

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vectorgenomen oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Onasemnogene abeparvovec is een geneesmiddel voor gentherapie dat het humane ‘survival motor neuron’-eiwit (SMN-eiwit) tot expressie brengt. Het is een niet-replicerende, recombinante, adenogeassocieerde, op virusserotype 9 (AAV9) gebaseerde vector, die het cDNA van het humane SMN-gen bevat, onder controle van de cytomegalovirusversterker/kippen- β -actinehybride promotor.

Onasemnogene abeparvovec wordt bereid in humane embryonale niercellen door middel van recombinant-DNA-techniek.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke injectieflacon met een eenmalige dosis bevat $1,2 \times 10^{14}$ vectorgenomen (vg) van onasemnogene abeparvovec in 3 ml oplossing. Onasemnogene abeparvovec voor intrathecale injectie heeft een nominale concentratie van 4×10^{13} vg/ml, en elke injectieflacon bevat een extraheerbaar volume van niet minder dan 3 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Een heldere tot licht ondoorzichtige, kleurloze tot witachtige oplossing met een pH van 7,7 tot 9,3 en een osmolaliteit van 390 tot 430 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Itvisma is geïndiceerd voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (*spinal muscular atrophy*, SMA) met een bi-allelische mutatie in het *SMN1*-gen bij patiënten van 2 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd en toegediend in een klinisch centrum onder toezicht van een arts die ervaren is in het behandelen van patiënten met SMA.

Vóór toediening van Itvisma dienen in de uitgangssituatie laboratoriumtests te worden uitgevoerd, waaronder, maar niet beperkt tot:

- tests op AAV9-antilichamen met behulp van een op de juiste wijze gevalideerde test (zie rubriek 4.4),
- leverfunctie: alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en totaal bilirubine (zie rubriek 4.4),

- creatinine, en
- volledig bloedbeeld (waaronder hemoglobine en aantal bloedplaatjes) (zie rubriek 4.4).

Het wordt aanbevolen dat patiënten klinisch stabiel zijn in hun algemene gezondheidstoestand voorafgaand aan de injectie (zie rubriek 4.4). Het voordeel-risicoprofiel van Itvisma bij patiënten met ademhalingsinsufficiëntie die permanent worden beademd en/of niet kunnen slikken, is niet vastgesteld.

Omdat de behandeling aanhoudt in niet-delende cellen, mogen patiënten die eerder behandeld zijn met onasemnogene abeparvovec (ongeacht de toedieningsweg) niet behandeld worden met Itvisma (zie rubriek 5.1).

Dosering

Itvisma wordt toegediend als een éénmalige dosis van $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Immunomodulerend behandelingsschema

Om een immuunrespons te temperen wordt immunomodulatie met corticosteroïden aanbevolen. Verhogingen in leveraminotransferasen of verlaging in het aantal bloedplaatjes kunnen optreden na behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.8). Waar mogelijk moet het vaccinatieschema van de patiënt worden aangepast om gelijktijdige toediening van corticosteroïden vóór en na de injectie met Itvisma mogelijk te maken (zie rubriek 4.5).

Tabel 1 toont het aanbevolen immunomodulerend behandelingsschema voorafgaand aan en na de injectie.

Tabel 1 Aanbevolen immunomodulerend behandelingsschema voor en na injectie

Voor de injectie	24 uur voorafgaand aan Itvisma-injectie	Prednisolon oraal 1 mg/kg/dag (of equivalent)
Na de injectie	30 dagen (inclusief de dag waarop Itvisma wordt toegediend)	Prednisolon oraal 1 mg/kg/dag (of equivalent)
	Gevolgd door 28 dagen: <i>Voor patiënten met niet-afwijkende resultaten (normaal klinisch onderzoek, normaal totaal bilirubine en ALAT- en ASAT-waarde beide lager dan $2 \times$ bovengrens van de normaalwaarde [upper limit of normal, ULN]) aan het einde van de periode van 30 dagen:</i> of <i>Voor patiënten met een afwijkende leverfunctie aan het eind van de periode van 30 dagen: voortzetten tot de ASAT- en de ALAT-waarden lager zijn dan $2 \times$ ULN en alle andere beoordelingen (bijvoorbeeld totaal bilirubine) zich weer binnen het normale bereik bevinden, gevolgd door afbouwen gedurende 28 dagen of langer indien nodig.</i>	Systemische corticosteroïden moeten geleidelijk afgebouwd worden. Afbouwen van prednisolon (of equivalent als een ander corticosteroïd wordt gebruikt), bijvoorbeeld door verminderingen van orale prednisolon met 0,20 mg/kg/dag per week gedurende ten minste 4 weken. Systemische corticosteroïden (overeenkomend met orale prednisolon 1 mg/kg/dag) Systemische corticosteroïden moeten geleidelijk afgebouwd worden.

Indien patiënten op enig moment niet adequaat reageren op het equivalent van 1 mg/kg/dag oraal prednisolon, op basis van het klinische beeld van de patiënt, kan onmiddellijk overleg met een gastro-enteroloog of hepatoloog en aanpassing van het aanbevolen immunomodulerend behandelingsschema worden overwogen, waaronder verhoging van de dosis, langere duur of verlenging van de corticosteroïd-afbouw (zie rubriek 4.4). Indien behandeling met orale corticosteroïden niet wordt verdragen of niet werkzaam is, kunnen intraveneuze corticosteroïden worden overwogen zoals klinisch geïndiceerd.

Indien door de arts in plaats van prednisolon een ander corticosteroïd wordt gebruikt, dienen – in voorkomend geval – dezelfde overwegingen en dezelfde werkwijze te worden gevolgd om de dosis corticosteroïd na 30 dagen af te bouwen.

Speciale patiëntencategorieën

Nierfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van Itvisma zijn niet vastgesteld bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Een aanpassing van de dosis moet niet worden overwogen.

Leverfunctiestoornis

Behandeling met Itvisma moet zorgvuldig worden overwogen bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4). Een aanpassing van de dosis moet niet worden overwogen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Itvisma bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven voor kinderen van 6 maanden tot < 2 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 6 maanden.

Volwassenen

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar voor patiënten van 18 jaar en ouder.

Wijze van toediening

Voor intrathecaal gebruik. De behandeling moet intrathecaal worden toegediend via een lumbaalpunctie door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met het uitvoeren van lumbaalpuncties.

- Trek de inhoud van de injectieflacon vlak voor de dosering op in de spuit, verwijder de lucht uit de spuit, controleer of het doseringsvolume in de spuit 3 ml is, sluit de spuit af en lever hem af op de locatie waar de patiënt wordt geïnjecteerd.
- Indien geïndiceerd op basis van de klinische toestand van de patiënt moet sedatie worden overwogen.
- Beeldvormingstechnieken om de intrathecale injectie te geleiden kunnen worden overwogen.
- De patiënt moet vóór en na de intrathecale injectie worden onderzocht op de aanwezigheid van mogelijke aandoeningen die kunnen interageren met of het gevolg kunnen zijn van de lumbaalpunctie, om ernstige complicaties van de procedure te voorkomen.
- Verwijder vóór toediening 3 ml cerebrospinaal vocht (CSF) met een lumbaalpunctienaald.
- Itvisma wordt toegediend als een enkelvoudige intrathecale bolusinjectie in ongeveer 1 tot 2 minuten.
- Na de intrathecale injectie wordt plaatsing in de Trendelenburgpositie (afhankelijk van de klinische status van de patiënt) aanbevolen.

Voor uitgebreide instructies over bereiding, verwerking, te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling en verwijdering van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Redenen om de behandeling uit te stellen

Vanwege het risico op een ernstige immunrespons wordt aanbevolen dat patiënten klinisch stabiel zijn in hun algemene gezondheidstoestand (bijvoorbeeld hydratatie en voedingstoestand, afwezigheid van infectie, respiratoire toestand) voorafgaand aan de injectie. Itvisma moet worden uitgesteld bij patiënten met een infectie, zowel acuut (bijvoorbeeld luchtweginfectie) als chronisch en niet onder controle, tot de infectie is verdwenen en de patiënt klinisch stabiel is. Er mogen geen duidelijke klinische klachten of symptomen van een infectie zijn op het moment van injectie.

Vooraf bestaande immuniteit tegen AAV9

In de klinische onderzoeken met Itvisma moesten de patiënten bij de baseline serum-anti-AAV9-antilichaamtiter $\leq 1:50$ hebben. De veiligheid en werkzaamheid van Itvisma bij patiënten met verhoogde anti-AAV9-antilichaamtiter zijn niet geëvalueerd bij mensen.

Levertoxiciteit

Levertoxiciteit, die zich over het algemeen uit in verhoogde ALAT- en/of ASAT-waarden, is opgetreden met onasemnogene abeparvovec als intrathecale injectie (zie rubriek 4.8). Om mogelijke aminotransferaseverhogingen te beperken, moet aan alle patiënten vóór en na de intrathecale injectie een systemisch corticosteroïd worden toegediend. Immuungemedieerde levertoxiciteit kan een aanpassing van het immunomodulerende behandelingsschema noodzakelijk maken, waaronder een langere duur, verhoogde dosering of verlenging van de afbouw van corticosteroïden (zie rubriek 4.2).

Patiënten met een vooraf bestaande leverfunctiestoornis of een acute levervirusinfectie kunnen een hoger risico lopen op leverschade. Patiënten met verhoogde leverfunctietests zijn niet onderzocht in klinische onderzoeken met onasemnogene abeparvovec als intrathecale injectie.

Vóór de intrathecale injectie van onasemnogene abeparvovec moet bij elke patiënt de leverfunctie worden beoordeeld door middel van klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek. De leverfunctie moet gedurende ten minste 3 maanden na de intrathecale injectie van onasemnogene abeparvovec regelmatig worden gecontroleerd, en op andere tijdstippen zoals klinisch geïndiceerd. ASAT, ALAT en totaal bilirubine moeten wekelijks beoordeeld worden gedurende de eerste maand na de intrathecale injectie van onasemnogene abeparvovec en gedurende de periode van afbouw van de corticosteroïden. Als de patiënt aan het eind van de afbouwperiode van het corticosteroïd klinisch stabiel is met onbeduidende bevindingen, moet de leverfunctie nog een maand om de twee weken worden gecontroleerd. Afbouw van systemische corticosteroïden mag niet worden overwogen totdat de ASAT/ALAT-spiegel lager is dan $2 \times \text{ULN}$ (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verslechterende leverfunctietestresultaten en/of klachten of symptomen van acute ziekte moeten onmiddellijk klinisch worden beoordeeld en nauwlettend worden gevolgd. Indien leverschade wordt vermoed, worden verdere onderzoeken aanbevolen (bijvoorbeeld albumine, protrombintijd [PTT] en INR). Onmiddellijk overleg met een gastro-enteroloog of hepatoloog wordt aanbevolen, indien nodig.

Trombocytopenie

Voorbijgaande afnames van het aantal bloedplaatjes werden meestal waargenomen binnen de eerste week na toediening van onasemnogene abeparvovec als intrathecale injectie. In de meeste gevallen was het aantal bloedplaatjes $> 75 \times 10^9/l$ en keerden ze twee weken na de intrathecale injectie van onasemnogene abeparvovec terug naar de uitgangssituatie.

Het aantal bloedplaatjes moet worden gemeten vóór intrathecale injectie van onasemnogene abeparvovec en moet daarna regelmatig worden gecontroleerd, ten minste wekelijks gedurende de eerste maand en totdat het aantal bloedplaatjes naar de uitgangssituatie terugkeert, zoals klinisch geïndiceerd.

Trombotische microangiopathie

Trombotische microangiopathie (TMA) kan optreden. TMA wordt gekenmerkt door trombocytopenie, microangiopathische hemolytische anemie en acuut nierfalen. Gelijktijdige activering van het immuunsysteem (zoals bij infecties en vaccinaties) kan een bijdragende factor zijn.

Er wordt geadviseerd om onmiddellijk aandacht te besteden aan klachten en symptomen van TMA, omdat TMA kan leiden tot levensbedreigende of fatale gevolgen.

Trombocytopenie is een belangrijk kenmerk van TMA. Daarom moet het aantal bloedplaatjes regelmatig worden gecontroleerd na intrathecale injectie van onasemnogene abeparvovec, en moet worden gemonitord op klachten en symptomen van TMA, zoals hypertensie, gemakkelijk blauwe plekken krijgen, insulten of een verminderde urineproductie. Als deze klachten en symptomen optreden in aanwezigheid van trombocytopenie, moet onmiddellijk verder diagnostisch onderzoek naar hemolytische anemie en nierfunctiestoornis worden uitgevoerd. Als er sprake is van klinische klachten, symptomen en/of laboratoriumresultaten die duiden op TMA, dient direct een hematoloog en/of nefroloog te worden geraadpleegd, en dient TMA onmiddellijk behandeld te worden zoals klinisch geïndiceerd. Patiënten en verzorgers moeten worden geïnformeerd over klachten en symptomen van TMA en moeten worden geadviseerd om dringende medische hulp in te roepen als dergelijke symptomen optreden.

Perifere sensorische neuropathie

Perifere sensorische neuropathie is opgetreden met intrathecale injectie van onasemnogene abeparvovec. Toediening van een intrathecale injectie van onasemnogene abeparvovec kan resulteren in sensorische symptomen (bijvoorbeeld gevoelloosheid, tintelingen, prikkelingen of pijn in de armen, handen, benen en/of voeten), met een begin vanaf ongeveer drie weken na de injectie in klinische onderzoeken. Symptomen die behandeling met aanvullende therapieën vereisen kunnen aanhouden, maar kunnen na verloop van tijd ook geleidelijk verbeteren (zie rubriek 4.8). Sensorische symptomen die wijzen op perifere sensorische neuropathie kunnen ook optreden als onderdeel van het natuurlijke verloop van SMA.

Volledige neurologische evaluatie en andere tests en/of behandeling van symptomen moeten worden overwogen op basis van de klinische presentatie van de patiënt. Patiënten en verzorgers moeten worden geïnformeerd over de klachten en symptomen van perifere sensorische neuropathie en moeten worden geadviseerd om hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen als dergelijke symptomen optreden.

Risico op tumorigeniteit als gevolg van vectorintegratie

Er bestaat een theoretisch risico op tumorigeniteit door mogelijke integratie van het DNA van de AAV-vector van onasemnogene abeparvovec in het genoom van de gastheer.

Onasemnogene abeparvovec via intrathecale injectie bestaat uit een niet-replicerende AAV9-vector waarvan het DNA grotendeels in episomale vorm blijft bestaan. Willekeurige integratie van

recombinant AAV-vector-DNA in menselijk DNA is gemeld met AAV-gentherapieën. De klinische relevantie van individuele integratiegebeurtenissen is onbekend, maar er wordt erkend dat individuele integratiegebeurtenissen mogelijk kunnen bijdragen tot een risico op tumorgeniciteit.

Tot nu toe zijn er geen gevallen gemeld van maligniteiten geassocieerd met een behandeling met onasemnogene abeparvovec via intrathecale injectie. In het geval van een tumor moet er contact worden opgenomen met de vergunninghouder om advies te verkrijgen over het verzamelen van monsters voor onderzoek.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die met onasemnogene abeparvovec via intrathecale injectie zijn behandeld, mogen geen bloed, organen, weefsels of cellen doneren voor transplantatie.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 3 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Vaccinaties

Waar mogelijk moet het vaccinatieschema van de patiënt worden aangepast, om gelijktijdige toediening van corticosteroïden vóór en na de intrathecale injectie met onasemnogene abeparvovec mogelijk te maken. Seizoensgebonden profylaxe tegen respiratoir syncytieel virus (RSV) wordt aanbevolen. Levende vaccins, zoals tegen mazelen, bof en rubella (BMR) en het varicellavaccin, mogen niet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met een immunosuppressieve dosis steroïden (d.w.z. ≥ 2 weken dagelijkse behandeling met 20 mg of 2 mg/kg lichaamsgewicht prednisolon of een equivalent).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van onasemnogene abeparvovec bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of onasemnogene abeparvovec bij mensen kan worden overgedragen op de foetus. Daarom mogen vrouwen die zwanger zijn of die zwanger kunnen worden, uitsluitend met Itvisma worden behandeld na een grondige voordeel-risicobeoordeling.

Borstvoeding

Er is geen informatie voorhanden over de aanwezigheid van onasemnogene abeparvovec in humane moedermelk, de effecten op een zuigeling die borstvoeding krijgt of over de effecten op de melkproductie. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van onasemnogene abeparvovec op de vruchtbaarheid bij de mens. In vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren had onasemnogene abeparvovec geen invloed op de

vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke muizen bij doses tot $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg intraveneus toegediend (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Onasemnogene abeparvovec intrathecale injectie kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last hebben van duizeligheid (zie rubriek 4.8) moeten rijden en het bedienen van machines vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De in deze rubriek beschreven veiligheidsgegevens zijn afkomstig van 127 patiënten uit de onderzoeken COAV101B12301, COAV101B12302 en COAV101A12102 gedurende een 52 weken durende follow-upperiode (zie rubriek 5.1). De vaakst gemelde bijwerkingen na toediening van Itvisma waren infectie van de bovenste luchtwegen (41,7%), pyrexie (36,2%), braken (28,3%), hoofdpijn (13,4%) en verhoogd leverenzym (9,4%). De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen waren braken (2,4%), verhoogd leverenzym (1,6%), hoofdpijn (1,6%) en pyrexie (1,6%). De gemelde bijwerkingen waren vergelijkbaar tussen de onderzoeken.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 2 zijn de bijwerkingen weergegeven die met Itvisma zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met een intrathecale injectie met de aanbevolen dosis. De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie categorieën zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Lijst van bijwerkingen van Itvisma in tabelvorm

Bijwerkingen naar MedDRA-SOC/PT en frequentie	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Bovenste luchtweginfectie ^{a)}
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Trombocytopenie ^{b)}
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn ^{c)}
Vaak	Duizeligheid ^{c)}
Vaak	Perifere sensorische neuropathie ^{d)}
Vaak	Hypo-esthesie
Vaak	Paresthesie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Braken
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Leverenzymen verhoogd ^{e)}
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie
^{a)} Bovenste luchtweginfectie omvat bovenste luchtweginfectie, virale bovenste luchtweginfectie, rinitis en orofaryngeale pijn. ^{b)} Trombocytopenie omvat trombocytopenie en bloedplaatjestelling verlaagd. ^{c)} Bijwerkingen die geacht werden verband te houden met de lumbaalpunctieprocedure. ^{d)} Perifere sensorische neuropathie omvat perifere sensorische neuropathie en neuropathie perifeer. ^{e)} Leverenzymen verhoogd omvat leverenzym verhoogd, alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, hepatitis, hypertransaminasemie en leverfunctie afwijkend.	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Perifere sensorische neuropathie

In klinische onderzoeken zijn gevallen van perifere sensorische neuropathie (1,6%) waargenomen binnen ongeveer drie weken na toediening van Itvisma. Patiënten vertoonden hypo-esthesie en paresthesie. Deze gevallen vereisten langdurige behandeling van symptomen en sommige symptomen waren aan het einde van het onderzoek nog niet volledig verdwenen (zie rubriek 4.4).

Hepatische laboratoriumafwijkingen

In klinische onderzoeken kregen alle patiënten profylaxe met corticosteroïden. De meerderheid van de patiënten kreeg het aanbevolen immunomodulerend behandelingsschema met een mediane duur van ongeveer 60 dagen (zie rubriek 4.2). ASAT- of ALAT-verhogingen $> 3 \times \text{ULN}$ werden waargenomen bij 4,7% van de patiënten na toediening van Itvisma. Verhogingen van serumtransaminasen verdwenen met behandeling met prednisolon en de patiënten herstelden zonder klinische gevolgen.

Immunogeniciteit

In de klinische onderzoeken COAV101B12301 en COAV101B12302 was er na een eenmalige injectie met Itvisma bij alle patiënten sprake van een toename van de serum-anti-AAV9-antilichaamtiter ten opzichte van de uitgangssituatie. De mediane serum-anti-AAV9-antilichaamtiter waren 12 maanden na injectie met Itvisma $> 1:800.000$ in beide onderzoeken. Er werd in de bestudeerde populatie geen duidelijk verband gezien tussen het niveau van anti-AAV9-antilichamen na toediening en veiligheidsbevindingen of verlies van werkzaamheid gedurende de follow-upperiode van 12 maanden na de dosis.

Tijdens de periode van 12 maanden na de injectie van Itvisma in de onderzoeken COAV101B12301 en COAV101B12302 werden positieve anti-SMN-antilichamen waargenomen bij respectievelijk 5/75 (6,7%) en 2/27 (7,4%) met Itvisma behandelde patiënten. Er kan geen duidelijk verband worden gelegd tussen een positieve anti-SMN-antilichaamrespons en de veiligheid of werkzaamheid van Itvisma tijdens de follow-upperiode van 12 maanden na de dosis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens uit klinische onderzoeken beschikbaar met betrekking tot overdosering van Itvisma. De dosis Itvisma is een enkelvoudige, vaste dosis en wordt slechts eenmaal toegediend; overdosering wordt daarom onwaarschijnlijk geacht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor aandoeningen van het skeletspierstelsel, ATC-code: M09AX09

Werkingsmechanisme

Onasemnogene abeparvovec is een gentherapie die ontwikkeld is om een functionele kopie van het 'survival motor neuron'-gen (*SMN1*-gen) in te brengen in de getransduceerde cellen om de monogene grondoorzaak van spinale spieratrofie (*spinal muscular atrophy*, SMA) aan te pakken. Door in een

alternatieve bron van SMN-eiwitexpressie in motorische neuronen te voorzien, worden naar verwachting de overleving en de werking van getransduceerde motorische neuronen bevorderd.

Onasemnogene abeparvovec is een niet-replicerende, recombinante AAV9-vector die gebruik maakt van AAV9-capside om een stabiel, volledig functionerend, humaan SMN-transgen af te leveren. Het *SMN1*-gen dat aanwezig is in onasemnogene abeparvovec, is ontwikkeld om als een DNA-episoom in de kern van getransduceerde cellen te verblijven en wordt stabiel tot expressie gebracht in postmitotische cellen. Het transgen wordt ingebracht in doelcellen als een zelfcomplementair, dubbelstrengs molecuul. De expressie van het transgen wordt aangestuurd door een constitutieve promotor (door het cytomegalovirus versterkt kippen- β -actinehybride), wat tot een continue en aanhoudende expressie van SMN leidt. Bewijs van het werkingsmechanisme is hoofdzakelijk afgeleid uit niet-klinisch onderzoek.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

COAV101B12301 (STEER): fase III-onderzoek bij patiënten met SMA

Dit was een 52 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, sham-gecontroleerd, multicentrisch onderzoek.

De werkzaamheid werd beoordeeld bij 126 patiënten met SMA in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar die nog geen behandeling hadden gehad en in staat waren om te zitten, maar nooit zelfstandig hadden kunnen lopen. De patiënten werden 3:2 gerandomiseerd en kregen Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) via lumbale intrathecale injectie (n=75) of de sham-procedure (n=51). De randomisatie werd gestratificeerd op basis van leeftijd en HFMSE-score (*Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*) vóór behandeling bij screening. Patiënten met een verhoogde (referentie tot > 1:50) serum-anti-AAV9-antilichaamtiter bij de baseline werden uitgesloten.

Het primaire eindpunt was de verandering ten opzichte van de baseline in de HFMSE-totaalscore aan het einde van de follow-up, gedefinieerd als het gemiddelde van de beoordeling in week 48 en week 52, in de gehele onderzoekspopulatie (leeftijdsgroep 2 tot < 18 jaar) met Itvisma in vergelijking met de sham-behandeling. Een secundair eindpunt was het percentage patiënten met een verbetering van minimaal 3 punten ten opzichte van de baseline in de HFMSE-totaalscore aan het einde van de follow-up. De HFMSE evalueert de motorische functie bij patiënten met SMA die beperkt mobiel zijn en bestaat uit 33 gegradeerde items die bewegingen beoordelen, variërend van zitten tot traplopen. Elk item krijgt een score van 0 tot 2, met een maximale totaalscore van 66. Hogere scores duiden op een betere motorische functie. Een ander secundair eindpunt was de verandering ten opzichte van de baseline in de *Revised Upper Limb Module* (RULM) aan het einde van de follow-up. De RULM is een SMA-specifieke beoordeling die wordt gebruikt om de motorische functie van de bovenste ledematen (proximaal en distaal) te beoordelen. De RULM bevat 19 gegradeerde items (18 met een score van 0 tot 2 en 1 met een score van 0 tot 1) en er is een maximaal haalbare score van 37, waarbij hogere scores duiden op een grotere motorische functie.

De mediane leeftijd bij screening was 4,54 jaar (spreiding: 2,0 tot 16,5 jaar) en de mediane gerapporteerde leeftijd bij het begin van de klinische klachten en symptomen van SMA was 11 maanden (spreiding: 6 tot 33 maanden). De hoogste motorische mijlpaal die de patiënten ooit bereikten was zitten, staan met of zonder ondersteuning, of lopen met ondersteuning. Bij de baseline was de gemiddelde HFMSE-score 17,97 en 18,17 in respectievelijk de met Itvisma behandelde groep en de sham-controlegroep. De gemiddelde baseline RULM-score was 16,52 in de met Itvisma behandelde groep en 17,42 in de sham-controlegroep. De demografische kenmerken bij baseline waren in evenwicht tussen de Itvisma- en de sham-groep.

De analyse van het primaire eindpunt toonde een statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering van de HFMSE-scores ten opzichte van de baseline aan het einde van de follow-up in de met Itvisma behandelde groep vergeleken met de sham-controlegroep (tabel 3 en figuur 1).

Tabel 3 Primair eindpunt in onderzoek COAV101B12301

Eindpunt	Met Itvisma behandelde patiënten (N=75)	Sham-controlepatiënten (N=51)
Gemiddelde HFMSE-totaalscore bij baseline (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Gemiddelde HFMSE-totaalscore aan het einde van de follow-up ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Verandering ten opzichte van baseline in de HFMSE-totaalscore ² aan het einde van de follow-up in de gehele onderzoekspopulatie (leeftijdsgroep 2 tot < 18 jaar) ^{1,2,3,4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Verschil met sham-behandeling Schatting (95%-BI)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = standaardafwijking

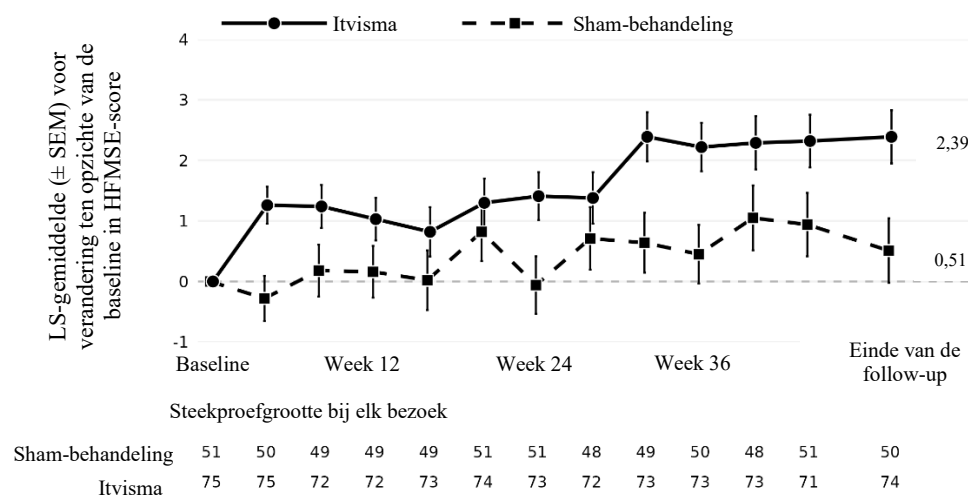
¹ Het einde van de follow-up werd gedefinieerd als het gemiddelde van de beoordeling in week 48 en week 52

² Beoordeeld met behulp van de *Full Analysis Set* (FAS)-populatie, die alle deelnemers omvatte die een dosis Itvisma kregen of een sham-behandeling ondergingen

³ Gemiddelde van de kleinste kwadraten (LS) (standaardfout van het gemiddelde [SEM])

⁴ De *Mixed Model Repeated Measure* (MMRM)-analyse met vaste effecten omvatte behandeling, gepland bezoek, interactie tussen behandeling en bezoek, de strata en de baseline-HFMSE-totaalscore als covariabele.

Figuur 1 Verandering in HFMSE ten opzichte van de baseline bij patiënten van 2 tot < 18 jaar in onderzoek COAV101B12301



Opmerking: De gegevens geven het LS-gemiddelde $\pm$ SEM weer; tussenliggende tijdstippen zijn alleen beschrijvend en niet gecontroleerd op multiplicititeit.

De verandering ten opzichte van de baseline in RULM aan het einde van de follow-up werd beoordeeld in de met Itvisma behandelde en de sham-controlegroep. De toename van de gemiddelde van de kleinste kwadraten in RULM-totaalscore vanaf de baseline tot het einde van de follow-up was 2,44 punten in de met Itvisma behandelde groep en 0,92 punten in de sham-controlegroep. Het verschil tussen behandelingen van 1,52 punten in het voordeel van de met Itvisma behandelde groep was niet statistisch significant (95%-BI: 0,34; 2,71) onder een alfa-niveau van 0,0025 volgens de vooraf geplande meervoudige teststrategie.

Het percentage patiënten met een verbetering van minimaal 3 punten in de HFMSE-totaalscore vanaf de baseline tot het einde van de follow-up was numeriek hoger in de met Itvisma behandelde groep (39,2%) dan in de sham-controlegroep (26,0%), hoewel het verschil geen statistische significantie had (odds-ratio [OR]: 2,03; 95%-BI: 0,9; 4,57).

67 van de 75 patiënten uit COAV101B12301 die Itvisma kregen toegediend, werden nog gedurende 3 maanden na het einde van de follow-up opgevolgd. Gedurende de gecombineerde follow-upperiode van maximaal 15 maanden na toediening van Itvisma bleven de gemiddelde HFMSE-scores stijgen, wat een aanhoudende verbetering van de motorische functie aantoonde.

COAV101B12302 (STRENGTH): fase III-onderzoek bij SMA-patiënten die eerder werden behandeld met andere SMA-modificerende therapieën

Dit was een open-label, eenarmig, multicentrisch fase III-onderzoek naar intrathecale toediening van Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) aan 27 patiënten met SMA in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar (mediane leeftijd bij screening: 7,0 jaar; spreiding: 2,3 tot 17,6 jaar) die stopten met eerdere SMA-behandeling (nusinersen, n=21; risdiplam, n=4; nusinersen en risdiplam [niet gelijktijdig], n=2). Voorafgaand aan de behandeling met Itvisma hadden de patiënten eerder nusinersen ontvangen voor een gemiddelde duur van 4,3 jaar (spreiding: 1,86 tot 6,18 jaar), en risdiplam voor een gemiddelde duur van 3,0 jaar (spreiding: 0,39 tot 6,28 jaar). Alle patiënten konden zitten maar hadden nooit zelfstandig kunnen lopen. De motorische functie van de patiënten bij baseline omvatte zitten, staan met of zonder ondersteuning en/of lopen met ondersteuning. Patiënten met een verhoogde (referentie tot > 1:50) serum-anti-AAV9-antilichaamtiter bij baseline werden uitgesloten.

In week 52 toonden patiënten algehele stabilisatie in motorische functie zoals gemeten met HFMSE (n=21), met een gemiddelde verandering (SD) ten opzichte van de baseline van 0,17 (2,88), en RULM (n=21), met een gemiddelde verandering (SD) ten opzichte van de baseline van 0,29 (2,85). Na correctie voor leeftijdsstratum bij baseline was de gecorrigeerde gemiddelde (LS-gemiddelde) verandering in de HFMSE- en RULM-totaalscore van de baseline tot week 52 respectievelijk 1,05 en 0,59. De meerderheid van de patiënten vertoonde in week 52 behoud van de motorische mijlpalen bij de baseline of hogere motorische mijlpalen.

COAV101A12102 (STRONG): fase I/II-onderzoek bij patiënten met SMA

Dit was een open-label fase I/II-onderzoek waarin Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) werd toegediend als een eenmalige intrathecale injectie aan 25 patiënten van 6 maanden tot < 5 jaar oud op het moment van toediening. Alle patiënten hadden nog geen behandeling gekregen en konden bij baseline zitten, maar hadden nooit zelfstandig kunnen staan of lopen. Patiënten met een verhoogde (referentie tot > 1:50) serum-anti-AAV9-antilichaamtiter bij baseline werden uitgesloten. Patiënten werden gestratificeerd in twee groepen op basis van leeftijd bij toediening (6 maanden tot < 2 jaar [N=13]; 2 tot < 5 jaar [N=12]). De mediane leeftijd bij toediening was 17,7 maanden (spreiding: 7 tot 23 maanden) in de leeftijdsgroep van 6 maanden tot < 2 jaar, en 33,7 maanden (spreiding: 26 tot 55 maanden) in de leeftijdsgroep van 2 tot < 5 jaar. De mediane leeftijd van het begin van de klinische klachten en symptomen van SMA was 8,0 maanden en 8,5 maanden in respectievelijk de groep van 6 maanden tot < 2 jaar en de groep van 2 tot < 5 jaar.

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor patiënten van 2 tot < 5 jaar was de verandering ten opzichte van de baseline in HFMSE 12 maanden na de injectie met Itvisma. De gemiddelde HFMSE-score (SD) was 14,8 (9,98) bij baseline en 21,3 (11,94) in maand 12. De primaire analyse in deze leeftijdsgroep toonde een LS-gemiddelde verandering (95%-BI) in HFMSE van baseline tot maand 12 van 6,0 (3,7; 8,3) punten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor patiënten van 6 maanden tot < 2 jaar was het vermogen om ten minste 3 seconden zelfstandig te staan (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development* [Bayley-III] – *Gross Motor* [GM] *Subtest Item #40*), bij elk postbaselinebezoek tot 12 maanden na de injectie met Itvisma. Aan het primaire eindpunt werd niet voldaan; 1 van de 13 patiënten vertoonde deze mijlpaal in maand 12.

Verkennde analyses bij patiënten van 6 maanden tot < 2 jaar lieten verbeteringen zien ten opzichte van de baseline in grove en fijne motorische vaardigheden, zoals gemeten met de *Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests*. Alle 13 patiënten lieten vanaf de baseline tot maand 12 verbetering zien in de totaalscores van de subtest voor grove en/of fijne motoriek, met een gemiddelde verandering (SD) vanaf de baseline van respectievelijk 6,7 (6,46) en 12,7 (3,71). Verder vertoonden alle patiënten in een subset van patiënten die tijdens het onderzoek 2 jaar oud werden en minimaal zeven maanden aan postbaseline-HFMSE-gegevens hadden (n=6), een toename in HFMSE-score variërend van 1 tot 14 punten (gemiddelde verandering $\pm$ SD: $6,7 \pm 4,72$) vanaf de eerste beoordeling van HFMSE tot het einde van maand 7. De werkzaamheid is niet vastgesteld in de leeftijdsgroep van 6 maanden tot < 2 jaar.

12 van de 25 patiënten uit COAV101A12102 namen deel aan een langetermijnonderzoek tot 7,2 jaar. Vanaf 30 juni 2025 hadden de meeste patiënten hun motorische functie behouden of verder verbeterd. 9 van de 12 patiënten kregen op enig moment tijdens het langetermijnonderzoek een gelijktijdige behandeling met nusinersen of risdiplam. De reden voor gelijktijdige nusinersen of risdiplam is onbekend en er kan geen conclusie worden getrokken over het behandeldeffect bij die patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is onderzoek uitgevoerd naar de uitscheiding van de onasemnogene-abeparvovec-vector, waarin de hoeveelheid vector-DNA die na intrathecale toediening via speeksel, urine, feces en neusssecreties door het lichaam werd uitgescheiden, beoordeeld werd.

Vector-DNA was detecteerbaar in uitscheidingsmonsters die na de intrathecale injectie van onasemnogene abeparvovec werden afgenomen. Uitscheiding (excretie) van onasemnogene abeparvovec vond voornamelijk plaats via de feces. Het grootste deel van het vector-DNA (> 90%) wordt binnen 2 weken na toediening van de dosis uitgescheiden. De piek in de uitscheiding in de feces werd geschat op 0,005% tot 0,03% van de totale dosis. De maximale, uitgescheiden concentratie in de feces was ~70 keer lager na intrathecale toediening van $1,2 \times 10^{14}$ vg in COAV101B12301 vergeleken met intraveneuze toediening van $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (onderzoeken AVXS-101-CL-302 en AVXS-101-CL-303).

Bij proefpersonen van 6 maanden tot < 2 jaar neemt het CSF-volume tussen 1,0 tot 1,6 keer toe. Op basis hiervan kan de blootstelling aan onasemnogene abeparvovec in het CSF bij pediatrische patiënten van 6 maanden tot < 2 jaar tot 1,6 keer hoger zijn dan die van patiënten $\geq$ 2 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Biodistributie

Na intrathecale toediening aan niet-humane primaten werd de vector uitgebreid verdeeld met daaropvolgende expressie van transgeen mRNA. De hoogste concentratie vector-DNA werd aangetroffen in de lever, gevolgd door de ganglia van de dorsale wortels (DRG) en het ruggenmerg, met de laagste concentratie in de gonaden. De hoogste concentratie transgeen mRNA kwam voor in het hart, de lever en de spieren.

Bij muizen die een dosis onasemnogene abeparvovec kregen via intraveneuze of intracerebroventriculaire toediening op PND1 (postnatale dag 1), werd de virale vector niet gedetecteerd in kiembaancellen van mannetjes en vrouwtjes in week 3, 8 of 24 na toediening. Bij jonge niet-humane primaten die behandeld werden met een scAAV9-virusvector, die gebruikt wordt in onasemnogene abeparvovec maar hier groen fluorescerend eiwit (GFP) of mCherry als transgeen bevatte, werd aangetoond dat deze na intrathecale, intracisternamagna- en intraveneuze toediening wel werden overgebracht in oöcyten van vrouwtjes van 13-17 maanden met een cyclus, maar niet in de zaadbuisjes of kiemcellen van geslachtsrijpe mannetjes.

Bij niet-humane primaten werd niet aangetoond dat hoge, reeds bestaande serum-anti-AAV9-antilichaamtiteren (overeenkomend met menselijke titers tot ongeveer 1:25.000) de DNA-

distributie van scAAV9-vector (gebruikt in onasemnogene abeparvovec) in het ruggenmerg na intrathecale toediening beïnvloedden.

Algemene toxiciteit

In een toxiciteitsonderzoek van 12 maanden met jonge, niet-humane primaten resulteerde intrathecale toediening van een eenmalige dosis onasemnogene abeparvovec van $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ of $6,0 \times 10^{13}$ vg/dier 6 weken na de toediening in acute, minimale tot matige ontsteking van mononucleaire cellen en neuronale degeneratie in de ganglia van de dorsale wortels (DRG) en de trigeminale ganglia (TG), evenals in axonale degeneratie en/of gliose in het ruggenmerg. Na 12 maanden waren deze niet-progressieve bevindingen gedeeltelijk tot volledig hersteld. Deze bevindingen in niet-humane primaten hadden geen correlatieve klinische observaties, daardoor is de klinische relevantie bij mensen niet bekend. Leverbevindingen in jonge, niet-humane primaten, waaronder verhoogde transaminasespiegels en necrose van individuele hepatocyten, vertoonden volledige reversibiliteit na 12 maanden. Een NOAEL (*no observed adverse effect level*) kon niet worden vastgesteld vanwege de ontsteking en degeneratie in het CZS / de DRG/TG al bij de laagste dosis.

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Er is geen onderzoek naar genotoxiciteit en carcinogeniteit uitgevoerd met onasemnogene abeparvovec.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In onderzoek naar de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling (FEED; *fertility and early embryonic development*) bij muizen werden geen nadelige effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen met onasemnogene abeparvovec in doses van $1,1 \times 10^{13}$ of $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, intraveneus toegediend.

In een onderzoek naar de embryofoetale ontwikkeling (EFD; *embryofoetal development*) bij muizen kregen drachtige dieren een intraveneuze dosis van $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg of $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogene abeparvovec op GD6 (dag 6 van de dracht). Er waren geen aanwijzingen voor maternale toxiciteit, embryofoetale toxiciteit, teratogeniteit of verminderde levensvatbaarheid. In geen enkel foetaal weefsel werd onasemnogene abeparvovec-DNA gedetecteerd op GD18, ondanks de aanwezigheid van vector-DNA in de placenta, eierstokken en baarmoeder.

Het NOAEL voor het FEED-onderzoek en de EFD-onderzoeken is $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, wat overeenkomt met ten minste 7 maal de aanbevolen klinische intrathecale dosis op basis van lichaamsgewicht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tromethamine
Magnesiumchloride
Natriumchloride
Poloxameer 188
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Contact van het geneesmiddel met medische hulpmiddelen gemaakt van polyvinylchloride (PVC), bisfenol-A (BPA), bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) of latex moet worden vermeden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na ontdooien

Na ontdooien mag het geneesmiddel niet opnieuw worden ingevroren.

Kan gedurende 14 dagen in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C in de oorspronkelijke doos. De datum van ontvangst moet op de originele doos worden vermeld voordat het geneesmiddel in de koelkast wordt bewaard.

Zodra de dosis is opgetrokken in de spuit, mag deze maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard, inclusief een maximale tijd buiten de koelkast van 5 uur binnen de periode van 24 uur. De vectorbevattende spuit moet worden weggegooid als deze niet binnen die periode wordt gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren (≤ -60 °C).

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C) onmiddellijk na ontvangst.

Bewaren in de oorspronkelijke doos.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Itvisma wordt geleverd in een heldere injectieflacon met een enkelvoudige dosis (5 ml cyclisch olefinepolymeer) met stop (20 mm, chloorbutylrubber) en sluitzegel (aluminium, flip-off) met een gekleurde dop (plastic). Elke injectieflacon heeft een vulvolume van 3 ml.

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ontdooien

- Ontdooi Itvisma in de koelkast (2 °C tot 8 °C) gedurende ongeveer 4 uur, of op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) gedurende ongeveer 1 uur.
- Voorafgaand aan de intrathecale injectie moet Itvisma op kamertemperatuur worden gebracht.
- Itvisma is een heldere tot licht ondoorzichtige, kleurloze tot witachtige oplossing. Gebruik dit geneesmiddel niet als u deeltjes, troebelheid of verkleuring opmerkt nadat het bevroren product is ontdooid en voorafgaand aan de toediening.
- Niet schudden.
- Eenmaal ontdooid mag het geneesmiddel niet meer opnieuw worden ingevroren.
- Na het ontdooien, moet Itvisma zo snel mogelijk worden toegediend. Zodra het dosisevolume is opgetrokken in de spuit, mag deze maximaal 24 uur in de koelkast (2 °C tot 8 °C) worden bewaard, inclusief een maximale tijd buiten de koelkast van 5 uur binnen de periode van 24 uur. Werp de spuit met vector weg indien deze niet binnen die periode wordt gebruikt.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan de verwerking of toediening van het geneesmiddel

- Itvisma moet aseptisch worden verwerkt onder steriele omstandigheden.
- Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen (GGO's).
- Persoonlijke beschermingsmiddelen (inclusief handschoenen, veiligheidsbril, laboratoriumjas en armbeschermers) moeten worden gedragen bij het verwerken of toedienen van Itvisma.

- De injectieflacon moet voor gebruik worden ontdooid. Gebruik Itvisma alleen nadat het is ontdooid.
- Trek de inhoud van de injectieflacon vlak voor de dosering op in de spuit, verwijder de lucht uit de spuit, controleer of het doseringsvolume in de spuit 3 ml is, sluit de spuit af en lever hem af op de locatie waar de patiënt wordt geïnjecteerd.
- Bij het klaarmaken van de injectie moet ervoor worden gezorgd dat het oppervlak van de onderdelen die in contact komen met de Itvisma-oplossing, bestaat uit de compatibele materialen die worden vermeld in tabel 4. De onderdelen van hulpmiddelen moeten geïndiceerd zijn voor intrathecaal of neuraxiaal gebruik.

Tabel 4 Materiaalonderdelen die compatibel zijn met Itvisma

Onderdeel	Materiaal
Naald van 18 tot 19 G voor optrekken, maximaal 40 mm lang	Roestvrij staal
5 tot 10 ml spuit ^a	Polypropyleen
Spuitedop ^a	Polypropyleen, polyethyleen of methacrylaat-acrylonitril-butadien-styreen
Lumbaalnaald van 22 tot 27 G, maximaal 156 mm lang	Roestvrij staal
^a Mag niet vervaardigd zijn met polyvinylchloride (PVC), bisfenol-A (BPA), bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) of latex	

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van en de onbedoelde blootstelling aan het geneesmiddel

- Als er Itvisma wordt gemorst, moet dit worden weggeveegd met een absorberend gaasje en moet het gebied waar is gemorst ontsmet worden met een bleekmiddeloplossing en vervolgens met alcoholdoekjes. Al het schoonmaakmateriaal moet in een dubbele zak geplaatst en vernietigd worden overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van biologisch afval.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale richtlijnen voor de verwerking van biologisch afval.
- Al het materiaal dat (mogelijk) in contact is gekomen met Itvisma (bijvoorbeeld de injectieflacon, al het materiaal dat gebruikt is voor de injectie, waaronder steriel afdek materiaal en naalden) moet worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van biologisch afval.
- Onbedoelde blootstelling aan Itvisma moet worden vermeden. Bij onbedoelde blootstelling van de huid moet het desbetreffende gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gereinigd met water en zeep. Bij onbedoelde blootstelling van de ogen moet het desbetreffende gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gespoeld met water.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2038/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan het gebruik van Itvisma in elke lidstaat, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) met de nationale bevoegde instantie overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van het educatief programma, met inbegrip van de communicatiemedia, de distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

De MAH zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Itvisma op de markt is, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Itvisma voorschrijven, verstrekken en toedienen, het volgende informatiepakket voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg ontvangen, bestaande uit:

- SPC
- Informatiebrochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De informatiebrochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bevat de volgende kernboodschappen:

- Vóór het begin van de behandeling:
 - Evalueer het vaccinatieschema van de patiënt;
 - Informeer de verzorger(s) over de belangrijkste risico's van Itvisma en de klachten en symptomen daarvan, waaronder levertoxiciteit, trombocytopenie, perifere sensorische neuropathie en TMA; over de noodzaak van regelmatige bloedafname; over het belang van corticosteroïdenmedicatie;
 - Informeer de verzorger(s) over de noodzaak van verhoogde waakzaamheid bij de preventie, controle en behandeling van infecties vóór en na de toediening van Itvisma;
 - Patiënten moeten worden getest op de aanwezigheid van AAV9-antilichamen.
- Op het moment van de behandeling:
 - Controleer of de algemene gezondheidsstatus van de patiënt geschikt is voor toediening van Itvisma (bijvoorbeeld resolutie van infecties) of dat uitstel gerechtvaardigd is;
 - Controleer of vóór de toediening van Itvisma een behandeling met corticosteroïden is gestart.
- Na de behandeling:
 - De behandeling met corticosteroïden moet ten minste 2 maanden worden voortgezet en mag niet worden afgebouwd totdat ASAT/ALAT-niveaus onder $2 \times \text{ULN}$ zijn en alle andere beoordelingen, bijvoorbeeld totaal bilirubine, zich weer binnen het normale bereik bevinden;
 - Nauwgezette en regelmatige controle (klinisch en laboratorium) van het ziektebeloop van de individuele patiënt moet gedurende ten minste 3 maanden plaatsvinden;
 - Onmiddellijke beoordeling van patiënten met verslechterende leverfunctietests en/of klachten of symptomen van acute ziekte;

- Als patiënten niet adequaat reageren op corticosteroïden, of als leverschade wordt vermoed, moet een gastro-enteroloog of hepatoloog worden geraadpleegd;
- Als TMA wordt vermoed, moet een hematoloog en/of nefroloog worden geraadpleegd.
- Patiënten en verzorgers moeten worden geïnformeerd over de klachten en symptomen van perifere sensorische neuropathie en moeten worden geadviseerd om hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen als dergelijke symptomen optreden. Als perifere sensorische neuropathie wordt vermoed, moet een volledige neurologische evaluatie en andere tests en/of behandeling van symptomen worden overwogen op basis van de klinische presentatie van de patiënt.

De handelsvergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Itvisma op de markt is, alle verzorgers van patiënten die zullen worden behandeld met Itvisma of al zijn behandeld met Itvisma het volgende patiënteninformatiepakket ontvangen, bestaande uit:

- Bijsluiter
- Informatiebrochure voor patiënten / verzorgers van de patiënt

De informatiebrochure voor de patiënt / verzorgers van de patiënt zal de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

- Wat is SMA?
- Wat is Itvisma en hoe werkt het?
- De risico's van Itvisma begrijpen.
- Behandeling met Itvisma: belangrijke informatie vóór, op de dag van en ná de behandeling, inclusief wanneer een arts moet worden geraadpleegd.
- Het wordt aanbevolen dat de patiënt vóór de behandeling met Itvisma een goede algemene gezondheidstoestand vertoont (bijvoorbeeld hydratatie en voedingstoestand, afwezigheid van infectie), anders moet de behandeling mogelijk worden uitgesteld.
- Itvisma kan het risico op een abnormale bloedstolling in de kleine bloedvaten verhogen (trombotische microangiopathie). Trombotische microangiopathie is ernstig en kan de dood tot gevolg hebben. Vertel het uw arts of de arts van uw kind meteen als u klachten of verschijnselen opmerkt zoals blauwe plekken, epileptische aanvallen (stuipen) of een afname van de urineproductie. U of uw kind moet regelmatig bloedonderzoek laten doen, in de eerste maand na de behandeling minimaal éénmaal per week, om een eventuele afname van de bloedplaatjes, de cellen die verantwoordelijk zijn voor de bloedstolling, te controleren. Afhankelijk van de waarden en andere klachten en verschijnselen kan verder onderzoek nodig zijn.
- Itvisma kan het aantal bloedplaatjes verlagen (trombocytopenie). De gevallen deden zich meestal voor binnen de eerste week nadat de patiënt Itvisma had gekregen. Mogelijke klachten van een laag aantal bloedplaatjes waar u op moet letten na de injectie met Itvisma, zijn abnormale blauwe plekken of bloedingen. Spreek met uw arts of de arts van uw kind als u klachten ziet zoals blauwe plekken of langer dan normaal bloeden als u of uw kind zich verwond heeft.
- Itvisma kan leiden tot een toename van enzymen (eiwitten in het lichaam) die door de lever worden geproduceerd. In sommige gevallen kan Itvisma de werking van de lever aantasten en leiden tot schade aan de lever. Mogelijke klachten waar u op moet letten na de injectie met dit geneesmiddel zijn: overgeven, geelzucht (geel worden van de huid of het wit van de ogen) of verminderde alertheid. Vertel het meteen aan uw arts of de arts van uw kind als u verschijnselen opmerkt die wijzen op schade aan de lever. Vóór de start van de behandeling met Itvisma krijgt u of uw kind een bloedonderzoek om na te gaan hoe goed de lever werkt. U of uw kind krijgt tevens regelmatige bloedonderzoeken voor minstens 3 maanden na de behandeling om te controleren op verhogingen in leverenzymen. Afhankelijk van de waarden en andere klachten en verschijnselen kunnen verdere onderzoeken nodig zijn.
- U of uw kind krijgt een geneesmiddel met corticosteroïden, bijvoorbeeld prednisolon, vóór de behandeling met Itvisma en voor ongeveer 2 maanden of langer na de behandeling met Itvisma. Het geneesmiddel met corticosteroïden helpt de bijwerkingen van Itvisma beheersen, zoals verhoging in leverenzymen, die u of uw kind zou kunnen ontwikkelen na de behandeling met Itvisma.
- Vertel het uw arts of de arts van uw kind in het geval van overgeven vóór of na de behandeling met Itvisma, om zeker te zijn dat u of uw kind geen dosis corticosteroïden mist.

- Vóór en na de behandeling met Itvisma is het belangrijk infecties te voorkomen door situaties te vermijden die het risico vergroten dat de patiënt infecties krijgt. Verzorgers en nauwe contacten van de patiënt moeten zich houden aan infectiepreventiepraktijken (bijvoorbeeld handhygiëne, etiquette wat betreft hoesten/niezen, beperking van mogelijke contacten). Informeer uw arts meteen bij klachten of verschijnselen die wijzen op infectie, bijvoorbeeld een luchtweginfectie (hoesten, piepende ademhaling, niezen, loopneus, zere keel of koorts); voorafgaand aan de toediening, aangezien de toediening dan mogelijk uitgesteld moet worden totdat de infectie voorbij is, of na de toediening van Itvisma, aangezien dit kan leiden tot medische complicaties die mogelijk dringende medische hulp vereisen.
- Vertel uw arts of de arts van uw kind meteen als u of uw kind gevoelloosheid, tintelingen, prikkelingen of pijn in de armen, handen, benen en/of voeten ervaart na het toedienen van Itvisma. Dit kunnen verschijnselen zijn van perifere sensorische neuropathie.
- Nuttige aanvullende informatie (ondersteunende verzorging, lokale verenigingen).
- Contactgegevens van de arts/voorschrijver.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vectorgenomen oplossing voor injectie
onasemnogene abeparvovec

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat onasemnogene abeparvovec met een nominale concentratie van
 4×10^{13} vectorgenomen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook tromethamine, magnesiumchloride, natriumchloride, poloxameer 188, zoutzuur en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon (3 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intrathecaal gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Te gebruiken binnen 14 dagen na ontvangst
Datum van ontvangst:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren bij ≤ -60 °C.

Bewaren in de koelkast meteen na ontvangst.

Bewaren in de oorspronkelijke doos.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen.

Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor de verwerking van biologisch afval.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2038/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vectorgenomen oplossing voor injectie
onasemnogene abeparvovec
Intrathecaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vectorgenomen oplossing voor injectie onasemnogene abeparvovec

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u of uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Als u de verzorger bent van een kind dat Itvisma toegediend zal krijgen, let dan op dat wanneer er ‘u’ in de bijsluiter staat, dit verwijst naar het kind, behalve als het anders wordt vermeld.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Itvisma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Itvisma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Itvisma is een type geneesmiddel dat gentherapie wordt genoemd. Het bevat de werkzame stof onasemnogene abeparvovec. Een gentherapiegeneesmiddel werkt door een gen in het lichaam te brengen om een fout in het erfelijk materiaal te herstellen. Het gen wordt afgegeven in de cellen waar het nodig is door een veranderd virus te gebruiken dat geen ziektes veroorzaakt bij mensen.

Itvisma wordt gebruikt voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA). Dit is een zeldzame, ernstige erfelijke ziekte. Het wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen van 2 jaar en ouder met erfelijke mutaties (veranderingen) die een effect hebben op een gen met de naam *SMN1*.

SMA komt voor wanneer een gen dat nodig is voor de aanmaak van een onmisbaar eiwit er niet is of een afwijking heeft. Dit eiwit heet het ‘Survival Motor Neuron’ (SMN)-eiwit. Door te weinig SMN-eiwit gaan zenuwen die de spieren aansturen (motorische neuronen) dood. Hierdoor worden de spieren zwak en steeds minder sterk. Dit leidt uiteindelijk tot een verlies van beweging.

De werkzame stof in Itvisma, onasemnogene abeparvovec, werkt door een volledig werkende kopie van het SMN-gen af te geven. Dit helpt het lichaam vervolgens om genoeg SMN-eiwit te maken om de motorische neuronen te laten overleven en te laten blijven leven.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts zal vóór de behandeling een test uitvoeren om te controleren op antilichamen om te bepalen of dit geneesmiddel geschikt is voor u.

Leverproblemen

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat dit geneesmiddel toegediend wordt als u leverproblemen heeft gehad. Dit geneesmiddel kan leiden tot een verhoging van enzymen (eiwitten) die door de lever worden aangemaakt. Dit kan een teken van een leverprobleem of van schade aan de lever zijn. Vertel het uw arts meteen als u klachten opmerkt die wijzen op schade aan de lever, waaronder:

- overgeven;
- geelzucht (geel worden van de huid of het wit van de ogen);
- minder alert zijn (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).

Voordat de behandeling met Itvisma wordt gestart, wordt er een bloedonderzoek bij u uitgevoerd om te kijken hoe goed de lever werkt. U krijgt een type geneesmiddel dat een corticosteroïde heet (bijvoorbeeld prednisolon) om eventuele verhogingen van leverenzymen, die zich kunnen ontwikkelen nadat u Itvisma heeft gekregen, onder controle te houden (zie rubriek 3 ‘Hoe wordt dit middel toegediend?’).

Voor minimaal 3 maanden na de behandeling zullen ook regelmatig bloedonderzoeken bij u worden uitgevoerd om veranderingen in de werking van uw lever in de gaten te houden. Deze onderzoeken worden vaker uitgevoerd in de eerste weken na toediening van Itvisma en terwijl u corticosteroïden krijgt. Daarna worden ze minder vaak uitgevoerd als de uitslagen van uw leveronderzoeken goed genoeg zijn.

Regelmatige bloedonderzoeken

Dit geneesmiddel kan het aantal bloedplaatjes verlagen (trombocytopenie). U moet letten op klachten van een laag aantal bloedplaatjes nadat u Itvisma heeft toegediend gekregen. Zoals ongewone blauwe plekken of bloedingen (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’). De meeste gevallen van een laag aantal bloedplaatjes deden zich voor in de eerste week na de injectie met Itvisma.

Voordat de behandeling met Itvisma wordt gestart, wordt er een bloedonderzoek bij u uitgevoerd om het aantal bloedcellen (waaronder rode bloedcellen en bloedplaatjes) in uw lichaam te controleren. Voor een periode na de behandeling zullen ook regelmatig bloedonderzoeken bij u worden uitgevoerd om veranderingen in bloedplaatjes te volgen.

Zenuwproblemen die invloed hebben op het gevoel van pijn, temperatuur en aanraking (perifere sensorische neuropathie)

Perifere sensorische neuropathie is voorgekomen met Itvisma. De klachten kunnen ongeveer 3 weken na de toediening van Itvisma optreden. Mogelijke klachten waar u op moet letten nadat u dit geneesmiddel toegediend hebt gekregen, zijn gevoelloosheid, tintelingen, prikkelingen of pijn in de armen, handen, benen en/of voeten. Vertel het uw arts meteen als u één van deze klachten krijgt.

Abnormale bloedstolling in de kleine bloedvaten (trombotische microangiopathie)

Trombotische microangiopathie kan optreden. Trombotische microangiopathie is een ernstige ziekte waarbij kleine bloedstolsels ontstaan in de kleinste bloedvaatjes van het lichaam. Het gaat vaak samen met trombocytopenie, een afname in bloedplaatjes (bestanddelen die het bloed helpen stollen en zorgen voor een korstje op een wond) en de vernietiging van rode bloedcellen. Dit kan

levensbedreigend zijn als het niet meteen behandeld wordt. Deze bloedstolsels kunnen de nieren aantasten. Uw arts wil misschien uw bloed (aantal bloedplaatjes) en uw bloeddruk controleren. Voordat de behandeling met Itvisma wordt gestart, wordt er een bloedonderzoek bij u uitgevoerd om de hoeveelheid creatinine in uw bloed te controleren. Dit geeft aan hoe goed uw nieren werken. Mogelijke klachten waar u op moet letten nadat u Itvisma heeft gekregen, zijn onder meer blauwe plekken, aanvallen (stuipen) of minder plassen. Zoek snel medische hulp als u last krijgt van één van deze klachten.

Risico op tumoren door mogelijke inbouw in het erfelijk materiaal (DNA)

Het is mogelijk dat gentherapieën zoals Itvisma worden ingebouwd in het erfelijke materiaal (DNA) van lichaamscellen. Door deze eigenschap van het middel zou Itvisma de kans op tumoren kunnen vergroten. Bespreek dit met uw arts. Als u een tumor krijgt, dan kan uw arts een monster nemen voor verder onderzoek.

Infecties

Een infectie (bijvoorbeeld verkoudheid, griep of ontsteking van de kleine luchtwegen (bronchiolitis)) vóór of na behandeling met Itvisma kan leiden tot ernstigere problemen (complicaties). Verzorgers en anderen waarmee u nauw contact heeft, moeten zich houden aan infectiepreventiemaatregelen (bijvoorbeeld handhygiëne, goede manieren voor hoesten/niezen, beperking van mogelijke contacten). U moet letten op klachten van een infectie zoals hoesten, piepende ademhaling, niezen, loopneus, keelpijn of koorts. Vertel het uw arts meteen als u merkt dat u klachten krijgt die wijzen op een infectie **vóór** of **na** de behandeling met Itvisma. Als u een infectie heeft vóór de behandeling met Itvisma, kan uw arts de behandeling uitstellen totdat de infectie is verdwenen.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Nadat u behandeld bent met Itvisma, mag u geen bloed, organen, weefsels of cellen doneren. Dit is omdat Itvisma een gentherapiegeneesmiddel is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Itvisma nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Vaccinaties

Omdat corticosteroïden het immuunsysteem (afweersysteem) van het lichaam kunnen aantasten, kan uw arts beslissen om de toediening van bepaalde vaccinaties uit te stellen zolang u een behandeling met corticosteroïden krijgt (zie rubriek 3 ‘Hoe wordt dit middel toegediend?’). Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u nog vragen heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen informatie over het gebruik van Itvisma bij vrouwen die zwanger zijn of vrouwen die borstvoeding geven. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u met Itvisma wordt behandeld.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bent u duizelig? Rijd dan niet met de auto en gebruik geen machines (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’). Neem eerst contact op met uw arts.

Itvisma bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 3 ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De aanbevolen dosering Itvisma is $1,2 \times 10^{14}$ vectorgenomen (vg). Itvisma wordt slechts 1 KEER aan u toegediend.

Itvisma wordt aan u toegediend in een ziekenhuisomgeving onder het toezicht van een arts met ervaring in het behandelen van patiënten met SMA.

Itvisma wordt toegediend met een injectie in de onderrug. Deze injectie, een lumbaalpunctie genoemd, wordt gedaan door een naald in de ruimte rond het ruggenmerg te steken. U kan ook een geneesmiddel krijgen om u te laten ontspannen of slapen tijdens de toediening. Uw arts zal u voorzien van de nodige zorg na toediening van Itvisma.

Vanaf 24 uur vóór toediening van Itvisma krijgt u ook prednisolon (of een ander corticosteroïd) via de mond toegediend. De dosis corticosteroïd hangt af van uw gewicht. Uw arts berekent de totale dosis die moet toegediend worden.

U krijgt dagelijks een corticosteroïdenbehandeling toegediend voor ongeveer 2 maanden na toediening van de dosis Itvisma, of totdat uw leverenzymen tot een redelijk niveau zijn gedaald. De arts zal geleidelijk de dosis corticosteroïd verlagen totdat de behandeling volledig kan worden stopgezet. Vertel het uw arts in het geval van overgeven vóór of na het innemen van de dosis corticosteroïden. Uw arts kan dan controleren of u de volledige dosis krijgt.

Heeft u nog andere vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek snel medische hulp als u één van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- blauwe plekken of bloedingen die langer dan normaal duren wanneer u zich heeft bezeerd – dit kunnen klachten van een laag aantal bloedplaatjes zijn (trombocytopenie)
- zenuwproblemen die invloed hebben op het gevoel van pijn, temperatuur, aanraking (perifere sensorische neuropathie)
- een doof, tintelend, prikkelend (spelden en naalden) gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in de huid bij aanraken (hypo-esthesie)

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u andere bijwerkingen krijgt, zoals:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- neus- en keelinfectie (bovenste luchtwegen)
- koorts
- overgeven
- hoofdpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- verhogingen van leverenzymen, aangetoond in bloedonderzoek
- duizelig zijn

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie is voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die het geneesmiddel zullen klaarmaken voor gebruik en toedienen.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de injectieflacon en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De injectieflacon wordt bevroren getransporteerd (-60 °C of lager).

Bewaren in de oorspronkelijke doos.

Na ontvangst moet de injectieflacon meteen in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C in de oorspronkelijke doos. De behandeling met Itvisma moet binnen 14 dagen na ontvangst van de injectieflacon worden opgestart.

Na ontdooien mag het geneesmiddel niet opnieuw worden ingevroren en kan het voor 14 dagen in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C in de oorspronkelijke doos.

Zodra de dosis is opgetrokken in de spuit, mag deze maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard, inclusief een maximale tijd van 5 uur buiten de koelkast binnen deze periode van 24 uur.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de plaatselijke richtlijnen voor de verwerking van biologisch afval. Aangezien dit geneesmiddel door een arts zal worden toegediend, is de arts verantwoordelijk voor de correcte verwijdering van het product. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is onasemnogene abeparvovec. Elke injectieflacon bevat $1,2 \times 10^{14}$ vectorgenomen onasemnogene abeparvovec in 3 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn tromethamine, magnesiumchloride, natriumchloride, poloxameer 188, zoutzuur (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties (zie ook rubriek 2 'Itvisma bevat natrium').

Hoe ziet Itvisma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Itvisma is een heldere tot licht ondoorzichtige, kleurloze tot witachtige oplossing voor injectie.

Itvisma wordt geleverd in een doos die één injectieflacon bevat met een nominaal vulvolume van 3 ml. Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: Raadpleeg vóór gebruik de Samenvatting van de productkenmerken (SPC).

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Verwerking

- Itvisma moet aseptisch worden verwerkt onder steriele omstandigheden.
- Voorafgaand aan de intrathecale injectie moet Itvisma op kamertemperatuur worden gebracht. Ontdooi Itvisma in de koelkast (2 °C tot 8 °C) gedurende ongeveer 4 uur, of op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) gedurende ongeveer 1 uur.
- Itvisma is een heldere tot licht ondoorzichtige, kleurloze tot witachtige oplossing. Gebruik dit geneesmiddel niet als u deeltjes, troebelheid of verkleuring opmerkt nadat het bevroren product is ontdooit en voorafgaand aan de toediening.
- Niet schudden.
- Eenmaal ontdooit mag het geneesmiddel niet meer opnieuw worden ingevroren.
- Na het ontdooien, moet Itvisma zo snel mogelijk worden toegediend. Zodra het dosisvolume is opgetrokken in de spuit, mag deze maximaal 24 uur in de koelkast (2 °C tot 8 °C) worden bewaard, inclusief een maximale tijd buiten de koelkast van 5 uur binnen de periode van 24 uur. Werp de spuit met vector weg indien deze niet binnen die periode wordt gebruikt.

Bereiding

- Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen (GGO's).
- Persoonlijke beschermingsmiddelen (inclusief handschoenen, veiligheidsbril, laboratoriumjas en armbeschermers) moeten worden gedragen bij het verwerken of toedienen van Itvisma.
- Bij het klaarmaken van de injectie moet ervoor worden gezorgd dat het oppervlak van de onderdelen die in contact komen met de Itvisma-oplossing, bestaat uit de compatibele materialen die worden vermeld in onderstaande tabel. De onderdelen van hulpmiddelen moeten geïndiceerd zijn voor intrathecaal of neuraxiaal gebruik.

Materiaalonderdelen die compatibel zijn met Itvisma

Onderdeel	Materiaal
Naald van 18 tot 19 G voor optrekken, maximaal 40 mm lang	Roestvrij staal
5 tot 10 ml spuit ^a	Polypropyleen
Spuitdop ^a	Polypropyleen, polyethyleen of methacrylaat-acrylonitril-butadien-styreen
Lumbaalnaald van 22 tot 27 G, maximaal 156 mm lang	Roestvrij staal
^a Mag niet vervaardigd zijn met polyvinylchloride (PVC), bisfenol-A (BPA), bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) of latex	

Wijze van toediening

Voor intrathecaal gebruik. De behandeling moet intrathecaal worden toegediend met een lumbaalpunctie door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met het uitvoeren van lumbaalpuncties.

- Trek de inhoud van de injectieflacon vlak voor de dosering op in de spuit, verwijder de lucht uit de spuit, controleer of het doseringsvolume in de spuit 3 ml is, sluit de spuit af en lever hem af op de locatie waar de patiënt wordt geïnjecteerd.
- Indien geïndiceerd op basis van de klinische toestand van de patiënt moet sedatie worden overwogen.
- Beeldvormingstechnieken om de intrathecale injectie te geleiden kunnen worden overwogen.
- De patiënt moet vóór en na de intrathecale injectie worden onderzocht op de aanwezigheid van mogelijke aandoeningen die kunnen interageren met of het gevolg kunnen zijn van de lumbaalpunctie, om ernstige complicaties van de procedure te voorkomen.
- Verwijder vóór toediening 3 ml cerebrospinaal vocht (CSF) met een lumbaalpunctienaald.
- Itvisma wordt toegediend als een enkelvoudige intrathecale bolusinjectie in ongeveer 1 tot 2 minuten.
- Na de intrathecale injectie wordt plaatsing in de Trendelenburgpositie (afhankelijk van de klinische status van de patiënt) aanbevolen.

Onbedoelde blootstelling

Onbedoelde blootstelling aan Itvisma moet worden vermeden.

Bij onbedoelde blootstelling van de huid moet het desbetreffende gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gereinigd met water en zeep. Bij onbedoelde blootstelling van de ogen moet het desbetreffende gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gespoeld met water.

Als er Itvisma wordt gemorst, moet dit worden weggeveegd met een absorberend gaasje en moet het gebied waar is gemorst ontsmet worden met een bleekmiddeloplossing en vervolgens met alcoholdoekjes. Al het schoonmaakmateriaal moet in een dubbele zak geplaatst en vernietigd worden overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van biologisch afval.

Verwijdering

Al het materiaal dat (mogelijk) in contact is gekomen met Itvisma (bijvoorbeeld de injectieflacon, al het materiaal dat gebruikt is voor de injectie, waaronder steriel afdek materiaal en naalden) moet worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van biologisch afval.