebroventrikulari f'PND1 (jum 1 wara t-twelid), il-vettur virali ma deherx fiċ-ċelluli ġerminali tal-irġiel u n-nisa fil-ġimgħa 3, 8 jew 24 wara li ngħatat id-doża. Fi primati mhux umani żgħażaġħ ittrattati b'vettur virali scAAV9, li jintuża f'onasemnogene abeparvovec imma li f'dan il-każ qed iġorr proteina floworexenti ħadra (GFP) jew mCherry bħala transġene, dan wera li jikkonverti l-oociti ta' nisa biċ-ċiklu menstrwali li kellhom 13-17-il xahar, imma mhux it-tubuli seminiferożi jew iċ-ċelluli ġermali fi rġiel maturi sesswalment, wara li ngħata got-teka, fl-intraċisterna magna u ġol-vina.

Fi primati mhux umani, ma deherx li titri tal-antikorpi kontra AA49 eżistenti diġà fis-serum (li jikkorrispondu għall-valuri tat-titri umani sa madwar 1:25 000) jaffettwaw id-distribuzzjoni tad-DNA tal-vettur scAAV9 (użat f'onasemnogene abeparvovec) fix-xewka tad-dahar wara li ngħata got-teka.

Tossicità generali

Fi studju ta' 12-il xahar imwettaq fost primati mhux umani żgħażaġh, l-ġhoti ta' doża waħda ta' onasemnogene abeparvovec ġot-teka f'doži ta' 1.20×10^{13} , 3.0×10^{13} , jew 6.0×10^{13} vg/animal, wassal biex 6 ġimġhat wara li nġhatat id-doża ikun hemm infjammazzjoni taċ-ċellula mononukleari akuta, minima sa moderata u deġenerazzjoni newronali fil-ganglija intervertebrali (DRG) u fil-ganglija trigeminali (TG), kif ukoll deġenerazzjoni assonali u/jew glijoži tax-xewka tad-dahar. Fit-12-il xahar, dawn is-sejbiet mhux progressivi wasslu biex jissolvew parzjalment jew għal kollox. Dawn is-sejbiet fi primati mhux umani ma kellhom ebda osservazzjoni klinika korrelattiva, għaldaqstant ir-rilevanza klinika fil-bnedmin mhix magħrufa. Sejbiet fil-fwied fi primati żgħażaġh mhux umani, li jinkludu livelli għoljin ta' transaminasi u nekroži ta' ċellula waħda tal-epatoċiti, urew riversibbiltà sħiħa fit-12-il xahar. Ma setax ikun identifikat NOAEL (ebda livell osservat ta' effett avvers) minhabba l-infjammazzjoni u d-deġenerazzjoni fis-CNS/DRG/TG li diġà sehhew bl-inqas doża.

Effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni u r-riskju ta' kanċer b'onasemnogene abeparvovec.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Fi studji dwar il-fertilità u l-iżvilupp tal-embrijun (FEED) imwettaq fil-firien, ma deher ebda effett avvers fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa meta mogħtija onasemnogene abeparvovec f'doži ta' 1.1×10^{13} jew 1.1×10^{14} vg/kg mogħtija ġol-vina.

Fi studju dwar l-iżvilupp embrijofetali (EFD) fil-ġrieden, annimali tqal inġhataw doża fil-vina jew ta' 1.1×10^{13} vg/kg jew ta' 1.1×10^{14} vg/kg ta' onasemnogene abeparvovec fil-GD6 (is-6^{ta} jum ta' ġestazzjoni). Ma kien hemm ebda evidenza ta' tossiċità maternali, tossiċità embrijofetali, teratoġeniċità jew tnaqqis fil-vijabbiltà. Ma kien hemm ebda DNA ta' onasemnogene abeparvovec misjub fit-tessuti fetali fil-GD18, minkejja l-preżenza tad-DNA tal-vettur fis-sekonda, fl-ovarji u fil-ġuf.

In-NOAEL għall-istudju dwar EFD u għall-istudji dwar FEED hi ta' 1.1×10^{14} vg/kg, li jikkorrispondi għal mill-inqas 7 darbiet id-doża ġot-teka rrakkomandata klinikament abbażi tal-piż tal-persuna.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Tromethamine
Magnesium chloride
Sodium chloride
Poloxamer 188
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Evita li jkun hemm kuntatt bejn il-prodott mediċinali ma tagħmir mediku magħmul minn polivinilkloruru (PVC), bisfenolu-A (BPA), bis(2-etilesil) ftalat (DEHP) jew latex.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Wara li jinhall

Ladarba jinhall, il-prodott mediċinali m'għandux jerga' jiġi ffrizāt.

Dan jista' jinħażen fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C fil-kartuna oriġinali għal 14-il jum. Id-data ta' meta jasal għandha tiġi mmarkata fuq il-kartuna oriġinali qabel il-prodott mediċinali jinħażen fil-friġġ.

Ladarba d-doża tingibed fis-siringa, din tista' tinżamm hemm sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, inkluż sa massimu ta' 5 sigħat barra mill-friġġ f'perjodu ta' 24 siegħa. Il-vettur li fih is-siringa għandu jintrema jekk ma tintużax matul dan il-perjodu ta' żmien.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm iffriżat waqt il-ħażna u l-garr (≤ -60 °C).

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C) minnufih wara li jasallek.

Aħżen fil-kartuna oriġinali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara li jinhall il-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Itvisma jiġi f'kunjett ċar b'doża waħda (5 mL polimeri tal-olefini ċikliċi) bi stopper (20 mm lastku tal-klorbutil) u sigill (aluminju, flip-off) b'għatu kkulurit (plastik). Kull kunjett mimli b'volum ta' 3 mL.

Kull kartuna fiha kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Tahlil

- Holl Itvisma fil-friġġ (2 °C sa 8 °C) għal madwar 4 sigħat, jew f'temperatura ambjentali (20° C sa 25 °C) għal madwar siegħa.
- Qabel ma tagħti l-injezzjoni got-teka, Itvisma għandu jilħaq it-temperatura ambjentali.
- Itvisma huwa soluzzjoni ċara għal ftit opaka, bla kuluru għal abjad mitfi. Tużax dan il-prodott mediċinali jekk tinnota xi frak, dehra mdardra, jew telf fil-kulur ladarba l-prodott iffriżat ikun inhall u qabel ma jinghata.
- Thawdux.
- Ladarba jinhall, il-prodott mediċinali m'għandux jerga' jiġi ffrizāt.
- Wara li jinhall, Itvisma għandu jinghata malajr kemm jista' jkun. Ladarba l-volum tad-doża jingibed fis-siringa dan jista' jinżamm fil-friġġ (2° C sa 8 °C) sa 24 siegħa, inkluż sa massimu ta' 5 sigħat barra mill-friġġ f'perjodu ta' 24 siegħa. Armi s-siringa li fiha l-vettur jekk ma tintużax matul dan il-perjodu ta' żmien.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel l-immaniġġar jew l-ġhoti tal-prodott mediċinali

- Itvisma għandu jiġi mmaniġġat aseptikament taħt kondizzjonijiet sterili.
- Dan il-prodott mediċinali fih organiżmi modifikati ġenetikament (GMOs).
- Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali (li jinkludi ngwanti, nuċċali protettiv, ġagaga u kniem tal-laboratorju) waqt li timmaniġġa jew tagħti Itvisma.
- Il-kunjett għandu jithalla jinħall qabel ma jintuza. Tużax Itvisma qabel ma jinħall.
- Immedjatement qabel ma tinghata d-doża, iġbed il-kontenut mill-kunjett għal ġos-siringa, neħhi l-arja mis-siringa, ikkonferma li l-volum tad-doża fis-siringa huwa ta' 3 mL, aghlaq is-siringa bit-tokka u aghthiha lill-pazjent fil-post tal-injezzjoni.
- Meta tkun qed tipprepara l-injezzjoni, trid tkun żgur li l-uċuħ tal-komponenti li se jmissu mas-soluzzjoni ta' Itvisma jkunu magħmulin mill-materjal kompatibbli mniżżel f'Tabella 4. Il-komponenti tat-tagħmir għandhom ikunu indikati li jistgħu jintużaw got-teka jew newroassjalment.

Tabella 4 Materjali tal-komponenti kompatibbli ma' Itvisma

Komponent	Materjal magħmul bih
Labra ta' 18 sa 19 G biex tingibed il-mediċina, twila sa massimu ta' 40 mm	Stainless steel
Siringa ta' 5 sa 10 mL ^a	Polipropelin
Tokka tas-siringa ^a	Polipropelin, polietelin jew metakrilat-akrilonitril-butadine-stiren
Labra spinali ta' 22 sa 27 G, twila sa massimu ta' 156 mm	Stainless steel
^a M'għandhiex tkun magħmula minn polivinilklorid (PVC), bisfenol-A (BPA), bis(2-etilesil ftalat (DEHP) jew latex	

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu b'rabta mar-rimi u l-espożizzjoni aċċidentali tal-prodott mediċinali

- It-tixrid kollu ta' Itvisma għandu jintemsaħ b'garża li tassorbi u ż-zona fejn inxtered tiġi ddiżinfettata permezz ta' soluzzjoni tal-bleach segwita minn wipes tal-alkoħol. Il-materjal kollu tat-tindif għandu jitpoġġa f'żewġ boroż u għandu jintrema skont il-linji gwida lokali għall-immaniġġar ta' skart bijoloġiku.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-linji gwida lokali għall-immaniġġar ta' skart bijoloġiku.
- Il-materjali kollha li setgħu ġew f'kuntatt ma' Itvisma (eż. il-kunjett, il-materjali kollha użati għall-injezzjoni, inkluż biċċiet u labar sterili) għandhom jintremew skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġar ta' skart bijoloġiku.
- Espożizzjoni aċċidentali għal Itvisma għandha tiġi evitata. F'każ ta' espożizzjoni aċċidentali tal-ġilda, il-parti affettwata għandha titnaddaf sew bis-sapun u bl-ilma għal tal-inqas 15-il minuta. F'każ ta' espożizzjoni aċċidentali tal-ġhajnejn, il-parti affettwata għandha titlahlaħ sew bl-ilma għal tal-inqas 15-il minuta.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2038/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
L-Awstrija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinjifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel l-użu ta' Itvisma f'kull Stat Membru d-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel mal-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, fi hdan l-Awtorità Kompetenti Nazzjonali (NCA).

L-MAH għandu jiżgura li kull Stat Membru (MS) fejn Itvisma jitiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCP) li huma mistennija jippreskrivu, iqassmu u jamministraw Itvisma jkollhom il-Pakkett Informattiv għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa li ġej:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC)
- Gwida għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa

Il-gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandha tinkludi l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Qabel it-tnedija tat-trattament:
 - Evalwa l-iskeda tat-tilqim tal-pazjent;
 - Informa lill-persuni li jiehdu hsieb il-pazjent dwar ir-riskji ewlenin b'Itvisma u dwar is-sinjali u s-sintomi tagħhom, fosthom epatossicità, tromboċitopenija, newropatija sensorja periferali u TMA; dwar il-bżonn li jittiehdu kampjuni tad-demem regolari; dwar l-importanza ta' kortikosteroidi;
 - Informa lil min jiehu hsieb il-pazjent dwar il-bżonn li wieħed joqgħod aktar attent sabiex jipprevjeni, josserva u jikkontrolla infezzjoni qabel ma jingħata Itvisma u wara;
 - Il-pazjenti għandhom isirulhom testijiet dwar il-preżenza tal-antikorpi AAV9.
- Waqt it-trattament:
 - Iċċekkja jekk is-saħħa tal-pazjent b'mod ġenerali hijiex xierqa biex jingħata Itvisma (eż. l-infezzjonijiet ikunu għaddew) jew għandux ikun hemm posponiment;
 - Iċċekkja li t-trattament b'kortikosteroidi nbediex qabel ma jingħata Itvisma.
- Wara t-trattament:
 - It-trattament b'kortikosteroidi għandu jitkompla għal mill-inqas xahrejn u m'għandux jitnaqqas sakemm l-AST/ALT ma jkunux anqas minn $2 \times \text{ULN}$, u l-evalwazzjonijiet l-oħrajn kollha, eż. il-bilirubina totali, ma jitreġġgħux lura għal-livelli normali;
 - Għandha tibqa' ssir osservazzjoni mill-qrib u regolari (klinikament u fil-laboratorju) matul il-kors tal-pazjent individwali għal mill-inqas 3 xhur;
 - Evalwazzjoni f'waqtha tal-pazjenti b'testijiet u/jew sinjali li juru li l-funzjoni tal-fwied sejra għall-aġġar jew b'sintomi ta' mard gravi;
 - Jekk il-pazjenti ma jirrispondux kif jixraq għall-kortikosteroidi, jew jekk hemm suspett ta' hsara fil-fwied, il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jikkonsulta ma' gastroenterologu jew epatologu;
 - Jekk hemm suspett ta' TMA, wieħed għandu jikkonsulta ma'ematologu u/jew nefrologu.

- Il-pazjenti u dawk li jiehdu hsiebhom għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' newropatija sensorja periferali u għandhom jiġu avżati biex jinnotifikaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk isehhu sintomi bħal dawn. Jekk tiġi suspettata newropatija sensorja periferali, għandha tiġi kkunsidrata evalwazzjoni newroloġika kompluta u testijiet oħra u/jew immaniġġar tas-sintomi abbażi tal-preżentazzjoni klinika tal-pazjent.

L-MAH għandu jiżgura li kull Stat Membru (MS) fejn Itvisma jitiegħed fis-suq, il-persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti kollha li għalihom ifasslu l-pjan ta' trattament b'Itvisma jew li jingħataw Itvisma jkollhom il-Pakkett Informattiv għall-Pazjent li ġej:

- Fuljett ta' Tagħrif
- Gwida informattiva għall-pazjent/ghal min jiehu hsieb il-pazjent

Il-gwida informattiva għal min jiehu hsieb il-pazjent/il-pazjenti għandha tinkludi l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- X'inhu SMA.
- X'inhu Itvisma u kif jaħdem.
- Nifhem ir-riskji ta' Itvisma.
- Trattament b'Itvisma: tagħrif importanti qabel it-trattament, dakinhar tat-trattament u wara t-trattament, inkluż meta għandi nfittex għajnuna medika.
- Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jipprezentaw ċertifikat xieraq dwar il-qagħda ta' saħħithom b'mod ġenerali (eż. il-livell ta' idratazzjoni u nutrizzjoni, in-nuqqas ta' infezzjoni) qabel it-trattament b'Itvisma, inkella t-trattament jaf ikollu bżonn ikun pospost.
- Itvisma jista' jżid ir-riskju ta' emboli anormali tad-demem fil-vini tad-demem (mikroangjopatija trombotika). Il-mikroangjopatija trombotika hija serja u tista' twassal għall-mewt. Għid lit-tabib tiegħek jew ta' ibnek jew bintek minnufih jekk tinnota sinjali u sintomi bħalma huma tbengil, aċċessjonijiet jew nuqqas ta' awrina. Inti, ibnek jew bintek se jkollkom test tad-demem b'mod regolari biex jiċċekkja kull tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, iċ-ċelluli responsabbli mit-tgħaqqid tad-demem, mill-inqas kull ġimgħa matul l-ewwel xahar wara t-trattament. Skont il-valuri u sinjali u sintomi oħrajn, jaf ikun hemm bżonn ta' aktar evalwazzjonijiet.
- Itvisma jista' jbaxxi l-għadd tal-plejtlits fid-demem (tromboċitopenija). Il-każijiet normalment seħħew fi żmien l-ewwel ġimgħa wara li l-pazjent ingħata Itvisma. Sinjali li jistgħu jindikaw tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits fid-demem u li trid tagħti kashom wara li inti, ibnek jew bintek jingħataw Itvisma jinkludu tbengil anormali jew fsada. Kellem lit-tabib tiegħek jew ta' ibnek jew bintek jekk tinnota sinjali bħalma huma tbengil jew fsada li jdumu aktar mis-soltu meta inti, ibnek jew bintek ikunu wegġgħu.
- Itvisma jista' jwassal biex jiżdiedu l-enzimi (proteini misjuba fil-ġisem) prodotti mill-fwied. F'xi każijiet, Itvisma jista' jaffettwa l-funzjoni tal-fwied u jwassal għal ħsara fil-fwied. Sinjali possibbli li hemm bżonn toqgħod attent għalihom wara li inti, ibnek jew bintek tingħataw din il-medicina jinkludu rimettar, suffeġra (sfurija fil-ġilda jew fl-abjad tal-ġhajnejn), jew ma tibqgħux daqstant viġilanti. Kellem minnufih lit-tabib tiegħek jew ta' ibnek jew bintek jekk tinnota xi sintomi li jħassbuk li saret xi ħsara lill-fwied. Inti, ibnek jew bintek se jsirillohom test tad-demem biex ikun iċċekkjat kemm il-fwied tagħhom qed jaħdem sew qabel it-tneġġa tat-trattament b'Itvisma. Inti, ibnek jew bintek se jsirulkom ukoll testijiet tad-demem regolari għal mill-inqas 3 xhur wara t-trattament biex jimmonitorjaw biex wieħed jiċċekkja ż-żidiet tal-enzimi tal-fwied. Jaf ikun hemm bżonn ta' aktar evalwazzjonijiet skont il-valuri u sinjali u sintomi oħrajn.

- Inti, ibnek jew bintek se tinghataw mediċina bil-kortikosteroidi bħalma hu prednisolone qabel it-trattament b'Itvisma, u għal madwar xahrejn jew aktar wara t-trattament b'Itvisma. Il-mediċina b'kortikosteroidi se tgħin biex tikkontrolla l-effetti ta' Itvisma bħalma huma ż-żieda tal-enzimi fil-fwied li tistgħu tiżviluppaw inti, ibnek jew bintek wara t-trattament.
- Għid lit-tabib tiegħek jew ta' ibnek jew bintek f'każ ta' rimettar qabel jew wara t-trattament b'Itvisma, biex tkun ċert li inti, ibnek jew bintek ma qbiżtux xi doża ta' kortikosteroidi.
- Qabel it-trattament b'Itvisma u wara huwa importanti li tipprevjeni kull infezzjoni billi tevita sitwazzjonijiet li jistgħu jżidu r-riskju li l-pazjent jieħu xi infezzjonijiet. Persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti u persuni qrib il-pazjent għandhom jimxu mal-prattiċi ta' prevenzjoni (eż. l-iġjene tal-idejn, jevitaw li jisoghlu/jgħattsu bla ma jgħattu ħalqhom, jillimitaw l-ammont ta' nies li jistgħu jiġu fil-qrib). Informa lit-tabib tiegħek minnufih f'każ ta' sinjali u sintomi li jissuġġerixxu infezzjoni, bħal infezzjoni respiratorja (soghla, tharhir, għatis, flissjoni, grieżem ħomor jew deni) qabel ma tinghata l-mediċina minhabba li l-injezzjoni jaf ikun hemm bżonn li tinghata aktar tard sakemm tgħaddi l-infezzjoni, jew it-trattament b'Itvisma minhabba li taf twassal għal kumplikazzjonijiet mediċi li jkunu jeħtieġu attenzjoni medika urġenti.
- Għid lit-tabib tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tesperjenzaw tirżiħ, tnefnim, tingiż jew uġiġh fid-dirgħajn, fl-idejn, fir-riglejn u/jew fis-saqajn wara li tinghataw Itvisma. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' newropatija sensorja periferali.
- Tagħrif iehor meħtieġ (sorsi ta' għajnuna, assoċjazzjonijiet lokali).
- Kuntatti tat-tobba.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Itvisma 1.2×10^{14} ġenomi tal-vettur soluzzjoni għall-injezzjoni
onasemnogene abeparvovec

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL fih onasemnogene abeparvovec b'koncentrazzjoni nominali ta' 4×10^{13} ġenomi tal-vettur.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll tromethamine, magnesium chloride, sodium chloride, poloxamer 188, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett 1 (3 mL)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal got-teka
Użu ta' darba wahda biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP
Għandu jintuża fi żmien 14-il jum minn meta jasal
Data meta jasal:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm iffriżat waqt il-ħażna u l-garr $f \leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Aħżen fi frigġ immedjament malli jasal.
Aħżen fil-kartuna oriġinali.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha organiżmi modifikati ġenetikament.
Mediċina mhux użata jew materjal tal-iskart għandu jintrema f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġar ta' skart bijoloġiku.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2038/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Itvisma 1.2×10^{14} ġenomi tal-vettur soluzzjoni għall-injezzjoni
onasemnogene abeparvovec
Użu għal ġot-teka

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

3 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Itvisma 1.2×10^{14} ġenomi tal-vettur soluzzjoni għall-injezzjoni onasemnogene abeparvovec

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok int, ibnek jew bintek. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Jekk inti l-kuratur ta' tifel jew tifla li se jingħataw Itvisma, ftakar li meta tidher il-kelma "int" fil-fuljett ta' taghrif, din qed tirreferi għat-tifel jew it-tifla sakemm ma jingħadx mod ieħor.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Itvisma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Itvisma
3. Kif jingħata Itvisma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif jinħażen Itvisma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Itvisma u għalxiex jintuża

Itvisma huwa tip ta' mediċina msejja terapija ġenetika u fih is-sustanza attiva onasemnogene abeparvovec. Prodott li fih terapija ġenetika jahdem billi jwassal il-ġene fil-ġisem biex jikkoreġi difett ġenetiku. Il-ġene jitwassal fiċ-ċelluli fejn huwa meħtieġ permezz ta' virus modifikat li ma jikkawżax mard fil-bnedmin.

Itvisma jintuża biex jittratta l-atrofija muskolari tas-sinsla (SMA) 5q, marda rari u serja li tintiret. Jintuża fl-adulti, fl-adolesxenti u fi tfal minn sentejn 'il fuq li wirtu mutazzjonijiet (tibdiliet) li jaffettwaw ġene msejjah *SMN1*.

SMA sseħħ meta jkun hemm verżjoni nieqsa jew anormali ta' ġene meħtieġ biex jagħmel proteina essenzjali msejja proteina ta' sopravivenza ta' motonewruni (SMN). Nuqqas ta' proteina SMN jirriżulta fil-mewt tan-nervituri li jikkontrollaw il-muskoli (motonewruni). Dan jirriżulta fid-dgħufija u d-deterjorazzjoni tal-muskoli, b'telf eventwali tal-moviment.

Is-sustanza attiva f'Itvisma, onasemnogene abeparvovec, taħdem billi tforni kopja funzjonali b'mod shiħ tal-ġene SMN, li mbagħad tgħin lill-ġisem biex jipproduci biżżejjed proteina SMN bil-għan li n-newroni motoriċi jirnexxilhom ikampaw u jissoktaw.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Itvisma

TUŻAX Itvisma

- jekk inti allergiku għal onasemnogene abeparvovec jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

It-tabib tiegħek se jagħmiliek test biex jiċċekkja l-antikorpi qabel ma tinghata t-trattament biex jgħinu jiddeċiedi jekk din il-medicina hijiex tajba għalik.

Problemi fil-fwied

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata din il-medicina jekk qatt kellek xi problemi bil-fwied. Din il-medicina tista' twassal għal żieda fl-enzimi (proteini) magħmulin mill-fwied, li jistgħu jkunu sinjal ta' problema fil-fwied, jew ta' ħsara fil-fwied. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomi li jissuggerixxu problemi fil-fwied, fosthom:

- rimettar;
- suffeġra (sfuriġa tal-ġilda jew tal-abjad tal-ġhajnejn), jew;
- nuqqas ta' viġilanza (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

Se jsirlekk test tad-demem biex jiġi ċċekkja kemm qed jaħdem sew il-fwied qabel jinbada t-trattament b'Itvisma. Se tinghata tip ta' medicina msejja kortikosteroidi (eżempju, prednisolone) biex jgħinekk tikkontrolla kwalunkwe żieda tal-enzimi fil-fwied li tista' tiżviluppa wara li tinghata Itvisma (ara sezzjoni 3 "Kif jinghata Itvisma").

Se jsirlekk ukoll testijiet tad-demem regolari għal mill-inqas 3 xhur wara t-trattament biex jimmonitorjaw tibdiliet fil-mod kif qed jaħdem il-fwied tiegħek. Dawn it-testijiet se jsiru aktar ta' spiss matul l-ewwel ftit ġimgħat wara li tinghata Itvisma u waqt li qed tinghata trattament b'kortikosteroidi, u wara anqas ta' spiss, jekk it-testijiet tal-fwied tiegħek juru livell aċċettabbli.

Testijiet tad-demem regolari

Din il-medicina tista' tbaxxi l-livelli tal-plejtlits fid-demem (tromboċitopenija). Trid toqgħod b'seba' ġhajnejn għal sinjali possibbli ta' għadd baxx tal-plejtlits fid-demem wara li tinghata Itvisma, bħal tbenġil jew fsada mhux normali (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli"). Ħafna mill-każijiet ta' livelli baxxi tal-plejtlits fid-demem se jhew fi żmien l-ewwel ġimgħa wara li l-pazjent inghata Itvisma.

Qabel il-bidu tat-trattament b'Itvisma, se jsirlekk test tad-demem biex jiġi ċċekkja l-ammont ta' ċelluli tad-demem (inkluż ċelluli ħomor tad-demem u plejtlits) fil-ġisem tiegħek. Se jsirlekk ukoll testijiet tad-demem regolari għal perjodu ta' żmien wara t-trattament biex jimmonitorjaw bidliet fil-livelli tal-plejtlits.

Problemi fin-nervituri li jaffettwaw is-sensazzjoni tal-uġiġħ, tat-temperatura u tal-mess (newropatija sensorjali periferali)

Se jkoll newropatija sensorjali periferali b'Itvisma. Is-sintomi jistgħu jfegġu madwar tliet ġimgħat wara li jinghata Itvisma. Sinjali possibbli li hemm bżonn toqgħod attent għalihom wara li tinghata din il-medicina jinkludu titrix, tneim, tingiż jew uġiġħ fid-dirgħajn, fl-idejn, fir-riglejn u/jew fis-saqajn. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Koagulazzjoni mhux normali tad-demm f'vini żgħar tad-demm (mikroangjopatija trombotika)

Tista' ssehh mikroangjopatija trombotika. Mikroangjopatija trombotika hija kundizzjoni serja fejn emboli żgħar tad-demm jiffurmaw fl-iżgħar vini tad-demm madwar il-ġisem. Hija assoċjata ma' tromboċitopenija, tnaqqis fil-plejtlits fid-demm (komponenti li jgħinu lid-demm jagħqad) u ma' qerda taċ-ċelluli homor tad-demm. Dan jista' jkun ta' theddida għall-ħajja jekk ma tinghatax trattament minnufih. Dawn l-emboli tad-demm jistgħu jaffettwaw il-kliwi. It-tabib tiegħek jista' jkun irid jiċċekkja l-livelli tal-plejtlits fid-demm tiegħek u l-pressjoni tad-demm. Qabel ma jitnieda t-trattament b'Itvisma, se jsirleq test tad-demm biex it-tabib jiċċekkja l-livell ta' kreatinina tiegħek, li huwa indikatur ta' kif qed jaħdmu l-kliwi tiegħek. Sinjali possibbli li hemm bżonn toqghod attent għalihom wara li tinghata Itvisma jinkludu tbengil faċilment, aċċessjonijiet jew tnaqqis fil-produzzjoni ta' awrina. Fittex attenzjoni medika urġenti jekk tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sinjali.

Riskju ta' tumuri assoċjat mad-dhul potenzjali fid-DNA

Hemm il-possibbiltà li terapija ġenetika bħal Itvisma jistgħu jidhlu fid-DNA taċ-ċelluli tal-ġisem tal-bniedem. Bħala konsegwenza, Itvisma jista' jikkontribwixxi għal riskju ta' tumuri minħabba n-natura tal-medicina. Inti għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek. Fil-każ ta' tumor, it-tabib tiegħek jista' jiehdu kampjun għal evalwazzjoni ulterjuri.

Infezzjonijiet

Infezzjoni (eż. riħ, influwenza jew bronkite) qabel jew wara t-trattament b'Itvisma tista' twassal għal kumplikazzjonijiet aktar serji. Persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti u persuni oħra li għandek kuntatt magħhom mill-qrib għandhom jimxu mal-prattiċi ta' prevenzjoni (eż. l-iġjene tal-idejn, jevitaw li jisogħlu/jgħattsu bla ma jgħattu halqhom, jillimitaw l-ammont ta' nies li jistgħu jiġu fil-qrib). Għandek bżonn toqghod attent għal sinjali ta' infezzjoni bħal sogħla, tharhir, għatis, imnieher iqattar, uġigh fil-grizmejn jew deni. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota li xi wiehed mis-sintomi li jissuggerixxu infezzjoni **qabel** jew **wara** t-trattament b'Itvisma. Jekk ikollok infezzjoni qabel it-trattament b'Itvisma, it-tabib tiegħek jista' jipposponi t-trattament sakemm l-infezzjoni tkun fieqet.

Għoti ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Wara li tinghata t-trattament b'Itvisma, ma tkunx tista' tagħti d-demm, l-organi, it-tessuti jew iċ-ċelluli. Dan minħabba li Itvisma huwa medicina li toffri terapija ġenetika.

Mediċini oħra u Itvisma

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tilqim

Peress li l-kortikosteroidi jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni (difensiva) tal-ġisem, **it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jittardja l-għoti ta' xi tilqim** waqt li tkun qed tirċievi trattament b'kortikosteroidi (ara sezzjoni 3, "Kif jinghata Itvisma"). Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet.

Tqala u treddigh

M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' Itvisma f'nisa tqal jew li qed iredgħu. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellem lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tinghata t-trattament b'Itvisma.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx jew thaddimx magni jekk thossok stordut (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli"). Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Itvisma fih is-sodju

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodju (23 mg) f'kull doża ta' 3 mL, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodju'.

3. Kif jinghata Itvisma

Id-doża rrakkomandata ta' Itvisma hija 1.2×10^{14} ġenomi tal-vettur (vg). Itvisma se jinghatalek DARBA biss.

Itvisma se jinghatalek fi sptar taht għajnejn tabib bl-esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'SMA.

Itvisma jinghata b'injezzjoni fil-parti ta' isfel ta' dahrek. Din l-injezzjoni, imsejha tingiża lumbari, tinghata billi tiddaħhal labra fl-ispazju madwar ix-xewka tad-dahar. Tista' tinghata wkoll mediċina biex tgħinek tirrilassa jew torqod waqt din il-proċedura. It-tabib tiegħek se jipprovdilek il-kura wara li tinghata Itvisma.

Se tinghata wkoll prednisolone (jew kortikosteroidi ieħor) mill-halq, li jibda 24 siegħa qabel ma tinghata Itvisma. Id-doża ta' kortikosteroidi se tiddependi mill-piż tiegħek. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża totali li għandu jagħti.

Se tinghata trattament b'kortikosteroidi kuljum għal madwar xahrejn wara d-doża ta' Itvisma, jew sakemm l-enzimi fil-fwied tiegħek jonqsu għal livell aċċettabbli. It-tabib se jnaqqas bil-mod id-doża ta' kortikosteroidi sakemm it-trattament ikun jista' jitwaqqaf kompletament. Għid lit-tabib tiegħek jekk qabel jew wara li tiehu d-doża ta' kortikosteroidi tirremetti; it-tabib tiegħek ikun jista' mbagħad jara li qed tinghata d-doża shiha.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Fittex attenzjoni medika urġenti jekk tiżviluppa xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- tbengil jew fsada għal aktar mis-soltu jekk wegġajt – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd tal-plejtlits fid-demmm baxx (tromboċitopenija)
- problemi fin-nervituri li jaffettwaw is-sensazzjoni tal-uġiġħ, it-temperatura, il-mess (newropatija sensorjali periferali)
- sensazzjonijiet bħal titrix, tingiż, tnemnim (paraestesija)
- tnaqqis fis-sens jew fis-sensazzjoni tal-mess (ipoaestesija)

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tiżviluppa xi effetti sekondarji oħra. Dawn jistgħu jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- infezzjoni fl-immieher u l-griżmejn (il-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju)
- deni
- rimettar
- uġiġħ ta' ras

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- żidiet fl-enzimi tal-fwied li jidhru fit-testijiet tad-demmm
- sturdament

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif jinahżen Itvisma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

L-informazzjoni li ġejja hija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li se jhejju din il-medicina u jagħtuha.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Il-kunjett se jiġi ttrasportat iffriżat (f' -60° C jew inqas).

Ahżen fil-kartuna originali.

Malli jasal il-kunjett, dan għandu jinżamm fi friġġ f'temperatura bejn 2 °C sa 8 °C immedjatement, u fil-kartuna originali. It-terapija b'Itvisma għandha tinbeda fi żmien 14-il jum minn meta jasal il-kunjett.

Ġaladarba jinħall, il-prodott mediċinali m'għandux jerga' jitqiegħed fil-friża u jista' jinżamm fi friġġ f'temperatura ta' bejn 2 °C sa 8 °C fil-kartuna originali għal 14-il jum.

Ġaladarba d-doża tingibed fis-siringa, din tista' tithalla hemm f'temperatura bejn 2 °C sa 8 °C għal 24 siegħa, li jinkludu l-ammont massimu ta' 5es sigħat li tista' tinżamm barra mill-friġġ matul dan il-perjodu ta' 24 siegħa.

Din il-medicina fiha organiżmi modifikati ġenetikament. Medicina li ma tintużax jew skart mediċinali għandu jintrema skont kif jitolbu l-linji gwida lokali jew ir-regolamenti dwar l-immanigġar ta' skart bijologiku. Minhabba li din il-medicina se tingħata minn tabib, it-tabib huwa responsabbli li jarmi kif jixraq il-prodott. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Itvisma

- Is-sustanza attiva hi onasemnogene abeparvovec. Kull kunjett fih 1.2×10^{14} ġenomi tal-vettur onasemnogene abeparvovec f'soluzzjoni ta' 3 mL.
- Is-sustanzi l-oħra huma tromethamine, magnesium chloride, sodium chloride, poloxamer 188, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u ilma għall-injezzjoni (ara wkoll sezzjoni 2 "Itvisma fih is-sodju").

Kif jidher Itvisma u l-kontenut tal-pakkett

Itvisma huwa soluzzjoni għall-injezzjoni ċara għal ftit opaka, bla kulur għal abjad mitfi.

Itvisma jiġi fornut f'pakkett b'kunjett wiehed li fih volum ta' mili nominali ta' 3 mL. Kull kunjett jintuża darba biss.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
L-Awstrija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

L-Irlanda

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss:

Importanti: Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) qabel tużah.

Kull kunjett jintuża darba biss.

Immaniġġar

- Itvisma għandu jiġi mmaniġġat asetikament taħt kondizzjonijiet sterili.
- Qabel ma tagħti l-injezzjoni got-teka, Itvisma għandu jilhaq it-temperatura ambjentali. Holl Itvisma fil-frigġ (2 °C sa 8 °C) għal madwar 4 sigħat, jew f' temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C) għal madwar siegħa.
- Itvisma huwa soluzzjoni ċara għal ftit opaka, bla kuluru għal abjad mitfi. Tużax dan il-prodott mediċinali jekk tinnota xi frak, dehra mdardra, jew telf fil-kulur ladarba l-prodott iffriżat ikun inhall u qabel ma jingħata.
- Thawdux.
- Ladarba jinhall, il-prodott mediċinali m'għandux jerga' jiġi ffriztat.
- Wara li jinhall, Itvisma għandu jingħata malajr kemm jista' jkun. Ladarba l-volum tad-doża jingħibed fis-siringa dan jista' jinżamm fil-frigġ (2 °C sa 8 °C) sa 24 siegħa, inkluż sa massimu ta' 5 sigħat barra mill-frigġ f'perjodu ta' 24 siegħa. Armi s-siringa li fiha l-vettur jekk ma tintużax matul dan il-perjodu ta' żmien.

Preparazzjoni

- Dan il-prodott mediċinali fih organiżmi modifikati ġenetikament (GMOs).
- Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali (li jinkludi ingwanti, nuċċali protettiv, ġagaga u kmiem tal-laboratorju) waqt li jiġi mmaniġġat jew jingħata Itvisma.
- Meta tkun qed tipprepara l-injezzjoni, trid tkun żgħur li l-uċuħ tal-komponenti li se jmissu mas-soluzzjoni ta' Itvisma jkunu magħmulin mill-materjal kompatibbli mnizżel fit-tabella li jmiss. Il-komponenti tat-tagħmir għandhom ikunu indikati li jistgħu jintużaw got-teka jew newroassjalment.

Materjali tal-komponenti kompatibbli ma' Itvisma

Komponent	Materjal magħmul bih
Labra ta' 18 sa 19 G biex tingħibed il-mediċina, twila sa massimu ta' 40 mm	Stainless steel
Siringa ta' 5 sa 10 mL ^a	Polipropelin
Tokka tas-siringa ^a	Polipropelin, polietelin jew metakrilat-akrilonitril-butadine-stiren
Labra spinali ta' 22 sa 27 G, twila sa massimu ta' 156 mm	Stainless steel
^a M'għandhiex tkun magħmula minn polivinilklorid (PVC), bisfenol-A (BPA), bis(2-etilesil ftalat (DEHP) jew latex	

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġot-teka. It-trattament għandu jingħata ġot-teka billi tintuża titqiba lumbari minn professjonisiti tal-kura tas-saħħa bl-esperjenza fl-ġhoti ta' titqib lumbari.

- Immedjatement qabel ma tingħata d-doża, iġbed il-kontenut mill-kunjett għal ġos-siringa, neħhi l-arja mis-siringa, ikkonferma li l-volum tad-doża fis-siringa huwa ta' 3 mL, aghlaq is-siringa bit-tokka u aghthiha lill-pazjent fil-post tal-injezzjoni.
- Jekk il-qagħda klinika tal-pazjent tindika dan, wiehed għandu jikkunsidra li jagħtih kalmant.
- Wiehed jista' jikkunsidra wkoll li jintużaw metodi ta' imaging mediku meta tingħata l-injezzjoni.
- Il-pazjent għandu jkun evalwat qabel ma jingħata l-injezzjoni ġot-teka u wara biex dak li jkun jara jekk hemmx kundizzjonijiet potenzjali relatati mat-titqiba lumbari, biex ikunu evitati kumplikazzjonijiet procedurali serji.
- Qabel ma jingħata, neħhi 3 mL ta' fluwidu ċelebrospinali (CSF) billi tintuża labra għal titqib lumbari.
- Itvisma jingħata bħala injezzjoni ġot-teka bħala bolus ta' doża singola fuq medda ta' madwar minuta sa tnejn.
- Wara l-injezzjoni ġot-teka, huwa rrakkomandat li l-pazjent jitqiegħed f'pożizzjoni Trendelenburg (skont il-qagħda klinika tiegħu).

Espożizzjoni aċċidentali

Espożizzjoni aċċidentali għal Itvisma għandha tiġi evitata.

F'każ ta' espożizzjoni aċċidentali tal-ġilda, il-parti affettwata għandha titnaddaf sew bis-sapun u bl-ilma għal tal-inqas 15-il minuta. F'każ ta' espożizzjoni aċċidentali tal-ġhajnejn, il-parti affettwata għandha titlaħlah sew bl-ilma għal tal-inqas 15-il minuta.

It-tixrid kollu ta' Itvisma għandu jintemsaħ b'garża li tassorbi u ż-żona fejn inxtered tiġi ddiżinfettata permezz ta' soluzzjoni tal-bleach segwita minn wipes tal-alkohol. Il-materjal kollu tat-tindif għandu jitpoġġa f'żewġ boroż u għandu jintrema skont il-linji gwida lokali għall-immaniġġar ta' skart bijoloġiku.

Rimi

Il-materjali kollha li setgħu ġew f'kuntatt ma' Itvisma (eż. il-kunjett, il-materjali kollha użati għall-injezzjoni, inkluż biċċiet u labar sterili) għandhom jintremew skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġar ta' skart bijoloġiku.