

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Onasemnogenabeparvovek er et genterapimiddel som uttrykker det humane survival motor neuron (SMN)-proteinet. Det er en ikke-replikerende rekombinant adenoassosiert virus serotype 9 (AAV9)-basert vektor som inneholder cDNA fra det humane SMN-genet under kontroll av cytomegalovirusforsterkeren/høns- β -aktin-hybrid-aktivator.

Onasemnogenabeparvovek produseres i humane embryoniske nyreceller ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hvert endosehetteglass inneholder $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer (vg) av onasemnogenabeparvovek i 3 ml oppløsning. Onasemnogenabeparvovek intratekal injeksjon har en nominell konsentrasjon på 4×10^{13} vg/ml, og hvert hetteglass inneholder et ekstraherbart volum på minst 3 ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

En klar til lett ugjennomsiktig, fargeløs til svakt hvit oppløsning, med en pH på 7,7 til 8,3 og osmolalitet på 390 til 430 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Itvisma er indisert til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en bi-allelisk mutasjon i *SMN1*-genet, hos pasienter fra 2 år og oppover.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør innledes og administreres på kliniske sentre og overvåkes av en lege med erfaring fra håndtering av pasienter med SMA.

Før administrering av Itvisma skal det tas laboratorieprøver ved baseline, inkludert, men ikke begrenset til:

- AAV9-antistoffprøver ved bruk av en egnet validert analyse (se pkt. 4.4)
- leverfunksjon: alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og total bilirubin (se pkt. 4.4),
- kreatinin, og
- fullstendig blodcelletelling (inkludert hemoglobin og trombocytter) (se pkt. 4.4).

Det anbefales at pasienter er klinisk stabile med hensyn til deres generelle helsetilstand før injeksjon (se pkt. 4.4). Nytte/risiko-profilen for Itvisma hos pasienter med respirasjonssvikt, pasienter på permanent ventilasjon og/eller som ikke er i stand til å svelge, er ikke fastslått.

Fordi behandlingen forblir i celler som ikke deler seg, skal ikke pasienter som tidligere er behandlet med onasemnogenabeparvovek (uavhengig av administrasjonsmåte) behandles med Itvisma (se pkt. 5.1).

Dosering

Itvisma administreres som en enkeltdose med $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Immunmodulerende regime

For å dempe en immunrespons, anbefales immunmodulering med kortikosteroider. Forhøyede leveraminotransferaser eller redusert trombocytaltall kan forekomme etter behandling (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis mulig, bør pasientens vaksinasjonsplan justeres for å tilpasse samtidig kortikosteroidadministrering før og etter injeksjon med Itvisma (se pkt. 4.5).

Tabell 1 viser anbefalt immunmodulerende regime før og etter injeksjon.

Tabell 1 Anbefalt immunmodulerende regime før og etter injeksjon

Før injeksjon	24 timer før injeksjon med Itvisma	Oral prednisolon 1 mg/kg/dag (eller tilsvarende)
Etter injeksjon	30 dager (inkludert dagen når Itvisma blir administrert)	Oral prednisolon 1 mg/kg/dag (eller tilsvarende)
	Etterfulgt av 28 dager: <i>For pasienter med ubetydelige funn (normal klinisk undersøkelse, total bilirubin og verdier av ALAT og ASAT som begge ligger under $2 \times$ øvre normalgrense (ULN)) ved utgangen av 30-dagersperioden:</i> eller <i>For pasienter med unormale funn i leverfunksjon på slutten av 30-dagersperioden: fortsett inntil ASAT- og ALAT-verdiene ligger under $2 \times$ ULN og alle andre målinger går tilbake til normalområdet (f.eks. total bilirubin), etterfulgt av gradvis nedtrapping over 28 dager eller lenger ved behov.</i>	Systemiske kortikosteroider bør trappes ned gradvis. Trapp ned prednisolon (eller tilsvarende hvis et annet kortikosteroid brukes), f.eks. med intervaller på 0,20 mg/kg/dag per uke over minst 4 uker for oral prednisolon Systemiske kortikosteroider (tilsvarende oral prednisolon 1 mg/kg/dag) Systemiske kortikosteroider bør trappes ned gradvis.

Hvis pasienter på noe tidspunkt ikke responderer tilstrekkelig på en dose tilsvarende 1 mg/kg/dag oral prednisolon, basert på pasientens kliniske forløp, bør det umiddelbart vurderes en konsultasjon med en gastroenterolog eller hepatolog for å justere det anbefalte immunmodulerende regimet, inkludert økt dose, forlenget varighet eller forlengelse av nedtrappingen av kortikosteriod (se pkt. 4.4). Dersom behandling med orale kortikosteroider ikke tolereres eller ikke er effektiv, kan intravenøse kortikosteroider vurderes som klinisk indisert.

Hvis et annet kortikosteroid brukes av legen i stedet for prednisolon, bør det tas lignende relevante hensyn og tilnærming for å trappe ned kortikosteroiddosen etter 30 dager.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av Itvisma har ikke blitt fastslått hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering bør ikke vurderes.

Nedsatt leverfunksjon

Behandling med Itvisma bør vurderes nøye hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4). Dosejustering bør ikke vurderes.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Itvisma hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men en doseanbefaling kan ikke gis til barn i alderen 6 måneder til < 2 år. Det finnes ingen tilgjengelige data hos barn < 6 måneder.

Voksne

Ingen kliniske studiedata er tilgjengelig hos pasienter i alderen 18 år og eldre.

Administrasjonsmåte

Til intratekal bruk. Behandlingen skal administreres intratekalt ved bruk av lumbalpunksjon av helsepersonell med erfaring i å utføre lumbalpunksjoner.

- Trekk innholdet fra hetteglasset opp i sprøyten rett før administrering, fjern luft fra sprøyten, kontroller doseringsvolumet på 3 ml i sprøyten, sett hette på sprøyten og ta den med til stedet der injeksjonen skal gis til pasienten.
- Dersom pasientens kliniske tilstand tilsier det, bør sedasjon vurderes.
- Bildediagnostiske metoder for å veilede intratekal administrering kan vurderes.
- Pasienten skal vurderes før og etter intratekal injeksjon med hensyn til mulige tilstander relatert til lumbalpunksjon, for å unngå alvorlige komplikasjoner knyttet til prosedyren.
- Før administrering, skal 3 ml cerebrospinalvæske (CSV) tas ut ved hjelp av en lumbalpunksjonskanyle.
- Itvisma administreres som en intratekal bolusinjeksjon i enkeltdose, over omtrent 1 til 2 minutter.
- Etter intratekal injeksjon anbefales plassering i Trendelenburg-posisjon (avhengig av pasientens kliniske tilstand).

For detaljerte instruksjoner om tilberedning, håndtering, utilsiktet eksponering og destruksjon av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Når behandling må utsettes

På grunn av økt risiko for alvorlig systemisk immunrespons er det anbefalt at pasienter er klinisk stabile med hensyn til deres generelle helsetilstand (f.eks. væske- og ernæringsstatus, fravær av infeksjon, respiratorisk status) før injeksjon. Itvisma skal utsettes hos pasienter med infeksjon, enten akutt (f.eks. respiratorisk) eller kronisk som ikke er kontrollert, inntil infeksjonen har opphørt og pasienten er klinisk stabil. Kliniske tegn eller symptomer på infeksjon skal ikke være til stede på injeksjonstidspunktet.

Forhåndseksisterende immunitet mot AAV9

I kliniske studier med Itvisma måtte pasientene ha baseline serum-anti-AAV9-antistofftiter $\leq 1:50$. Sikkerhet og effekt av Itvisma hos pasienter med forhøyede anti-AAV9-antistofftiter er ikke undersøkt hos mennesker.

Levertoksisitet

Levertoksisitet, som vanligvis uttrykkes som økte nivåer av ALAT og/eller ASAT, har forekommet ved intratekal administrering av onasemnogenabeparvovek (se pkt. 4.8). For å redusere en potensiell økning av aminotransferaser bør det gis et systemisk kortikosteroid til alle pasienter før og etter intratekal administrering. Immunmediert levertoksisitet kan kreve justering av det immunmodulerende regimet, inkludert forlenget varighet, økt dose eller forlengelse av nedtrappingen av kortikosteroider (se pkt. 4.2).

Pasienter med pre-eksisterende nedsatt leverfunksjon eller akutt levervirusinfeksjon kan ha økt risiko for leverskade. Pasienter med forhøyede leverfunksjonsverdier er ikke studert i kliniske studier med intratekal administrering av onasemnogenabeparvovek.

Før intratekal injeksjon av onasemnogenabeparvovek skal leverfunksjonen hos alle pasienter vurderes ved hjelp av klinisk undersøkelse og laboratorieprøver. Leverfunksjon skal overvåkes i minst 3 måneder etter intratekal injeksjon av onasemnogenabeparvovek, og ved andre tidspunkt som klinisk indisert. ASAT, ALAT og total bilirubin skal vurderes ukentlig den første måneden etter administrering av intratekal injeksjon av onasemnogenabeparvovek, og gjennom perioden med gradvis nedtrapping av kortikosteroider. Hvis pasienten er klinisk stabil med ubetydelige funn ved slutten av perioden med nedtrapping av kortikosteroider, skal leverfunksjonen fortsatt overvåkes annenhver uke i ytterligere en måned. Nedtrapping av systemiske kortikosteroide skal ikke vurderes før ASAT-/ALAT-nivåer er under $2 \times \text{ULN}$ (se pkt. 4.2).

Pasienter med forverring i leverfunksjonstestresultater og/eller tegn eller symptomer på akutt sykdom skal umiddelbart undersøkes klinisk og overvåkes nøye. Ved mistanke om leverskade anbefales det ytterligere testing (f.eks. albumin, protrombintid, PTT og INR). Ved behov anbefales umiddelbar konsultasjon med gastroenterolog eller hepatolog.

Trombocytopeni

Forbigående reduksjoner i trombocytantall ble vanligvis observert i løpet av den første uken etter administrering av intratekal injeksjon av onasemnogenabeparvovek. I de fleste tilfeller var trombocytverdiene $> 75 \times 10^9/l$ og gikk tilbake til baseline to uker etter intratekal injeksjon av onasemnogenabeparvovek.

Trombocytantallene bør innhentes før intratekal injeksjon av onasemnogenabeparvovek og bør deretter overvåkes regelmessig, minst ukentlig i den første måneden som klinisk indisert, frem til trombocytantallet går tilbake til baseline igjen.

Trombotisk mikroangiopati

Trombotisk mikroangiopati (TMA) kan forekomme. TMA karakteriseres av trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi og akutt nyreskade. Samtidig aktivisering av immunsystemet (f.eks. infeksjoner, vaksiner) kan være en medvirkende faktor.

Rask oppfølging av tidlige tegn og symptomer på TMA anbefales, da TMA kan føre til livstruende eller dødelige utfall.

Trombocytopeni er et kjennetegn for TMA, og trombocytantall skal overvåkes regelmessig etter intratekal injeksjon av onasemnogenabeparvovek, sammen med tegn og symptomer på TMA, som hypertensjon, lett forekommende blåmerker, kramper eller redusert produksjon av urin. Dersom disse tegnene og symptomene oppstår sammen med trombocytopeni, bør videre diagnostisk testing for hemolytisk anemi og nedsatt nyrefunksjon utføres umiddelbart. Dersom kliniske tegn, symptomer eller laboratoriefunn som samsvarer med TMA oppstår, skal en hematolog og/eller en nefrolog konsulteres umiddelbart for å håndtere TMA som klinisk indisert. Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om tegn og symptomer på TMA og skal rådes til å oppsøke umiddelbar helsehjelp dersom symptomer oppstår.

Perifer sensorisk nevropati

Perifer sensorisk nevropati har forekommet ved intratekal administrering av onasemnogenabeparvovek. Administrering av onasemnogenabeparvovek som intratekal injeksjon kan gi sensoriske symptomer (f.eks. nummenhet, prikking, stikkende følelse eller smerte i armer, hender, ben og/eller føtter), med debut observert i kliniske studier omtrent tre uker etter injeksjon. Symptomer som krever tilleggsbehandling kan vedvare, men kan også bli gradvis bedre over tid (se pkt. 4.8). Sensoriske symptomer som kan indikere perifer sensorisk nevropati kan også forekomme som en del av det naturlige forløpet av SMA.

Fullstendig nevrologisk vurdering og annen testing og/eller behandling av symptomer bør vurderes basert på pasientens kliniske tilstand. Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om tegn og symptomer på perifer sensorisk nevropati og skal rådes til å oppsøke lege umiddelbart dersom slike symptomer oppstår.

Risiko for tumorgenitet som et resultat av vektorintegring

Det er en teoretisk risiko for tumorgenitet som følge av potensialet for integrering av AAV-vektor-DNA i onasemnogenabeparvovek inn i vertsgenomet.

Intratekal injeksjon av onasemnogenabeparvovek består av en ikke-replikerende AAV9-vektor hvis DNA i stor grad vedvarer i episomal form. Det er rapportert om tilfeldig integrasjon av rekombinant AAV-vektor-DNA i humant DNA ved bruk av AAV-baserte genterapier. Den kliniske relevansen av tilfeller av individuell integrering er ukjent, men det er anerkjent at tilfeller av individuell integrering potensielt kan bidra til en risiko for tumorgenitet.

Så langt er det ikke rapportert noen maligne tilfeller assosiert med intratekal injeksjon av onasemnogenabeparvovek. Hvis det skulle oppstå en tumor, bør MT-innehaver kontaktes for veiledning om innsamling av pasientprøver til undersøkelser.

Donasjon av blod, organ, vev og celler

Pasienter behandlet med intratekal injeksjon av onasemnogenabeparvovek skal ikke donere blod eller donere organer, vev eller celler til transplantasjon.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 3 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Vaksinasjon

Hvis mulig, bør pasientens vaksinasjonsplan justeres for å tilpasse samtidig kortikosteroidadministrering før og etter injeksjonen av intratekal onasemnogenabeparvovek. Sesongavhengig profylakse mot respiratorisk syncytialvirus (RSV) anbefales. Levende vaksiner, som meslinger, kuma og røde hunder (MMR) og vannkopper, skal ikke administreres til pasienter på immunsuppressiv steroiddose (dvs. ≥ 2 uker med daglig tilførsel av 20 mg eller 2 mg/kg kroppsvekt av prednisolon eller tilsvarende).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av onasemnogenabeparvovek hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om onasemnogenabeparvovek kan overføres til fosteret hos mennesker. Derfor bør kvinner som er gravide eller kan bli gravide kun behandles med Itvisma etter en grundig nytte-risikovurdering.

Amming

Det finnes ikke tilgjengelig informasjon om tilstedeværelse av onasemnogenabeparvovek i morsmelk hos mennesker, virkninger av legemidlet på spedbarn som ammes eller virkninger av legemidlet på melkeproduksjonen. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre.

Fertilitet

Det er ingen data for virkningen av onasemnogenabeparvovek på menneskelig fertilitet. I fertilitetsstudier på dyr påvirket ikke onasemnogenabeparvovek fertiliteten hos hann- eller hunnmus ved intravenøse doser opptil $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Intratekal injeksjon av onasemnogenabeparvovek kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet (se pkt. 4.8) bør unngå å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsdataene beskrevet i dette avsnittet er fra 127 pasienter fra studiene COAV101B12301, COAV101B12302 og COAV101A12102 over en oppfølgingsperiode på 52 uker (se pkt. 5.1). De hyppigste rapporterte bivirkningene etter administrering av Itvisma var infeksjon i øvre luftveier (41,7 %), feber (36,2 %), oppkast (28,3 %), hodepine (13,4 %), og økte leverenzzymer (9,4 %). De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene var oppkast (2,4 %), økte leverenzzymer (1,6 %), hodepine (1,6 %) og feber (1,6 %). De rapporterte bivirkningene var like på tvers av studiene.

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er identifisert med Itvisma i pasienter behandlet med intratekal injeksjon ved anbefalt dose er vist i tabell 2. Bivirkningene er klassifisert etter MedDRAs organklassesystem og frekvenskonvensjon. Frekvenskategori er basert på følgende konvensjoner: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene sortert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Liste i tabellformat over bivirkninger av Itvisma

Bivirkninger i henhold til MedDRA SOC/PT og frekvens	
Infeksjoner og infestasjoner	
Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjon ^{a)}
Blod og lymfesystem	
Vanlige	Trombocytopeni ^{b)}
Nervesystemet	
Svært vanlige	Hodepine ^{c)}
Vanlige	Svimmelhet ^{c)}
Vanlige	Perifer sensorisk nevropati ^{d)}
Vanlige	Hypoestesi
Vanlige	Parestesi
Mage-tarmkanalen	
Svært vanlige	Oppkast
Lever og galleveier	
Vanlige	Økte leverenzym ^{e)}
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Feber
^{a)} Øvre luftveisinfeksjon inkluderer øvre luftveisinfeksjon, viral infeksjon i øvre luftveier, rhinitt, og orofaryngeale smerter. ^{b)} Trombocytopeni inkluderer trombocytopeni og redusert trombocytantall. ^{c)} Bivirkninger vurdert å være relatert til lumbalpunksjonsprosedyren. ^{d)} Perifer sensorisk nevropati inkluderer perifer sensorisk nevropati og perifer nevropati. ^{e)} Økte leverenzym inkluderer økte leverenzym, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, hepatitt, hypertransaminasemi og unormal leverfunksjon.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Perifer sensorisk nevropati

Tilfeller av perifer sensorisk nevropati (1,6 %) har vært observert i kliniske studier innen omtrent tre uker etter administrering av Itvisma. Pasientene hadde hypoestesi og parestesi. Disse tilfellene krevde langvarig symptombehandling og noen symptomer hadde ikke opphørt fullstendig ved slutten av studien (se pkt. 4.4).

Hepatiske laboratorieavvik

I kliniske studier fikk alle pasienter profylakse med kortikosteroider. De fleste pasientene fikk det anbefalte immunmodulerende behandlingsregimet, med en median varighet på omtrent 60 dager (se pkt. 4.2). ASAT- eller ALAT-økninger på $> 3 \times \text{ULN}$ ble observert hos 4,7 % av pasientene etter administrering av Itvisma. Forhøyede serumtransaminaser gikk tilbake ved behandling med prednisolon, og pasientene ble friske uten kliniske følger.

Immunogenitet

I de kliniske studiene COAV101B12301 og COAV101B12302 ble det, etter én enkelt injeksjon av Itvisma, observert økninger fra baseline serum-anti-AAV9-antistofftiter hos alle pasienter. Median serum-anti-AAV9-antistofftiter ved 12 måneder etter administrering av injeksjon med Itvisma var $> 1:800\,000$ i begge studiene. Ingen klar sammenheng mellom anti-AAV9-antistoffnivå og sikkerhetsrelaterte funn eller tap av effekt ble sett i studiepopulasjonen i løpet av oppfølgingsperioden på 12 måneder etter administreringen.

I løpet av 12-månedersperioden etter administrering av injeksjon med Itvisma i studiene COAV101B12301 og COAV101B12302, ble positive anti-SMN-antistoffer observert hos henholdsvis 5 av 75 (6,7 %) og 2 av 27 (7,4 %) pasienter som fikk Itvisma. Det kan ikke påvises noen klar sammenheng mellom en positiv anti-SMN-antistoffrespons og sikkerhet eller effekt av Itvisma i oppfølgingsperioden på 12 måneder etter administreringen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen tilgjengelige data fra kliniske studier med tanke på overdosering av Itvisma. Dosen av Itvisma er en enkeltdose som administreres én gang, og overdose anses derfor som lite sannsynlig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler mot muskel- og skjelettsykdommer, ATC-kode: M09AX09

Virkningsmekanisme

Onasemnogenabeparvovek er en genterapi som er utviklet for å innføre en funksjonell kopi av SMN-genet (*SMN1*) i de transduerte cellene for å påvirke den monogenetiske opprinnelige årsaken til spinal muskelatrofi (SMA). Ved å skape en alternativ kilde til SMN-proteinekspresjon i motornevroner vil det sannsynligvis fremme overlevelse og funksjon for transduerte motornevroner.

Onasemnogenabeparvovek er en ikke-replikerende, rekombinant AAV-vektor som bruker AAV9-kapsid for å tilføre et stabilt, fullt fungerende humant SMN-transgen. *SMN1*-genet i onasemnogenabeparvovek er utformet til å ligge som et DNA-episom i kjernen til transduerte celler og er stabilt uttrykt i postmitotiske celler. Transgenet føres inn i målcellene som et selvsupplerende dobbelttrådet molekyl. Ekspresjonen av transgenet drives av en konstitutiv aktivator (cytomegalovirusforsterket hønse- β -aktinhybrid), som fører til kontinuerlig og vedvarende SMN-proteinekspresjon. Bevis på virkningsmekanismen er hovedsaklig basert på ikke-kliniske studier.

Klinisk effekt og sikkerhet

COAV101B12301 (STEER) Studie i fase III av pasienter med SMA

Dette er en 52-ukers, randomisert, dobbelblindet, sham-kontrollert multisenterstudie.

Effekten ble vurdert hos 126 pasienter med SMA i alderen 2 til < 18 år som var behandlingsnaive og kunne sitte, men som aldri hadde kunnet gå selvstendig. Pasientene ble randomisert 3:2 og fikk Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg), som en lumbal intratekal injeksjon ($n = 75$), eller sham-prosedyre ($n = 51$). Randomisering ble stratifisert etter alder og før behandlings-Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE)-score ved screening. Pasienter med forhøyet (referanse > 1:50) baseline serum anti-AAV9-antistofftiter ble ekskludert.

Primært endepunkt var endringen fra baseline i total HFMSE-score ved slutten av oppfølgingsperioden, definert som gjennomsnittet av vurderingene ved uke 48 og uke 52, i den totale studiepopulasjonen (2 til < 18 år), for Itvisma sammenlignet med sham. Et sekundært endepunkt var andelen pasienter med minst 3-poengs forbedring fra baseline i total HFMSE-score ved slutten av oppfølgingsperioden. HFMSE evaluerer motorisk funksjon hos pasienter med SMA med begrenset gangfunksjon, og består av 33 graderte aktiviteter som vurderer bevegelser fra å sitte til å gå i trapper. Hver aktivitet gir en score fra 0 til 2, med en maksimal totalscore på 66. Høyere score indikerer bedre motorisk funksjon. Et annet sekundært endepunkt var endringen fra baseline i Revised Upper Limb Module (RULM) ved slutten av oppfølgingsperioden. RULM er en SMA-spesifikk vurdering av motorisk funksjon i overekstremiteter (proksimal og distal). RULM består av 19 graderte aktiviteter (18 hadde score fra 0 til 2 og 1 hadde score fra 0 til 1), og den maksimalt oppnåelige totalscoren er 37. Høyere score indikerer bedre motorisk funksjon.

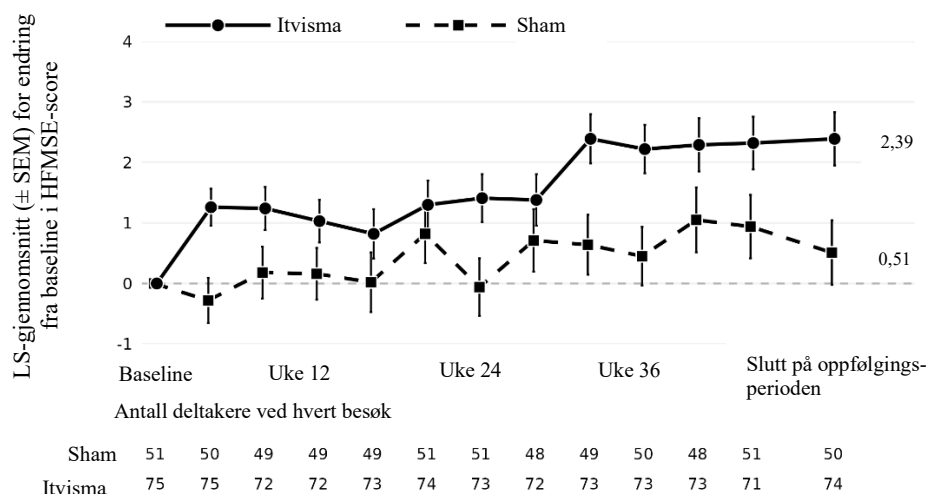
Median alder ved screening var 4,54 år (intervall: 2,0 til 16,5 år), og median rapportert alder ved debut av kliniske tegn og symptomer på SMA var 11 måneder (intervall: 6 til 33 måneder). Den største motoriske milepælen pasientene noen gang hadde oppnådd inkluderte å sitte, stå med eller uten støtte eller å gå med støtte. Ved baseline var den gjennomsnittlige HFMSE-scoren 17,97 i Itvisma-gruppen og 18,17 i sham-kontrollgruppen. Gjennomsnittlig RULM-score ved baseline var 16,52 i Itvisma-gruppen og 17,42 i sham-kontrollgruppen. De demografiske baseline-karakteristikkene mellom Itvisma- og sham-armene var sammenlignbare.

Ved slutten av oppfølgingsperioden viste den primære endepunkt-analysen en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i HFMSE-score fra baseline i Itvisma-gruppen sammenlignet med sham-kontrollgruppen (tabell 3 og figur 1).

Tabell 3 Primært endepunkt i studie COAV101B12301

Endepunkt	Pasienter behandlet med Itvisma (N = 75)	Sham-kontrollerte pasienter (N = 51)
Gjennomsnittlig total HFMSE-score ved baseline (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Gjennomsnittlig total HFMSE-score ved slutten av oppfølgingsperioden (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Endring fra baseline i total HFMSE score ² ved slutten av oppfølgingsperioden i den totale studiepopulasjonen (aldersgruppe 2 til < 18 år) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Forskjell fra sham Estimert (95 % KI)	1,88 (0,51 – 3,25)	
SD = Standardavvik		
¹ Slutten av oppfølgingsperioden ble definert som gjennomsnittet av vurderingene ved uke 48 og uke 52.		
² Vurdert ved bruk av Full Analysis Set (FAS)-populasjon, som inkluderte alle deltakere som fikk Itvisma eller som gjennomgikk sham-prosedyre.		
³ Minste kvadraters metode (LS)-gjennomsnitt (standardfeil for gjennomsnittet [SEM]).		
⁴ Mixed Model Repeated Measure (MMRM)-analysen med faste effekter inkluderte behandling, planlagt besøk, interaksjon mellom behandling og besøk, strata, og total HFMSE-score ved baseline som kovariat.		

Figur 1 Endring fra baseline-HFMSE for pasienter ved alder 2 til < 18 år i studie COAV101B12301



Merk: Data representerer LS-gjennomsnitt ± SEM; mellomliggende tidspunkter er kun for beskrivelse og ikke kontrollert for multipel testing

Ved slutten av oppfølgingsperioden ble endring fra baseline-RULM vurdert i gruppen som fikk Itvisma og i den sham-kontrollerte gruppen. I gruppen behandlet med Itvisma var økning i total RULM-score i minste kvadraters metode (LS)-gjennomsnitt fra baseline til slutten av oppfølgingsperioden 2,44 poeng, og 0,92 poeng i den sham-kontrollerte gruppen. Behandlingsforskjellen på 1,52 poeng i favør av Itvisma-gruppen nådde ikke statistisk signifikans (95 % KI: 0,34, 2,71) ved et alfa-nivå på 0,0025 i henhold til den forhåndsplanlagte strategien for multipel testing.

Andelen pasienter med minst 3-poengs forbedring i total HFMSE-score fra baseline til slutten av oppfølgingsperioden var numerisk høyere i gruppen behandlet med Itvisma (39,2 %) enn i sham-kontrollgruppen (26,0 %), selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant (odds ratio (OR): 2,03; 95 % KI: 0,9, 4,57).

Sekstisyv av de 75 pasientene fra COAV101B12301 som fikk Itvisma ble ytterligere fulgt opp i 3 måneder etter avsluttet oppfølgingsperiode. I løpet av den samlede oppfølgingsperioden på opptil 15 måneder etter administrering av Itvisma, fortsatte gjennomsnittlig HFMSE-score å øke, hvilket viser forbedret og opprettholdt motorisk funksjon.

COAV101B12302 (STRENGTH) fase III-studie i SMA-pasienter som tidligere har fått en annen sykdomsmodifiserende behandling for SMA

Dette er en fase III, åpen, enkeltarmet, multisenterstudie med intratekal administrering av Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) hos 27 pasienter med SMA i aldersgruppen 2 til < 18 år (medianalder ved screening: 7,0 år; intervall: 2,3 til 17,6 år) som hadde seponert tidligere SMA-behandling (nusinersen n = 21, risdiplam n = 4, nusinersen og risdiplam [ikke samtidig] n = 2). Før behandling med Itvisma hadde pasientene tidligere fått nusinersen i en gjennomsnittlig varighet på 4,3 år (intervall: 1,86 til 6,18 år) og risdiplam i en gjennomsnittlig varighet på 3,0 år (intervall: 0,39 til 6,28 år). Alle pasientene kunne sitte, men hadde aldri kunnet gå selvstendig. Pasientenes motoriske funksjon ved baseline inkluderte sitting, ståing med eller uten støtte og/eller gange med støtte. Pasienter med forhøyet (> 1:50) baseline serum anti-AAV9-antistofftiter ble ekskludert.

Ved uke 52 viste pasientene samlet stabilisering av motorisk funksjon, målt ved HFMSE (n = 21), med en gjennomsnittlig (SD) endring fra baseline på 0,17 (2,88), og RULM (n = 21), med en gjennomsnittlig (SD) endring fra baseline på 0,29 (2,85). Etter at det ble justert for aldersgrupper ved baseline, var den justerte gjennomsnittlige (LS-gjennomsnitt) endringen fra baseline til uke 52 i henholdsvis total HFMSE- og RULM-score 1,05 og 0,59. Flertallet av pasientene opprettholdt motoriske milepæler fra baseline eller oppnådde høyere motoriske milepæler ved uke 52.

COAV101A12102 (STRONG) fase I/II-studie i pasienter med SMA

Dette er en fase I/II, åpen studie der Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) ble administrert som en enkel intratekal injeksjon hos 25 pasienter i alderen fra 6 måneder til < 5 år på administrasjonstidspunktet. Ved baseline var alle pasientene behandlingsnaive og i stand til å sitte, men hadde aldri kunnet stå eller gå selvstendig. Pasienter med forhøyet (> 1:50) baseline serum anti-AAV9-antistofftiter ble ekskludert. Pasientene ble stratifisert i to grupper basert på alder ved administrering (6 måneder til < 2 år (n = 13); 2 til < 5 år (n = 12)). Medianalderen ved administrering var 17,7 måneder (intervall: 7 til 23 måneder) i gruppen 6 måneder til < 2 år, og 33,7 måneder (intervall: 26 til 55 måneder) i gruppen 2 til < 5 år. Median debutalder for kliniske tegn og symptomer på SMA var 8,0 måneder og 8,5 måneder i henholdsvis gruppen 6 måneder til < 2 år og gruppen 2 til < 5 år.

Det primære effektendepunktet for pasienter 2 til < 5 år var endringen fra baseline i HFMSE ved 12 måneder etter Itvisma-injeksjon. Den gjennomsnittlige HFMSE-scoren (SD) var 14,8 (9,98) ved baseline og 21,3 (11,94) ved måned 12. Den primære analysen i denne aldersgruppen viste en LS-gjennomsnittlig endring (95 % KI) i HFMSE på 6,0 (3,7 til 8,3) poeng fra baseline til måned 12.

Det primære effektendepunktet for pasienter i aldersgruppen 6 måneder til < 2 år var evnen til å stå alene i minst 3 sekunder (Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III) – Gross Motor (GM) Subtest Item #40) ved et hvilket som helst oppfølgingsbesøk i løpet av de første 12 månedene etter Itvisma-injeksjon. Det primære endepunktet ble ikke oppnådd; 1 av de 13 pasientene oppnådde denne milepælen ved måned 12.

Eksplorative analyser hos pasienter i aldersgruppen 6 måneder til < 2 år viser forbedringer fra baseline i grov- og finmotorikk, målt ved Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests. Alle de 13 pasientene viste forbedring i totalscore for grov- og/eller finmotorikk fra baseline og frem til måned 12, med en gjennomsnittlig endring (SD) fra baseline på henholdsvis 6,7 (6,46) og 12,7 (3,71). Videre, i en undergruppe med pasienter som fylte 2 år i løpet av studien, og hadde minst sju måneders HFMSE-data (n = 6) etter baseline, oppnådde alle pasientene økning i HFMSE-score fra 1 til 14 poeng (gjennomsnitt ± SD-endring: $6,7 \pm 4,72$) fra den første HFMSE-vurderingen til slutten av måned 7. Effekt er ikke fastslått i aldersgruppen 6 måneder til < 2 år.

Tolv av de 25 pasientene fra COAV101A12102 ble inkludert i en langtidsstudie med oppfølging i opptil 7,2 år. Per 30. juni 2025 hadde flertallet av pasientene opprettholdt eller ytterligere forbedret sin motoriske funksjon. Ni av de 12 pasientene fikk samtidig behandling med nusinersen eller risdiplam på et tidspunkt i løpet av langtidsstudien. Årsaken til samtidig behandling med nusinersen eller risdiplam er ukjent, og det kan ikke trekkes noen konklusjon om effekten av behandling hos disse pasientene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det ble utført studier av eliminasjon av onasemnogenabeparvovek-vektor som vurderer mengden vektor-DNA som utskilles fra kroppen gjennom spytt, urin, feces og neseseksjoner etter intratekal administrering.

Vektor-DNA kunne påvises i utskilte prøver etter intratekal injeksjon av onasemnogenabeparvovek. Utskillelse av onasemnogenabeparvovek foregikk primært via feces. Mesteparten av vektor-DNA (> 90 %) var utskilt innen 2 uker etter administrering av dosen. Høyest utskillelse i feces ble estimert til å være mellom 0,005 % til 0,03 % av totaldose. Den maksimale konsentrasjonen av utskilt vektor i avføring var ~70 ganger lavere etter intratekal administrering av $1,2 \times 10^{14}$ vg i COAV101B12301 sammenlignet med intravenøs administrering av $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (studie AVXS-101-CL-302 og AVXS-101-CL-303).

Hos personer i alderen 6 måneder til < 2 år økte CSV-volumet mellom 1,0 til 1,6 ganger. Basert på dette kan eksponering for onasemnogenabeparvovek i CSV hos pediatriske pasienter i alderen 6 måneder til < 2 år være opptil 1,6 ganger høyere sammenlignet med pasienter i alderen ≥ 2 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Biodistribusjon

Etter intratekal administrering hos ikke-humane primater, ble vektoren bredt distribuert med senere ekspresjon av transgen-mRNA. Den høyeste konsentrasjonen av vektor-DNA ble påvist i leveren, etterfulgt av dorsalrotganglier (DRG) og ryggmargen. Den laveste konsentrasjonen ble påvist i gonadene. Den høyeste konsentrasjonen av transgen-mRNA forekom hovedsakelig i hjertet, leveren og muskler.

Hos mus som fikk onasemnogenabeparvovek via intravenøs eller intraventrikulær administrering på PND1 (postnatal dag 1), ble ikke den virale vektoren påvist i kjønnsceller hos hann- eller hunnmus ved uke 3, 8 eller 24 etter administrering. Hos unge ikke-humane primater behandlet med en scAAV9-vektor, som benyttes i onasemnogenabeparvovek, men her med grønt fluorescerende protein (GFP) eller mCherry som transgen, ble det vist at vektoren transduerte oocytter hos sykliske hunndyr i alderen 13-17 måneder, men ikke i sædrørene (tubuli seminiferi) eller kjønnscellene hos kjønnsmodne hanndyr, etter intratekal, intracisterna magna og intravenøs administrering.

Hos ikke-humane primater ble det ikke vist at høye pre-eksisterende serum-anti-AAV9-antistofftiter (tilsvarende humane titerverdier på opptil omtrent 1:25 000) påvirket distribusjonen av scAAV9-vektor (benyttet i onasemnogenabeparvovek)-DNA i ryggmargen etter intratekal administrering.

Generell toksisitet

I en 12-måneders toksisitetsstudie utført på unge ikke-humane primater, førte administrering av en intratekal enkeltdose onasemnogenabeparvovek på $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ eller $6,0 \times 10^{13}$ vg/dyr 6 uker etter administrering til akutt, minimal til moderat inflammasjon i mononukleære celler og nevronal degenerering i dorsale rotganglier (DRG) og trigeminusganglier (TG), i tillegg til aksonal degenerasjon og/eller gliose i ryggmargen. Etter 12 måneder resulterte disse ikke-progressive funnene delvis til fullstendig oppløsning. Disse funnene i ikke-humane primater hadde ingen korrelerende kliniske observasjoner, derfor er den kliniske relevansen i mennesker ikke kjent. Leverfunn hos unge ikke-humane primater, inkludert forhøyede nivåer av transaminase og enkeltcelle-nekrose av hepatocytter, viste fullstendig reversibilitet etter 12 måneder. Et NOAEL-nivå (no observed adverse effect level) kunne ikke identifiseres på grunn av inflammasjon og degenerasjon i CNS/DRG/TG allerede ved laveste dose.

Gentoksisitet og karsinogenisitet

Gentoksisitets- og karsinogenitetstudier er ikke utført med onasemnogenabeparvovek.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

I studier på fertilitet og tidlig embryoutvikling (FEED) utført på mus ble det ikke observert noen skadelige effekter på hannlig eller hunnlig fertilitet etter intravenøs administrering av onasemnogenabeparvovek, ved doser på $1,1 \times 10^{13}$ eller $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg.

I en embryo-føtal utviklings (EFD)-studie på mus fikk drektige dyr en intravenøs dose på enten $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg eller $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenabeparvovek på svangerskapsdag 6 (GD6). Det ble ikke observert maternell toksisitet, embryo-føtal toksisitet, teratogenisitet eller redusert levedyktighet. Det ble ikke påvist DNA fra onasemnogenabeparvovek i fostervev på GD18, til tross for tilstedeværelsen av vektor-DNA i placenta, ovarier og uterus.

NOAEL for EFD-studien og FEED-studiene er $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, tilsvarende minst 7 ganger anbefalt klinisk intratekal dose basert på kroppsvekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Trometamin
Magnesiumklorid
Natriumklorid
Poloksamer 188
Hydrokloridsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Kontakt mellom legemidlet og medisinsk utstyr laget av polyvinylklorid (PVC), bisfenol-A (BPA), bis(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) eller lateks må unngås.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter tining

Etter tining må legemidlet ikke fryses igjen.

Kan oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i originalesken i 14 dager. Dato for mottak skal skrives på originalesken før legemidlet settes til oppbevaring i kjøleskap.

Når dosen er trukket opp i sprøyten, kan sprøyten oppbevares ved 2 °C til 8 °C i inntil 24 timer. Innenfor denne 24 timers-perioden er det tillatt med maksimalt 5 timer oppbevaring utenfor kjøleskap. Sprøyten som inneholder vektoren skal kastes dersom den ikke brukes innenfor det angitte tidsrommet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedfrosset ($\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Oppbevares i kjøleskap ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) umiddelbart etter mottak.

Oppbevares i originallesken.

For oppbevaringsbetingelser etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Itvisma leveres som enkeltdose i et klart hetteglass (5 ml syklisk olefinpolymer) med propp (20 mm klorbutylgummi) og forsegling (aluminium, flippkork) med farget kork (plast). Hvert hetteglass har et fyllvolum på 3 ml.

Hver eske inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tining

- Tin Itvisma i kjøleskap ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) i ca. 4 timer, eller i romtemperatur ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) i ca. 1 time.
- Før intratekal administrering skal Itvisma oppnå romtemperatur.
- Itvisma er en klar til lett ugjennomsiktig, fargeløs til svakt hvit oppløsning. Ikke bruk dette legemidlet hvis du legger merke til partikler, uklarhet eller misfarging når det fryste produktet har tint og før administrering.
- Ikke rist.
- Etter tining må legemidlet ikke fryses igjen.
- Etter tining må Itvisma gis så snart som mulig. Når dosevolumet er trukket inn i sprøyten, kan den oppbevares i kjøleskap ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) for opptil 24 timer, inkludert maksimalt 5 timer oppbevaring utenfor kjøleskap innenfor denne perioden på 24 timer. Kast sprøyten som inneholder vektoren dersom den ikke brukes innenfor denne tidsperioden.

Forholdsregler ved håndtering eller administrering av legemidlet

- Itvisma skal håndteres aseptisk under sterile forhold.
- Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer (GMOs).
- Personlig verneutstyr (som omfatter hansker, vernebriller, laboratoriefrakk og mansjetter) brukes mens man håndterer eller administrerer Itvisma.
- Hetteglasset må tines før bruk. Ikke bruk Itvisma med mindre det er tint.
- Trekk innholdet fra hetteglasset opp i sprøyten rett før administrering, fjern luft fra sprøyten, kontroller doseringsvolumet på 3 ml i sprøyten, sett hette på sprøyten og ta den med til stedet der injeksjonen skal gis til pasienten.
- Ved klargjøring av injeksjonen skal det sikres at overflater på komponenter som er i kontakt med Itvisma-oppløsningen består av de kompatible materialene angitt i tabell 4. Enhetskomponenter skal være godkjent for intratekal eller nevroaksial bruk.

Tabell 4 Komponentmateriale kompatible med Itvisma

Komponent	Konstruksjonsmateriale
18 til 19 G-kanyle for opptrekk, maksimum 40 mm lang	Rustfritt stål
5 til 10 ml sprøyte ^a	Polypropylen
Sprøytehette ^a	Polypropylen, polyetylen eller metakrylat-akrylonitril-butadien-styren
22 til 27 G spinalkanyle, maksimum 156 mm lang	Rustfritt stål
^a Ikke fremstilt av polyvinylklorid (PVC), bisfenol-A (BPA), bis(2-etylheksyl) ftalat (DEHP) eller lateks.	

Forholdsregler ved destruksjon og utilsiktet eksponering for dette legemidlet

- Alt søl av Itvisma må tørkes bort med absorberende kompresser, og området med søl må desinfiseres med klorholdig løsning etterfulgt av alkoholservietter. Alt rengjøringsmateriale må legges i doble poser og destrueres i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.
- Alt materiale som kan ha kommet i kontakt med Itvisma (f.eks. hetteglass, alt materiale som brukes til injeksjon, inkludert steril drapering og nåler), må destrueres i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.
- Utilsiktet eksponering for Itvisma må unngås. Ved utilsiktet eksponering av hud må det rammede området rengjøres grundig med såpe og vann i minst 15 minutter. Ved utilsiktet eksponering av øyne må det rammede området skylles grundig med vann i minst 15 minutter.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2038/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Østerrike

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før bruk av Itvisma i hvert medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen (MT innehaver) være enige med den nasjonale kompetente myndigheten om innhold og format på opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedium, distribusjonsmodalitet, og alle andre aspekter ved programmet.

MT-innehaver skal i hvert medlemsland, hvor Itvisma er tenkt plassert på markedet, sikre at helsepersonell (HCP) som er forventet å forskrive, utlevere og administrere Itvisma får følgende helsepersonellinformasjonspakke:

- Preparatomtale (SmPC)
- Veiledning for helsepersonell

Veiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende hovedpunkter:

- Før oppstart av behandling:
 - Vurdere pasientens vaksinasjonsplan;
 - Informer omsorgspersonen(e) om de største risikoene med Itvisma og tilhørende tegn og symptomer, inkludert levertoksisitet, trombocytopeni, perifer sensorisk nevropati og TMA, om behovet for regelmessig blodprøvetakning; viktigheten av behandling med kortikosteroider;
 - Informer omsorgspersonen(e) om behovet for økt årvåkenhet i forhold til forebygging, overvåking og behandling av infeksjoner før og etter administrering av Itvisma;
 - Pasienter skal undersøkes for tilstedeværelse av AAV9-antistoffer.
- Ved behandlingstidspunktet:
 - Undersøk at pasientens generelle helsetilstand er egnet for administrering av Itvisma (f.eks. infeksjoner har opphørt) eller om en utsettelse er berettiget.
 - Kontroller at behandling med kortikosteroider ble initiert før administrering av Itvisma.
- Etter behandling:
 - Behandlingen med kortikosteroider bør fortsette i minst 2 måneder og ikke trappes ned før ASAT-/ALAT-verdier er under $2 \times \text{ULN}$, og alle andre testverdier, f.eks. total bilirubin, returnerer til normalområdet;
 - Tett og regelmessig overvåking (klinisk og laboratorie) av det individuelle pasientforløpet skal gjennomføres i minst 3 måneder;
 - Umiddelbar vurdering av pasienter med forverring i leverfunksjonstester og/eller tegn eller symptomer på akutt sykdom;
 - Hvis pasienter ikke responderer tilstrekkelig på kortikosteroider, eller leverskade mistenkes, skal helsepersonell konsultere en gastroenterolog eller hepatolog;
 - Hvis TMA mistenkes skal en hematolog og/eller nefrolog konsulteres.
- Pasienter og omsorgspersoner skal informeres om tegn og symptomer på perifer sensorisk nevropati og skal rådes til å oppsøke lege umiddelbart dersom slike symptomer oppstår. Ved mistanke om perifer sensorisk nevropati bør fullstendig nevrologisk vurdering og annen undersøkelse og/eller behandling av symptomer vurderes basert på pasientens kliniske tilstand.

MT-innehaver skal i hvert medlemsland hvor Itvisma er tenkt plassert på markedet sikre at alle omsorgspersoner til pasienter som får eller forventes å få behandling med Itvisma får følgende pasientinformasjonspakke:

- Pakningsvedlegg
- Veiledning for pasient/omsorgspersoner til pasient

Pakken med veiledning for pasient/pasientens omsorgsperson skal inneholde følgende hovedpunkter:

- Hva er SMA.
- Hva er Itvisma og hvordan virker det.
- Forstå risikoer ved bruk av Itvisma.
- Behandling med Itvisma: viktig informasjon før, på dagen for behandling og etter behandling, inkludert når man må oppsøke medisinsk hjelp.
- Det anbefales at pasienten har en tilstrekkelig god generell helsetilstand (f.eks. væske- og ernæringsstatus, fravær av infeksjon) før behandling med Itvisma, hvis ikke kan det være nødvendig å utsette behandlingen.
- Itvisma kan øke risikoen for unormal koagulering av blod i små blodårer (trombotisk mikroangiopati). Trombotisk mikroangiopati er alvorlig og kan føre til død. Snakk med din eller barnets lege straks hvis du ser tegn og symptomer som blåmerker, anfall eller redusert urinproduksjon. Det vil tas regelmessig blodprøver av deg eller barnet ditt minst én gang i uken den første måneden etter behandlingen for å kontrollere om det er en reduksjon i blodplatetall. Avhengig av verdiene og andre tegn og symptomer kan ytterligere undersøkelser være nødvendig.
- Itvisma kan redusere antall blodplater (trombocytopeni). Slike tilfeller forekom vanligvis i løpet av den første uken etter at pasienten fikk Itvisma. Unormale blåmerker eller blødninger er mulige tegn på lavt blodplatetall, og som du trenger å være oppmerksom på etter at du eller barnet ditt har fått Itvisma. Snakk med din eller barnets lege hvis du ser tegn på at blåmerker eller blødninger varer lenger enn vanlig hvis du eller barnet ditt har skadet seg.
- Itvisma kan føre til en økning av enzymer (proteiner som finnes i kroppen) produsert av leveren. I noen tilfeller kan Itvisma påvirke leverfunksjonen og føre til skade på leveren. Mulige tegn du må se etter når du eller barnet ditt har fått dette legemidlet inkluderer oppkast, gulsott (gulfarging av huden eller det hvite i øynene), eller nedsatt årvåkenhet. Snakk med din eller barnets lege umiddelbart hvis du oppdager symptomer som kan være tegn på skade i leveren. Du eller barnet ditt vil få tatt en blodprøve for å sjekke hvor godt leveren fungerer før behandling med Itvisma startes. Du eller barnet ditt vil også få tatt jevnlige blodprøver i minst 3 måneder etter behandling for å monitorere økning i leverenzymer. Avhengig av verdiene og andre tegn og symptomer, kan ytterligere undersøkelser være nødvendig.
- Du eller barnet ditt vil bli gitt et kortikosteroid slik som prednisolon før behandling med Itvisma og i omtrent 2 måneder eller lenger etter Itvisma-behandling. Kortikosteroider vil hjelpe med å håndtere bivirkninger av Itvisma slik som økning av leverenzymer som du eller barnet ditt kan utvikle etter behandling med Itvisma.
- Snakk med din eller barnets lege ved oppkast før eller etter behandling med Itvisma, for å sikre at du eller barnet ditt ikke går glipp av dosen med kortikosteroider.
- Før og etter behandlingen med Itvisma er det viktig å forebygge infeksjoner ved å unngå situasjoner som kan øke risikoen for at pasienten skal få infeksjoner. Omsorgspersoner og nære kontakter til pasienten bør følge infeksjonsforebyggende praksis (f.eks. håndhygiene, hoste-/nyseetikette, begrense potensielle kontakter). Informer legen umiddelbart ved tegn og symptomer som kan tyde på infeksjon, slik som luftveisinfeksjon (hoste, hvesing, nysing, rennende nese, sår hals eller feber) før administrering, da det kan være nødvendig å utsette administreringen til infeksjonen er borte, eller etter behandling med Itvisma da det kan føre til medisinske komplikasjoner som kan kreve akutt legehjelp.
- Snakk med din eller barnets lege umiddelbart hvis du eller barnet ditt opplever nummenhet, prikking, stikking eller smerter i armer, hender, ben og/eller føtter etter å ha fått Itvisma. Dette kan være tegn på perifer sensorisk nevropati. Nyttig tilleggsinformasjon (støttende omsorg, lokale foreninger).
- Kontaktinformasjon til lege/forskriver.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer injeksjonsvæske, oppløsning
onasemnogenabeparvovek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder onasemnogenabeparvovek svarende til 4×10^{13} vektorgenomer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også trometamin, magnesiumklorid, natriumklorid, poloksamer 188, hydroklorsyre og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass (3 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Intratekal bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Må brukes innen 14 dager etter mottak
Dato for mottak:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset ved ≤ -60 °C.
Oppbevares i kjøleskap umiddelbart etter mottak.
Oppbevares i originalesken.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.
Ubrukte legemidler eller avfall må avhendes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2038/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer injeksjonsvæske, oppløsning
onasemnogenabeparvovek
Intratekal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer injeksjonsvæske, oppløsning onasemnogenabeparvovek

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning hos deg eller barnet ditt. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Hvis du er omsorgsperson for et barn som skal få Itvisma, vær oppmerksom på at når «du» brukes i pakningsvedlegget, viser dette til barnet med mindre annet er angitt.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Itvisma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Itvisma
3. Hvordan Itvisma blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Itvisma oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Itvisma er og hva det brukes mot

Itvisma er en type legemiddel som kalles «genterapi» og inneholder virkestoffet onasemnogenabeparvovek. Et genterapilegemiddel virker ved å tilføre et gen til kroppen for å korrigere en genetisk feil. Genet føres inn i cellene det trengs i ved hjelp av et modifisert virus som ikke forårsaker sykdom hos mennesker.

Itvisma brukes til å behandle 5q spinal muskelatrofi (SMA), en sjelden og alvorlig, arvelig lidelse. Det brukes hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre med arvelige mutasjoner (endringer) som påvirker et gen som kalles *SMN1*.

SMA oppstår når det mangler eller finnes en unormal versjon av et gen som trengs for å produsere et viktig protein som kalles survival motor neuron (SMN)-protein. Mangel på SMN-protein gjør at nervene som kontrollerer musklene (motornevroner) dør. Det fører til at musklene svekkes og svinner, og fører til slutt til bevegelsestap.

Virkestoffet i Itvisma, onasemnogenabeparvovek, virker ved å levere en fullt ut fungerende kopi av SMN-genet, som så hjelper kroppen til å produsere tilstrekkelig SMN-protein for overlevelse og vedlikehold av motornevroner.

2. Hva du må vite før du får Itvisma

Bruk IKKE Itvisma

- dersom du er allergisk overfor onasemnogenabeparvovek eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandlingen vil legen ta en test for å sjekke om du har antistoffer, slik at det kan avgjøres om dette legemidlet passer for deg.

Leverproblemer

Snakk med lege eller sykepleier før dette legemidlet gis hvis du har hatt leverproblemer. Dette legemidlet kan gi en økning av enzymer (proteiner) som lages i leveren, noe som kan være et tegn på leverproblemer eller leverskade. Snakk med lege umiddelbart dersom du oppdager symptomer som tyder på leverproblemer, inkludert:

- oppkast,
- gulsott (gulning av huden eller det hvite i øynene), eller
- nedsatt årvåkenhet (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Det vil tas en blodprøve av deg for å undersøke hvor godt leveren fungerer før behandling med Itvisma innledes. Du vil få et legemiddel som kalles et kortikosteroid (for eksempel prednisolon) for å hjelpe med å håndtere en eventuell økning i leverenzymer som kan oppstå etter at du har fått Itvisma (se avsnitt 3 «Hvordan Itvisma blir gitt»).

Det vil også bli tatt regelmessige blodprøver av deg i minst 3 måneder etter behandling for å overvåke om det er noen endringer i hvordan leveren din fungerer. Blodprøvene tas oftere de første ukene etter behandling med Itvisma og mens du bruker kortikosteroider. Senere tas de sjeldnere dersom leververdiene dine er tilfredsstillende.

Regelmessige blodprøver

Dette legemidlet kan redusere antallet blodplater (trombocytopeni). Du må følge med på mulige tegn på lavt blodplateantall etter at du har fått Itvisma, som unormale blåmerker eller blødninger (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»). De fleste av tilfellene av lavt antall blodplater skjedde i løpet av den første uken etter at pasienten fikk Itvisma.

Før behandlingsstart med Itvisma får du utført en blodprøve for å kontrollere antall blodceller (inkludert røde blodceller og blodplater), i kroppen din. Du får også utført regelmessige blodprøver i en periode etter behandlingen for å overvåke for endringer i blodplate-nivå.

Nerveproblemer som påvirker evnen til å føle smerte, temperatur og berøring (perifer sensorisk nevropati)

Perifer sensorisk nevropati har blitt rapportert ved bruk av Itvisma. Symptomer kan oppstå omtrent tre uker etter at Itvisma er gitt. Mulige tegn du må være på vakt for etter du har fått dette legemidlet, inkluderer nummenhet, prikking, stikking eller smerter i armer, hender, ben og/eller føtter. Snakk med lege umiddelbart hvis du utvikler noen av disse tegnene.

Unormal blodkoagulering i små blodkar (trombotisk mikroangiopati)

Trombotisk mikroangiopati kan forekomme. Trombotisk mikroangiopati er en alvorlig tilstand der små blodpropper dannes i de minste blodårene i hele kroppen. Tilstanden er forbundet med trombocytopeni, en reduksjon i antall blodplater (bestanddeler som bidrar til at blodet leverer seg), og ødeleggelse av røde blodceller. Den kan være dødelig dersom den ikke behandles raskt. Denne blodkoaguleringen kan påvirke nyrene. Legen din kan ønske å undersøke blodet ditt (blodplatetall) og blodtrykk. Før du starter behandling med Itvisma, kommer du til å ta en blodprøve for å måle kreatininnivået, som er en indikator på hvordan nyrene dine fungerer. Mulige tegn man må følge med på etter at du har fått Itvisma, inkluderer at du lett får blåmerker, anfall (kramper) eller nedgang i mengden urin. Oppsøk lege umiddelbart hvis du utvikler noen av disse tegnene.

Risiko for svulster forbundet med potensialet for innsetting i DNA-et

Det er en mulighet for at genterapier som Itvisma kan sette seg inn i DNA-et i menneskekroppens celler. Som en konsekvens av dette kan Itvisma bidra til en risiko for svulstutvikling på grunn av legemidlets natur. Dette bør diskuteres med lege. Hvis det oppstår en svulst, kan legen ta en prøve for videre utredning.

Infeksjoner

En infeksjon (f.eks. forkjølelse, influensa eller bronkiolitt) før eller etter behandling med Itvisma, kan føre til mer alvorlige komplikasjoner. Omsorgspersoner og andre du er i nærkontakt med bør følge infeksjonsforebyggende praksis (f.eks. håndhygiene, hoste-/nyseetikette, begrense potensielle kontakter). Du trenger å følge med på tegn på infeksjon som hoste, tung pust, nysing, rennende nese, sår hals eller feber. Snakk med lege umiddelbart hvis du legger merke til symptomer som tyder på infeksjon både **før** eller **etter** behandling med Itvisma. Hvis du har en infeksjon før behandlingen med Itvisma, kan legen utsette behandlingen inntil infeksjonen er over.

Blod-, organ-, vev- eller celledonasjon

Etter at du har blitt behandlet med Itvisma, kan du ikke donere blod, organer, vev eller celler. Dette er fordi Itvisma er genterapi.

Andre legemidler og Itvisma

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vaksinasjoner

Fordi kortikosteroider kan påvirke kroppens immunsystem (immunforsvar), kan legen beslutte at vaksiner bør utsettes mens du får behandling med kortikosteroider (se avsnitt 3 «Hvordan Itvisma blir gitt»). Snakk med lege eller sykepleier dersom du har spørsmål.

Graviditet og amming

Det finnes ingen informasjon om bruk av Itvisma hos gravide eller ammende kvinner. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk maskiner dersom du opplever svimmelhet (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»). Snakk med lege først.

Itvisma inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 3 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Itvisma blir gitt

Den anbefalte dosen med Itvisma er $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer (vg). Du får Itvisma kun ÉN GANG.

Itvisma gis til deg på sykehus under oppfølging av en lege med erfaring i behandling av pasienter med SMA.

Itvisma gis som en injeksjon i korsryggen. Denne injeksjonen, som kalles en lumbalpunksjon, gjøres ved at en kanyler føres inn i området rundt ryggmargen. Under prosedyren kan du også få et legemiddel som gjør at du slapper av eller sover. Oppfølging etter at du har fått Itvisma vil bli ivarettatt av lege.

Du vil også få prednisolon (eller et annet kortikosteroid) via munnen fra 24 timer før det får Itvisma. Dosen med kortikosteroid er også avhengig av vekten din. Legen vil avgjøre totaldosen som du skal få.

Du vil få kortikosteroidbehandling daglig i omtrent 2 måneder etter å ha fått Itvisma-dosen, eller til leverenzymnivået ditt reduseres til et akseptabelt nivå. Legen vil sakte redusere dosen med kortikosteroid til behandlingen kan stanses helt. Gi beskjed til legen dersom du kaster opp før eller etter at du har tatt dosen med kortikosteroid; da kan legen sørge for at du får full dose.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Oppsøk lege umiddelbart hvis du får noen av følgende alvorlige bivirkninger:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- bloduttredelser eller blødning over lenger tid enn vanlig hvis du skader deg – dette kan være tegn på lavt blodplateantall (trombocytopeni)
- nerveproblemer som påvirker evnen til å føle smerte, temperatur, berøring (perifer sensorisk nevropati)
- følelser som nummenhet, prikking eller stikking (parestesi)
- nedsatt berøringssans eller følesans (hypoestesi)

Snakk med lege eller en sykepleier dersom du får andre bivirkninger. Disse kan omfatte:

Svært vanlige (kan ramme over 1 av 10 personer)

- infeksjon i nese og hals (øvre luftveier)
- feber
- oppkast
- hodepine

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- økte leverenzymmer påvist ved blodprøver.
- svimmelhet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Itvisma oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Følgende informasjon er for helsepersonell som skal klargjøre og gi legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Hetteglasset transporteres nedfrosset (ved -60 °C eller lavere).

Oppbevares i originalesken.

Ved mottak skal hetteglasset umiddelbart overføres til kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, i originalesken. Behandling med Itvisma bør igangsettes innen 14 dager etter mottak av hetteglasset.

Etter tining skal ikke legemidlet fryses ned igjen, og det kan oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i originalesken i 14 dager.

Når dosen er trukket opp i sprøyten, kan den oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i opptil 24 timer, inkludert maksimalt 5 timer oppbevaring utenfor kjøleskap innenfor denne perioden på 24 timer.

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall. Siden dette legemidlet gis av legen, er legen ansvarlig for korrekt destruksjon av produktet. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Itvisma

- Virkestoff er onasemnogenabeparvovek. Hvert hetteglass inneholder $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer onasemnogenabeparvovek i 3 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er trometamin, magnesiumklorid, natriumklorid, poloksamer 188, saltsyre (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker (se også pkt. 2 «Itvisma inneholder natrium»).

Hvordan Itvisma ser ut og innholdet i pakningen

Itvisma er en klar til lett ugjennomsiktig, fargeløs til svakt hvit injeksjonssvæske, oppløsning

Itvisma leveres i en eske med ett hetteglass med et nominelt fyllvolum på 3 ml. Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Østerrike

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Viktig: Se preparatomtalen før bruk.

Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk.

Håndtering

- Itvisma skal håndteres aseptisk under sterile forhold.
- Før intratekal administrering skal Itvisma oppnå romtemperatur. Tin Itvisma i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i ca. 4 timer, eller i romtemperatur (20 °C til 25 °C) i ca. 1 time.
- Itvisma er en klar til lett ugjennomsiktig, fargeløs til svakt hvit oppløsning. Ikke bruk dette legemidlet hvis du legger merke til partikler, uklarhet eller misfarging når det fryste produktet har tint og før administrering.
- Skal ikke ristes.
- Etter tining skal ikke legemidlet fryses ned igjen.
- Etter tining skal Itvisma gis så snart som mulig. Når dosevolumet er trukket opp i sprøyten, kan den oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i opptil 24 timer, inkludert maksimalt 5 timer oppbevaring utenfor kjøleskap innenfor denne perioden på 24 timer. Kast sprøyten som inneholder vektoren dersom den ikke brukes innenfor denne tidsperioden.

Tilberedning

- Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte organismer (GMO).
- Personlig verneutstyr (som omfatter hansker, vernebriller, laboratoriefrakk og mansjetter) skal brukes mens man håndterer eller administrerer Itvisma.
- Ved klargjøring av injeksjonen skal det sikres at overflater på komponenter som er i kontakt med Itvisma-oppløsningen består av de compatible materialene angitt i tabellen under. Enhetskomponenter skal være godkjent for intratekal eller nevroaksial bruk.

Komponentmateriale compatible med Itvisma

Komponent	Konstruksjonsmateriale
18 til 19 G-kanyle for opptrekk, maksimum 40 mm lang	Rustfritt stål
5 til 10 ml sprøyte ^a	Polypropylen
Sprøytehette ^a	Polypropylen, polyetylen eller metakrylat-akrylonitril-butadien-styren
22 til 27 G spinalkanyle, maksimum 156 mm lang	Rustfritt stål
^a Ikke fremstilt av polyvinylklorid (PVC), bisfenol-A (BPA), bis(2-etylheksyl) ftalat (DEHP) eller lateks.	

Administrasjonsmåte

Til intratekal bruk. Behandlingen skal administreres intratekalt ved bruk av lumbalpunksjon av helsepersonell med erfaring i å utføre lumbalpunksjoner.

- Trekk innholdet fra hetteglasset opp i sprøyten rett før administrering, fjern luft fra sprøyten, kontroller doseringsvolumet på 3 ml i sprøyten, sett hette på sprøyten og ta den med til stedet der injeksjonen skal gis til pasienten.
- Dersom pasientens kliniske tilstand tilsier det, bør sedasjon vurderes.
- Bildediagnostiske metoder for å veilede intratekal administrering kan vurderes.
- Pasienten skal vurderes før og etter intratekal injeksjon med hensyn til mulige tilstander relatert til lumbalpunksjon, for å unngå alvorlige komplikasjoner knyttet til prosedyren.
- Før administrering, skal 3 ml cerebrospinalvæske (CSV) tas ut ved hjelp av en lumbalpunksjonskanyle.
- Itvisma administreres som en intratekal bolusinjeksjon i enkeltdose, over omtrent 1 til 2 minutter.
- Etter intratekal injeksjon anbefales plassering i Trendelenburg-posisjon (avhengig av pasientens kliniske tilstand).

Utilsiktet eksponering

Utilsiktet eksponering for Itvisma må unngås.

Ved utilsiktet eksponering av hud må det rammede området rengjøres grundig med såpe og vann i minst 15 minutter. Ved utilsiktet eksponering av øyne må det rammede området skylles grundig med vann i minst 15 minutter.

Alt søl av Itvisma må tørkes bort med absorberende kompresser, og området med søl må desinfiseres med klorholdig løsning etterfulgt av alkoholservietter. Alt rengjøringsmateriale må legges i doble poser og destrueres i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.

Destruksjon

Alt materiale som kan ha kommet i kontakt med Itvisma (f.eks. hetteglass, alt materiale som brukes til injeksjon, inkludert steril drapering og nåler), må destrueres i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.