

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Itvisma  $1,2 \times 10^{14}$  vetores genómicos solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 2.1 Descrição geral

Onasemnogene abeparvovec é um medicamento de terapia genética que expressa a proteína humana de sobrevivência do neurónio motor (SMN). É um vetor baseado num vírus adeno-associado, serotipo 9 (AAV9) recombinante não-replicante contendo o DNAC do gene humano SMN sob o controlo do promotor híbrido de potenciador do citomegalovírus/promotor de beta-actina de galinha.

Onasemnogene abeparvovec é produzido nas células renais embrionárias humanas por tecnologia de DNA recombinante.

### 2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada frasco para injetáveis de dose única contém  $1,2 \times 10^{14}$  genomas do vetor (vg) de onasemnogene abeparvovec em 3 mL de solução. A injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec tem uma concentração nominal de  $4 \times 10^{13}$  vg/mL, e cada frasco para injetáveis contém um volume extraível de não menos do que 3 mL.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Uma solução transparente a ligeiramente opaca, incolor a esbranquiçada com um pH de 7,7 a 8,3 e osmolalidade de 390 a 430 mOsm/kg.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Itvisma é indicado para o tratamento de doentes com atrofia muscular espinal (AME) 5q com uma mutação bialélica no gene *SMN1* com 2 anos de idade ou mais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e administrado em centros clínicos e supervisionado por um médico experiente no tratamento de doentes com AME.

Antes da administração de Itvisma, é necessário realizar exames laboratoriais no ponto basal, incluindo, mas não limitado a:

- testes aos anticorpos AAV9 usando um ensaio devidamente validado (ver secção 4.4),
- função hepática: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), e bilirrubina total (ver secção 4.4),
- creatinina, e

- hemograma completo (incluindo hemoglobina e contagem de plaquetas) (ver secção 4.4).

É recomendado que os doentes estejam clinicamente estáveis no seu estado geral de saúde antes da injeção (ver secção 4.4). O perfil de benefício-risco de Itvisma em doentes com insuficiência respiratória, em ventilação permanente, e/ou incapazes de deglutir não foi estabelecido.

Uma vez que o tratamento persiste em células não divisoras, doentes previamente tratados com onasemnogene abeparvovec (qualquer via de administração) não devem ser tratados com Itvisma (ver secção 5.1).

### Posologia

Itvisma é administrado como uma dose única de  $1,2 \times 10^{14}$  vg.

### Regime imunomodulador

Para diminuir uma resposta imunológica, é recomendada uma imunomodulação com corticosteroides. Após o tratamento poderão ocorrer aumentos das aminotransferases hepáticas ou contagens diminuídas de plaquetas (ver secções 4.4 e 4.8). Quando possível, o plano de vacinação do doente deve ser ajustado para acomodar a administração concomitante com corticosteroides antes e após a injeção de Itvisma (ver secção 4.5).

A Tabela 1 mostra o regime imunomodulador recomendado antes e após a injeção.

**Tabela 1 Regime imunomodulador pré- e pós-injeção**

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pré-injeção | 24 horas antes da injeção de Itvisma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Prednisolona oral numa dose de 1 mg/kg/dia (ou equivalente)                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Pós-injeção | 30 dias (incluindo o dia da administração de Itvisma)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Prednisolona oral numa dose de 1 mg/kg/dia (ou equivalente)                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|             | Seguidos por 28 dias:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Corticosteroides sistémicos devem ser reduzidos gradualmente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|             | <p><i>No caso de doentes com resultados normais (exame clínico normal, bilirrubina total e cujos valores ALT e AST sejam ambos inferiores <math>2 \times</math> o limite superior da normalidade (LSN)) no fim do período de 30 dias:</i></p> <p><b>ou</b></p> <p><i>No caso de doentes com anomalias na função hepática no fim do período de 30 dias: continuar até os valores ALT e AST serem inferiores a <math>2 \times</math> LSN e todas as outras avaliações (por exemplo, bilirrubina total) regressarem ao intervalo normal, seguido de uma redução gradual ao longo de 28 dias ou mais se necessário.</i></p> | <p>Reduzir a prednisolona (ou equivalente se for usado outro corticosteroide), por exemplo por reduções de 0,20 mg/kg/dia por semana durante pelo menos 4 semanas para prednisolona oral</p> <p>Corticosteroides sistémicos (equivalente a prednisolona oral numa dose de 1 mg/kg/dia)</p> <p>Corticosteroides sistémicos devem ser reduzidos gradualmente.</p> |

Se, em qualquer momento, os doentes não responderem adequadamente ao equivalente a 1 mg/kg/dia de prednisolona oral, com base na evolução clínica do doente, podem ser considerados a consulta imediata com um gastroenterologista ou hepatologista e o ajuste para o regime imunomodulador recomendado, incluindo aumento de dose, maior duração ou prolongamento da redução gradual de corticosteroide (ver secção 4.4). Caso a terapêutica corticosteroide oral não seja tolerada ou efetiva, podem ser considerados corticosteroides intravenosos, conforme indicação clínica.

Se o médico utilizar outro corticosteroide em vez da prednisolona, devem ser feitas considerações semelhantes e adotada uma abordagem para reduzir gradualmente a dose de corticosteroide após 30 dias, como necessário.

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

A segurança e eficácia de Itvisma não foram estabelecidas em doentes com compromisso renal. Não deve ser considerado um ajuste posológico.

##### *Compromisso hepático*

A terapêutica com Itvisma deve ser cuidadosamente considerada em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.4). Não deve ser considerado um ajuste posológico.

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Itvisma em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8 e 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação sobre uma posologia em crianças com 6 meses a < 2 anos de idade. Não existem dados disponíveis em crianças com idade < 6 meses.

##### *População adulta*

Não estão disponíveis dados de estudos clínicos em doentes com 18 anos de idade ou mais.

#### Modo de administração

Para via intratecal. O tratamento deve ser administrado por via intratecal utilizando uma punção lombar por profissionais de saúde com experiência na realização de punções lombares.

- Imediatamente antes da administração, retirar o conteúdo do frasco para injetáveis para uma seringa, retirar o ar da seringa, confirmar o volume de 3 mL da dose na seringa, tapar a seringa e entregar no local onde será administrada a injeção ao doente.
- Se indicado pelo estado clínico do doente, deve ser considerada sedação.
- Podem ser consideradas técnicas de imagem para guiar a injeção intratecal.
- O doente deve ser avaliado antes e após a injeção intratecal para detetar a presença de potenciais condições relacionadas com punção lombar, para evitar complicações graves do procedimento.
- Antes da administração, remover 3 mL de líquido cefalorraquidiano (LCR) utilizando uma agulha de punção lombar.
- Itvisma é administrado como uma injeção intratecal em bólus de dose única durante aproximadamente 1 a 2 minutos.
- Após a injeção intratecal, é recomendada colocação em posição de Trendelenburg (dependendo do estado clínico do doente).

Para instruções detalhadas acerca da preparação, manuseamento, exposição acidental e eliminação do medicamento, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Motivos para adiar o tratamento

Devido ao risco de resposta imune grave, é recomendado que os doentes estejam clinicamente estáveis no seu estado geral de saúde (por exemplo, estado de hidratação e nutricional, ausência de infecção, estado respiratório) antes da injeção. Itvisma deve ser adiado em doentes com infecção, quer aguda (por exemplo, respiratória) ou crónica não controlada, até a infecção estar resolvida e o doente estar clinicamente estável. Sinais ou sintomas clínicos de infecção não devem ser evidentes no momento da injeção.

### Imunidade pré-existente contra o AAV9

Nos estudos clínicos com Itvisma, foi requerido que os doentes tivessem títulos basais de anticorpos anti-AAV9 séricos  $\leq 1:50$ . A segurança e eficácia de Itvisma em doentes com títulos elevados de anticorpos anti-AAV9 não foi avaliada em seres humanos.

### Hepatotoxicidade

Ocorreu hepatotoxicidade, que geralmente se manifestou como níveis aumentados de ALT e/ou AST, com a injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec (ver secção 4.8). De modo a mitigar potenciais elevações das aminotransferases, deve ser administrado um corticosteroide sistémico a todos os doentes antes e após a injeção intratecal. Hepatotoxicidade imunomediada pode requerer um ajuste do regime imunomodulador, incluindo maior duração, aumento de dose ou prolongamento da redução gradual do corticosteroide (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso hepático preexistente ou infecção viral hepática aguda podem ter um risco acrescido de lesão hepática. Doentes com elevações nos testes de função hepática não foram estudados em estudos clínicos com injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec.

Antes da injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec, a função hepática de todos os doentes deve ser avaliada através de exame clínico e análises laboratoriais. A função hepática deve ser monitorizada durante pelo menos 3 meses após a administração da injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec, e em outros momentos conforme clinicamente indicado. AST, ALT e bilirrubina total devem ser avaliadas semanalmente durante o primeiro mês após a administração da injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec e durante o período de redução gradual de corticosteroide. Se o doente está clinicamente estável com resultados normais no final do período de redução gradual de corticosteroide, a função hepática deve continuar a ser monitorizada a cada duas semanas durante outro mês. A redução gradual de corticosteroides sistémicos não deve ser considerada até os níveis de AST/ALT serem inferiores a  $2 \times \text{LSN}$  (ver secção 4.2).

Os doentes com agravamento dos resultados dos testes da função hepática e/ou sinais ou sintomas de doença aguda devem ser clinicamente avaliados de imediato e monitorizados de perto. Em caso de suspeita de lesão hepática, são recomendadas análises adicionais (por exemplo, albumina, tempo de protrombina, TTPa e INR). É recomendada uma consulta imediata com um gastroenterologista ou hepatologista, conforme necessário.

### Trombocitopenia

Foram observadas diminuições transitórias na contagem de plaquetas tipicamente na primeira semana após a administração da injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec. Na maior parte dos casos, as contagens de plaquetas foram  $> 75 \times 10^9/\text{L}$  e regressaram ao ponto basal duas semanas após a administração da injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec.

A contagem de plaquetas deve ser obtida antes da injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec e deve ser monitorizada regularmente depois, pelo menos semanalmente durante o primeiro mês e conforme clinicamente indicado até a contagem de plaquetas regressar ao ponto basal.

### Microangiopatia trombótica

Pode ocorrer microangiopatia trombótica (MAT). A MAT é caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e lesão renal aguda. A ativação concomitante do sistema imunitário (por exemplo, infecções, vacinações) podem ser um fator contribuinte.

É recomendada atenção imediata a sinais e sintomas de MAT, uma vez que a MAT pode resultar em desfechos que põem em risco a vida ou são fatais.

A trombocitopenia é uma característica chave de MAT, pelo que a contagem de plaquetas deve ser monitorizada regularmente após a injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec, bem como sinais e sintomas de MAT, tais como hipertensão, fazer hematomas facilmente, convulsões ou diminuição da quantidade de urina. Caso estes sinais ou sintomas ocorram na presença de trombocitopenia, deve ser realizada imediatamente uma avaliação diagnóstica adicional para detecção de anemia hemolítica e insuficiência renal. Se ocorrerem sinais, sintomas clínicos e/ou resultados laboratoriais consistentes com MAT, deve ser consultado imediatamente um hematologista e/ou um nefrologista para gerir a MAT, conforme clinicamente indicado. Os doentes e cuidadores devem ser informados sobre os sinais e sintomas de MAT e devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos urgentes, caso tais sintomas surjam.

### Neuropatia sensitiva periférica

Ocorreu neuropatia sensitiva periférica com a injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec. A administração da injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec pode resultar em sintomas sensitivos (por exemplo, dormência, formigueiro, picada ou dor nos braços, mãos, pernas e/ou pés), com início verificado em estudos clínicos aproximadamente três semanas pós-injeção. Sintomas que requerem gestão com terapêuticas adicionais podem persistir, mas também podem melhorar gradualmente ao longo do tempo (ver secção 4.8). Também podem ocorrer sintomas sugestivos de neuropatia sensitiva periférica como parte do curso natural da AME.

Deve ser considerada uma avaliação neurológica completa e outros testes e/ou gestão de sintomas com base na apresentação clínica do doente. Os doentes e cuidadores devem ser informados sobre os sinais e sintomas de neuropatia sensitiva periférica e ser aconselhados a notificar o seu médico imediatamente se ocorrerem tais sintomas.

### Risco de tumorigenicidade resultante da integração do DNA do vetor

Existe um risco teórico de tumorigenicidade devido à potencial integração do DNA contido no vetor AAV de onasemnogene abeparvovec no genoma do hospedeiro.

A injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec é composta por um vetor de AAV9 não-replicante cujo DNA entregue às células persiste na forma episomal. Foi notificada integração aleatória do DNA recombinante do vetor AAV no DNA humano com terapias génicas AAV. A relevância clínica de acontecimentos de integração individual é desconhecida, mas é reconhecido que os acontecimentos de integração individual podem potencialmente contribuir para o risco de tumorigenicidade.

Até ao momento, não foi notificado nenhum caso de neoplasia maligna associada ao tratamento com injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec. No caso de um tumor, o titular da autorização de introdução no mercado deve ser contactado para orientação sobre a colheita de amostras do doente para testagem.

### Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec não devem doar sangue, órgãos, tecidos ou células para transplantação.

## Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 3 mL, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

## Vacinas

Quando possível, o plano de vacinação do doente deve ser ajustado para acomodar o tratamento concomitante com corticosteroides antes e após a injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec. É recomendada uma profilaxia sazonal do vírus sincicial respiratório (VSR). As vacinas vivas, como a do sarampo, papeira e rubéola (VASPR) e a da varicela, não devem ser administradas a doentes tratados com uma dose de esteroides imunossupressora (isto é,  $\geq 2$  semanas de receção diária de 20 mg ou de 2 mg/kg de peso corporal de prednisolona ou equivalente).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de onasemnogene abeparvovec em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se se onasemnogene abeparvovec tem o potencial para ser transferido para o feto em seres humanos. Assim, mulheres que estão grávidas ou que podem engravidar devem apenas ser tratadas com Itvisma após uma avaliação completa do benefício-risco.

### Amamentação

Não existe informação disponível sobre a presença de onasemnogene abeparvovec no leite humano, os efeitos no lactente amamentado ou os efeitos na produção de leite. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de onasemnogene abeparvovec na fertilidade humana. Em estudos de fertilidade animal, onasemnogene abeparvovec não impactou a fertilidade em murganhos macho ou fêmea em doses até  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg administradas por via intravenosa (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos da injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos. Doentes que apresentem tonturas (ver secção 4.8) devem evitar conduzir ou usar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Sumário do perfil de segurança

Os dados de segurança descritos nesta secção remetem a 127 doentes dos estudos COAV101B12301, COAV101B12302 e COAV101A12102 ao longo de um período de seguimento de 52 semanas (ver secção 5.1). As reações adversas mais frequentemente notificadas após a administração de Itvisma foram infeção do trato respiratório superior (41,7%), pirexia (36,2%), vômitos (28,3%), cefaleia (13,4%), e enzimas hepáticas aumentadas (9,4%). As reações adversas graves notificadas mais

frequentemente foram vômitos (2,4%), enzimas hepáticas aumentadas (1,6%), cefaleias (1,6%) e pirexia (1,6%). As reações adversas notificadas foram semelhantes entre estudos.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas identificadas com Itvisma em doentes tratados com a injeção intratecal na dose recomendada estão apresentadas na Tabela 2. As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e convenção da MedDRA sobre frequência. As categorias de frequência são calculadas de acordo com as seguintes convenções: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 2** Lista tabelada de reações adversas a Itvisma

| Reações adversas, segundo SOC/PT do MedDRA e frequência                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Infeções e infestações</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                      |
| Muito frequentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Infeção do trato respiratório superior <sup>a)</sup> |
| <b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |
| Frequentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Trombocitopenia <sup>b)</sup>                        |
| <b>Doenças do sistema nervoso</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                      |
| Muito frequentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Cefaleias <sup>c)</sup>                              |
| Frequentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tonturas <sup>c)</sup>                               |
| Frequentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Neuropatia sensitiva periférica <sup>d)</sup>        |
| Frequentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Hipoestesia                                          |
| Frequentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Parestesia                                           |
| <b>Doenças gastrointestinais</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                      |
| Muito frequentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Vômitos                                              |
| <b>Afeções hepatobiliares</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                      |
| Frequentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Enzimas hepáticas aumentadas <sup>e)</sup>           |
| <b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                      |
| Muito frequentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pirexia                                              |
| <sup>a)</sup> Infeção do trato respiratório superior inclui infeção do trato respiratório superior, infeção viral do trato respiratório superior, rinite, e dor orofaríngea.<br><sup>b)</sup> Trombocitopenia inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída.<br><sup>c)</sup> Reações adversas consideradas relacionadas com o procedimento da punção lombar.<br><sup>d)</sup> Neuropatia sensitiva periférica inclui neuropatia sensitiva periférica e neuropatia periférica.<br><sup>e)</sup> Enzimas hepáticas aumentadas inclui enzimas hepáticas aumentadas, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, hepatite, hipertransaminasemia e função hepática anormal. |                                                      |

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Neuropatia sensitiva periférica

Em estudos clínicos, foram observados casos de neuropatia sensitiva periférica (1,6%) aproximadamente três semanas após a administração de Itvisma. Os doentes apresentaram hipoestesia e parestesia. Estes casos necessitaram de gestão prolongada de sintomas e alguns sintomas não tinham resolvido completamente no final do estudo (ver secção 4.4).

##### Anormalidades laboratoriais hepáticas

Em estudos clínicos, todos os doentes receberam profilaxia com corticosteroides. A maioria dos doentes recebeu o regime imunomodulador recomendado com uma duração mediana de aproximadamente 60 dias (ver secção 4.2). Foram observadas elevações da AST ou ALT  $> 3 \times$  LSN em 4,7% dos doentes após a administração de Itvisma. As elevações das transaminases séricas resolveram-se com tratamento com prednisolona e os doentes recuperaram sem sequelas clínicas.

### Imunogenicidade

Nos estudos clínicos COAV101B12301 e COAV101B12302, após uma injeção única de Itvisma, ocorreram elevações relativamente ao ponto basal nos títulos de anticorpos anti-AAV9 séricos em todos os doentes. A mediana dos títulos de anticorpos anti-AAV9 séricos ao mês 12 após a injeção de Itvisma foi > 1:800 000 em ambos os estudos. Não se observou uma associação clara entre o nível de anticorpos anti-AAV9 e os resultados de segurança ou perda de eficácia na população do estudo, ao longo do período de seguimento de 12 meses pós-dose.

Durante o período de 12 meses após a injeção de Itvisma nos estudos COAV101B12301 e COAV101B12302, foram observados anticorpos anti-SMN positivos em 5/75 (6,7%) e 2/27 (7,4%) dos doentes tratados com Itvisma, respetivamente. Não é possível fazer uma associação clara entre uma resposta positiva a anticorpos anti-SMN e a segurança ou eficácia de Itvisma ao longo do período de seguimento de 12 meses pós-administração.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos relativamente a sobredosagem de Itvisma. A dose de Itvisma é uma dose fixa, única e é administrada apenas uma vez, pelo que a sobredosagem é considerada improvável.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para distúrbios do sistema músculo-esquelético, código ATC: M09AX09

### Mecanismo de ação

Onasemnogene abeparvovec é uma terapia genética concebida para introduzir uma cópia funcional do gene de sobrevivência do neurónio motor (*SMN1*) nas células transduzidas para abordar a causa monogénica da atrofia muscular espinal (AME). Ao proporcionar uma fonte alternativa de expressão da proteína SMN em neurónios motores, é esperado que promova a sobrevivência e a função de neurónios motores transduzidos.

Onasemnogene abeparvovec é um vetor de AAV recombinante não-replicante que utiliza um capsídeo de AAV9 para fornecer um transgene da SMN humano estável totalmente funcional. O gene *SMN1* presente em onasemnogene abeparvovec está concebido para residir como um episoma do DNA no núcleo das células transduzidas e é estávelmente expresso em células pós-mióticas. O transgene é apresentado às células alvo como uma molécula de cadeia dupla autocomplementar. A expressão do transgene é ativada por um promotor constitutivo (híbrido de beta-actina de galinha potenciada por citomegalovírus), o que resulta numa expressão da proteína SMN contínua e sustentada. A prova do mecanismo de ação deriva principalmente de estudos não clínicos.

## Eficácia e segurança clínicas

### Estudo de Fase III COAV101B12301 (STEER) em doentes com AME

Este é um estudo de 52 semanas, aleatorizado, duplo-cego, controlado por procedimento simulado, multicêntrico.

A eficácia foi avaliada em 126 doentes com AME com idades entre 2 anos até < 18 anos, que não tinham sido previamente tratados e eram capazes de se sentar mas nunca tinham conseguido andar de forma independente. Os doentes foram aleatorizados em 3:2 e receberam Itvisma ( $1,2 \times 10^{14}$  vg) por injeção intratecal lombar (n=75) ou procedimento simulado (n=51). A aleatorização foi estratificada por idade e pontuação pré-tratamento na Escala Motora Funcional de Hammersmith Expandida (*Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*, HFMSE) na fase de rastreio. Doentes com titulação elevada no ponto basal (referência a > 1:50) de anticorpos anti-AAV9 séricos foram excluídos.

O parâmetro de avaliação primário foi a alteração desde o ponto basal na pontuação total na HFMSE no final do seguimento, definido como a média da avaliação da semana 48 e semana 52 na população geral do estudo (grupo com 2 a < 18 anos de idade) com Itvisma em comparação com procedimento simulado. Um parâmetro de avaliação secundário foi a proporção de doentes com melhoria de pelo menos 3 pontos desde o ponto basal na pontuação total na HFMSE no final do seguimento. A HFMSE avalia a função motora em doentes com AME que têm locomoção limitada, compreendendo 33 pontos de classificação que avaliam movimentos variando entre sentar a usar escadas. Cada ponto é classificado de 0 a 2, uma pontuação total máxima de 66. Pontuações superiores indicam melhor função motora. Outro parâmetro de avaliação secundário foi a alteração desde o ponto basal no Módulo de Membros Superiores – versão revista (*Revised Upper Limb Module*, RULM) no final do seguimento. O RULM é uma avaliação específica para AME usada para aferir a função dos membros superiores (proximal e distal). O RULM contém 19 pontos de classificação (18 pontuados de 0 a 2 e 1 pontuado de 0 a 1), e existe uma pontuação máxima alcançável de 37, com pontuações superiores a indicar melhor função motora.

A idade mediana no rastreio foi 4,54 anos (intervalo: 2,0 a 16,5 anos) e a idade mediana reportada de início dos sinais e sintomas clínicos de AME foi 11 meses (intervalo: 6 a 33 meses). O maior marco motor alguma vez atingido pelos doentes incluiu sentar, ficar de pé com ou sem apoio, ou andar com apoio. No ponto basal, a pontuação média na HFMSE foi 17,97 e 18,17 no grupo tratado com Itvisma e no grupo de procedimento simulado, respetivamente. A pontuação média do RULM no ponto basal foi 16,52 no grupo tratado com Itvisma e 17,42 no grupo de procedimento simulado. As características demográficas no ponto basal foram equilibradas entre os grupos de Itvisma e de procedimento simulado.

A análise do parâmetro de avaliação primário mostrou uma melhoria estatisticamente significativa e clinicamente significativa na pontuação na HFMSE desde o ponto basal no final do do seguimento no grupo tratado com Itvisma em comparação com o grupo de procedimento simulado (Tabela 3 e Figura 1).

**Tabela 3** Parâmetro de avaliação primário no estudo COAV101B12301

| Parâmetro de avaliação                                                                                                                                                             | Doentes tratados com Itvisma (N=75) | Doentes controlados por procedimento simulado (N=51) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Pontuação total média na HFMSE no ponto basal (DP)                                                                                                                                 | 17,97 (10,110)                      | 18,17 (9,756)                                        |
| Pontuação total média na HFMSE no final do seguimento <sup>1</sup> (DP)                                                                                                            | 20,49 (11,356)                      | 19,05 (10,132)                                       |
| Alteração desde o ponto basal na pontuação total na HFMSE <sup>2</sup> no final do seguimento na população geral do estudo (grupo de 2 a < 18 anos de idade) <sup>1, 2, 3, 4</sup> | 2,39 (0,439)                        | 0,51 (0,532)                                         |
| Diferença para procedimento simulado Estimativa (IC 95%)                                                                                                                           | 1,88<br>(0,51 – 3,25)               |                                                      |

DP = Desvio padrão

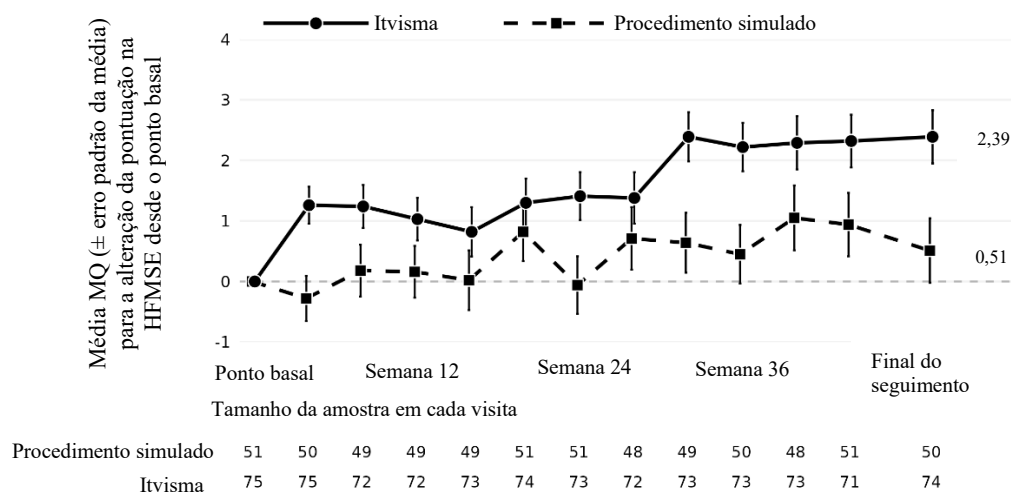
<sup>1</sup> O final do seguimento foi definido como a média da avaliação da semana 48 e da semana 52.

<sup>2</sup> Avaliado utilizando a população do Conjunto Completo de Análise (*Full Analysis Set - FAS*), que incluiu todos os participantes que receberam a dose de Itvisma ou que foram submetidos ao procedimento simulado

<sup>3</sup> Média dos mínimos quadrados (MQ) (erro padrão da média [EPM])

<sup>4</sup> A análise pelo modelo linear misto de medidas repetidas (MMRM) com efeitos fixos incluiu como covariáveis o tratamento, visita agendada, interação tratamento por visita, os estratos, e a pontuação total na HFMSE no ponto basal.

**Figura 1** Alteração desde o ponto basal na HFMSE para doentes com idades de 2 a < 18 anos no estudo COAV101B12301



Nota: Os dados representam a média MQ  $\pm$  erro padrão da média; os pontos temporais intermédios são apenas descritivos e não controlados para multiplicidade.

A alteração desde o ponto basal no RULM no final do seguimento foi avaliada nos grupos de tratamento com Itvisma e controlo por procedimento simulado. A média dos mínimos quadrados (MQ) do aumento na pontuação total do RULM desde o ponto basal até ao final do seguimento foi 2,44 pontos no grupo de tratamento com Itvisma, e 0,92 pontos no grupo controlado por procedimento simulado. A diferença no tratamento 1,52 pontos a favor do grupo de tratamento com Itvisma não atingiu significância estatística (IC 95%: 0,34; 2,71) com um nível de alfa de 0,0025 de acordo com a estratégia pré-planeada de testes múltiplos.

A percentagem de doentes com uma melhoria de pelo menos 3 pontos na pontuação total na HFMSE desde o ponto basal até ao final do seguimento foi numericamente maior no grupo de tratamento com Itvisma (39,2%) do que no grupo controlado por procedimento simulado (26,0%), apesar de a diferença não ter atingido significância estatística (razão de probabilidades (*odds ratio* - OR): 2,03; IC 95%: 0,9; 4,57).

Sessenta e sete dos 75 doentes do estudo COAV101B12301 que receberam Itvisma continuaram a ser seguidos durante 3 meses adicionais após final do seguimento. Ao longo do período combinado de seguimento de até 15 meses após administração de Itvisma, as pontuações médias na HFMSE continuaram a aumentar, demonstrando melhoria e função motora sustentada.

*Estudo de Fase III COAV101B12302 (STRENGTH) em doentes com AME previamente tratados com outras terapêuticas modificadoras da AME*

Este é um estudo de fase III, aberto, de braço único, multicêntrico, da injeção intratecal de Itvisma ( $1,2 \times 10^{14}$  vg) em 27 doentes com AME com 2 anos < 18 anos de idade (idade mediana no rastreio: 7,0 anos; intervalo: 2,3 a 17,6 anos) que descontinuaram tratamentos prévios para a AME (nusinersen n=21, risdiplam n=4, nusinersen e risdiplam [não concomitantemente] n=2). Antes do tratamento com Itvisma, os doentes tinham recebido previamente nusinersen por uma duração média de 4,3 anos (intervalo: 1,86 a 6,18 anos), e risdiplam por uma duração média de 3,0 anos (intervalo: 0,39 a 6,28 anos). Todos os doentes eram capazes de se sentar mas nunca tinham conseguido andar de forma independente. A função motora dos doentes no ponto basal incluía sentar, ficar de pé com ou sem apoio e/ou andar com apoio. Doentes com titulação elevada no ponto basal (referência a > 1:50) de anticorpos anti-AAV9 séricos foram excluídos.

Na semana 52, os doentes mostraram estabilização geral na função motora como medido pela HFMSE (n=21), com uma alteração média (DP) desde o ponto basal de 0,17 (2,88), e RULM (n=21), com uma alteração média (DP) desde o ponto basal de 0,29 (2,85). Após ajustar para o estrato etário no ponto basal, a alteração média ajustada (média MQ) desde o ponto basal até à semana 52 na pontuação total na HFMSE e do RULM foi 1,05 e 0,59, respetivamente. A maioria dos doentes demonstraram manutenção dos marcos motores do ponto basal ou maiores marcos motores na semana 52.

*Estudo de fase I/II COAV101A12102 (STRONG) em doentes com AME*

Este é um estudo de fase I/II, aberto em que foi administrado Itvisma ( $1,2 \times 10^{14}$  vg) como uma única injeção intratecal em 25 doentes desde os 6 meses a < 5 anos de idade no momento da administração. No ponto basal, todos os doentes não tinham sido previamente tratados e eram capazes de se sentar mas nunca tinham conseguido andar de forma independente. Doentes com titulação elevada no ponto basal (referência a > 1:50) de anticorpos anti-AAV9 séricos foram excluídos. Os doentes foram estratificados em dois grupos com base na idade no momento da administração (6 meses a < 2 anos de idade (N=13); 2 a < 5 anos de idade (N=12)). A idade mediana na administração foi de 17,7 meses (intervalo: 7 a 23 meses) no grupo de idade de 6 meses a < 2 anos, e 33,7 meses (intervalo: 26 a 55 meses) no grupo de idade de 2 a < 5 anos. A idade mediana no início dos sinais e sintomas clínicos de AME foi 8,0 meses e 8,5 meses no grupo de 6 meses a < 2 anos e no grupo de 2 a < 5 anos, respetivamente.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia para doentes com 2 a < 5 anos de idade foi a alteração desde o ponto basal na HFMSE aos 12 meses após a injeção de Itvisma. A pontuação média na HFMSE (DP) foi 14,8 (9,98) no ponto basal e 21,3 (11,94) no mês 12. A análise primária neste grupo etário mostrou uma alteração na média MQ (IC 95%) na HFMSE desde o ponto basal até aos mês 12 de 6,0 (3,7; 8,3) pontos.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia para doentes com 6 meses a < 2 anos de idade foi a habilidade de ficar de pé sozinho durante pelo menos 3 segundos (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III) – Gross Motor (GM) Subtest Item #40*), em qualquer visita após o ponto basal até 12 meses após a injeção de Itvisma. O parâmetro de avaliação primário não foi atingido; 1 dos 13 doentes demonstraram este marco ao mês 12.

Análises exploratórias em doentes com 6 meses a < 2 anos de idade mostram melhorias desde o ponto basal em motricidade geral e motricidade fina, conforme medido pelos Subtestes de Motricidade Geral e Motricidade Fina de Bayley-III (*Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests*). Todos os 13 doentes mostraram melhorias desde o ponto basal até ao mês 12 nas pontuações totais dos subtestes de motricidade geral e/ou motricidade fina, com uma alteração média (DP) desde o ponto basal de 6,7 (6,46) e 12,7 (3,71), respetivamente. Adicionalmente, num subgrupo de doentes que atingiram 2 anos de idade durante o estudo e tiveram pelo menos sete meses de dados HFMSE após o ponto basal (n=6), todos os doentes mostraram aumentos na pontuação HFMSE variando de 1 até 14 pontos (alteração média  $\pm$  DP: 6,7  $\pm$  4,72) desde a avaliação inicial na HFMSE até ao final do mês 7. Não foi estabelecida eficácia no grupo etário dos 6 meses a < 2 anos.

Doze dos 25 doentes do estudo COAV101A12102 foram incluídos num estudo de longo prazo durante até 7,2 anos. A 30 de junho de 2025, a maioria dos doentes mantiveram ou melhoraram a sua função motora. Nove dos 12 doentes receberam tratamento concomitante com nusinersen ou risdiplam em algum momento durante o estudo de longo prazo. A razão para a concomitância com nusinersen ou risdiplam é desconhecida e não pode ser tirada uma conclusão sobre o efeito do tratamento naqueles doentes.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Foram realizados estudos de eliminação do vetor de onasemnogene abeparvovec que avaliam a quantidade de DNA do vetor excretada do corpo através da saliva, urina, fezes e secreções nasais após a administração intratecal

O DNA do vetor foi detetável em amostras excretadas após a injeção intratecal de onasemnogene abeparvovec. A eliminação (excreção) de onasemnogene abeparvovec foi principalmente através das fezes. A maioria do DNA do vetor (>90%) é excretada em 2 semanas após a administração da dose. O pico de eliminação nas fezes foi estimado ser entre 0,005% a 0,03% da dose total. No estudo COAV101B12301, a concentração máxima por eliminação nas fezes foi ~70 vezes inferior após administração intratecal de  $1,2 \times 10^{14}$  vg em comparação com administração intravenosa de  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg (estudos AVXS-101-CL-302 e AVXS-101-CL-303).

Em indivíduos com 6 meses a < 2 anos de idade, o volume do LCR aumenta entre 1,0 a 1,6 vezes. Com base nisto, a exposição ao onasemnogene abeparvovec no LCR em doentes pediátricos com 6 meses a < 2 anos de idade pode estar aumentada até 1,6 vezes em comparação com doentes com  $\geq 2$  anos de idade.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

### Biodistribuição

Após a administração intratecal em primatas não humanos, o vetor foi amplamente distribuído com subsequente expressão do RNAm do transgene. A maior concentração de DNA do vetor foi detetada no fígado, seguido dos gânglios das raízes dorsais (GRD) e medula espinal, com a concentração mais baixa nas gónadas. A maior concentração de RNAm do transgene tendeu a ocorrer no coração, fígado e músculos.

Em murganhos doseados com onasemnogene abeparvovec por via intravenosa ou administração intracerebroventricular no DPN1 (dia pós-natal 1), o vetor viral não foi detetado em células germinativas de machos e fêmeas na semana 3, 8 e 24 após a administração. Em primatas não humanos juvenis tratados com um vetor viral scAAV9, que é utilizado em onasemnogene abeparvovec mas aqui a transportar uma proteína verde fluorescente (GFP) ou mCherry como transgene, após administração por via intratecal, via intracisternal e via intravenosa, foi evidenciada a transdução de ovócitos de fêmeas cíclicas de 13-17 meses de idade, mas não os túbulos seminíferos nem as células germinativas de machos sexualmente maduros.

Em primatas não humanos, titulações elevadas de anticorpos anti-AAV9 séricos pré-existentes (correspondendo a valores de titulação em humanos até aproximadamente 1:25 000) não demonstraram afetar a distribuição do DNA do vetor scAAV9 (utilizado em onasemnogene abeparvovec) na medula espinal após administração intratecal.

### Toxicidade geral

Num estudo de toxicidade de 12 meses realizado em primatas não humanos juvenis, a administração intratecal única de onasemnogene abeparvovec em doses de  $1,20 \times 10^{13}$ ,  $3,0 \times 10^{13}$ , ou  $6,0 \times 10^{13}$  vg/animal resultou, na semana 6 após a administração, em inflamação aguda, mínima a ligeira de células mononucleares e degeneração neuronal nos gânglios das raízes dorsais (GRD) e gânglios trigeminais (GT), bem como degeneração axonal e/ou gliose na medula espinal. Aos 12 meses, estes resultados não progressivos resultaram em resolução parcial a completa. Estes resultados em primatas não humanos não tiveram quaisquer observações de correlação clínica, pelo que se desconhece a relevância clínica em seres humanos. Os resultados ao nível do fígado em primatas não humanos juvenis, incluindo níveis elevados de transaminases e necrose unicelular dos hepatócitos, demonstraram reversibilidade completa aos 12 meses. Um NOAEL (nível de efeito adverso não observado) não pode ser identificado devido à inflamação e degeneração no SNC/GRD/GT já na dose mais baixa.

### Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com onasemnogene abeparvovec.

### Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

Em estudos de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce (FDEP) realizados em murganhos, não foram observadas reações adversas na fertilidade masculina ou feminina com onasemnogene abeparvovec em doses de  $1,1 \times 10^{13}$  ou  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg administrado por via intravenosa.

Num estudo de desenvolvimento embriofetal (DEF) em murganhos, animais prenhes receberam uma dose intravenosa de  $1,1 \times 10^{13}$  vg/kg ou  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg de onasemnogene abeparvovec no GD6 (dia gestacional 6). Não houve evidência de toxicidade materna, toxicidade embriofetal, teratogenicidade ou viabilidade reduzida. Não foi detetado qualquer DNA de onasemnogene abeparvovec em nenhum tecido no GD18, apesar da presença do DNA do vetor na placenta, ovários e útero.

O NOAEL para o estudo DEF e os estudos FDEP é  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg, correspondendo a pelo menos 7 vezes a dose intratecal clínica recomendada com base no peso corporal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Trometamina  
Cloreto de magnésio  
Cloreto de sódio  
Poloxamer 188  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

Tem de ser evitado o contacto do medicamento com dispositivos médicos feitos de policloreto de vinilo (PVC), bisfenol-A (BPA), ftalato de bis(2-etilhexilo) (DEHP) ou látex.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

#### Após o descongelamento

Uma vez descongelado, o medicamento não deve ser novamente congelado.

Pode ser conservado no frigorífico a 2 °C a 8 °C na embalagem de origem durante 14 dias. A data de receção deve ser registada na embalagem de origem antes de o medicamento ser conservado no frigorífico.

Assim que o volume da dose for retirado para a seringa, poderá ser conservado a 2 °C a 8 °C até 24 horas, incluindo um máximo permitido de 5 horas sem refrigeração dentro do período de 24 horas. A seringa contendo o vetor deve ser eliminada se não for utilizada dentro deste período de tempo.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar congelado ( $\leq -60$  °C).

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C) imediatamente após a receção.

Conservar na embalagem de origem.

Condições de conservação do medicamento após o descongelamento, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Itvisma é fornecido num frasco para injetáveis de dose única, transparente (5 mL, polímero de olefina cíclica) com rolha (20 mm, borracha de clorobutilo) e selo (alumínio, *flip-off*) com uma cápsula de fecho colorida (plástico). Cada frasco para injetáveis tem um volume de enchimento de 3 mL.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

#### Descongelamento

- Descongelar Itvisma no frigorífico (2 °C a 8 °C) durante aproximadamente 4 horas, ou à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) durante aproximadamente 1 hora.
- Antes da injeção intratecal, Itvisma deve atingir a temperatura ambiente.
- Itvisma é uma solução transparente a ligeiramente opaca, incolor a esbranquiçada. Não utilizar este medicamento se se observarem partículas, turvação, ou descoloração assim que o medicamento descongelar e antes da administração.
- Não agitar.
- Uma vez descongelado, o medicamento não deve ser novamente congelado.
- Após o descongelamento, Itvisma deve ser administrado o mais rápido possível. Assim que o volume da dose for retirado para a seringa, poderá ser conservado no frigorífico (2 °C a 8 °C) durante até 24 horas, incluindo um máximo permitido de 5 horas sem refrigeração dentro do período de 24 horas. Elimine a seringa contendo o vetor se não for utilizada dentro deste período de tempo.

#### Precauções a tomar antes do manuseamento ou na administração do medicamento

- Itvisma deve ser manuseado de forma assética em condições estéreis.
- Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (OGMs).
- Deve usar-se equipamento de proteção pessoal (incluindo luvas, óculos de proteção, bata de laboratório e mangas) durante o manuseamento ou administração de Itvisma.

- O frasco para injetáveis tem de ser descongelado antes de utilizar. Não utilizar Itvisma sem descongelar.
- Imediatamente antes da administração, retirar o conteúdo do frasco para injetáveis para uma seringa, retirar o ar da seringa, confirmar o volume de 3 mL da dose na seringa, tapar a seringa e entregar no local onde será administrada a injeção ao doente.
- Ao preparar a injeção, tem de ser assegurado que a superfície dos componentes em contacto com a solução de Itvisma consiste nos materiais compatíveis listados na Tabela 4. Os componentes dos dispositivos têm de ser indicados para a via intratecal ou neuroaxial.

**Tabela 4 Materiais para componentes compatíveis com Itvisma**

| Componente                                                                                                                           | Material de construção                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Agulha de aspiração 18 a 19 G, comprimento máximo 40 mm                                                                              | Aço inoxidável                                                             |
| Seringa <sup>a</sup> 5 a 10 mL                                                                                                       | Polipropileno                                                              |
| Tampa da seringa <sup>a</sup>                                                                                                        | Polipropileno, polietileno ou metacrilato-acrilonitrilo-butadieno-estireno |
| Agulha espinal 22 a 27 G, comprimento máximo 156 mm                                                                                  | Aço inoxidável                                                             |
| <sup>a</sup> Não deve ser fabricado com policloreto de vinilo (PVC), bisfenol-A (BPA), ftalato de bis(2-ethylhexilo) (DEHP) ou látex |                                                                            |

Precauções a tomar para a eliminação ou exposição accidental ao medicamento

- Todos os derramamentos de Itvisma têm de ser limpos com gaze absorvente e a área do derramamento tem de ser desinfetada com uma solução de lixívia seguida de toalhetes embebidos em álcool. Todos os materiais usados na limpeza têm de ser acondicionados em dois sacos e eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.
- Todos os materiais que possam ter estado em contacto com Itvisma (por exemplo, frasco para injetáveis, todos os materiais usados para a injeção, incluindo campos estéreis e agulhas) têm de ser eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.
- A exposição accidental a Itvisma tem de ser evitada. Em caso de contacto accidental com a pele, a zona afetada tem de ser limpa minuciosamente com sabão e água durante, pelo menos, 15 minutos. Em caso de contacto accidental com os olhos, a zona afetada tem de ser minuciosamente lavada com água durante, pelo menos, 15 minutos.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2038/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Novartis Gene Therapies, Inc.  
2512 S. TriCenter Blvd  
Durham  
NC 27713  
Estados Unidos da América

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Áustria

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes de utilizar Itvisma em cada Estado-Membro o Titular de AIM (TAIM) tem de acordar com a Autoridade Nacional Competente (ANC) o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo vias de comunicação, modalidades de distribuição, e quaisquer outros aspetos do programa.

O TAIM deve assegurar que em cada Estado-Membro onde é comercializado Itvisma, os profissionais de saúde (PS) que se espera virem a prescrever, dispensar ou administrar Itvisma recebem o seguinte Conjunto de Informação para o Profissional de Saúde:

- RCM
- Guia para o profissional de saúde

O guia para o profissional de saúde deverá conter as seguintes mensagens chave:

- Antes do início do tratamento:
  - O profissional de saúde deve avaliar o calendário vacinal do doente;
  - Informar o(s) cuidador(es) acerca dos principais riscos com Itvisma e os seus sinais e sintomas, incluindo hepatotoxicidade, trombocitopenia, neuropatia sensitiva periférica e MAT; acerca da necessidade de colher sangue regularmente; acerca da importância dos corticosteroides;
  - Informar o(s) cuidador(es) da necessidade de vigilância acrescida na prevenção, monitorização e gestão de uma infeção antes e após a administração de Itvisma;
  - Os doentes devem ser testados para detetar a presença de anticorpos AAV9.
- No momento do tratamento:
  - Verificar se o estado geral de saúde do doente é adequado para a administração de Itvisma (por exemplo, resolução de infeções) ou se um adiamento é justificado;
  - Verificar que o tratamento com corticosteroide foi iniciado antes da administração de Itvisma.
- Após o tratamento:
  - O tratamento com corticosteroide deve continuar durante pelo menos 2 meses e não ser gradualmente reduzido até a ALT/AST serem inferiores a  $2 \times \text{LSN}$ , e todas as outras análises, por exemplo bilirrubina total, regressarem ao intervalo normal;
  - Deve ser realizada monitorização próxima e regular (clínica e laboratorial) da evolução individual do doente durante pelo menos 3 meses;
  - Avaliação imediata de doentes com agravamento dos testes de função hepática e/ou sinais ou sintomas de doença aguda;
  - Se os doentes não respondem adequadamente aos corticosteroides, ou se há suspeita de lesão hepática, o profissional de saúde deve consultar um gastroenterologista ou hepatologista;
  - Se há suspeita de MAT, deve ser consultado um hematologista e/ou nefrologista.
- Os doentes e cuidadores devem ser informados acerca dos sinais e sintomas de neuropatia sensitiva periférica e devem ser aconselhados a notificar imediatamente o seu médico se ocorrerem tais sintomas. Em caso de suspeita de neuropatia sensitiva periférica deve ser considerada uma avaliação neurológica completa e outros exames e/ou gestão de sintomas com base na apresentação clínica do doente.

O TAIM deve assegurar que em cada Estado-Membro onde é comercializado Itvisma, todos os cuidadores de doentes para quem esteja planeado tratamento com Itvisma ou que tenham recebido Itvisma recebem a seguinte Informação para o Doente:

- Folheto informativo
- Guia para o doente/cuidador

O guia para o doente/cuidador irá conter as seguintes mensagens chave:

- O que é a AME.
- O que é Itvisma e como funciona.
- Compreender os riscos de Itvisma.
- Tratamento com Itvisma: informação importante prévia, para o dia do tratamento e após o tratamento, incluindo quando procurar atenção médica.
- É recomendado que os doentes apresentem um estado geral de saúde adequado (por exemplo, estado de hidratação e nutricional, ausência de infeção) antes do tratamento com Itvisma, caso contrário o tratamento poderá ter de ser adiado.
- Itvisma pode aumentar o risco de coagulação sanguínea anormal nos pequenos vasos (microangiopatia trombótica). A microangiopatia trombótica é grave e pode levar à morte. Informe imediatamente o seu médico, ou o da sua criança se notar sinais e sintomas tais como ocorrência de nódos negros, convulsões ou diminuição na quantidade de urina. Irá fazer, ou a sua criança fará, análises sanguíneas regulares para verificar qualquer diminuição de plaquetas, as células responsáveis pela coagulação, pelo menos semanalmente durante o primeiro mês após o tratamento. Dependendo dos valores e outros sinais e sintomas, poderão ser necessárias análises adicionais.
- Itvisma pode diminuir a contagem de plaquetas no sangue (trombocitopenia). Os casos geralmente ocorreram durante a primeira semana após o doente ter recebido Itvisma. Após Itvisma lhe ser dado, ou à sua criança, deverá estar atento a possíveis sinais de uma baixa contagem de plaquetas no sangue, que incluem ocorrência de nódos negros ou hemorragia anormais. Fale com o seu médico, ou o da sua criança, se vir sinais como ocorrência de nódos negros ou hemorragia durante mais tempo do que é normal quando você, ou a sua criança, se magoar.
- Itvisma pode levar a um aumento nas enzimas (proteínas encontradas no corpo) produzidas pelo fígado. Em alguns casos, Itvisma pode afetar a função do fígado e levar a lesão hepática. Após este medicamento ser dado a si, ou à sua criança, deverá estar atento a possíveis sinais incluindo vómitos, icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos) ou estado de alerta reduzido. Informe imediatamente o seu médico, ou da sua criança, se notar qualquer sinal sugestivo de lesão hepática. Ser-lhe-á feita uma análise sanguínea, ou à sua criança, para verificar o funcionamento do fígado antes do início do tratamento com Itvisma. Também serão feitas análises sanguíneas regulares a si, ou à sua criança, durante pelo menos 3 meses após o tratamento para monitorizar aumentos nas enzimas hepáticas. Dependendo dos valores e outros sinais e sintomas, poderão ser necessárias análises adicionais.
- Antes do tratamento com Itvisma e durante cerca de 2 meses ou mais após o tratamento, irá ser-lhe dado um medicamento corticosteroide, ou à sua criança, tal como prednisolona. O medicamento corticosteroide irá ajudar a gerir os efeitos de Itvisma tais como o aumento das enzimas hepáticas que poderá, ou a sua criança poderá, desenvolver após o tratamento com Itvisma.
- Informe o seu médico, ou o da sua criança, no caso de ocorrência de vómitos antes e após o tratamento com Itvisma, para ter a certeza que não falha, ou a sua criança não falha, uma dose de corticosteroide.
- Antes e após o tratamento com Itvisma é importante prevenir infeções ao evitar situações que possam aumentar o risco de o doente contrair infeções. Os cuidadores e contactos próximos do doente deverão seguir práticas de prevenção de infeções (por exemplo, higiene das mãos, etiqueta de tosse/espirro, limitar potenciais contactos). Informe imediatamente o médico no caso de sinais e sintomas sugestivos de infeção, tais como infeção respiratória (tosse, pieira, espirros, nariz a pingar, dor de garganta ou febre) antes da administração pois a administração poderá ter de ser atrasada até a infeção estar resolvida, ou após o tratamento com Itvisma pois pode levar a complicações médicas que podem necessitar de atenção médica urgente.
- Informe imediatamente o seu médico, ou o da sua criança, se sentir ou se a sua criança sentir dormência, formigueiro, picada ou dor nos braços, mãos, pernas e/ou pés após ser tratado com Itvisma. Estes podem ser sinais de neuropatia sensitiva periférica.
- Informação útil adicional (cuidados de suporte, associações locais).
- Contactos do médico/prescritor.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Itvisma  $1,2 \times 10^{14}$  genomas do vetor solução injetável  
onasemnogene abeparvovec

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada mL contém onasemnogene abeparvovec com uma concentração nominal de  $4 \times 10^{13}$  genomas do vetor.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém trometamina, cloreto de magnésio, cloreto de sódio, poloxamer 188, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis. Ver folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 frasco para injetáveis (3 mL)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intratecal

Apenas para uma única utilização

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Tem de ser utilizado no período de 14 dias após a receção

Data de receção:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar e transportar congelado a  $\leq -60$  °C.  
Conservar no frigorífico imediatamente após a receção.  
Conservar na embalagem de origem.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.  
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos têm de ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/26/2038/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Itvisma  $1,2 \times 10^{14}$  genomas do vetor solução injetável  
onasemnogene abeparvovec  
Via intratecal

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 mL

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomas do vetor solução injetável onasemnogene abeparvovec**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha, ou a sua criança tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Caso seja o cuidador de uma criança que irá receber Itvisma, note que, quando surgir “para si” no folheto informativo, refere-se à criança, exceto onde esteja indicado de outra forma.

**Leia com atenção todo este folheto antes lhe ser dado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Itvisma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de ser administrado Itvisma
3. Como é administrado Itvisma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como Itvisma é conservado
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Itvisma e para que é utilizado**

Itvisma é um tipo de medicamento chamado de terapia genética e contém a substância ativa onasemnogene abeparvovec. Um medicamento de terapia genética funciona introduzindo um gene no organismo para corrigir um defeito genético. O gene é introduzido nas células onde é necessário através de um vírus modificado que não causa doença nos seres humanos.

Itvisma é utilizado para tratar a atrofia muscular espinal (AME) 5q, uma doença rara, grave e hereditária. É usado em adultos, adolescentes e crianças com 2 anos de idade e mais velhas com mutações (alterações) herdadas que afetam um gene chamado *SMN1*.

A AME ocorre quando o gene que é necessário para produzir uma proteína essencial chamada proteína de sobrevivência do neurónio motor (SMN) está em falta ou apresenta uma versão anormal. A falta da proteína SMN faz com que os nervos que controlam os músculos (neurónios motores) morram. Isto resulta em fraqueza muscular e definhamento com uma eventual perda de movimentos.

A substância ativa em Itvisma, onasemnogene abeparvovec, funciona ao fornecer uma cópia totalmente funcional do gene SMN que, então, ajuda o corpo a produzir proteína SMN suficiente para a sobrevivência e manutenção dos neurónios motores.

#### **2. O que precisa de saber antes de ser administrado Itvisma**

##### **NÃO utilize Itvisma**

- se tem alergia ao onasemnogene abeparvovec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## **Advertências e precauções**

O seu médico irá realizar um teste para verificar se tem anticorpos antes do tratamento, para ajudar a decidir se este medicamento é adequado para si.

### Problemas de fígado

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de este medicamento ser lhe ser administrado, se tiver tido quaisquer problemas de fígado. Este medicamento pode levar a um aumento nas enzimas (proteínas) feitas pelo fígado, o que pode ser um sinal de um problema no fígado, ou lesão do fígado. Informe imediatamente o seu médico se notar quaisquer sintomas sugestivos de problemas de fígado, incluindo:

- vômitos;
- icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos), ou;
- estado de alerta reduzido (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).

Fará uma análise ao sangue para verificar o funcionamento do fígado antes de iniciar o tratamento com Itvisma. Irá receber um tipo de medicamento chamado corticosteroide (por exemplo, prednisolona) para ajudar a gerir qualquer aumento nas enzimas do fígado que possa desenvolver após receber Itvisma (ver secção 3 “Como é administrado Itvisma”).

Também fará análises ao sangue regulares durante pelo menos 3 meses depois do tratamento para vigiar alterações no funcionamento do seu fígado. Estas análises serão feitas com maior frequência durante as primeiras semanas após a administração de Itvisma e enquanto se encontra sob tratamento corticosteroide e, posteriormente, com menor frequência, se as análises ao seu fígado se encontrarem num nível aceitável.

### Análises ao sangue regulares

Este medicamento pode reduzir os níveis de plaquetas no sangue (trombocitopenia). Deve estar atento para possíveis sinais de uma baixa contagem de plaquetas no sangue depois de lhe ter sido administrado Itvisma, tais como ocorrência de nódos negros anormais ou hemorragia (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). A maioria dos casos de baixos níveis de plaquetas ocorreram na primeira semana após o doente receber Itvisma.

Antes de iniciar o tratamento com Itvisma, fará uma análise ao sangue para verificar a quantidade de células sanguíneas (incluindo glóbulos vermelhos e plaquetas), no seu organismo. Também fará análises ao sangue regulares durante um período de tempo depois do tratamento para monitorizar eventuais alterações nos níveis de plaquetas.

### Problemas nos nervos que afetam a sensação de dor, temperatura e toque (neuropatia sensitiva periférica)

Ocorreu neuropatia sensitiva periférica com Itvisma. Os sintomas podem ocorrer aproximadamente três semanas após a administração de Itvisma. Após este medicamento lhe ser administrado deverá estar atento a possíveis sinais incluindo dormência, formiguelo, picada ou dor nos braços, mãos, pernas e/ou pés. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver algum destes sinais.

### Coagulação anormal do sangue em pequenos vasos sanguíneos (microangiopatia trombótica)

Pode ocorrer microangiopatia trombótica. A microangiopatia trombótica é uma condição grave onde se formam pequenos coágulos de sangue ao longo dos mais pequenos vasos sanguíneos do corpo. Está associada com trombocitopenia, uma diminuição das plaquetas sanguíneas (componentes que ajudam o sangue a coagular) e destruição dos glóbulos vermelhos. Pode colocar a vida em risco se não for tratada imediatamente. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os rins. O seu médico pode querer avaliar os seus níveis de plaquetas sanguíneas e a tensão arterial. Antes de iniciar tratamento com Itvisma, será realizada uma análise sanguínea para verificar o seu nível de creatinina, que é um indicador de como os seus rins estão a funcionar. Após Itvisma lhe ser administrado deverá estar atento a possíveis sinais incluindo ocorrência de nódos negros com facilidade, convulsões ou diminuição da quantidade de urina. Procure cuidados médicos urgentes se desenvolver qualquer um destes sinais.

### Risco de tumores associado com a potencial inserção no DNA

Existe a possibilidade de que terapias genéticas como Itvisma consigam inserir material genético no DNA de células do corpo humano. Consequentemente, Itvisma pode contribuir para um risco de tumores devido à natureza do medicamento. Deve discutir isto com o seu médico. Em caso de um tumor, o seu médico poderá tirar amostras para avaliação adicional.

### Infeções

Uma infeção (por exemplo, constipação, gripe ou bronquiolite) antes ou depois do tratamento com Itvisma pode levar a complicações mais graves. Os cuidadores e outros com quem esteja em contacto próximo deverão seguir práticas de prevenção de infeções (por exemplo, higiene das mãos, etiqueta de tosse/espirro, limitar potenciais contactos). Deverá estar atento a sinais de uma infeção, tais como tosse, pieira, espirros, nariz a pingar, dor de garganta ou febre. Informe imediatamente o seu médico se notar quaisquer sintomas sugestivos de infeção **antes** ou **após** o tratamento com Itvisma. Caso tenha uma infeção antes do tratamento com Itvisma, o seu médico poderá atrasar o tratamento até a infeção estar resolvida.

### Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Após ter sido tratado com Itvisma não poderá doar sangue, órgãos, tecidos ou células. Isto é porque Itvisma é um medicamento de terapia genética.

### **Outros medicamentos e Itvisma**

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

### Vacinas

Como os corticosteroides podem afetar o sistema imunitário (defesas) do corpo, o seu médico pode decidir adiar a administração de algumas vacinas enquanto estiver a receber o tratamento com corticosteroide (ver secção 3, “Como é administrado Itvisma”). Fale com o seu médico ou enfermeiro, caso ainda tenha dúvidas.

### **Gravidez e amamentação**

Não há qualquer informação sobre a utilização de Itvisma em mulheres grávidas ou a amamentar. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, fale com o seu médico para aconselhamento antes de ser tratada com Itvisma.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza ou utilize máquinas se sentir tonturas (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). Fale com o seu médico primeiro.

### **Itvisma contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 3 mL, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como é administrado Itvisma**

A dose recomendada de Itvisma é  $1,2 \times 10^{14}$  genomas do vetor (vg). Itvisma será administrado apenas UMA VEZ.

Itvisma será administrado em ambiente hospitalar sob a supervisão de um médico com experiência na gestão de doentes com AME.

Itvisma é administrado por injeção na parte inferior das costas. Esta injeção, chamada punção lombar, é feita inserindo uma agulha no espaço em torno da medula espinal. Poderá também ser-lhe dado um medicamento para o fazer relaxar ou dormir durante o procedimento. Os cuidados após a administração de Itvisma serão prestados pelo seu médico.

Também será administrado prednisolona (ou outro corticosteroide) por via oral (pela boca), que começará 24 horas antes de ser administrado Itvisma. A dose de corticosteroide irá depender do seu peso. O seu médico calculará a dose total a administrar.

Receberá diariamente um tratamento com corticosteroide durante cerca de 2 meses depois da dose de Itvisma, ou até as suas enzimas do fígado baixarem até um nível aceitável. O médico irá reduzir lentamente a dose de corticosteroide até o tratamento poder ser totalmente suspenso. Informe o seu médico caso tenha vômitos antes ou após tomar a dose de corticosteroide; o seu médico pode depois certificar-se de que recebeu a dose completa.

Caso ainda tenha dúvidas fale com o seu médico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Procure cuidados médicos urgentes** se desenvolver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- ocorrência de nódoas negras ou hemorragia durante mais tempo do que o habitual se se tiver magoado – podem ser sinais de uma baixa contagem de plaquetas no sangue (trombocitopenia)
- problemas nos nervos que afetam a sensação de dor, temperatura, toque (neuropatia sensitiva periférica)
- sensações como dormência, formigueiro, picadas e agulhas (parestesia)
- sensibilidade reduzida de toque ou sensação (hipoestesia)

Fale com o seu médico ou enfermeiro se desenvolver quaisquer outros efeitos indesejáveis. Estes podem incluir:

**Muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- infecção do nariz e garganta (trato respiratório superior)
- febre
- vômitos
- dor de cabeça

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- aumentos na enzimas do fígado observados nas análises ao sangue
- tonturas

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como Itvisma é conservado**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde que irão preparar e administrar este medicamento.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O frasco para injetáveis será transportado congelado (a uma temperatura de -60 °C ou inferior).

Conservar na embalagem de origem.

Após receção, o frasco para injetáveis deve ser refrigerado imediatamente a 2 °C a 8 °C e conservado na embalagem de origem. A terapêutica com Itvisma deve ser iniciada no período de 14 dias após a receção do frasco para injetáveis.

Uma vez descongelado, o medicamento não deve ser novamente congelado e pode ser conservado no frigorífico a 2 °C a 8 °C na embalagem de origem durante 14 dias.

Assim que o volume da dose for retirado para a seringa, poderá ser conservado a 2 °C a 8 °C até 24 horas, incluindo um máximo permitido de 5 horas sem refrigeração dentro do período de 24 horas.

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos têm que ser eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos. Uma vez que este medicamento será administrado por um médico, o médico é responsável pela correta eliminação do medicamento. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Itvisma**

- A substância ativa é onasemnogene abeparvovec. Cada frasco para injetáveis contém  $1,2 \times 10^{14}$  genomas do vetor de onasemnogene abeparvovec em 3 mL de solução.
- Os outros componentes são trometamina, cloreto de magnésio, cloreto de sódio, poloxamer 188, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis (ver também secção 2 “Itvisma contém sódio”).

### **Qual o aspeto de Itvisma e conteúdo da embalagem**

Itvisma é uma solução injetável transparente a ligeiramente opaca, incolor a esbranquiçada.

Itvisma é fornecido numa embalagem de um frasco para injetáveis contendo um volume nominal de 3 mL. Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Áustria

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

**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

**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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Importante: Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de utilizar.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

**Manuseamento**

- Itvisma deve ser manuseado de forma assética em condições estéreis.
- Antes da injeção intratecal, Itvisma deve atingir a temperatura ambiente. Descongelar Itvisma no frigorífico (2 °C a 8 °C) durante aproximadamente 4 horas, ou à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) durante aproximadamente 1 hora.
- Itvisma é uma solução transparente a ligeiramente opaca, incolor a esbranquiçada. Não utilizar este medicamento se se observarem partículas, turvação, ou descoloração assim que o medicamento descongelar e antes da administração.
- Não agitar.
- Uma vez descongelado, o medicamento não deve ser novamente congelado.
- Após o descongelamento, Itvisma deve ser administrado o mais rápido possível. Assim que o volume da dose for retirado para a seringa, poderá ser conservado no frigorífico (2 °C a 8 °C) durante até 24 horas, incluindo um máximo permitido de 5 horas sem refrigeração dentro do período de 24 horas. Elimine a seringa contendo o vetor se não for utilizada dentro deste período de tempo.

### Preparação

- Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (OGM).
- Deve usar-se equipamento de proteção pessoal (que inclua luvas, óculos de proteção, bata de laboratório e mangas) durante o manuseamento ou administração de Itvisma.
- Ao preparar a injeção, tem de ser assegurado que a superfície dos componentes em contacto com a solução de Itvisma consiste nos materiais compatíveis listados na tabela abaixo. Os componentes dos dispositivos têm de ser indicados para a via intratecal ou neuroaxial.

### **Materiais para componentes compatíveis com Itvisma**

| <b>Componente</b>                                                                                                                   | <b>Material de construção</b>                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Agulha de aspiração 18 a 19 G, comprimento máximo 40 mm                                                                             | Aço inoxidável                                                             |
| Seringa <sup>a</sup> 5 a 10 mL                                                                                                      | Polipropileno                                                              |
| Tampa da seringa <sup>a</sup>                                                                                                       | Polipropileno, polietileno ou metacrilato-acrilonitrilo-butadieno-estireno |
| Agulha espinal 22 a 27 G, comprimento máximo 156 mm                                                                                 | Aço inoxidável                                                             |
| <sup>a</sup> Não deve ser fabricado com policloreto de vinilo (PVC), bisfenol-A (BPA), ftalato de bis(2-etilhexilo) (DEHP) ou látex |                                                                            |

### Modo de administração

Para via intratecal. O tratamento deve ser administrado por via intratecal utilizando uma punção lombar por profissionais de saúde com experiência na realização de punções lombares.

- Imediatamente antes da administração, retirar o conteúdo do frasco para injetáveis para uma seringa, retirar o ar da seringa, confirmar o volume de 3 mL da dose na seringa, tapar a seringa e entregar no local onde será administrada a injeção ao doente.
- Se indicado pelo estado clínico do doente, deve ser considerada sedação.
- Podem ser consideradas técnicas de imagem para guiar a injeção intratecal.
- O doente deve ser avaliado antes e após a injeção intratecal para detetar a presença de potenciais condições relacionadas com punção lombar, para evitar complicações graves do procedimento.
- Antes da administração, remover 3 mL de líquido cefalorraquidiano (LCR) utilizando uma agulha de punção lombar.
- Itvisma é administrado como uma injeção intratecal em bólus de dose única durante aproximadamente 1 a 2 minutos.
- Após a injeção intratecal, é recomendada colocação em posição de Trendelenburg (dependendo do estado clínico do doente).

### Exposição acidental

A exposição acidental a Itvisma tem de ser evitada.

Em caso de contacto com a pele, a zona afetada tem de ser limpa minuciosamente com sabão e água durante, pelo menos, 15 minutos. Em caso de contacto com os olhos, a zona afetada tem de ser minuciosamente lavada com água durante, pelo menos, 15 minutos.

Todos os derramamentos de Itvisma têm de ser limpos com gaze absorvente e a área do derramamento tem de ser desinfetada com uma solução de lixívia seguida de toalhetes embebidos em álcool. Todos os materiais usados na limpeza têm de ser acondicionados em dois sacos e eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.

### Eliminação

Todos os materiais que possam ter estado em contacto com Itvisma (por exemplo, frasco para injetáveis, todos os materiais usados para a injeção, incluindo campos estéreis e agulhas) têm de ser eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.