

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Onasemnogen abeparwówek to produkt leczniczy terapii genowej, który powoduje ekspresję ludzkiego białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (ang. *survival motor neuron*, SMN). Jest to niereplikujący rekombinowany wektor oparty na wirusie związanym z adenowirusami serotypu 9 (ang. *adeno-associated virus serotype 9 [AAV9] based vector*) zawierający cDNA ludzkiego genu SMN kontrolowany hybrydowym promotorem wzmacniacza cytomegalowirusa/promotora beta-aktyny kurczaka.

Onasemnogen abeparwówek wytwarzany jest w komórkach nerki płodu ludzkiego metodą rekombinacji DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każda jednodawkowa fiolka zawiera $1,2 \times 10^{14}$ genomów wektora (vg) onasemnogenu abeparwówek w 3 ml roztworu. Onasemnogen abeparwówek we wstrzyknięciu dooponowym posiada nominalne stężenie 4×10^{13} vg/ml, a każda fiolka ma objętość do pobrania nie mniejszą niż 3 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty do lekko nieprzezroczystego, bezbarwny do lekko białego roztwór o pH od 7,7 do 8,3 i osmolalności od 390 do 430 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Itvisma jest wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać i podawać w ośrodkach klinicznych pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia pacjentów z SMA.

Przed podaniem produktu leczniczego Itvisma należy wykonać wyjściowe badania laboratoryjne obejmujące między innymi:

- badanie wartości przeciwciał AAV9 przy użyciu odpowiednio zweryfikowanego badania (patrz punkt 4.4),
- badanie czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa (AlAT), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) i bilirubina całkowita (patrz punkt 4.4),
- stężenie kreatyniny oraz
- morfologię krwi (w tym stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi) (patrz punkt 4.4).

Zaleca się, by przed wstrzyknięciem pacjenci byli klinicznie stabilni w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia (patrz punkt 4.4). Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Itvisma u pacjentów z niewydolnością oddechową, wymagających wentylacji ciągłej i (lub) niezdolnych do przełykania nie został ustalony.

Ponieważ produkt utrzymuje się w komórkach niepodlegających podziałom, pacjenci wcześniej leczeni onasemnogenem abeparwówek (dowolna droga podania) nie powinni być leczeni produktem leczniczym Itvisma (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Produkt leczniczy Itvisma podaje się w pojedynczej dawce wynoszącej $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Schemat leczenia immunomodulującego

Aby stłumić odpowiedź immunologiczną, zaleca się zastosowanie leczenia immunomodulującego kortykosteroidami. Po leczeniu może wystąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych lub zmniejszenie liczby płytek krwi (patrz punkt 4.4 i 4.8). Kalendarz szczepień pacjenta należy w miarę możliwości skorygować, aby umożliwić zastosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidem przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Itvisma i po jego podaniu (patrz punkt 4.5).

W Tabeli 1 przedstawiono zalecany schemat leczenia immunomodulującego przed i po wstrzyknięciu.

Tabela 1 Zalecany schemat leczenia immunomodulującego przed i po wstrzyknięciu

Przed wstrzyknięciem	24 godziny przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Itvisma	Prednizolon doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną)
Po wstrzyknięciu	30 dni (wliczając dzień podania produktu leczniczego Itvisma)	Prednizolon doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną)
	Następnie przez 28 dni: <i>u pacjentów, u których wyniki badań nie wykazują istotnych zmian (prawidłowy wynik badania klinicznego i bilirubiny całkowitej, oraz wartości ALAT i AspAT mniejsze niż $2 \times$ górna granica normy) po 30 dniach leczenia:</i> lub <i>u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami w badaniach czynności wątroby po 30 dniach leczenia: kontynuować podawanie, do czasu, gdy aktywność AspAT i ALAT spadnie do poziomu mniejszego niż $2 \times$ górna granica normy oraz do czasu, gdy wyniki wszelkich innych badań (np. bilirubiny całkowitej) powrócą do wartości w granicach normy, a następnie zmniejszać dawkę przez 28 dni lub dłużej, w razie potrzeby.</i>	Dawkę kortykosteroidów ogólnoustrojowych należy stopniowo zmniejszać. Stopniowo zmniejszać dawkę prednizolonu (lub równoważnego leku, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid), np. poprzez redukcję dawki o 0,20 mg/kg mc. na dobę na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie w przypadku doustnego prednizolonu. Kortykosteroidy ogólnoustrojowe (dawka równoważna doustnie podawanemu prednizolonowi 1 mg/kg mc. na dobę) Dawkę kortykosteroidów ogólnoustrojowych należy stopniowo zmniejszać.

Jeśli w dowolnym momencie u pacjenta nie wystąpi wystarczająca odpowiedź na lek będący odpowiednikiem 1 mg/kg mc. na dobę prednizolonu w postaci doustnej, wówczas, uwzględniając przebieg objawów klinicznych u pacjenta, można rozważyć szybkie przeprowadzenie konsultacji z gastroenterologiem lub hepatologiem oraz dostosowanie dawki zalecanego schematu leczenia immunomodulującego, w tym zwiększenie dawki, dłuższy czas trwania leczenia lub wydłużenie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Jeśli doustne leczenie kortykosteroidami nie będzie tolerowane lub skuteczne, można rozważyć dożylne podanie kortykosteroidów, w zależności od wskazań klinicznych.

Jeśli lekarz zdecyduje się zastosować inny kortykosteroid niż prednizolon, należy wziąć pod uwagę podobne czynniki oraz zastosować podobne postępowanie odnośnie zmniejszania dawki kortykosteroidu po 30 dniach.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Itvisma u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie należy rozważać dostosowania dawkowania.

Zaburzenie czynności wątroby

Leczenie produktem leczniczym Itvisma należy ostrożnie rozważyć u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Nie należy rozważać dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Itvisma u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat. Dane dotyczące dzieci w wieku < 6 miesięcy nie są dostępne.

Dorośli

Dane z badań klinicznych u pacjentów w wieku 18 lat i starszych nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dooponowe. Leczenie należy podawać dooponowo, przez punkcję lędźwiową wykonaną przez osobę z fachowego personelu medycznego posiadającą doświadczenie w wykonywaniu punkcji lędźwiowych.

- Bezpośrednio przed podaniem pobrać zawartość z fiolki do strzykawki, usunąć ze strzykawki powietrze, potwierdzić, że objętość dawki w strzykawce wynosi 3 ml, nałożyć osłonę na strzykawkę i dostarczyć do miejsca wykonywania wstrzyknięcia.
- Jeśli istnieją wskazania ze względu na stan kliniczny pacjenta, należy rozważyć zastosowanie sedacji.
- Można rozważyć wykorzystanie metod obrazowania w celu odpowiedniego nakierowania dooponowego wstrzyknięcia.
- Należy dokonać oceny stanu pacjenta przed i po wstrzyknięciu dooponowym pod kątem obecności potencjalnych zaburzeń związanych z punkcją lędźwiową, co pozwoli uniknąć poważnych powikłań zabiegu.
- Przed podaniem należy pobrać 3 ml płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. *cerebrospinal fluid*, CSF) przy użyciu igły do punkcji lędźwiowej.
- Produkt leczniczy Itvisma podaje się w pojedynczej dawce w bolusowym wstrzyknięciu dooponowym trwającym około 1 do 2 minut.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia dooponowego zaleca się ułożenie pacjenta w pozycji Trendelenburga (w zależności od stanu klinicznego pacjenta).

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania, postępowania z produktem, przypadkowego narażenia i usuwania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Przyczyny opóźnienia leczenia

Ze względu na ryzyko ciężkiej odpowiedzi immunologicznej zaleca się, by przed wstrzyknięciem pacjenci byli klinicznie stabilni w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia (np. nawodnienie i stan odżywienia, brak zakażenia, status oddechowy). Podanie produktu leczniczego Itvisma należy odroczyć u pacjentów z zakażeniem, zarówno ostrym (np. w obrębie dróg oddechowych), jak i przewlekłym niepoddającym się leczeniu, do czasu ustąpienia zakażenia i stabilizacji stanu klinicznego pacjenta. W terminie wykonywania wstrzyknięcia u pacjenta nie powinny występować kliniczne lub podmiotowe objawy zakażenia.

Istniejąca odporność na AAV9

W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Itvisma pacjenci musieli wyjściowo wykazywać miano przeciwciał przeciw AAV9 w surowicy $\leq 1:50$. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Itvisma u pacjentów ze zwiększonym mianem przeciwciał przeciw AAV9 nie były badane u ludzi.

Toksyczne działania na wątrobę

Hepatotoksyczność, objawiająca się na ogół zwiększoną aktywnością ALAT i (lub) AspAT występowała po dooponowym wstrzyknięciu onasemnogenu abeparwówek (patrz punkt 4.8). Aby złagodzić potencjalne zwiększenie aktywności aminotransferaz wszystkim pacjentom należy podać kortykosteroid o działaniu ogólnoustrojowym przed i po dooponowym wstrzyknięciu.

Hepatotoksyczność o podłożu immunologicznym może wymagać dostosowania schematu leczenia immunomodulującego, w tym dłuższego czasu trwania leczenia, zwiększenia dawki lub wydłużenia okresu zmniejszania dawki kortykosteroidu (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby lub ostrym wirusowym zakażeniem wątroby mogą podlegać zwiększonemu ryzyku uszkodzenia wątroby. Pacjenci z podwyższonymi wynikami prób czynnościowych wątroby nie byli analizowani w badaniach klinicznych z onasemnogenem abeparwówek podawanym we wstrzyknięciu dooponowym.

Przed dooponowym wstrzyknięciem onasemnogenu abeparwówek u wszystkich pacjentów należy wykonać kliniczną ocenę czynności wątroby oraz badania laboratoryjne. Należy monitorować czynność wątroby przez co najmniej 3 miesiące po podaniu wstrzyknięcia dooponowego onasemnogenu abeparwówek, a w pozostałym okresie w zależności od wskazań klinicznych. Wartości AspAT, ALAT i całkowitej bilirubiny należy sprawdzać co tydzień w pierwszym miesiącu po dooponowym wstrzyknięciu onasemnogenu abeparwówek i w całym okresie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu. Jeśli pacjent będzie klinicznie stabilny bez istotnych odchyień w badaniach pod koniec okresu stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu, należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc. Nie należy rozważać zmniejszania dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym do czasu, gdy aktywność AspAT/ALAT wyniesie mniej niż $2 \times \text{GGN}$ (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z pogarszającymi się wynikami badań czynności wątroby i (lub) przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami ostrego przebiegu choroby powinni zostać niezwłocznie poddani ocenie klinicznej i być ściśle monitorowani. W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby zaleca się przeprowadzenie dalszych badań laboratoryjnych (np. albuminy, czasu protrombinowego, PTT i INR). W razie konieczności zaleca się szybkie przeprowadzenie konsultacji z gastroenterologiem lub hepatologiem.

Małopłytkowość

Przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi typowo obserwowano w pierwszym tygodniu po podaniu dooponowego wstrzyknięcia onasemnogenu abeparwówek. W większości przypadków liczba płytek krwi wynosiła $> 75 \times 10^9/l$ i powracała do wartości wyjściowej po dwóch tygodniach od dooponowego wstrzyknięcia onasemnogenu abeparwówek.

Przed dooponowym wstrzyknięciem onasemnogenu abeparwówek należy sprawdzić liczbę płytek krwi, następnie monitorować ją regularnie, najpierw przynajmniej co tydzień przez pierwszy miesiąc i w zależności od wskazań klinicznych do czasu powrotu liczby płytek krwi do wartości początkowej.

Mikroangiopatia zakrzepowa

Może wystąpić mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA).

TMA charakteryzuje się występowaniem małopłytkowości, mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej i ostrego uszkodzenia nerek. Czynnikiem przyczyniającym się do jej wystąpienia może być jednoczesna aktywacja układu immunologicznego (np. zakażenia, szczepienia).

Zaleca się zwracanie bacznej uwagi na przedmiotowe i podmiotowe objawy TMA, ponieważ TMA może powodować stan zagrożenia życia lub zgon.

Najważniejszą cechą TMA jest małopłytkowość, dlatego należy regularnie monitorować liczbę płytek krwi po dooponowym wstrzyknięciu onasemnogenu abeparwówek, a także przedmiotowe i podmiotowe objawy TMA, takie jak nadciśnienie, łatwe powstawanie wylewów podskórnych, napady drgawkowe lub zmniejszenie ilości wydalanego moczu. Jeśli wspomniane objawy przedmiotowe i podmiotowe wystąpią w obecności małopłytkowości, należy niezwłocznie przeprowadzić dalszą diagnostykę w kierunku niedokrwistości hemolitycznej i zaburzeń czynności nerek. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych, podmiotowych i (lub) wyników badań laboratoryjnych odpowiadających rozpoznaniu TMA, należy natychmiast skonsultować się z hematologiem i (lub) nefrologiem w celu leczenia TMA, stosownie do wskazań klinicznych. Należy poinformować pacjentów i opiekunów o przedmiotowych i podmiotowych objawach TMA i doradzić im pilne zgłoszenie się po pomoc medyczną, jeśli takie objawy wystąpią.

Obwodowa neuropatia czuciowa

Po dooponowym wstrzyknięciu onasemnogenu abeparwówek występowała obwodowa neuropatia czuciowa. Podanie dooponowego wstrzyknięcia onasemnogenu abeparwówek może wywołać objawy czuciowe (np. drętwienie, mrowienie, kłucie lub ból ramion, dłoni, nóg i (lub) stóp), a ich początek był obserwowany po około trzech tygodniach od wstrzyknięcia w badaniach klinicznych. Objawy wymagające zastosowania dodatkowych terapii mogą się utrzymywać, ale mogą też ulec poprawie w miarę upływu czasu (patrz punkt 4.8). Objawy czuciowe sugerujące występowanie obwodowej neuropatii czuciowej mogą także być częścią naturalnego przebiegu SMA.

W zależności od objawów klinicznych występujących u pacjenta należy rozważyć wykonanie pełnego badania neurologicznego oraz innych badań i (lub) postępowania z objawami. Należy poinformować pacjentów i opiekunów o przedmiotowych i podmiotowych objawach obwodowej neuropatii czuciowej i doradzić im pilne zgłoszenie lekarzowi prowadzącemu, jeśli takie objawy wystąpią.

Ryzyko powstawania nowotworów w wyniku integracji wektorów

Istnieje teoretyczne ryzyko powstawania nowotworów wynikające z potencjalnej integracji DNA wektora AAV z genomem gospodarza.

Onasemnogen abeparwówek we wstrzyknięciu dooponowym składa się z niereplikującego wektora AAV9, którego DNA utrzymuje się głównie w postaci episomalnej. Po zastosowaniu terapii genowych AAV zgłaszano przypadki losowej integracji DNA wektora rekombinowanego AAV z ludzkim DNA. Znaczenie kliniczne poszczególnych zdarzeń integracyjnych nie jest znane, ale uznaje się, że poszczególne zdarzenia integracyjne mogą potencjalnie zwiększać ryzyko powstawania nowotworów

Jak dotąd nie zgłoszono żadnych przypadków nowotworów złośliwych związanych z leczeniem onasemnogenem abeparwówek we wstrzyknięciu dooponowym. W przypadku nowotworu należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania wskazówek dotyczących pobierania próbek od pacjentów do badań.

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni onasemnogenem abeparwówek we wstrzyknięciu dooponowym nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek lub komórek do transplantacji.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 3 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Szczepienia

Kalendarz szczepień pacjenta należy w miarę możliwości skorygować, aby umożliwić zastosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidem przed podaniem dooponowego wstrzyknięcia onasemnogenu abeparwówek i po jego podaniu. Zaleca się stosowanie sezonowego leczenia profilaktycznego zapobiegającego zakażeniom wywoływanym przez syncytialny wirus oddechowy (RSV). Pacjentom otrzymującym dawki steroidów o działaniu immunosupresyjnym (tzn. ≥ 2 tygodnie leczenia codziennie podawaną dawką 20 mg lub 2 mg/kg mc. prednizolonu lub innego leku równoważnego) nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, takich jak szczepionka przeciw śwince, odrze i różyczce (MMR) oraz przeciw ospie wietrznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania onasemnogenu abeparwówek u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy onasemnogen abeparwówek może być przenoszony do organizmu płodu ludzkiego. Z tego względu kobiety będące w ciąży lub mogące zajść w ciążę powinny być leczone produktem leczniczym Itvisma wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Brak dostępnych informacji dotyczących obecności onasemnogenu abeparwówek w mleku kobiecym, wpływu na dziecko karmione piersią ani wpływu na wytwarzanie pokarmu. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu onasemnogenu abeparwówek na płodność ludzi. W badaniach płodności zwierząt onasemnogen abeparwówek nie miał wpływu na płodność samców lub samic myszy po zastosowaniu dawek wynoszących maksymalnie $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc. podawanych dożylnie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Onasemnogen abeparwówek we wstrzyknięciu dooponowym może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy (patrz punkt 4.8) powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane w tym punkcie pochodzą od 127 pacjentów uczestniczących w badaniach COAV101B12301, COAV101B12302 i COAV101A12102 w okresie obserwacji trwającej 52 tygodnie (patrz punkt 5.1). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu produktu leczniczego Itvisma było zakażenie górnych dróg oddechowych (41,7%), gorączka (36,2%), wymioty (28,3%), ból głowy (13,4%) oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (9,4%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były wymioty (2,4%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (1,6%), ból głowy (1,6%) i gorączka (1,6%). Zgłaszane działania niepożądane były podobne w poszczególnych badaniach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące po podaniu produktu leczniczego Itvisma u pacjentów leczonych wstrzyknięciem dooponowym w zalecanej dawce przedstawiono w Tabeli 2. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania określono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Itvisma

Działania niepożądane według grup układowo-narządowych MedDRA/zalecanej terminologii i częstość występowania	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych ^{a)}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Małopłytkowość ^{b)}
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy ^{c)}
Często	Zawroty głowy ^{c)}
Często	Obwodowa neuropatia czuciowa ^{d)}
Często	Niedoczulica
Często	Parestezje
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^{e)}
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
^{a)} Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa i ból w obrębie jamy ustnej i gardła.	
^{b)} Małopłytkowość obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.	
^{c)} Działania niepożądane uznane za związane z zabiegiem nakłucia lędźwiowego.	
^{d)} Obwodowa neuropatia czuciowa obejmuje obwodową neuropatię czuciową i neuropatię obwodową.	
^{e)} Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obejmuje zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zapalenie wątroby, hipertransaminazemię i nieprawidłową czynność wątroby.	

Opis wybranych działań niepożądanych

Obwodowa neuropatia czuciowa

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki obwodowej neuropatii czuciowej (1,6%) występujące w ciągu około trzech tygodni po podaniu produktu leczniczego Itvisma. Pacjenci zgłaszali się z niedoczulicą i parestezjami. Te przypadki wymagały długotrwałego leczenia objawów a niektóre objawy nie ustąpiły całkowicie do końca badania (patrz punkt 4.4).

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby

W badaniach klinicznych wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktycznie kortykosteroidy. Większość pacjentów otrzymała zalecany schemat leczenia immunomodulującego o medianie czasu trwania wynoszącej około 60 dni (patrz punkt 4.2). Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT $> 3 \times$ GGN obserwowano u 4,7% pacjentów po podaniu produktu leczniczego Itvisma. Zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy ustąpiło pod wpływem leczenia prednizolonem, a pacjenci powrócili do stanu sprzed zdarzenia bez następstw klinicznych.

Immunogenność

W badaniach klinicznych COAV101B12301 i COAV101B12302, po jednorazowym wstrzyknięciu produktu leczniczego Itvisma u wszystkich pacjentów wystąpiło zwiększenie miana przeciwciał przeciw AAV9 w surowicy względem wartości wyjściowej. Mediana mian przeciwciał przeciwko AAV9 w surowicy po 12 miesiącach od wstrzyknięcia produktu leczniczego Itvisma wyniosła $> 1: 800\ 000$ w obu badaniach. W badanej populacji nie zaobserwowano jednoznacznego związku pomiędzy poziomem przeciwciał anty-AAV9 po podaniu a obserwowanymi zdarzeniami dotyczącymi bezpieczeństwa ani utratą skuteczności w okresie 12-miesięcznej obserwacji po podaniu dawki.

W 12-miesięcznym okresie po wstrzyknięciu produktu leczniczego Itvisma w badaniach COAV101B12301 i COAV101B12302 obecność przeciwciał przeciw SMN obserwowano odpowiednio u 5/75 (6,7%) i 2/27 (7,4%) pacjentów leczonych produktem Itvisma. Nie można wskazać jasnego związku pomiędzy dodatnią odpowiedzią ze strony przeciwciał przeciw SMN a bezpieczeństwem stosowania lub skutecznością produktu leczniczego Itvisma w okresie obserwacji trwającym 12 miesięcy po podaniu dawki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Itvisma. Dawka produktu leczniczego Itvisma jest pojedynczą, stałą dawką, podawaną tylko jeden raz, zatem przedawkowanie uznaje się za mało prawdopodobne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego, kod ATC: M09AX09

Mechanizm działania

Onasemnogen abeparwovek to terapia genowa mająca na celu wprowadzenie do komórek transdukowanych funkcjonalnej kopii genu warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (*SMN1*), żeby zaadresować pierwotną, monogenową przyczynę rdzeniowego zaniku mięśni (SMA). Zapewniając alternatywne źródło ekspresji białka SMN w neuronach ruchowych, oczekuje się, że będzie on promował przetrwanie i funkcjonowanie transdukowanych neuronów ruchowych.

Onasemnogen abeparwovek jest niereplikującym rekombinowanym wektorem AAV, który wykorzystuje kapsyd AAV9 do dostarczania stabilnego i w pełni funkcjonującego ludzkiego transgenu SMN. Gen *SMN1* zawarty w onasemnogenie abeparwovek jest stworzony by utrzymywać się w postaci episomalnego DNA w jądrze komórek transdukowanych i stabilnie ulega ekspresji w komórkach pomiototycznych. Transgen jest wprowadzany do komórek docelowych w postaci samouzupniającej się dwuniciowej cząsteczki. Ekspresja transgenu jest aktywowana konstytutywnym promotorem (hybryda wzmacniacza cytomegalowirusa i beta-aktyny kurczaka), co skutkuje ciągłą i utrzymującą się ekspresją białka SMN. Dowody potwierdzające mechanizm działania pochodzą głównie z badań nieklinicznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie III fazy COAV101B12301 (STEER) u pacjentów z SMA

Jest to 52-tygodniowe, randomizowane, wielośrodkowe badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcie pozorowane.

Skuteczność oceniano u 126 pacjentów z SMA w wieku od 2 do < 18 lat, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia i którzy byli w stanie siedzieć, ale nigdy nie chodzili samodzielnie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:2 do podania produktu leczniczego Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) we wstrzyknięciu dooponowym w odcinku lędźwiowym (n=75) lub do otrzymania wstrzyknięcia pozorowanego (n=51). Randomizację poddano stratyfikacji według wieku oraz wyniku w Rozszerzonej Skali Sprawności Motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*, HFMSE) uzyskanego przed leczeniem na wizycie przesiewowej. Pacjenci ze podwyższonym (odniesienie do > 1:50) wyjściowym mianem przeciwciał przeciw AAV9 w surowicy zostali wykluczeni z badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana całkowitego wyniku w skali HFMSE względem wartości wyjściowej po zakończeniu okresu obserwacji, definiowana jako średnia z oceny przeprowadzonej w tygodniu 48. i w tygodniu 52. w całej populacji badania (grupa wiekowa od 2 do < 18 lat) po podaniu produktu leczniczego Itvisma w porównaniu ze wstrzyknięciem pozorowanym. Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z co najmniej 3-punktową poprawą całkowitego wyniku w skali HFMSE względem wyniku wyjściowego, po zakończeniu okresu obserwacji. Skala HFMSE ocenia funkcje motoryczne u pacjentów z SMA i ograniczoną zdolnością chodzenia, i składa się z 33 stopniowanych elementów, w których oceniane są ruchy od siedzenia do wchodzenia po schodach. Za każdy element można otrzymać od 0 do 2 punktów, a maksymalny wynik całkowity to 66 punktów. Wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcje motoryczne. Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana w skali RULM (ang. *Revised Upper Limb Module*) po zakończeniu okresu obserwacji w porównaniu ze stanem wyjściowym. RULM to narzędzie opracowane specyficznie dla SMA służące do oceny funkcji motorycznych (proksymalnych i dystalnych) kończyn górnych. RULM składa się z 19 stopniowanych elementów (18 ocenianych w skali od 0 do 2 i 1 ocenianego od 0 do 1), a maksymalny wynik, jaki można uzyskać wynosi 37, przy czym większe wartości wskazują na lepsze funkcje motoryczne.

Mediana wieku w okresie przesiewu wyniosła 4,54 roku (zakres: 2,0 do 16,5 roku), a mediana zgłoszonego wieku w chwili wystąpienia klinicznych i podmiotowych objawów SMA wyniosła 11 miesięcy (zakres: 6 do 33 miesięcy). Najwyższym kamieniem milowym osiągniętym kiedykolwiek przez pacjentów było siedzenie, stanie z podparciem lub bez bądź chodzenie z podparciem. W punkcie początkowym średni wynik HFMSE wyniósł 17,97 i 18,17 odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Itvisma i w grupie otrzymującej wstrzyknięcie pozorowane. Średni wyjściowy wynik RULM wyniósł 16,52 w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym Itvisma i 17,42 w grupie kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcie pozorowane. Wyjściowa charakterystyka demograficzna była wyważona pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy Itvisma a grupą wstrzyknięcia pozorowanego.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę wyniku HFMSE od stanu wyjściowego do zakończenia okresu obserwacji w grupie leczonej produktem leczniczym Itvisma w porównaniu z grupą otrzymującą wstrzyknięcie pozorowane (Tabela 3 i Rycina 1).

Tabela 3 Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu COAV101B12301

Punkt końcowy	Pacjenci leczeni produktem leczniczym Itvisma (N=75)	Pacjenci otrzymujący wstrzyknięcie pozorowane (N=51)
Średni całkowity wynik HFMSE w punkcie początkowym (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Średni całkowity wynik HFMSE po zakończeniu okresu obserwacji ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Zmiana całkowitego wyniku HFMSE ² po zakończeniu okresu obserwacji względem wartości wyjściowej w całej populacji badania (grupa wiekowa od 2 do < 18 lat) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Różnica względem wstrzyknięcia pozorowanego Wartość szacunkowa (95% CI)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = odchylenie standardowe

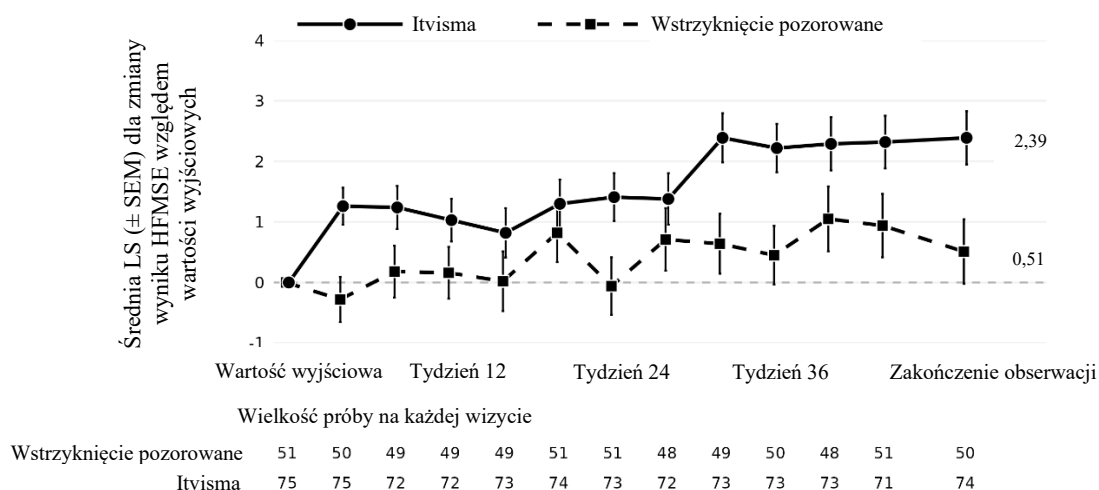
¹ Zakończenie okresu obserwacji definiowano jako średnia z oceny w tygodniu 48. i w tygodniu 52.

² Oceniana z użyciem populacji FAS (całej analizowanej grupy, ang. *Full Analysis Set*), obejmującej wszystkich uczestników, którzy otrzymali dawkę produktu leczniczego Itvisma lub którzy otrzymali wstrzyknięcie pozorowane

³ Średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*, LS) (standardowy błąd średniej [ang. *standard error of the mean*, SEM])

⁴ Analiza według modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (ang. *Mixed Model Repeated Measure*, MMRM), w której efekty stałe obejmowały leczenie, wizytę planową, interakcję leczenia z wizytą, warstwę oraz wyjściowy całkowity wynik w skali HFMSE jako zmienna towarzysząca.

Rycina 1 Zmiana w wyniku HFMSE względem wartości wyjściowych u pacjentów w wieku od 2 do < 18 lat w badaniu COAV101B12301



Uwaga: Dane przedstawiają średnią $LS \pm SEM$; punkty pośrednie są tylko opisowe, bez kontroli wielokrotnych porównań.

Zmiana w RULM po zakończeniu okresu obserwacji względem wartości wyjściowych była oceniana u pacjentów leczonych produktem leczniczym Itvisma oraz w grupie kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcie pozorowane. Zwiększenie średniej najmniejszych kwadratów (LS) dla całkowitego wyniku RULM od wartości wyjściowej do końca okresu obserwacji wyniosło 2,44 punktu w grupie leczonej produktem leczniczym Itvisma i 0,92 punktu w grupie kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcie pozorowane. Różnica 1,52 punktu pomiędzy terapiami na korzyść grupy otrzymującej produkt leczniczy Itvisma nie osiągnęła istotności statystycznej (95% CI: 0,34; 2,71) przy poziomie alfa wynoszącym 0,0025 zgodnie z zaplanowaną *a priori* strategią wielokrotnego testowania.

Odsetek pacjentów z co najmniej 3-punktową poprawą całkowitego wyniku HFMSE od wartości początkowej do zakończenia okresu obserwacji był liczbowo większy w grupie leczonej produktem leczniczym Itvisma (39,2%) niż w grupie kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcie pozorowane (26,0%), chociaż różnica nie była statystycznie istotna (iloraz szans (OR): 2,03; 95% CI: 0,9; 4,57).

U 67 z 75 pacjentów z badania COAV101B12301, którzy otrzymali produkt leczniczy Itvisma kontynuowano obserwację przez dalsze 3 miesiące po zakończeniu okresu obserwacji. W całym łącznym okresie obserwacji trwającym do 15 miesięcy po podaniu produktu leczniczego Itvisma średnie wyniki HFMSE nadal zwiększały się, wykazując trwałą poprawę czynności ruchowych.

Badanie III fazy COAV101B12302 (STRENGTH) u pacjentów z SMA wcześniej leczonych innymi terapiami modyfikującymi przebieg SMA

Jest to otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie III fazy z dooponowym podaniem produktu leczniczego Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) u 27 pacjentów z SMA w wieku od 2 do < 18 lat (mediana wieku w fazie przesiewu: 7,0 lat; zakres: 2,3 do 17,6 roku), którzy zakończyli wcześniej stosowane leczenie przeciwko SMA (nusinersen n=21, rysdyplam n=4, nusinersen i rysdyplam [nie jednocześnie] n=2). Przed leczeniem produktem leczniczym Itvisma pacjenci otrzymywali wcześniej nusinersen średnio przez 4,3 roku (zakres: 1,86 do 6,18 roku) i rysdyplam średnio przez 3,0 lata (zakres: 0,39 do 6,28 roku). Wszyscy pacjenci byli w stanie siedzieć, ale nigdy nie byli w stanie samodzielnie chodzić. Wyjściowe funkcje motoryczne pacjentów obejmowały siedzenie, stanie z podparciem lub bez i (lub) chodzenie z podparciem. Pacjenci ze podwyższonym (odniesienie do > 1:50) wyjściowym mianem przeciwciał przeciw AAV9 w surowicy byli wykluczeni z udziału w badaniu.

Po 52 tygodniach pacjenci wykazywali ogólną stabilizację funkcji motorycznych mierzoną w skali HFMSE (n=21), przy średniej (SD) zmianie względem wartości wyjściowych wynoszącej 0,17 (2,88) oraz w skali RULM (n=21), przy średniej (SD) zmianie względem wartości wyjściowych wynoszącej 0,29 (2,85). Po dokonaniu korekty uwzględniającej wyjściową podgrupę wiekową, skorygowana średnia (średnia LS) zmiana od wartości początkowych do tygodnia 52. w całkowitym wyniku HFMSE i RULM wyniosła odpowiednio 1,05 i 0,59. Większość pacjentów utrzymała wyjściowe kamienie milowe rozwoju ruchowego lub osiągnęła wyższe kamienie milowe rozwoju ruchowego po 52 tygodniach.

Badanie I/II fazy COAV101A12102 (STRONG) u pacjentów z SMA

Jest to otwarte badanie fazy I/II, w którym produkt leczniczy Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) był podawany w pojedynczym wstrzyknięciu dooponowym 25 pacjentom w wieku od 6 miesięcy do < 5 lat w chwili podania. Wszyscy pacjenci nie stosowali uprzednio leczenia i byli w stanie siedzieć, ale nigdy nie byli w stanie stać lub chodzić samodzielnie przed rozpoczęciem badania. Pacjenci z podwyższonym (odniesienie do > 1:50) wyjściowym mianem przeciwciał przeciw AAV9 w surowicy byli wykluczeni z udziału w badaniu. Pacjentów poddano stratyfikacji w dwóch grupach wyodrębnionych w oparciu o wiek w chwili podania dawki (od 6 miesięcy do < 2 lat (N=13); od 2 do < 5 lat (N=12)). Mediana wieku w chwili podania dawki wyniosła 17,7 miesiąca (zakres: 7 do 23 miesięcy) w grupie wiekowej od 6 miesięcy do < 2 lat i 33,7 miesiąca (zakres: od 26 do 55 miesięcy) w grupie wiekowej od 2 do < 5 lat. Mediana wieku w chwili wystąpienia klinicznych i podmiotowych objawów SMA wyniosła 8,0 miesięcy i 8,5 miesiąca odpowiednio w grupie wiekowej od 6 miesięcy do < 2 lat i w grupie wiekowej od 2 do < 5 lat.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności u pacjentów w wieku od 2 do < 5 lat była zmiana wyniku HFMSE względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach od wstrzyknięcia produktu leczniczego Itvisma. Średni wynik HFMSE (SD) wyniósł 14,8 (9,98) w punkcie początkowym i 21,3 (11,94) po 12 miesiącach. Pierwotna analiza w tej grupie wiekowej wykazała, że zmiana średniej LS (95% CI) dotycząca wyniku HFMSE od wartości początkowej do miesiąca 12. wyniosła 6,0 (3,7; 8,3) punktów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności u pacjentów z grupy wiekowej od 6 miesięcy do < 2 lat była zdolność samodzielnego stania przez co najmniej 3 sekundy (skala Bayley dotycząca rozwoju niemowlęcia i małego dziecka [ang. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*; Bayley-III] – punkt #40 w teście oceny motoryki dużej), na dowolnej wizycie po badaniu wyjściowym do upływu maksymalnie 12 miesięcy od wstrzyknięcia produktu leczniczego Itvisma. Pierwszorzędowny punkt końcowy nie został osiągnięty; 1 z 13 pacjentów wykazywał osiągnięcie tego kamienia milowego po 12 miesiącach.

Analizy eksploracyjne przeprowadzone u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat wykazują poprawę umiejętności z zakresu motoryki dużej i małej względem stanu wyjściowego, mierzonych w modułach Bayley-III dotyczących motoryki dużej i małej. Wszystkich 13 pacjentów wykazywało poprawę od stanu wyjściowego do miesiąca 12. w całkowitym wyniku punktowym modułów dotyczących motoryki dużej i (lub) małej, a średnia zmiana (SD) od wartości wyjściowych wyniosła odpowiednio 6,7 (6,46) i 12,7 (3,71). Ponadto, w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli wiek 2 lat w trakcie badania i dla których dostępne były dane dotyczące HFMSE z co najmniej 7 miesięcy po badaniu wyjściowym (n=6), wszyscy pacjenci wykazywali zwiększenie wyniku punktowego HFMSE wynoszące od 1 do 14 punktów (średnia $\pm$ SD zmiana: $6,7 \pm 4,72$) od pierwszej oceny w skali HFMSE do zakończenia miesiąca 7. Nie ustalono skuteczności w grupie wiekowej od 6 miesięcy do < 2 lat.

12 z 25 pacjentów z badania COAV101A12102 zostało włączonych do długoterminowego badania trwającego do 7,2 roku. Do 30 czerwca 2025 r. u większości pacjentów obserwowano utrzymanie lub dalszą poprawę funkcji motorycznych. Podczas tego długoterminowego badania 9 z 12 pacjentów na pewnym etapie otrzymało jednocześnie leczenie nusinersenem lub rysdyplamem. Przyczyna jednoczesnego zastosowania nusinersenu lub rysdyplamu jest nieznana i nie można wyciągnąć wniosków dotyczących wpływu leczenia u tych pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dooponowym przeprowadzono badania z zastosowaniem onasemnogenu abeparwówek dotyczące wydalania wektora oceniające ilość DNA wektora wydalaną z organizmu ze śliną, moczem, kałem i wydzieliną z nosa.

DNA wektora wykrywano w próbkach pobranych w celu oceny wydalania po dooponowym wstrzyknięciu onasemnogenu abeparwówek. Wydalanie onasemnogenu abeparwówek odbywało się głównie z kałem. Większość DNA wektora (> 90%) jest wydalana w ciągu 2 tygodni od podania dawki. Największe wydalanie z kałem wyniosło szacunkowo od 0,005% do 0,03% dawki całkowitej. Maksymalne stężenie wektora wydalonego z kałem było ~ 70-krotnie mniejsze po dooponowym podaniu dawki $1,2 \times 10^{14}$ vg w badaniu COAV101B12301 w porównaniu z dożylnym podaniem dawki $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc. (badania AVXS-101-CL-302 i AVXS-101-CL-303).

U pacjentów w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat objętość płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) zwiększa się od 1,0- do 1,6-krotnie. W związku z tym ekspozycja na onasemnogen abeparwówek w PMR u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat może być nawet do 1,6-krotnie większa w porównaniu z pacjentami w wieku ≥ 2 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Biodystrybucja

Po dooponowym podaniu zwierzętom z rzędu naczelnych wektor podlegał szerokiej dystrybucji, po której dochodziło do ekspresji mRNA transgenu. Największe stężenie DNA wektora wykryto w wątrobie, następnie w zwojach korzeni grzbietowych (ang. *dorsal root ganglia*, DRG) i rdzeniu kręgowym, a najmniejsze stężenie występowało w gonadach. Największe stężenie mRNA transgenu miało tendencję do występowania w sercu, wątrobie i mięśniach.

U myszy leczonych onasemnogenem abeparwówek podawanym dożylnie lub do komór mózgu w 1. dniu po narodzinach (ang. *post-natal day 1*, PND1), wektor wirusa nie był wykrywany w komórkach germinalnych samców i samic w 3., 8. lub 24. tygodniu po podaniu dawki. U młodych zwierząt z rzędu naczelnych leczonych wektorem wirusa scAAV9, wykorzystywanym w onasemnogenie abeparwówek, jednak tutaj przenoszącym białko zielonej fluorescencji (ang. *green fluorescent protein*, GFP) lub mCherry jako transgen, wykazano, że dochodzi do transdukcji oocytów u samic w wieku 13–17 miesięcy znajdujących się w cyklu rujowym, ale zjawisko to nie występowało w odniesieniu do kanalików nasiennych lub komórek rozrodczych u dojrzałych płciowo samców, po podaniu dooponowym, do zbiornika wielkiego i dożylnym.

U zwierząt z rzędu naczelnych wykazano, że współwystępowanie wysokiego miana przeciwciał przeciw AAV9 w surowicy (odpowiadającego wartościom miana u ludzi wynoszącym maksymalnie około 1:25 000) nie wpływa na dystrybucję DNA wektora scAAV9 (wykorzystywanego w onasemnogenie abeparwówek) w rdzeniu kręgowym po podaniu dooponowym.

Toksyczność ogólna

W 12-miesięcznym badaniu toksyczności przeprowadzonym u młodych zwierząt z rzędu naczelnych dooportunowe podanie pojedynczej dawki onasemnogenu abeparwówek wynoszącej $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ lub $6,0 \times 10^{13}$ vg na osobnika spowodowało po 6 tygodniach od podania ostre, minimalne lub umiarkowane zapalenie komórek jednojądrzastych i degenerację neuronów w grzbietowej części jąder podstawnych (DRG) i zwojach nerwu trójdzielnego (ang. *trigeminal ganglia*, TG), a także degenerację aksonów i (lub) głoje w rdzeniu kręgowym. Po 12 miesiącach te niepostępujące zmiany ustąpiły częściowo lub całkowicie. Obserwacje te poczynione u zwierząt z rzędu naczelnych nie miały powiązanych ze sobą obserwacji klinicznych, dlatego znaczenie kliniczne u ludzi nie jest znane. Wyniki dotyczące wątroby występujące u młodych zwierząt z rzędu naczelnych, w tym zwiększona aktywność transaminaz i martwica pojedynczych hepatocytów, wykazywały pełną odwracalność po 12 miesiącach. Nie można było określić poziomu niewywołującego dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL) z uwagi na zapalenie i degenerację w OUN/DRG/TG występujące już po podaniu najmniejszej dawki.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości po podaniu onasemnogenu abeparwówek.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

W badaniach płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego (ang. *fertility and early development*, FEED) przeprowadzonych na myszach, nie obserwowano działań niepożądanych na płodność samców lub samic po dożylnym podaniu onasemnogenu abeparwówek w dawkach $1,1 \times 10^{13}$ lub $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu (ang. *embryofetal development*, EFD) myszy, ciężarne samice otrzymywały dawkę dożylną wynoszącą $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg mc. lub $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc. onasemnogenu abeparwówek w 6 dniu ciąży (ang. *gestational day 6*, GD6). Nie stwierdzono dowodów na występowanie działań toksycznych u matki, toksycznego wpływu na zarodek i płód, działań teratogennych lub zmniejszonej żywotności. Nie wykryto DNA onasemnogenu abeparwówek w żadnej tkance płodu w GD18, pomimo obecności DNA wektora w łożysku, jajnikach i macicy.

Wartość NOAEL w badaniu EFD i w badaniach FEED wynosi $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc., co odpowiada co najmniej 7-krotności zalecanej dawki klinicznej podawanej dooportunowo w oparciu o masę ciała.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trometamina
Magnezu chlorek
Sodu chlorek
Poloksamer 188
Kwas chlorowodorowy (do wyrównania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Ten produkt leczniczy nie może mieć styczności z wyrobami medycznymi wykonanymi z polichlorku winylu (PVC), bisfenolu A (BPA), ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) lub lateksu.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozmrożeniu

Po rozmrożeniu, produktu leczniczego nie wolno ponownie zamrażać.

Można go przechowywać w lodówce w temperaturze 2 °C do 8 °C w oryginalnym opakowaniu przez 14 dni. Przed umieszczeniem produktu leczniczego w lodówce, na oryginalnym opakowaniu należy zapisać datę otrzymania produktu leczniczego.

Po pobraniu dawki do strzykawki może ona być przechowywana w temperaturze od 2 °C do 8 °C przez maksymalnie 24 godziny, wliczając w to maksymalnie 5-godzinny okres przechowywania poza lodówką w okresie 24 godzin. Jeśli strzykawka zawierająca wektor nie zostanie zużyta w tym czasie, należy ją usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym (≤ -60 °C).

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C) natychmiast po otrzymaniu.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Itvisma jest dostępny w jednodawkowej, przezroczystej fiolce (5 ml z polimeru cykloolefinowego) zamkniętej korkiem (20 mm z gumy chlorobutyłowej) i kapsłem uszczelniającym (aluminiowym typu *flip-off*) z kolorowym wieczkiem (plastikowym). Każda fiolka posiada objętość napełnienia wynoszącą 3 ml.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozmrożenie

- Rozmrozić produkt leczniczy Itvisma w lodówce (2 °C do 8 °C) przez około 4 godziny lub w temperaturze pokojowej (20 °C do 25 °C) przez około 1 godzinę.
- Przed wstrzyknięciem dooponowym produkt leczniczy Itvisma powinien osiągnąć temperaturę pokojową.
- Itvisma to przejrzysty do lekko nieprzezroczystego, bezbarwny do lekko białego roztwór. Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli po rozmrożeniu produktu i przed podaniem zauważy się cząstki stałe, zmętnienie lub przebarwienie.
- Nie wstrząsać.
- Rozmrożonego produktu leczniczego nie należy zamrażać ponownie.
- Po rozmrożeniu produkt leczniczy Itvisma należy podać jak najszybciej. Po pobraniu objętości dawki do strzykawki można ją przechowywać w lodówce (2 °C do 8 °C) przez maksymalnie 24 godziny, wliczając w to maksymalnie 5-godzinny okres przechowywania poza lodówką w okresie 24 godzin. Jeśli strzykawka zawierająca wektor nie zostanie zużyta w tym czasie, należy ją usunąć.

Środki ostrożności do podjęcia przed przygotowaniem do stosowania lub podaniem produktu leczniczego

- Produkt leczniczy Itvisma należy przygotowywać i stosować z zachowaniem zasad aseptyki, w warunkach jałowych
- Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie (GMO).
- Należy zakładać środki ochrony osobistej (w tym rękawiczki ochronne, okulary ochronne, fartuch laboratoryjny i rękawy) podczas przygotowywania lub podawania produktu leczniczego Itvisma.
- Fiolkę należy rozmrozić przed użyciem. Nie stosować produktu leczniczego Itvisma, jeśli nie jest rozmrożony.
- Bezpośrednio przed podaniem pobrać zawartość z fiolki do strzykawki, usunąć ze strzykawki powietrze, potwierdzić, że objętość dawki w strzykawce wynosi 3 ml, nałożyć osłonę na strzykawkę i dostarczyć do miejsca wykonywania wstrzyknięcia.
- Podczas przygotowywania wstrzyknięcia należy upewnić się, że powierzchnia poszczególnych elementów mających kontakt z roztworem produktu leczniczego Itvisma składa się ze zgodnych materiałów wymienionych w Tabeli 4. Elementy urządzenia muszą mieć wskazanie do podawania dooponowego lub znieczulenia centralnego.

Tabela 4 Materiały elementów zestawu zgodne z produktem leczniczym Itvisma

Element	Materiał konstrukcyjny
Igła w rozmiarze 18 do 19 G do pobrania, o maksymalnej długości 40 mm	Stal nierdzewna
Strzykawka o objętości 5 do 10 ml ^a	Polipropylen
Nakładka strzykawki ^a	Polipropylen, polietylen lub metakrylan-akrylonitryl-butadien-styren
Igła do nakłuć lędźwiowych w rozmiarze 22 do 27 G, o maksymalnej długości 156 mm	Stal nierdzewna
^a Nie może być wytworzona z polichlorku winylu (PVC), bisfenolu A (BPA), ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) lub lateksu	

Środki ostrożności do podjęcia podczas usuwania lub przypadkowego narażenia na produkt leczniczy

- W przypadku rozlania produktu leczniczego Itvisma, produkt należy wytrzeć chłonnym gazikiem, a obszar rozlania należy zdezynfekować roztworem środka dezynfekującego, a następnie chusteczkami nasączonymi alkoholem. Wszelkie materiały wykorzystane do sprzątnięcia rozlanego produktu należy zapakować w dwie torby i usunąć zgodnie z lokalnymi zasadami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.
- Wszelkie materiały, które mogły wejść w kontakt z produktem leczniczym Itvisma (np. fiolka, wszelkie materiały użyte do wykonania wstrzyknięcia, w tym jałowe serwety i igły) należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.
- Należy unikać przypadkowego narażenia na produkt leczniczy Itvisma. W razie przypadkowego zetknięcia się produktu ze skórą, obszar skóry należy dokładnie myć mydłem i wodą przez co najmniej 15 minut. W razie przypadkowego zetknięcia się produktu z oczami, należy je dokładnie płukać wodą przez co najmniej 15 minut.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2038/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austria

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed zastosowaniem produktu Itvisma w każdym kraju członkowskim Podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środków przekazu, sposobów dystrybucji i wszelkich innych aspektów programu.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Itvisma jest dopuszczony do obrotu osoby z fachowego personelu medycznego, które będą przepisywać, wydawać i podawać produkt leczniczy Itvisma zostaną wyposażone w następujący Pakiet informacyjny dla osób z fachowego personelu medycznego:

- ChPL
- Przewodnik z informacjami dla osób z fachowego personelu medycznego

Przewodnik z informacjami dla osób z fachowego personelu medycznego będzie zawierał następujące kluczowe informacje:

- Przed rozpoczęciem leczenia:
 - Należy zweryfikować harmonogram szczepień pacjenta;
 - Należy poinformować opiekuna(-ów) pacjenta o głównych zagrożeniach związanych z produktem Itvisma oraz przedmiotowych i podmiotowych objawach tych zagrożeń, w tym toksycznych działaniach na wątrobę, małopłytkowości, obwodowej neuropatii czuciowej i TMA; o potrzebie regularnego pobierania krwi do badań; znaczeniu leczenia kortykosteroidami;
 - Należy poinformować opiekuna(-ów) o konieczności zachowania wzmożonej czujności dotyczącej zapobiegania, monitorowania i leczenia zakażeń przed i po podaniu produktu Itvisma;
 - U pacjentów należy wykonać badanie na obecność przeciwciał AAV9.
- W czasie leczenia:
 - Należy sprawdzić czy ogólny stan zdrowia pacjenta jest odpowiedni do podania produktu leczniczego Itvisma (np. ustąpienie zakażeń) lub czy uzasadnia odroczenie podania;
 - Należy sprawdzić, czy przed podaniem produktu leczniczego Itvisma rozpoczęto leczenie kortykosteroidami.

- Po leczeniu:
 - Leczenie kortykosteroidami należy kontynuować przez co najmniej 2 miesiące; kortykosteroidów nie należy stopniowo odstawiać do czasu, gdy aktywność ALAT i AspAT spadnie poniżej $2 \times \text{GGN}$ oraz wyniki badań wątroby, np. stężenie bilirubiny całkowitej, będą w normie
 - Należy prowadzić ściśle, regularne monitorowanie (kliniczne i laboratoryjne) przebiegu leczenia u poszczególnych pacjentów przez co najmniej 3 miesiące;
 - Należy dokonać niezwłocznej oceny pacjentów z pogorszeniem wyników badań czynności wątroby i (lub) przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami ostrego przebiegu choroby;
 - Jeśli u pacjentów nie wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub w przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby, lekarz powinien skonsultować się z gastroenterologiem lub hepatologiem;
 - W przypadku podejrzenia TMA należy skonsultować się z hematologiem i (lub) nefrologiem.
- Pacjenci oraz ich opiekunowie powinni zostać poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych obwodowej neuropatii czuciowej oraz poinstruowani, aby w przypadku ich wystąpienia niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. W razie podejrzenia obwodowej neuropatii czuciowej należy rozważyć przeprowadzenie pełnej oceny neurologicznej oraz innych badań i/lub wdrożenie leczenia objawowego, w zależności od obrazu klinicznego pacjenta.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Itvisma jest dopuszczony do obrotu wszyscy opiekunowie pacjentów, u których leczenie produktem leczniczym Itvisma jest planowane lub którzy otrzymali produkt leczniczy Itvisma zostaną wyposażeni w następujący Pakiet informacyjny dla pacjenta:

- Ulotka dołączona do opakowania
- Przewodnik z informacjami dla pacjenta/opiekuna pacjenta

Pakiet informacyjny dla pacjenta/opiekuna pacjenta powinien zawierać następujące kluczowe informacje:

- Czym jest SMA.
- Co to jest lek Itvisma i jak działa.
- Zrozumienie zagrożeń związanych z lekiem Itvisma.
- Leczenie lekiem Itvisma: ważne informacje przed leczeniem, w dniu leczenia i po leczeniu, w tym informacje, kiedy należy szukać pomocy medycznej.
- Zaleca się, by przed leczeniem lekiem Itvisma ogólny stan zdrowia pacjenta był odpowiedni (np. nawodnienie i stan odżywienia, brak zakażenia), w przeciwnym razie leczenie może zostać odroczone.
- Lek Itvisma może zwiększać ryzyko nieprawidłowego krzepnięcia krwi w małych naczyniach (mikroangiopatia zakrzepowa). Mikroangiopatia zakrzepowa jest stanem ciężkim i może prowadzić do zgonu. Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego w przypadku zauważenia objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak wylewy podskórne, napady drgawkowe lub zmniejszenie ilości wydalanego moczu. Pacjentowi będzie regularnie pobierana krew, przynajmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc po leczeniu, aby sprawdzić, czy nie doszło do zmniejszenia liczby płytek krwi, czyli komórek odpowiedzialnych za krzepnięcie. W zależności od uzyskanych wartości oraz innych objawów przedmiotowych i podmiotowych, może zająć konieczność wykonania dalszych badań.
- Itvisma może zmniejszać liczbę płytek krwi (małopłytkowość). Przypadki te na ogół występowały w ciągu pierwszego tygodnia po podaniu pacjentowi leku Itvisma. Do możliwych objawów wynikających z małej liczby płytek krwi, na które należy zwrócić uwagę po podaniu leku Itvisma należy nietypowe występowanie siniaków lub krwawienie. W razie zauważenia, że objawy takie jak siniaki lub krwawienie utrzymują się u pacjenta dłużej niż zwykle po urazie, należy porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

- Itvisma może spowodować zwiększenie aktywności enzymów (białek znajdujących się w organizmie) wytwarzanych przez wątrobę. W niektórych przypadkach Itvisma może wpływać na czynność wątroby i prowadzić do uszkodzenia wątroby. Możliwe objawy, na które należy zwrócić uwagę po podaniu tego leku pacjentowi obejmują wymioty, żółtaczkę (zażółcenie skóry lub białkówki oczu) bądź zmniejszoną czujność. Należy natychmiast poinformować lekarza, w przypadku stwierdzenia u pacjenta wszelkich objawów sugerujących uszkodzenie wątroby. U pacjenta zostanie wykonane badanie krwi, aby sprawdzić funkcjonowanie wątroby przed rozpoczęciem leczenia lekiem Itvisma. U pacjenta będą także regularnie wykonywane badania krwi przez co najmniej 3 miesiące w celu kontrolowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. W zależności od uzyskanych wartości oraz innych objawów przedmiotowych i podmiotowych, może zająć konieczność wykonania dalszych badań.
- Pacjentowi będzie podawany kortykosteroid, taki jak prednizolon przed leczeniem lekiem Itvisma, i przez około 2 miesiące lub dłużej po leczeniu lekiem Itvisma. Kortykosteroid pomoże opanować takie skutki działania leku Itvisma, jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, które może wystąpić u dziecka po leczeniu lekiem Itvisma.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia wymiotów przed lub po leczeniu lekiem Itvisma, aby upewnić się, że u pacjenta nie doszło do pominięcia dawki kortykosteroidu.
- Przed i po leczeniu lekiem Itvisma ważne jest zapobieganie zakażeniom przez unikanie sytuacji zwiększających ryzyko wystąpienia zakażenia u pacjenta. Opiekunowie i osoby pozostające w bliskim kontakcie z pacjentem powinni przestrzegać zasad zapobiegania zakażeniom (np. higiena rąk, zasłanianie ust podczas kasłania/kichania, ograniczanie potencjalnych kontaktów). Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zakażenie, takich jak zakażenie układu oddechowego (kaszel, świszczący oddech, kichanie, wodnisty wyciek z nosa, ból gardła lub gorączka) obserwowanych przed podaniem, ponieważ może zająć konieczność opóźnienia podania do ustąpienia zakażenia lub obserwowanych po leczeniu lekiem Itvisma, ponieważ może to prowadzić do powikłań medycznych wymagających pilnej pomocy medycznej.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli po podaniu produktu Itvisma u pacjenta wystąpią drętwienie, mrowienie, uczucie klucia lub ból rąk, dłoni, nóg i/lub stóp. Mogą to być objawy obwodowej neuropatii czuciowej.
- Dalsze przydatne informacje (opieka wspomagająca, lokalne stowarzyszenia).
- Dane kontaktowe lekarza/lekarza prowadzącego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora roztwór do wstrzykiwań
onasemnogen abeparwówek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera onasemnogen abeparwówek w nominalnym stężeniu 4×10^{13} genomy wektora.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również trometaminę, magnezu chlorek, sodu chlorek, poloksamer 188, kwas chlorowodorowy i wodę do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka (3 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dooponowe

Do jednorazowego użytku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Zużyć w ciągu 14 dni od otrzymania

Data otrzymania:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w temperaturze $\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Natychmiast po otrzymaniu przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten lek zawiera organizmy modyfikowane genetycznie.
Niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2038/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora roztwór do wstrzykiwań
onasemnogen abeparwówek
Podanie dooponowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora roztwór do wstrzykiwań onasemnogen abeparwówek

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

W przypadku opiekunów dzieci leczonych produktem leczniczym Itvisma, słowo „pacjent” używane w treści ulotki odnosi się do dziecka.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona ważne informacje.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Itvisma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Itvisma
3. Jak podawany jest lek Itvisma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak lek Itvisma jest przechowywany
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Itvisma i w jakim celu się go stosuje

Lek Itvisma to rodzaj leku zwany terapią genową, który zawiera substancję czynną onasemnogen abeparwówek. Działanie produktów terapii genowej polega na dostarczaniu do organizmu genu w celu skorygowania wady genetycznej. Gen jest dostarczany do komórek, które go potrzebują za pomocą zmodyfikowanego wirusa, który nie wywołuje choroby u ludzi.

Lek Itvisma jest stosowany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) 5q będącego rzadką, ciężką chorobą dziedziczną. Lek jest stosowany u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat z dziedzicznymi mutacjami (zmianami) występującymi w genie o nazwie *SMN1*.

SMA występuje, gdy w organizmie brakuje genu lub gdy występuje nieprawidłowa wersja genu potrzebnego do produkcji niezbędnego białka zwanego białkiem warunkującym przeżycie neuronów ruchowych (ang. *survival motor neuron*, SMN). Brak białka SMN powoduje, że nerwy, które kontrolują mięśnie (neurony ruchowe) obumierają. To powoduje osłabienie mięśni i ich zanikanie, a ostatecznie prowadzi do utraty ruchów.

Substancja czynna leku Itvisma, onasemnogen abeparwówek, działa dostarczając w pełni funkcjonującą kopię genu SMN, która następnie pomaga organizmowi produkować wystarczającą ilość białka SMN w celu przeżycia i zachowania neuronów ruchowych.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Itvisma

Kiedy NIE stosować leku Itvisma

- jeśli pacjent ma uczulenie na onasemnogen abeparwówek lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz prowadzący wykona badanie, aby sprawdzić obecność przeciwciał przed leczeniem, co ma pomóc zdecydować, czy ten lek jest odpowiedni dla pacjenta.

Choroby wątroby

Przed otrzymaniem tego leku należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli pacjent miał choroby wątroby. Ten lek może prowadzić do zwiększenia ilości enzymów (białek) wytwarzanych w wątrobie, co może być objawem problemów z wątrobą, lub do uszkodzenia wątroby. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, w przypadku zauważenia wszelkich objawów sugerujących problemy z wątrobą, w tym:

- wymiotów;
- żółtaczki (zażółcenia skóry lub białkówki oczu) lub
- zmniejszonej czujności (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Itvisma u pacjenta przeprowadzone zostanie badanie krwi w celu oceny czynności wątroby. Pacjent otrzyma pewien typ leku zwany kortykosteroidem (na przykład prednizolon), co ma pomóc w leczeniu ewentualnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, które może wystąpić po otrzymaniu leku Itvisma (patrz punkt 3 „Jak podawany jest lek Itvisma”).

Pacjent będzie miał również wykonywane regularne badania krwi przez okres co najmniej 3 miesięcy po leczeniu w celu monitorowania zmian w funkcjonowaniu wątroby. Badania te będą wykonywane częściej w pierwszych kilku tygodniach po podaniu leku Itvisma i podczas stosowania kortykosteroidów, a następnie rzadziej, jeśli wyniki badań wątroby będą zadowalające.

Regularne badania krwi

Ten lek może powodować zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość). Należy zwrócić uwagę na możliwe objawy małej liczby płytek krwi po zastosowaniu leku Itvisma u pacjenta, takie jak nieprawidłowe zasinienie lub krwawienie (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Większość przypadków małej liczby płytek krwi występowało w ciągu pierwszego tygodnia po podaniu pacjentowi leku Itvisma.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Itvisma u pacjenta przeprowadzone zostanie badanie krwi w celu sprawdzenia liczby komórek krwi (w tym krwinek czerwonych i płytek krwi) w organizmie. Pacjent będzie miał również wykonywane regularne badania krwi przez pewien czas po leczeniu w celu monitorowania zmiany liczby płytek krwi.

Zaburzenia nerwów wpływające na odczuwanie bólu, temperatury i dotyku (obwodowa neuropatia czuciowa)

Po zastosowaniu leku Itvisma występowała obwodowa neuropatia czuciowa. Objawy mogą wystąpić po około trzech tygodniach od podania leku Itvisma. Możliwe objawy, na które należy zwracać uwagę po otrzymaniu tego leku obejmują drętwienie, mrowienie, kłucie lub ból ramion, dłoni, nóg i (lub) stóp. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Nieprawidłowe krzepnięcie krwi w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa)

Może wystąpić mikroangiopatia zakrzepowa. Mikroangiopatia zakrzepowa to poważne zaburzenie, w którym w najmniejszych naczyniach krwionośnych w całym ciele powstają bardzo małe zakrzepy krwi. Występowanie tego zaburzenia wiąże się z małopłytkowością, zmniejszeniem liczby płytek krwi (składników krwi wspomagających krzepnięcie krwi) oraz zniszczeniem czerwonych krwinek. Mikroangiopatia zakrzepowa może być stanem zagrażającym życiu, jeśli nie będzie szybko leczona. Te zakrzepy krwi mogą mieć wpływ na nerki. Lekarz prowadzący może chcieć sprawdzać liczbę płytek krwi i ciśnienie krwi pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Itvisma u pacjenta zostanie wykonane badanie krwi, aby sprawdzić stężenie kreatyniny, które jest wskaźnikiem funkcjonowania nerek. Możliwe objawy, na które należy zwracać uwagę po otrzymaniu leku Itvisma to łatwe powstawanie siniaków, napady drgawkowe lub zmniejszenie ilości wydalanego moczu. Należy pilnie zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Ryzyko nowotworów związane z potencjalną insercją do DNA

Istnieje możliwość, że terapie genowe takie jak terapia Itvisma mogą wnikać do DNA komórek ludzkiego ciała. W rezultacie Itvisma może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów ze względu na charakter leku. Należy omówić to z lekarzem prowadzącym. W przypadku guza lekarz prowadzący może pobrać próbkę do dalszej oceny.

Zakażenia

Zakażenie (np. przeziębienie, grypa lub zapalenie oskrzeli) przed leczeniem lekiem Itvisma lub po takim leczeniu, może prowadzić do bardziej poważnych powikłań. Opiekunowie i osoby pozostające w bliskim kontakcie z pacjentem powinni przestrzegać zasad zapobiegania zakażeniom (np. higiena rąk, zasłanianie ust podczas kasłania lub kichania, ograniczanie potencjalnych kontaktów). Należy zwrócić uwagę na występowanie objawów zakażenia, takich jak kaszel, świszczący oddech, kichanie, katar, ból gardła lub gorączka. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy sugerujące zakażenie **przed** lub **po** leczeniu lekiem Itvisma. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia lekiem Itvisma występuje zakażenie, lekarz może opóźnić leczenie do czasu ustąpienia zakażenia.

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Po leczeniu lekiem Itvisma pacjent nie będzie mógł być dawcą krwi, narządów, tkanek lub komórek, ponieważ lek Itvisma jest terapią genową.

Lek Itvisma a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczepienia

Kortykosteroidy mogą wpływać na układ odpornościowy (obronny) organizmu, dlatego lekarz może zdecydować o opóźnieniu podawania niektórych szczepionek w czasie stosowania u pacjenta leczenia kortykosteroidem (patrz punkt 3 „Jak podawany jest lek Itvisma”). W przypadku jakichkolwiek pytań, należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarą.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania leku Itvisma u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna zwrócić się o poradę do lekarza prowadzącego przed otrzymaniem leczenia lekiem Itvisma.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Należy najpierw porozmawiać z lekarzem.

Lek Itvisma zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 3 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak podawany jest lek Itvisma

Zalecana dawka leku Itvisma to $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora (vg). Lek Itvisma zostanie podany pacjentowi tylko JEDEN RAZ.

Lek Itvisma będzie podany pacjentowi w szpitalu pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z SMA.

Lek Itvisma jest podawany we wstrzyknięciu w dolną część pleców. To wstrzyknięcie, zwane nakłuciem lędźwiowym, wykonuje się wprowadzając igłę do przestrzeni otaczającej rdzeń kręgowy. Pacjent może także otrzymać lek rozluźniający lub usypiający na czas wykonania zabiegu. Opiekę nad pacjentem po podaniu leku Itvisma będzie sprawował lekarz prowadzący.

Pacjent otrzyma również doustnie prednizolon (lub inny kortykosteroid), którego podawanie rozpocznie się 24 godziny przed zastosowaniem leku Itvisma. Dawka kortykosteroidu również będzie zależała od masy ciała pacjenta. Lekarz obliczy całkowitą dawkę, jaką należy podać.

Pacjent będzie otrzymywał leczenie kortykosteroidem codziennie przez około 2 miesiące po podaniu dawki leku Itvisma lub do czasu, gdy aktywność enzymów wątrobowych u pacjenta zmniejszy się do dopuszczalnej wartości. Lekarz będzie powoli zmniejszał dawkę kortykosteroidu, aż do całkowitego zaprzestania podawania. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty przed lub po przyjęciu dawki kortykosteroidu, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu; lekarz wówczas zapewni, by pacjent otrzymał pełną dawkę leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zasięgnąć pomocy medycznej, jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek z poniższych ciężkich objawów niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zasinienie lub krwawienie trwające dłużej niż zazwyczaj w przypadku, gdy pacjent doznał urazu - mogą to być objawy małej liczby płytek krwi (małopłytkowości).
- zaburzenia nerwowe wpływające na odczuwanie bólu, temperatury, dotyku (obwodowa neuropatia czuciowa)
- odczucia takie jak drętwienie, mrowienie, klucie (parestezje)
- osłabienie zmysłu dotyku lub odczuwania bodźców (niedoczulica).

Jeśli u pacjenta pojawią się jakiegokolwiek inne objawy niepożądane, należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką. Mogą one obejmować:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenie nosa i gardła (górnych dróg oddechowych)
- gorączka
- wymioty
- ból głowy

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obserwowane w badaniach krwi
- zawroty głowy

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak lek Itvisma jest przechowywany

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Podane niżej informacje są przeznaczone wyłącznie dla osób z fachowego personelu medycznego, które będą przygotowywać i podawać ten lek.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Fiolka będzie przewożona w stanie zamrożonym (w temperaturze -60 °C lub poniżej).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Po otrzymaniu fiolkę należy natychmiast przechowywać w lodówce w temperaturze 2 °C do 8 °C w oryginalnym opakowaniu. Leczenie lekiem Itvisma należy rozpocząć w ciągu 14 dni od otrzymania fiolki.

Po rozmrożeniu, produktu leczniczego nie wolno ponownie zamrażać i można go przechowywać w lodówce w temperaturze 2 °C do 8 °C w oryginalnym opakowaniu przez 14 dni.

Po pobraniu dawki do strzykawki może ona być przechowywana w temperaturze od 2 °C do 8 °C przez maksymalnie 24 godziny, wliczając w to maksymalnie 5-godzinny okres przechowywania poza lodówką w okresie 24 godzin.

Ten lek zawiera organizmy modyfikowane genetycznie. Niewykorzystane resztki leku lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi. Ponieważ ten lek będzie podawany przez lekarza, to lekarz jest odpowiedzialny za prawidłowe usuwanie produktu. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Itvisma

- Substancją czynną leku jest onasemnogen abeparwówek. Każda fiolka zawiera $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora onasemnogenu abeparwówek w 3 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: trometamina, magnezu chlorek, sodu chlorek, poloksamer 188, kwas chlorowodorowy (do wyrównania pH) i woda do wstrzykiwań (patrz także punkt 2 „Lek Itvisma zawiera sól”).

Jak wygląda lek Itvisma i co zawiera opakowanie

Lek Itvisma to przejrzysty do lekko nieprzezroczystego, bezbarwny do lekko białego roztwór do wstrzykiwań.

Lek Itvisma jest dostarczany w pudełku kartonowym zawierającym jedną fiolkę o nominalnej objętości 3 ml. Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austria

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Uwaga: Przed użyciem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Postępowanie z produktem leczniczym

- Produkt leczniczy Itvisma należy przygotowywać z zachowaniem zasad aseptyki w warunkach jałowych.
- Przed wstrzyknięciem dooponowym produkt leczniczy Itvisma powinien osiągnąć temperaturę pokojową. Rozmrozić produkt leczniczy Itvisma w lodówce (2 °C do 8 °C) przez około 4 godziny lub w temperaturze pokojowej (20 °C do 25 °C) przez około 1 godzinę.
- Itvisma to przejrzysty do lekko nieprzezroczystego, bezbarwny do lekko białego roztwór. Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli po rozmrożeniu produktu i przed podaniem zauważy się cząstki stałe, zmętnienie lub przebarwienie.
- Nie wstrząsać.
- Rozmrożonego produktu leczniczego nie należy zamrażać ponownie.
- Po rozmrożeniu produkt leczniczy Itvisma należy podać jak najszybciej. Po pobraniu objętości dawki do strzykawki można ją przechowywać w lodówce (2 °C do 8 °C) przez maksymalnie 24 godziny, wliczając w to maksymalnie 5-godzinny okres przechowywania poza lodówką w okresie 24 godzin. Jeśli strzykawka zawierająca wektor nie zostanie zużyta w tym czasie, należy ją usunąć.

Przygotowanie

- Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie (GMO).
- Podczas przygotowywania lub podawania produktu Itvisma należy zakładać środki ochrony osobistej (w tym rękawiczki ochronne, okulary ochronne, fartuch laboratoryjny i rękawy).
- Podczas przygotowywania wstrzyknięcia należy upewnić się, że powierzchnia poszczególnych elementów mających kontakt z roztworem produktu leczniczego Itvisma składa się ze zgodnych materiałów wymienionych w tabeli poniżej. Elementy urządzenia muszą mieć wskazanie do podawania dooponowego lub znieczulenia centralnego.

Materiały elementów zestawu zgodne z produktem leczniczym Itvisma

Element	Materiał konstrukcyjny
Igła w rozmiarze 18 do 19 G do pobrania, o maksymalnej długości 40 mm	Stal nierdzewna
Strzykawka o objętości 5 do 10 ml ^a	Polipropylen
Nakładka strzykawki ^a	Polipropylen, polietylen lub metakrylan-akrylonitryl-butadien-styren
Igła do nakłuć lędźwiowych w rozmiarze 22 do 27 G, o maksymalnej długości 156 mm	Stal nierdzewna
^a Nie może być wytworzona z polichloru winylu (PVC), bisfenolu A (BPA), ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) lub lateksu	

Sposób podawania

Podanie dooponowe. Leczenie należy podawać dooponowo, przez punkcję lędźwiową wykonaną przez osobę z fachowego personelu medycznego posiadającą doświadczenie w wykonywaniu punkcji lędźwiowych.

- Bezpośrednio przed podaniem pobrać zawartość z fiolki do strzykawki, usunąć ze strzykawki powietrze, potwierdzić, że objętość dawki w strzykawce wynosi 3 ml, nałożyć osłonę na strzykawkę i dostarczyć do miejsca wykonywania wstrzyknięcia.
- Jeśli istnieją wskazania ze względu na stan kliniczny pacjenta, należy rozważyć zastosowanie sedacji.
- Można rozważyć wykorzystanie metod obrazowania w celu odpowiedniego nakierowania dooponowego wstrzyknięcia.
- Należy dokonać oceny stanu pacjenta przed i po wstrzyknięciu dooponowym pod kątem obecności potencjalnych zaburzeń związanych z punkcją lędźwiową, co pozwoli uniknąć poważnych powikłań zabiegu.
- Przed podaniem należy pobrać 3 ml płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. *cerebrospinal fluid*, CSF) przy użyciu igły do punkcji lędźwiowej.
- Produkt leczniczy Itvisma podaje się w pojedynczej dawce w bolusowym wstrzyknięciu dooponowym trwającym około 1 do 2 minut.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia dooponowego zaleca się ułożenie pacjenta w pozycji Trendelenburga (w zależności od stanu klinicznego pacjenta).

Przypadkowe narażenie

Należy unikać przypadkowego narażenia na produkt leczniczy Itvisma.

W przypadku zetknięcia się produktu ze skórą, obszar skóry należy dokładnie myć mydłem i wodą przez co najmniej 15 minut. W przypadku zetknięcia się produktu z oczami, należy je dokładnie płukać wodą przez co najmniej 15 minut.

W przypadku rozlania produktu leczniczego Itvisma, produkt należy wytrzeć chłonnym gazikiem, a obszar rozlania należy zdezynfekować roztworem środka dezynfekującego, a następnie chusteczkami nasączonymi alkoholem. Wszelkie materiały wykorzystane do sprzątnięcia rozlanego produktu należy zapakować w dwie torby i usunąć zgodnie z lokalnymi zasadami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

Usuwanie

Wszelkie materiały, które mogły wejść w kontakt z produktem leczniczym Itvisma (np. fiolka, wszelkie materiały użyte do wykonania wstrzyknięcia, w tym jałowe serwety i igły) należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.