

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomuri vector soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Onasemnogen abeparvovec este un medicament pentru terapie genică ce exprimă proteina pentru supraviețuirea neuronului motor (SMN) umană. Este un vector bazat pe un virus adeno-asociat de serotip 9 (VAA9) recombinant, non-replicativ, care conține ADN complementar al genei umane SMN sub controlul promotorului hibrid format din amplificatorul (enhancer) citomegalovirusului și promotorul hibrid al β -actinei de găină.

Onasemnogen abeparvovec este produs în celule renale embrionice umane prin tehnologia ADN-ului recombinant.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare flacon cu doză unică conține $1,2 \times 10^{14}$ genomuri vector (vg) de onasemnogen abeparvovec în 3 ml de soluție. Onasemnogen abeparvovec injecție intratecală are o concentrație nominală de 4×10^{13} vg/ml și fiecare flacon conține un volum extractibil de minimum 3 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede până la ușor opacă, incoloră până la alb pal, cu un pH cuprins între 7,7 și 8,3 și osmolalitate cuprinsă între 390 și 430 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Itvisma este indicat pentru tratamentul pacienților cu amiotrofie spinală (atrofie musculară spinală, AMS) asociată cu cromozomul 5q cu o mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* la pacienții cu vârstă de 2 ani și peste această vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie instituit și administrat în centre clinice și supervizat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu AMS.

Înainte de administrarea Itvisma, sunt necesare teste inițiale de laborator, inclusiv și nu numai:

- testarea anticorpilor anti-VAA9 utilizând un test validat corespunzător (vezi pct. 4.4),
- funcția hepatică: alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) și bilirubina totală (vezi pct. 4.4),
- creatinina și
- hemoleucograma completă (inclusiv hemoglobină și număr de trombocite) (vezi pct. 4.4).

Se recomandă ca pacienții să fie stabili din punct de vedere clinic în ceea ce privește starea lor generală de sănătate anterior injectării (vezi pct. 4.4). Nu este stabilit profilul beneficiu-risc al Itvisma la pacienții cu insuficiență respiratorie, care necesită ventilație permanentă și care nu sunt capabili să înghită.

Pentru că tratamentul persistă la nivelul celulelor care nu se divid pacienții tratați anterior cu onasemnogen abeparvovec (pe orice cale de administrare) nu trebuie tratați cu Itvisma (vezi pct. 5.1).

Doze

Itvisma se administrează în doză unică de $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Schema de tratament cu imunomodulatoare

Pentru a atenua răspunsul imun, se recomandă imunomodularea cu corticosteroizi. În urma tratamentului, pot apărea creșteri ale valorilor aminotransferazelor hepatice sau scăderea numărului de trombocite (vezi pct. 4.4 și 4.8). Atunci când este posibil, schema de vaccinare a pacientului trebuie să fie ajustată, pentru a permite administrarea concomitentă a corticosteroizilor înainte și după injectarea Itvisma (vezi pct. 4.5).

Tabelul 1 evidențiază schema recomandată de tratament cu imunomodulatoare înainte și după injectare.

Tabelul 1 Schema recomandată de tratament cu imunomodulatoare, înainte și după injectare

Înainte de injectare	Cu 24 de ore înainte de administrarea injecției cu Itvisma	Prednisolon administrat oral 1 mg/kg/zi (sau echivalent)
După injectate	30 de zile (inclusiv ziua administrării Itvisma)	Prednisolon administrat oral 1 mg/kg/zi (sau echivalent)
	Urmărit de 28 de zile: <i>În cazul pacienților cu rezultate normale (examen clinic normal, valori normale ale bilirubinei totale și ale căror valori serice ale ALT și AST sunt ambele sub $2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN)) la sfârșitul perioadei de 30 de zile:</i> sau <i>În cazul pacienților cu valori anormale ale funcției hepatice la sfârșitul perioadei de 30 de zile: se continuă corticoterapia până când valorile serice ale AST și ALT sunt sub $2 \times$ LSN și toate celelalte determinări (de exemplu, bilirubina totală) revin în intervalul de valori normale, apoi se reduce treptat doza, pe durata a 28 de zile sau mai mult, dacă este necesar.</i>	Doza de corticosteroizi cu administrare sistemică trebuie redusă treptat. Reducerea treptată a dozei de prednisolon (sau echivalent în cazul utilizării unui alt corticosteroid), de exemplu prin scăderi de 0,20 mg/kg/zi pe săptămână, pe o perioadă de cel puțin 4 săptămâni în cazul administrării orale de prednisolon Corticosteroizi cu administrare sistemică (echivalent cu prednisolon administrat oral 1 mg/kg/zi) Doza de corticosteroizi cu administrare sistemică trebuie redusă treptat.

Dacă, în orice moment, pacienții nu răspund adecvat la echivalentul a 1 mg/kg/zi prednisolon cu administrare orală, în funcție de evoluția clinică a pacientului, pot fi avute în vedere consultarea promptă cu un gastroenterolog sau hepatolog și ajustarea la schema recomandată de tratament cu imunomodulatoare, inclusiv doză crescută, durată mai lungă a administrării sau prelungirea reducerii treptate a dozei de corticosteroizi (vezi pct. 4.4). Dacă tratamentul oral cu corticosteroizi nu este tolerat sau eficient, poate fi avută în vedere administrarea intravenoasă a corticosteroizilor, după cum este indicat clinic.

Dacă medicul utilizează alt corticosteroid în locul prednisolonului, trebuie să fie urmate aceleași precauții și aceeași abordare în ceea ce privește reducerea dozei de corticosteroid după 30 zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea Itvisma nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență renală. Nu trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Terapia cu Itvisma trebuie să fie luată în considerare cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4). Nu trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Itvisma la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 4.8 și 5.1, dar nu se pot face recomandări în ceea ce privește doza la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 2 ani. Nu sunt disponibile date la copii cu vârsta sub 6 luni.

Adulți

Nu sunt disponibile date din studii clinice la pacienții cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă.

Mod de administrare

Pentru administrare intratecală. Tratamentul trebuie administrat intratecal, efectuând o puncție lombară, de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare.

- Chiar înainte de administrarea dozei, se extrage conținutul din flacon în seringă, se scoate aerul din seringă, se confirmă volumul dozei de 3 ml în seringă, se scoate capacul seringii și se administrează la nivelul locului de injectare.
- Trebuie avută în vedere sedarea dacă statusul clinic al pacientului indică acest lucru.
- Poate fi avută în vedere utilizarea tehnicilor de imagistică medicală pentru a ghida injectia intratecală.
- Pacientul trebuie evaluat înaintea și după administrarea injectiei intratecale pentru a se identifica existența problemelor posibile asociate cu puncția lombară și a se evita complicațiile grave legate de procedură.
- Înainte de administrare, se extrag 3 ml de lichid cefalorahidian (LCR), utilizând un ac de puncție lombară.
- Itvisma se administrează sub formă de injecție intratecală în bolus în doză unică, timp de aproximativ 1 până la 2 minute.
- După injectarea intratecală, se recomandă plasarea în poziția Trendelenburg (în funcție de starea clinică a pacientului).

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, manipularea, expunerea accidentală și eliminarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Motive pentru amânarea tratamentului

Dat fiind riscul crescut de apariție a unui răspuns imun sistemic grav, se recomandă ca pacienții să fie stabili din punct de vedere clinic în ceea ce privește starea lor generală de sănătate (de exemplu, hidratare și status nutrițional, absența infecției, status respirator) anterior injectării. Tratamentul cu Itvisma trebuie să fie amânat la pacienții cu infecție, fie acută (de exemplu, respiratorie), fie cronică necontrolată, până când infecția se remite și pacientul este stabil din punct de vedere clinic. La momentul injectării, nu trebuie să existe semne clinice sau simptome de infecție.

Anticorpi anti-VAA9 preexistenți

În studiile clinice cu Itvisma, pacienților li s-a cerut să aibă titrurile de anticorpi serici anti-VAA9 la momentul inițial $\leq 1:50$. Siguranța și eficacitatea Itvisma la pacienții cu titruri crescute de anticorpi anti-VAA9 nu au fost evaluate la om.

Hepatotoxicitate

Hepatotoxicitatea, care se manifestă, în general, ca valori crescute ale ALT și/sau AST, a apărut la administrarea injecției intratecale cu onasemnogen abeparvovec (vezi pct. 4.8). Pentru a atenua potențialele creșteri ale valorilor aminotransferazei, trebuie administrat un corticosteroid sistemic tuturor pacienților înainte și după injectarea intratecală. Hepatotoxicitatea mediată imun poate necesita ajustarea schemei de tratament cu imunomodulatoare, inclusiv o durată mai lungă a tratamentului, doză crescută sau prelungirea reducerii treptate a dozei de corticosteroizi (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu deficiență hepatică preexistentă sau infecție virală hepatică acută pot prezenta un risc mai mare de afectare hepatică. Pacienții cu valori crescute ale funcției hepatice nu au fost studiați în cadrul studiilor clinice cu onasemnogen abeparvovec administrat prin injecție intratecală.

Înainte de injecția intratecală cu onasemnogen abeparvovec, funcția hepatică a tuturor pacienților trebuie să fie evaluată prin examen clinic și analize de laborator. Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puțin 3 luni după injecția intratecală cu onasemnogen abeparvovec, și la alte intervale, după cum este clinic indicat. Valorile AST, ALT și bilirubina totală trebuie să fie evaluate săptămânal în prima lună după injecția intratecală cu onasemnogen abeparvovec și pe durata întregii perioade de reducere treptată a dozei de corticosteroizi. Dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic, cu rezultate normale la sfârșitul perioadei de reducere treptată a dozei de corticosteroizi, trebuie continuată monitorizarea funcției hepatice la interval de două săptămâni timp de încă o lună. Reducerea treptată a dozei de corticosteroizi cu administrare sistemică nu trebuie avută în vedere decât atunci când valorile AST/ALT se situează sub $2 \times \text{LSN}$ (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu valori agravate ale analizelor funcției hepatice și/sau semne sau simptome de boală acută trebuie evaluați prompt din punct de vedere clinic și monitorizați atent. Dacă se suspectează afectare hepatică, se recomandă investigare suplimentară (de exemplu, albumina, timpul de protrombină, PTT și INR). Se recomandă consultarea promptă cu un gastroenterolog sau hepatolog, după cum este necesar.

Trombocitopenie

În general, au fost observate scăderi tranzitorii ale numărului de trombocite în prima săptămână după administrarea intratecală a onasemnogen abeparvovec. În majoritatea cazurilor, numărul de trombocite a fost de $> 75 \times 10^9/l$ și a revenit la valoarea inițială la două săptămâni după injectarea intratecală de onasemnogen abeparvovec.

Numărul de trombocite trebuie să fie determinat înainte de injectarea intratecală a onasemnogen abeparvovec și trebuie monitorizat cu regularitate ulterior, cel puțin săptămânal în prima lună și, după cum este indicat clinic, până când numărul de trombocite revine la valoarea inițială.

Microangiopatie trombotică

Poate apărea microangiopatie trombotică (MAT). MAT se caracterizează prin trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică și afectare renală acută. Activarea concomitentă a sistemului imunitar (de exemplu, infecții, vaccinări) poate constitui un factor agravant.

Se recomandă o atenție promptă la semnele și simptomele MAT, deoarece MAT poate duce la evoluții care pun viața în pericol sau pot fi fatale.

Trombocitopenia este o caracteristică-cheie a MAT, prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat periodic după injectarea intratecală a onasemnogen abeparvovec, pe lângă semnele și simptomele MAT, cum sunt hipertensiune arterială, echimoze care apar cu ușurință, convulsii sau scăderea cantității de urină. În cazul în care aceste semne și simptome apar în prezența trombocitopeniei, trebuie efectuată prompt o evaluare suplimentară a diagnosticului pentru anemie hemolitică și disfuncție renală. Dacă apar semne clinice, simptome și/sau rezultate de laborator compatibile cu MAT, trebuie solicitat imediat consultul unui hematolog și/sau nefrolog pentru abordarea terapeutică a MAT, după cum este indicat clinic. Pacienții și aparținătorii trebuie informați cu privire la semnele și simptomele MAT și trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală de urgență dacă apar astfel de simptome.

Neuropatie senzorială periferică

Neuropatia senzorială periferică a apărut în cazul injectării intratecale a onasemnogen abeparvovec. Administrarea injecției intratecale a onasemnogen abeparvovec poate determina simptome senzoriale (de exemplu, amorțeală, furnicăături, înțepături sau durere la nivelul brațelor, mâinilor, picioarelor și/sau la bazele picioarelor), în studiile clinice debutul fiind observat la aproximativ trei săptămâni după injectare. Simptomele care necesită tratament cu terapii suplimentare pot persista, dar se pot, de asemenea, ameliora în timp (vezi pct. 4.8). Simptomele senzoriale care sugerează neuropatia senzorială periferică pot apărea, de asemenea, ca parte a evoluției naturale a AMS.

Trebuie avută în vedere evaluarea neurologică completă și alte teste și/sau abordarea terapeutică a simptomelor pe baza tabloului clinic al pacientului. Pacienții și aparținătorii trebuie informați cu privire la semnele și simptomele neuropatiei senzoriale periferice și trebuie sfătuiți să informeze imediat medicul dacă apar astfel de simptome.

Risc de carcinogenitate ca urmare a integrării vectoriale

Există un risc teoretic de carcinogenitate cauzat de potențiala integrare a ADN-ului vectorial VAA al onasemnogen abeparvovec în genomul gazdei.

Injecția intratecală cu onasemnogen abeparvovec este compusă dintr-un vector VAA9 non-replicativ, al cărui ADN persistă, în mare parte, sub formă epizomală. Integrarea aleatorie a ADN-ului vectorului VAA recombinant în ADN-ul uman a fost raportată în cazul terapiilor genice VAA. Nu se cunoaște relevanța clinică a evenimentelor de integrare individuală, dar se recunoaște că evenimentele individuale de integrare ar putea contribui la un risc de carcinogenitate.

Până în prezent, nu au fost raportate cazuri de neoplazii maligne asociate cu tratamentul cu onasemnogen abeparvovec injecție intratecală. În cazul apariției unei tumori, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie contactat pentru îndrumări privind prelevarea eșantioanelor pentru testare de la pacient.

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

Pacienții tratați cu onasemnogen abeparvovec injecție intratecală nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 3 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Vaccinuri

Atunci când este posibil, schema de vaccinare trebuie să fie ajustată pentru a permite administrarea concomitentă de corticosteroizi înainte și după injectarea intratecală a onasemnogen abeparvovec. Se recomandă profilaxia infecției cu virusul sincițial respirator (VSR) de sezon. Vaccinurile cu virusuri vii, cum este cel pentru rujeolă, oreion și rubeolă (ROR) și cel pentru varicelă, nu trebuie să fie administrate pacienților tratați cu o doză de steroizi în scopul obținerii imunosupresiei (adică ≥ 2 săptămâni de administrare zilnică a dozei de 20 mg sau 2 mg/kg greutate corporală de prednisolon sau echivalent).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea onasemnogen abeparvovec la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă, la om, onasemnogen abeparvovec are potențialul de a trece la făt. Prin urmare, femeile care sunt gravide sau pot rămâne gravide trebuie tratate cu Itvisma doar după o evaluare aprofundată a raportului beneficiu-risc.

Alăptarea

Nu sunt disponibile informații privind prezența onasemnogen abeparvovec în laptele uman, efectele asupra sugarului alăptat sau efectele asupra producției de lapte. Trebuie luată decizia dacă se întrerupe alăptarea, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul onasemnogen abeparvovec asupra fertilității la om. În studiile privind fertilitatea la animale, onasemnogen abeparvovec nu a afectat fertilitatea la șoarecii masculi sau femele la doze de până la $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg administrate intravenos (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Injectarea intratecală a onasemnogen abeparvovec poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă amețeli (vezi pct. 4.8) trebuie să evite conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele de siguranță descrise la acest punct provin de la 127 pacienți din studiile COAV101B12301, COAV101B12302 și COAV101A12102 pe parcursul unei perioade de urmărire de 52 de săptămâni (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după administrarea Itvisma au fost infecții ale tractului respirator superior (41,7%), febră (36,2%), vărsături (28,3%), cefalee (13,4%) și creșterea valorilor enzimelor hepatice (9,4%). Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost vărsături (2,4%), creșterea valorilor enzimelor hepatice (1,6%), cefalee (1,6%) și febră (1,6%). Reacțiile adverse raportate au fost similare în cadrul studiilor.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse identificate în asociere cu Itvisma la pacienții tratați cu injecția intratecală în doza recomandată sunt prezentate în Tabelul 2. Reacțiile adverse sunt clasificate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Listă tabelară a reacțiilor adverse asociate Itvisma

Reacții adverse în funcție de MedDRA SOC/PT și frecvență	
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție a căilor respiratorii superioare ^{a)}
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	Trombocitopenie ^{b)}
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee ^{c)}
Frecvente	Amețeli ^{c)}
Frecvente	Neuropatie senzorială periferică ^{d)}
Frecvente	Hipoestezie
Frecvente	Parestezie
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Vărsături
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Creșterea valorilor enzimelor hepatice ^{e)}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Febră
^{a)} Infecție a căilor respiratorii superioare include infecție a căilor respiratorii superioare, infecție virală a căilor respiratorii superioare, rinită și durere orofaringiană.	
^{b)} Trombocitopenia include trombocitopenie și număr scăzut de trombocite.	
^{c)} Reacții adverse considerate legate de procedura de puncție lombară.	
^{d)} Neuropatia senzorială periferică include neuropatia senzorială periferică și neuropatia periferică.	
^{e)} Valorile crescute ale enzimelor hepatice includ valori crescute ale enzimelor hepatice, valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, hepatită, hipertransaminazemie și valori anormale ale funcției hepatice.	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neuropatie senzorială periferică

În studiile clinice, au fost observate cazuri de neuropatie senzorială periferică (1,6%) în decurs de aproximativ trei săptămâni după administrarea Itvisma. Pacienții prezentau hipoestezie și parestezie. Aceste cazuri au necesitat o abordare terapeutică prelungită a simptomelor și unele simptome nu s-au remis complet până la sfârșitul studiului (vezi pct. 4.4).

Anomalii de laborator ale funcție hepatice

În studiile clinice, toți pacienții au primit profilaxie cu corticosteroizi. Majoritatea pacienților au primit schema de tratament imunomodulator recomandată, cu o durată mediană de aproximativ 60 zile (vezi pct. 4.2). Creșteri ale AST sau ALT $> 3 \times$ LSN au fost observate la 4,7% dintre pacienții după administrarea Itvisma. Creșterile valorilor transaminazelor serice s-au remis în urma tratamentului cu prednisolon, iar pacienții s-au recuperat fără sechele clinice.

Imunogenitate

În studiile clinice COAV101B12301 și COAV101B12302, în urma unei injecții unice cu Itvisma, la toți pacienții au apărut creșteri față de momentul inițial ale titrurilor de anticorpi serici anti-VAA9. Titrurile mediane de anticorpi serici anti-VAA9 la 12 luni după injectarea Itvisma au fost de > 1:800 000 în ambele studii. În populația studiată, pe parcursul perioadei de urmărire de 12 luni după administrare, nu s-a observat nicio asociere clară între nivelul anticorpilor anti-AAV9 post-administrare și constatările de siguranță sau pierderea eficacității.

În perioada de 12 luni după injectarea Itvisma în studiile COAV101B12301 și COAV101B12302, au fost observați anticorpi anti-SMN pozitivi la 5/75 (6,7%) și respectiv 2/27 (7,4%) pacienți tratați cu Itvisma. Nu se poate face o asociere clară între un răspuns pozitiv al anticorpilor anti-SMN și siguranța sau eficacitatea Itvisma în perioada de urmărire de 12 luni după administrarea dozei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studiile clinice cu privire la supradozajul cu Itvisma. Doza de Itvisma este unică și fixă și se administrează o singură dată, prin urmare, supradozajul este improbabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tulburările sistemului musculoscheletic, codul ATC: M09AX09

Mecanism de acțiune

Onasemnogen abeparvovec este o terapie genică creată pentru a introduce o copie funcțională a genei pentru supraviețuirea neuronului motor (*SMN1*) în celule transduse, pentru a aborda cauza primară monogenică a atrofiei musculare spinale (AMS). Prin faptul că oferă o sursă alternativă pentru expresia proteinei SMN în neuronii motori, se preconizează că va promova supraviețuirea și funcționarea neuronilor motori transduși.

Onasemnogen abeparvovec este un vector VAA recombinant, non-replicativ, care utilizează capsida virusului VAA9 pentru a introduce în organism o transgenă *SMN* umană stabilă și pe deplin funcțională. Gena *SMN1* prezentă în onasemnogen abeparvovec este proiectată pentru a rămâne fixată ca ADN epizomal în nucleul celulelor transduse și se preconizează că va fi exprimată stabil în celulele post-mitotice. Transgena este introdusă în celulele-țintă sub forma unei molecule bicatenare autocomplementare. Expresia transgenei este determinată de un promotor constitutiv (format din amplificatorul (enhancer) citomegalovirusului și promotorul hibrid al β -actinei de găină), care determină expresia continuă și susținută a proteinei SMN. Dovezile mecanismului de acțiune sunt susținute, în principal, de studii non-clinice.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul COAV101B12301 (STEER) de fază 3 la pacienții cu AMS

Acesta este un studiu multicentric, randomizat, desfășurat în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 52 de săptămâni.

Eficacitatea a fost evaluată la 126 pacienți cu AMS, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani, care nu au fost tratați anterior și care aveau poziția șezândă achiziționată, dar care nu au putut merge niciodată în mod independent. Pacienții au fost randomizați în raport de 3:2 și li s-a administrat Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) prin injecție intratecală lombară (n=75) sau procedură simulată/placebo (n=51). Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă și de scorul la Scala Hammersmith de evaluare a funcției motorii, forma extinsă (HFMSE) anterior tratamentului, la screening. Au fost excluși pacienții cu titru de anticorpi serici anti-VAA9 crescut la momentul inițial (referință la > 1:50).

Obiectivul primar de evaluare a fost modificarea față de momentul inițial a scorului total HFMSE la sfârșitul perioadei de urmărire, definit ca medie a evaluărilor efectuate în săptămâna 48 și în săptămâna 52, la populația totală a studiului (grupa de vârstă cuprinsă între 2 și < 18 ani) la administrarea Itvisma comparativ cu placebo. Un obiectiv secundar de evaluare a fost procentul de pacienți care a prezentat o îmbunătățire de cel puțin 3 puncte față de valoarea inițială a scorului total al HFMSE la sfârșitul perioadei de urmărire. HFMSE evaluează funcția motorie la pacienții cu AMS și capacitatea ambulatorie limitată, fiind alcătuită din 33 de itemi gradați care analizează mișcările, de la menținerea poziției șezândă până la utilizarea scârilor. Fiecare element este evaluat de la 0 la 2, cu un scor total maxim de 66. Scorurile mai mari indică o funcție motorie superioară. Un alt obiectiv secundar de evaluare a fost modificarea față de valoarea inițială a scorului Modulului revizut de evaluare a membrelor superioare (RULM) la sfârșitul perioadei de urmărire. RULM este o evaluare specifică AMS, utilizată pentru evaluarea funcției motorii la nivelul membrelor superioare (proximale și distale). RULM conține 19 itemi gradați (18 notați de la 0 la 2 și 1 notat de la 0 la 1). Scorul maxim posibil este 37, scorurile mai mari indicând o funcție motorie superioară.

Vârsta mediană la screening a fost de 4,54 ani (interval: 2,0 până la 16,5 ani), iar vârsta mediană raportată de debut a semnelor și simptomelor clinice de AMS a fost de 11 luni (interval: 6 până la 33 luni). Reperul motor maxim realizat al pacienților a inclus menținerea poziției șezândă, ortostatismul cu sau fără sprijin, sau mersul cu sprijin. La momentul inițial, scorul mediu al HFMSE a fost de 17,97 și 18,17 în grupul tratat cu Itvisma, respectiv grupul de control tratat cu placebo. Scorul mediu inițial al RULM a fost de 16,52 în grupul tratat cu Itvisma și de 17,42 în grupul în care s-a administrat placebo. Caracteristicile demografice inițiale au fost echilibrate între brațele de tratament în care s-a administrat Itvisma și placebo.

Analiza obiectivului primar de evaluare a arătat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic și clinic a scorurilor HFMSE față de momentul inițial la sfârșitul perioadei de urmărire în grupul tratat cu Itvisma comparativ cu grupul tratat cu placebo (Tabelul 3 și Figura 1).

Tabelul 3 Obiectivul primar în studiul COAV101B12301

Obiectiv de evaluare	Pacienți tratați cu Itvisma (N=75)	Pacienți tratați cu placebo (N=51)
Scorul total mediu HFMSE la momentul inițial (DS)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Scorul total mediu HFMSE la sfârșitul perioadei de urmărire ¹ (DS)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Modificare față de momentul inițial a scorului total HFMSE ² la sfârșitul perioadei de urmărire la populația totală a studiului (2 până la < 18 ani) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Diferență față de estimarea placebo (Î 95%)	1,88 (0,51 – 3,25)	

DS = deviație standard

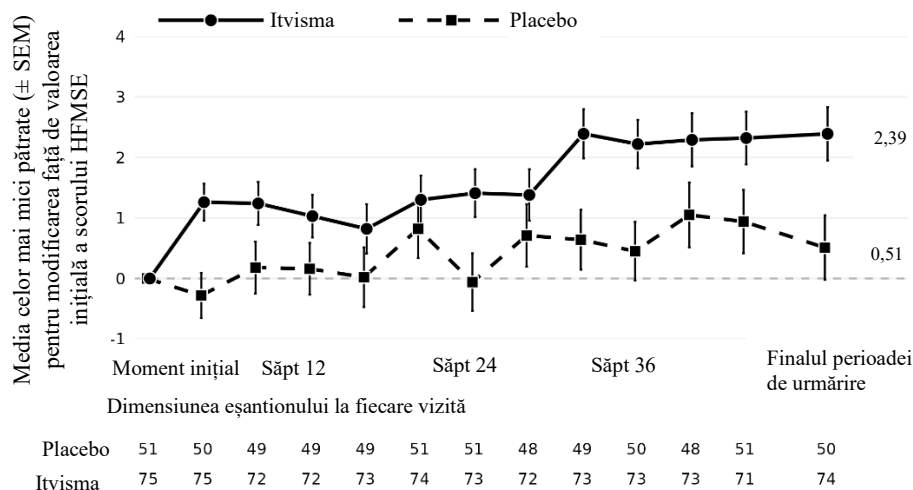
¹ Sfârșitul perioadei de urmărire a fost definit ca medie a evaluărilor efectuate în săptămâna 48 și în săptămâna 52.

² Evaluată utilizând populația din Setul complet de analiză (FAS), care a inclus toți participanții cărora li s-a administrat doza de Itvisma sau cărora li s-a efectuat procedura placebo

³ Media celor mai mici pătrate (eroare standard a mediei [SEM])

⁴ Analiza Mixed Model Repeated Measure (MMRM), cu efecte fixe, a inclus tratamentul, vizita programată, tratamentul în funcție de interacțiunea la vizită, straturi și scorul total HFMSE inițial ca și covarianță.

Figura 1 Modificare față de valoarea inițială a HFMSE la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 până la < 18 ani în studiul COAV101B12301



Notă: Datele reprezintă media celor mai mici pătrate $\pm$ SEM; momentele intermediare sunt exclusiv descriptive și nu sunt controlate pentru multiplicare.

Modificarea față de momentul inițial a scorului RULM la sfârșitul perioadei de urmărire a fost evaluată în grupul tratat cu Itvisma și în grupul tratat cu placebo. Creșterea mediei celor mai mici pătrate (LS) a scorului total RULM de la momentul inițial până la sfârșitul perioadei de urmărire a fost de 2,44 puncte în grupul tratat cu Itvisma și de 0,92 puncte în grupul tratat cu placebo. Diferența de tratament de 1,52 puncte în favoarea grupului tratat cu Itvisma nu a întrunit semnificația statistică (Î 95%: 0,34, 2,71) sub un nivel alfa de 0,0025 per strategie de testare multiplă planificată în prealabil.

Procentul de pacienți cu o îmbunătățire de cel puțin 3 puncte a scorului total HFMSE de la momentul inițial până la sfârșitul perioadei de urmărire a fost numeric mai mare în grupul tratat cu Itvisma (39,2%) decât în grupul tratat cu placebo (26,0%), deși diferența nu a îndeplinit semnificația statistică (risc relativ (RR): 2,03; ÎI 95%: 0,9, 4,57).

Șaizeci și șapte dintre cei 75 de pacienți din studiul COAV101B12301 cărora li s-a administrat Itvisma au fost urmăriți timp de încă 3 luni după sfârșitul perioadei de urmărire. Pe parcursul perioadei de urmărire combinate, cu durată de până la 15 luni de la administrarea Itvisma, scorurile medii HFMSE au continuat să crească, demonstrând îmbunătățirea și menținerea funcției motorii.

Studiul COAV101B12302 (STRENGTH), de fază 3, la pacienții cu AMS tratați anterior cu alte terapii care modifică evoluția AMS

Acesta este un studiu deschis, multicentric, de fază 3, cu braț unic de tratament, privind administrarea intratecală a Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) la 27 pacienți cu AMS, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani (vârsta mediană la screening: 7,0 ani; interval: 2,3 până la 17,6 ani), care au întrerupt definitiv tratamentul anterior al AMS (nusinersen n=21, risdiplam n=4, nusinersen și risdiplam [nu concomitent] n=2). Înainte de tratamentul cu Itvisma, pacienților li s-a administrat anterior nusinersen pe o durată medie de 4,3 ani (interval: 1,86 până la 6,18 ani) și risdiplam pe o durată medie de 3,0 ani (interval: 0,39 până la 6,28 ani). Toți pacienții puteau menține poziția șezândă, dar nu au putut niciodată să meargă independent. Funcția motorie inițială a pacienților a inclus menținerea poziției șezândă, ortostatismul cu sau fără sprijin, și/sau mersul cu sprijin. Au fost excluși pacienții cu titru de anticorpi serici anti-VAA9 crescut la momentul inițial (referință la > 1:50).

În săptămâna 52, pacienții au prezentat o stabilizare globală a funcției motorii, măsurată prin HFMSE (n=21), cu o modificare medie (DS) față de valoarea inițială de 0,17 (2,88) și RULM (n=21), cu o modificare medie (DS) față de valoarea inițială de 0,29 (2,85). După ajustarea pentru categoria de vârstă inițială, modificarea medie ajustată (media LS) de la valoarea inițială la săptămâna 52 a scorului total HFMSE și RULM a fost de 1,05, respectiv, 0,59. Majoritatea pacienților a demonstrat menținerea reperelor motorii inițiale sau a reperelor motorii superioare în săptămâna 52.

Studiul COAV101A12102 (STRONG), de fază 1/2, la pacienții cu AMS

Acesta este un studiu deschis, de fază 1/2, în care Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) a fost administrat sub formă de injecție intratecală unică la 25 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 5 ani la momentul administrării dozei. Toți pacienții au fost netratați anterior și capabili să mențină poziția șezândă, dar nu au putut niciodată să stea în ortostatism sau să meargă independent la momentul inițial. Au fost excluși pacienții cu titru de anticorpi serici anti-VAA9 crescut la momentul inițial (referință la > 1:50). Pacienții au fost stratificați în două grupuri în funcție de vârsta la administrare (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 2 ani (N=13); cu vârsta cuprinsă între 2 și < 5 ani (N=12)). Vârsta mediană la administrare a fost de 17,7 luni (interval: 7 până la 23 luni) în grupul de vârstă de 6 luni până la < 2 ani și de 33,7 luni (interval: 26 până la 55 luni) în grupul de vârstă de 2 până la < 5 ani. Vârsta mediană de debut a semnelor și simptomelor clinice ale AMS a fost de 8,0 luni și 8,5 luni în grupul cu vârsta de 6 luni până la < 2 ani, respectiv în grupul cu vârsta de 2 până la < 5 ani.

Obiectivul primar de evaluare a eficacității la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și < 5 ani a fost modificarea scorului HFMSE față de momentul inițial la 12 luni după injectarea Itvisma. Scorul mediu HFMSE (DS) a fost 14,8 (9,98) la momentul inițial și 21,3 (11,94) la 12 luni. Analiza primară la această grupă de vârstă a arătat modificarea medie LS (ÎI 95%) a HFMSE de la momentul inițial până în luna 12 de 6,0 (3,7; 8,3) puncte.

Obiectivul primar de evaluare a eficacității pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 2 ani a fost capacitatea de a menține ortostatismul, în mod independent, timp de cel puțin 3 secunde (Scalele Bayley privind dezvoltarea sugarului și copilului mic (Bayley-III) – Itemul de subtestare a motricității grosiere (GM) #40 (Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III) – Gross Motor (GM) Subtest Item #40)), la orice vizită post-momentul inițial până la 12 luni, de la administrarea Itvisma. Obiectivul primar de evaluare nu a fost îndeplinit; 1 din cei 13 pacienți a atins acest reper în luna 12.

Analizele exploratorii la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 2 ani arată îmbunătățiri față de momentul inițial ale abilităților motorii brute și fine, măsurate prin Sub-testele Bayley-III privind motricitatea grosieră și fină (Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests). Toți cei 13 pacienți au prezentat o îmbunătățire față de momentul inițial până în luna 12 a scorurilor totale ale subtestelor privind motricitatea grosieră și/sau fină, cu o modificare medie (DS) față de valoarea inițială de 6,7 (6,46), respectiv 12,7 (3,71). În plus, la un subgrup de pacienți care au atins vârsta de 2 ani în timpul studiului și au avut date HFMSE pentru cel puțin șapte luni după momentul inițial (n=6), toți pacienții au prezentat creșteri ale scorului HFMSE variind de la 1 la 14 puncte (modificare medie $\pm$ SD: $6,7 \pm 4,72$) față de evaluarea inițială a HFMSE până la sfârșitul lunii 7. Eficacitatea nu a fost stabilită la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și <2 ani.

Doisprezece dintre cei 25 de pacienți din studiul COAV101A12102 au fost incluși într-un studiu pe termen lung cu o durată de până la 7,2 ani. La data de 30 iunie 2025, funcția motorie a majorității pacienților se menținuse sau se îmbunătățise în continuare. Nouă dintre cei 12 pacienți au primit tratament concomitent cu nusinersen sau risdiplam, la un moment dat pe parcursul studiului pe termen lung. Motivul administrării concomitente de nusinersen sau risdiplam nu este cunoscut și nu se poate trage o concluzie cu privire la efectul tratamentului la acești pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Au fost efectuate studii de eliminare a vectorului cu onasemnogen abeparvovec, care evaluează cantitatea de vector ADN eliminată din organism prin salivă, urină, materii fecale și secreții nazale după administrare intratecală.

Vectorul ADN a fost detectabil în probele de eliminare după injectare intratecală a onasemnogen abeparvovec. Eliminarea (excreția) onasemnogen abeparvovec s-a realizat în principal prin materiile fecale. Cea mai mare parte a vectorului ADN (> 90%) se excretă în decurs de 2 săptămâni după administrarea dozei. Nivelul maxim de eliminare în materiile fecale a fost estimat a fi între 0,005% și 0,03% din doza totală. Concentrația maximă de eliminare în materiile fecale a fost de ~70 de ori mai mică în urma administrării intratecale a dozei de $1,2 \times 10^{14}$ vg în studiul COAV101B12301 comparativ cu administrarea intravenoasă a dozei de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (studiile AVXS-101-CL-302 și AVXS-101-CL-303).

La subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 2 ani, volumul LCR crește de aproximativ 1,0 până la 1,6 ori. Pe baza acestui aspect, expunerea la onasemnogen abeparvovec în LCR la pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 2 ani poate fi de până la 1,6 ori mai mare comparativ cu pacienții cu vârsta $\geq$ 2 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Biodistribuție

După administrarea intratecală la primate non-umane, vectorul a fost larg distribuit cu exprimare ulterioară a mARN transgenic. Cea mai mare concentrație de ADN vectorial a fost detectată în ficat, urmată de ganglionii rădăcinii dorsale (DRG) și măduva spinării, cu cea mai mică concentrație în gonade. Cea mai mare concentrație de ARNm transgen a avut tendința să apară la nivelul inimii, ficatului și mușchilor.

La șoarecii dozați cu onasemnogen abeparvovec prin administrare intravenoasă sau intracerebroventriculară la PND1 (ziua 1 post-natală), vectorul viral nu a fost detectat în celulele germinale ale masculilor și femelelor în săptămânile 3, 8 sau 24 după administrare. La primatele tinere non-umane tratate cu un vector viral scVAA9, care este utilizat în onasemnogen abeparvovec, dar care transportă aici proteina fluorescentă verde (GFP) sau mCherry ca transgenă, s-a demonstrat că transduc ovocitele femelelor mature sexual, cu vârsta de 13-17 luni, dar nu tubulele seminifere sau celulele germinale la masculii maturi din punct de vedere sexual, după administrare intratecală, intracisterna magna și intravenoasă.

La primatele non-umane, titrurile serice preexistente ridicate de anticorpi anti-VAA9 (corespunzătoare valorilor titrului uman de până la aproximativ 1:25 000) nu s-au dovedit a afecta distribuția ADN a vectorului scVAA9 (utilizat în onasemnogen abeparvovec) în măduva spinării după administrarea intratecală.

Toxicitate generală

Într-un studiu de toxicitate cu durata de 12 luni, efectuat la primate non-umane tinere, administrarea intratecală a unei doze unice de onasemnogen abeparvovec în doze de $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ sau $6,0 \times 10^{13}$ vg/animal, a dus, în cazul post-dozării la 6 săptămâni, la inflamație acută, minimă până la moderată, a celulelor mononucleare și la degenerare neuronală în ganglionii rădăcinii dorsale (DRG) și ganglionii trigeminali (TG), precum și la degenerare axonală și/sau glioză la nivelul măduvei spinării. La 12 luni, aceste constatări non-progresive au dus la o rezoluție parțială până la completă. Aceste constatări la primatele non-umane nu au fost corelate cu observații clinice, prin urmare, relevanța clinică la om nu este cunoscută. Constatările hepatice la primatele juvenile non-umane, incluzând valori crescute ale transaminazelor și necroza hepatocitară cu o singură celulă, au demonstrat reversibilitate completă la 12 luni. NOAEL (nivelul fără efecte adverse observate) nu a putut fi identificat din cauza inflamației și a degenerării la nivelul SNC/DRG/TG, deja la cea mai mică doză.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii cu onasemnogen abeparvovec privind genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

În studiile privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce (FDEP) efectuate la șoarece, nu s-au observat efecte adverse asupra fertilității masculine sau feminine la administrarea de onasemnogen abeparvovec în doze de $1,1 \times 10^{13}$ sau $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg administrate intravenos.

Într-un studiu privind dezvoltarea embriofetală (DEF) la șoarece, animalelor gestante li s-a administrat o doză intravenoasă de $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg sau $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg de onasemnogen abeparvovec în GD6 (ziua gestațională 6). Nu au existat dovezi de toxicitate maternă, toxicitate embriofetală, teratogenitate sau viabilitate redusă. Nu a fost detectat ADN-ul onasemnogen abeparvovec în niciun țesut fetal la GD18, în ciuda prezenței ADN-ului vectorial în placentă, ovare și uter.

NOAEL pentru studiile privind FDEP și DEF este de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, corespunzând la cel puțin 7 ori doza clinică intratecală recomandată în funcție de greutatea corporală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trometamină
Clorură de magneziu
Clorură de sodiu
Poloxamer 188
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Trebuie evitat contactul medicamentului cu dispozitive medicale fabricate din policlorură de vinil (PVC), bisfenol A (BPA), di-(2-etilhexil) ftalat (DEHP) sau latex.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După decongelare

Odată decongelat, acest medicament nu trebuie să fie recongelat.

Poate fi păstrat în frigider la 2 °C – 8 °C în ambalajul original timp de 14 zile. Data recepționării trebuie să fie înscrisă pe ambalajul original înainte ca medicamentul să fie pus la păstrare în frigider.

Odată ce volumul dozei este extras în seringă, acesta poate fi păstrat la frigider (2 °C – 8 °C) timp de până la 24 de ore, inclusiv o perioadă maximă de timp de 5 ore în afara frigiderului în perioada de 24 de ore. A se elimina seringă care conține vectori dacă nu este utilizată în această perioadă de timp.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta congelat (≤ -60 °C).

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C) imediat după recepționare.

A se păstra în ambalajul original.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Itvisma este furnizat într-un flacon transparent, unidoză (polimer olefinic ciclic de 5 ml), cu dop (cauciuc clorobutitic de 20 mm) și sigiliu (aluminu, detașabil), cu capac colorat (plastic). Fiecare flacon are un volum de umplere de 3 ml.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Decongelare

- A se decongela Itvisma în frigider (2 °C – 8 °C), timp de aproximativ 4 ore, sau la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), timp de aproximativ 1 oră.
- Înainte de injectarea intratecală, Itvisma trebuie adus la temperatura camerei.
- Itvisma este o soluție limpede până la ușor opacă, incoloră până la alb pal. A nu se utiliza acest medicament dacă se observă particule, aspect tulbure sau modificări ale culorii după decongelare și înainte de administrare.
- A nu se agita.
- Odată decongelat, medicamentul nu trebuie să fie recongelat.
- După decongelare, Itvisma trebuie să fie administrat cât mai curând posibil. După extragerea în seringă a volumului necesar pentru doză, acesta poate fi păstrat la frigider (2 °C – 8 °C), timp de până la 24 de ore, inclusiv o perioadă maximă de timp de 5 ore în afara frigiderului, în perioada de 24 de ore. A se elimina seringă cu vectorul dacă medicamentul nu este utilizat în această perioadă de timp.

Măsuri de precauție care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

- Itvisma trebuie să fie manipulat aseptice, în condiții sterile.
- Acest medicament conține organisme modificate genetic (OMG).
- Echipamentul de protecție personală (care va include mănuși, ochelari de protecție, halat de laborator și măști) trebuie să fie purtat în timpul manipulării sau al administrării Itvisma.
- Flaconul trebuie decongelat înainte de utilizare. Nu utilizați Itvisma decât dacă este decongelat.
- Chiar înainte de administrarea dozei, se extrage conținutul din flacon în seringă, se scoate aerul din seringă, se confirmă volumul dozei de 3 ml în seringă, se scoate capacul seringii și se administrează la nivelul locului de injectare.
- La pregătirea injecției, trebuie să se asigure faptul că suprafața componentelor în contact cu soluția Itvisma este confecționată din materialele compatibile, enumerate în Tabelul 4. Componentele dispozitivului trebuie să fie indicate pentru utilizare intratecală sau neuraxială.

Tabelul 4 Materialele componentelor compatibile cu Itvisma

Component	Material de construcție
Ac cu calibrul 18 – 19 G pentru extragere, lungime maximă 40 mm	Oțel inoxidabil
Seringă 5 – 10 ml ^a	Polipropilenă
Capac seringă ^a	Polipropilenă, polietilenă sau metacrilat-acrilonitril-butadien-stiren
Ac spinal cu calibrul 22 – 27 G, lungime maximă 156 mm	Oțel inoxidabil

^a A nu fi fabricat cu policlorură de vinil (PVC), bisfenol-A (BPA), bis(2-etilhexil) ftalat (DEHP) sau latex

Măsuri de precauție care trebuie luate pentru eliminarea și expunerea accidentală la medicament

- Orice cantitate de Itvisma vărsată trebuie să fie ștersă cu un tampon de tifon absorbant, iar suprafața pe care s-a vărsat trebuie să fie dezinfectată cu soluție de clor, după care se șterge cu șervețele cu alcool. Toate materialele folosite pentru curățare trebuie să fie puse în pungi duble și eliminate conform regulilor locale privind manipularea deșeurilor biologice.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu normele locale privind manipularea deșeurilor biologice.
- Toate materialele care este posibil să fi intrat în contact cu Itvisma (de exemplu, flaconul, toate materialele folosite pentru injectare, inclusiv câmpurile sterile și acele) trebuie să fie eliminate în conformitate cu normele locale privind manipularea deșeurilor biologice.
- Expunerea accidentală la Itvisma trebuie să fie evitată. În caz de expunere accidentală a pielii, zona afectată trebuie să fie curățată bine cu apă și săpun timp de cel puțin 15 minute. În caz de expunere accidentală a ochilor, zona afectată trebuie să fie spălată bine cu apă timp de cel puțin 15 minute.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2038/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austria

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de utilizarea Itvisma în fiecare Stat Membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să aprobe conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mediile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului, la Autoritatea națională competentă (ANC).

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru (SM) în care Itvisma este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății pentru care se planifică prescrierea, dispensarea și administrarea tratamentului cu Itvisma primesc următorul Pachet informațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- RCP
- Ghid de informare pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Ghidul de informare pentru profesioniștii din domeniul sănătății va conține următoarele mesaje-cheie:

- Înainte de începerea tratamentului:
 - Se evaluează programul de vaccinare al pacientului;
 - Se informează persoana/persoanele care acordă asistență pacienților cu privire la riscurile principale asociate administrării Itvisma și semnele și simptomele acestora, inclusiv hepatotoxicitate, trombocitopenie, neuropatie senzorială periferică și MAT; cu privire la necesitatea de recoltare regulată de sânge; cu privire la importanța corticosteroizilor;
 - Se informează persoana/persoanele care acordă asistență pacienților cu privire la necesitatea unei vigilențe crescute în prevenirea, monitorizarea și abordarea terapeutică a infecției înainte și după administrarea Itvisma;
 - Pacienții trebuie testați pentru a se detecta prezența anticorpilor VAA9.
- La momentul administrării:
 - Se verifică dacă starea generală de sănătate a pacientului este adecvată pentru administrarea Itvisma (de exemplu, remiterea infecțiilor) sau dacă este necesară o amânare a administrării;
 - Se verifică dacă tratamentul cu corticosteroizi a fost început înainte de administrarea Itvisma.

- După administrare:
 - Tratamentul cu corticosteroizi trebuie să continue cel puțin 2 luni și nu trebuie redus treptat până când AST/ALT au valori sub $2 \times \text{LNS}$ și toate celelalte analize, de exemplu, bilirubina totală, revin la valori normale;
 - Trebuie efectuată monitorizare atentă și regulată (clinică și de laborator) a evoluției individuale a pacientului timp de minimum 3 luni;
 - Evaluarea promptă a pacienților cu valori ale analizelor funcției hepatice agravate și/sau semne sau simptome ale bolii acute;
 - Dacă pacienții nu răspund adecvat la tratamentul cu corticosteroizi sau dacă se suspectează afectare hepatică, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să consulte un gastroenterolog sau hepatolog;
 - Dacă se suspectează MAT, trebuie consultat un medic hematolog și/sau nefrolog.
- Pacienții și aparținătorii trebuie informați cu privire la semnele și simptomele neuropatiei senzoriale periferice și sfătuiți să își anunțe prompt medicul în cazul apariției unor astfel de simptome. Dacă se suspectează neuropatie senzorială periferică, trebuie luate în considerare o evaluare neurologică completă și alte investigații și/sau măsuri de management simptomatic, în funcție de prezentarea clinică a pacientului.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru (SM) în care Itvisma este pus pe piață, toate persoanele care acordă asistență pacienților pentru care se planifică administrarea tratamentului cu Itvisma sau cărora li s-a administrat Itvisma primesc următorul Pachet informațional pentru pacient:

- Prospect
- Ghid de informare pentru pacienți/aparținători

Pachetul informațional pentru pacient/aparținător va conține următoarele mesaje-cheie:

- Ce este AMS.
- Ce este Itvisma și cum funcționează.
- Înțelegerea riscurilor asociate administrării Itvisma.
- Tratamentul cu Itvisma: informații importante înainte, în ziua administrării și după tratament, inclusiv situații în care trebuie să solicite asistență medicală.
- Se recomandă ca pacienții să prezinte o stare generală de sănătate adecvată (de exemplu, hidratare și status nutrițional, absența infecției) înainte de tratamentul cu Itvisma; în caz contrar, este posibil ca tratamentul să trebuiască amânat.
- Itvisma poate crește riscul de coagulare anormală a sângelui la nivelul vaselor sanguine mici (microangiopatie trombotică). Microangiopatia trombotică este gravă și poate duce la deces. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră dacă observați semne și simptome, cum ar fi învinețire, convulsii sau scăderea cantității de urină. Dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se vor efectua regulat analize de sânge pentru a verifica orice scădere a numărului de trombocite, celulele responsabile cu coagularea, cel puțin săptămânal în prima lună după tratament. În funcție de valori și alte semne și simptome, pot fi necesare investigații suplimentare.
- Itvisma poate scădea numărul de trombocite (trombocitopenie). În general, cazurile au apărut în prima săptămână de la administrarea Itvisma pacientului. Semnele posibile ale unui număr scăzut de trombocite care trebuie urmărite după administrarea Itvisma dumneavoastră sau copilului dumneavoastră includ învinețiri sau sângerări anormale. Discutați cu medicul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră dacă observați semne cum ar fi învinețirea sau sângerarea care durează mai mult decât de obicei atunci când dumneavoastră sau copilul dumneavoastră v-ați lovit.

- Itvisma poate duce la o creștere a valorii enzimelor (proteine care se găsesc în organism) produse de ficat. În unele cazuri, Itvisma poate afecta funcția hepatică și poate determina afectarea ficatului. Semnele posibile care trebuie urmărite după administrarea medicamentului dumneavoastră sau copilului dumneavoastră includ vărsături, icter (îngălbenirea pielii sau albului ochilor) sau vigilență redusă. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră dacă observați apariția oricăror simptome care sugerează afectarea hepatică. Dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se va efectua o analiză a sângelui pentru a verifica cât de bine funcționează ficatul înainte de începerea tratamentului cu Itvisma. De asemenea, dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se vor efectua regulat analize de sânge timp de minimum 3 luni de la tratament pentru monitorizarea creșterilor valorilor enzimelor hepatice. În funcție de valori și alte semne și simptome, pot fi necesare investigații suplimentare.
- Dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se va administra un medicament corticosteroid, cum ar fi prednisolon, înainte de tratamentul cu Itvisma și timp de aproximativ 2 luni sau mai mult de la tratamentul cu Itvisma. Medicamentul corticosteroid va ajuta la abordarea terapeutică a efectelor Itvisma, cum ar fi creșterea valorilor enzimelor hepatice, pe care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră le-ar putea dezvolta după tratamentul cu Itvisma
- Spuneți medicului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră în cazul în care apar vărsături înainte sau după tratamentul cu Itvisma pentru a vă asigura că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu omiteți dozele de corticosteroid.
- Înainte și după tratamentul cu Itvisma, este importantă prevenirea infecțiilor pentru a se evita apariția situațiilor care pot crește riscul apariției infecțiilor la pacient. Persoanele care acordă asistență pacienților și contactele apropiate pacientului trebuie să urmeze practicile de prevenire a infecțiilor (de exemplu, igiena mâinilor, eticheta în caz de strănut/tuse, limitarea posibilelor contacte). Spuneți imediat medicului dumneavoastră în cazul în care apar semne și simptome care sugerează prezența unei infecții, cum ar fi infecție respiratorie (tuse, respirație șuierătoare, strănut, secreții nazale, durere în gât sau febră), înainte de administrare, deoarece este posibil să fie necesară amânarea administrării până la remiterea infecției, sau după tratamentul cu Itvisma deoarece aceasta poate duce la complicații medicale care pot necesita asistență medicală de urgență.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați amorțeală, furnicături, senzație de înțepături sau durere la nivelul brațelor, mâinilor, picioarelor și/sau labelor picioarelor după administrarea Itvisma. Acestea pot fi semne de neuropatie senzorială periferică.
- Alte informații utile (asistență, asociații locale).
- Informații de contact ale medicului/medicului prescriptor.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomuri vector soluție injectabilă
onasemnogen abeparvovec

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține onasemnogen abeparvovec cu o concentrație nominală de 4×10^{13} genomuri vector.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, trometamină, clorură de magneziu, clorură de sodiu, poloxamer 188, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile. A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon (3 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intratecală
Exclusiv pentru o singură utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 14 zile de la recepționare
Data recepționării:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat la $\leq -60^{\circ}\text{C}$.

A se păstra la frigider ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) imediat după recepționare.

A se păstra în cutia originală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

Medicamentul neutilizat sau deșeurile trebuie să fie eliminate în conformitate cu normele locale privind manipularea deșeurilor biologice.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2038/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomuri vector soluție injectabilă
onasemnogen abeparvovec
Administare intratecală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomuri vector soluție injectabilă onasemnogen abeparvovec

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Dacă sunteți aparținătorul unui copil care va primi Itvisma, aveți în vedere că, atunci când în prospect apare cuvântul „dumneavoastră”, acesta se referă la copil, cu excepția cazurilor în care se specifică altceva.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Itvisma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Itvisma
3. Cum se administrează Itvisma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Itvisma
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Itvisma și pentru ce se utilizează

Itvisma este un tip de medicament numit terapie genică și conține substanța activă onasemnogen abeparvovec. Un medicament pentru terapie genică acționează prin introducerea unei gene în organism pentru a corecta un defect genetic. Gena este administrată în celulele în care este necesară, folosindu-se un virus modificat, care nu produce boli la om.

Itvisma este utilizat pentru a trata atrofia musculară spinală (AMS) asociată cu cromozomul 5q, o boală rară, gravă, moștenită. Acesta se utilizează la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, care prezintă mutații (modificări) genetice moștenite ce afectează o genă numită *SMN1*.

AMS apare atunci când lipsește o genă, sau este prezentă o versiune anormală a unei gene necesare pentru a produce o proteină esențială, numită proteina pentru supraviețuirea neuronului motor (SMN). Lipsa proteinei SMN duce la moartea nervilor care controlează mușchii (neuronii motori). Acest lucru cauzează slăbiciune musculară și atrofie, ducând în cele din urmă la incapacitatea de mișcare.

Substanța activă din Itvisma, onasemnogen abeparvovec, acționează prin furnizarea unei copii pe deplin funcționale a genei SMN, care apoi ajută organismul să producă o cantitate suficientă de proteină SMN pentru a asigura supraviețuirea și funcționarea neuronilor motori.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Itvisma

NU utilizați Itvisma

- dacă sunteți alergic la onasemnogen abeparvovec sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră va efectua un test pentru a verifica prezența anticorpilor înainte de tratament, pentru a ajuta la luarea deciziei dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră.

Probleme hepatice

Înainte să vi se administreze acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care aveți probleme cu ficatul. Acest medicament poate determina o creștere a enzimelor (proteinelor) produse de ficat, ceea ce poate fi un semn de afectare a ficatului sau de leziune la nivelul ficatului. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați simptome care pot indica afectarea ficatului, inclusiv:

- vărsături;
- icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), sau;
- stare redusă de alertă (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Vi se va efectua o analiză de sânge pentru a se verifica cât de bine vă funcționează ficatul înainte de a începe tratamentul cu Itvisma. Vi se va administra un medicament de tip corticosteroid (de exemplu, prednisolon) pentru a ajuta la gestionarea oricărei creșteri a valorilor enzimelor hepatice care ar putea apărea după administrarea Itvisma (vezi pct. 3 „Cum se administrează Itvisma”).

De asemenea, vi se vor efectua cu regularitate analize de sânge, timp de cel puțin 3 luni după tratament, pentru a monitoriza eventualele modificări ale funcției hepatice. Aceste analize vor fi efectuate mai frecvent în primele câteva săptămâni după administrarea Itvisma și pe durata tratamentului cu corticosteroizi, iar ulterior se vor efectua mai rar, dacă rezultatele analizelor hepatice sunt în limite acceptabile.

Analize de sânge periodice

Acest medicament poate scădea numărul de trombocite din sânge (trombocitopenie). Trebuie să fiți atent la posibile semne ale unui număr scăzut de trombocite după ce vi se administrează Itvisma, cum sunt apariția de vânătăi neobișnuite sau sângerare anormală (vezi pct. 4, „Reacții adverse posibile”). Cele mai multe cazuri de scădere a numărului de trombocite au apărut în decursul primei săptămâni după ce pacientului i s-a administrat Itvisma.

Înainte de a începe tratamentul cu Itvisma, vi se va efectua o analiză de sânge pentru a vi se verifica numărul de celule din sânge (inclusiv globule roșii din sânge și trombocite) din corp. De asemenea, vi se vor efectua cu regularitate analize de sânge, pe o perioadă de timp după tratament, pentru a monitoriza modificările valorilor trombocitelor.

Probleme la nivelul nervilor care afectează senzația de durere, cald/rece și atingere (neuropatie senzorială periferică)

Neuropatia senzorială periferică a apărut în asociere cu Itvisma. Simptomele pot apărea la aproximativ trei săptămâni după administrarea Itvisma. Semnele posibile pe care trebuie să le urmăriți după ce vi s-a administrat acest medicament includ amorțeală, furnicături, înțepături sau durere la nivelul brațelor, mâinilor, picioarelor și/sau labei piciorului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste semne.

Coagularea anormală a sângelui în vasele mici de sânge (microangiopatie trombotică)

Poate apărea microangiopatie trombotică. Microangiopatia trombotică este o afecțiune gravă în cadrul căreia se formează cheaguri de sânge minuscule în interiorul celor mai mici vase de sânge din întregul organism. Aceasta se asociază cu trombocitopenie, o scădere a numărului de trombocite (elemente care contribuie la coagularea sângelui) și cu distrugerea globulelor roșii din sânge. Această afecțiune poate pune viața în pericol dacă nu este tratată prompt. Aceste cheaguri de sânge vă pot afecta rinichii. Medicul dumneavoastră poate dori să verifice numărul de trombocite din sângele dumneavoastră și tensiunea arterială. Înainte de începerea tratamentului cu Itvisma, vi se va efectua o analiză de sânge pentru a verifica nivelul creatininei, care este un indicator al modului în care funcționează rinichii dumneavoastră. Simptomele posibile pe care trebuie să le urmăriți după ce vi se administrează Itvisma includ apariția de vântăi cu ușurință, convulsii (crize) sau scăderea cantității de urină. Solicitați asistență medicală de urgență în cazul în care prezentați oricare dintre aceste semne.

Risc de tumori asociate cu posibila inserare în ADN

Există posibilitatea ca terapii genice precum Itvisma să se poată insera în ADN-ul celulelor corpului uman. În consecință, Itvisma ar putea contribui la riscul de apariție a unor tumori, din cauza naturii medicamentului. Trebuie să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră. În cazul apariției unei tumori, medicul dumneavoastră poate preleva un eșantion pentru evaluare ulterioară.

Infecții

O infecție (de exemplu, răceală, gripă sau bronșiolită), apărută înainte sau după tratamentul cu Itvisma, poate duce la complicații mai grave. Persoanele care acordă asistență pacienților și persoanele apropiate pacientului trebuie să urmeze practicile de prevenție a apariției infecțiilor (de exemplu, igiena mâinilor, eticheta în caz de tuse/strănut, limitarea posibilelor contacte). Trebuie să fiți atent la simptomele unei posibile infecții, cum sunt tuse, respirație șuierătoare, strănut, secreții nazale, durere în gât sau febră. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă observați apariția oricăror simptome care sugerează apariția unei infecții **înainte** sau **după** tratamentul cu Itvisma. Dacă aveți o infecție înainte de începerea tratamentului cu Itvisma, medicul dumneavoastră poate amâna tratamentul până la dispariția infecției.

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

După ce ați fost tratat cu Itvisma, nu veți putea dona sânge, organe, țesuturi sau celule. Acest lucru este determinat de faptul că Itvisma este un medicament pentru terapie genică.

Itvisma împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Vaccinuri

Deoarece corticosteroizii pot afecta sistemul imunitar (de apărare) al organismului, este posibil ca medicul dumneavoastră să amâne efectuarea unor vaccinuri în perioada în care vi se administrează tratament cu corticosteroid (vezi pct. 3, „Cum se administrează Itvisma”). Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Sarcina și alăptarea

Nu există informații privind utilizarea Itvisma la femeile gravide sau care alăptează. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua Itvisma.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă aveți amețeli (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Adresați-vă mai întâi medicului dumneavoastră.

Itvisma conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 3 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Itvisma

Doza recomandată de Itvisma este de $1,2 \times 10^{14}$ genomuri vector (vg). Itvisma vă va fi administrat numai O SINGURĂ DATĂ.

Itvisma vi se va administra într-o unitate medicală, sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea pacienților cu AMS.

Itvisma se administrează prin injectare în partea inferioară a spatelui. Această injecție, numită puncție lombară, se face prin introducerea unui ac în spațiul din jurul măduvei spinării. De asemenea, vi se poate administra un medicament pentru a vă relaxa sau a dormi în timpul procedurii. După administrarea Itvisma, îngrijirea medicală va fi asigurată de medicul dumneavoastră.

De asemenea, vi se va administra prednisolon (sau alt corticosteroid) pe gură, începând cu 24 de ore înainte de administrarea Itvisma. Doza de corticosteroid va depinde de greutatea dumneavoastră corporală. Medicul dumneavoastră va calcula doza totală care se va administra.

Vi se va administra tratament cu corticosteroid zilnic, timp de 2 luni după administrarea dozei de Itvisma, sau până când valorile enzimelor ficatului revin la o valoare acceptabilă. Medicul va scădea treptat doza de corticosteroid până când tratamentul poate fi întrerupt definitiv. Spuneți medicului dumneavoastră dacă apar vărsături înainte sau după ce luați doza de corticosteroizi, astfel încât medicul să se poată asigura că vi se administrează doza completă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cereți asistență medicală de urgență în cazul în care dezvoltați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- apariție de vânătăi sau sângerare care durează mai mult decât de obicei în cazul în care v-ați rănit – acestea pot fi semnele unui număr scăzut de trombocite din sânge (trombocitopenie)
- probleme la nivelul nervilor care afectează senzația de durere, cald/rece, atingere (neuropatie senzorială periferică)
- senzație de amorțeală, furnicături, înțepături (parestezie)
- scăderea senzației de atingere sau a sensibilității (hipoestezie)

În cazul în care manifestați orice alte reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecție la nivelul nasului și gâtului (căi respiratorii superioare)
- febră
- vărsături
- durere de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- creșteri ale valorilor enzimelor ficatului, constatate la analizele de sânge
- amețeli

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Itvisma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Informațiile următoare sunt pentru profesioniștii din domeniul sănătății care vor pregăti și administra medicamentul.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se transporta flaconul congelat (la temperaturi mai mici sau egale cu -60 °C).

A se păstra în cutia originală.

La recepționare, flaconul trebuie să fie pus imediat în frigider la 2 °C – 8 °C, în cutia originală. Terapia cu Itvisma trebuie să fie instituită în decurs de 14 zile de la recepționarea flaconului.

Odată decongelat, acest medicament nu trebuie să fie recongelat și poate fi păstrat în frigider la 2 °C – 8 °C în ambalajul original timp de 14 zile.

Odată ce volumul dozei este extras în seringă, acesta poate fi păstrat la o temperatură între 2 °C – 8 °C, timp de până la 24 de ore, inclusiv o perioadă maximă de timp de 5 ore în afara frigiderului în perioada de 24 de ore.

Acest medicament conține organisme modificate genetic. Medicamentele sau deșeurile nefolosite trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor biologice. Deoarece acest medicament va fi administrat de un medic, medicul este responsabil pentru eliminarea corectă a medicamentului. Aceste măsuri vor contribui la protecția mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Itvisma

- Substanța activă este onasemnogen abeparvovec. Fiecare flacon conține onasemnogen abeparvovec cu concentrația nominală de $1,2 \times 10^{14}$ genomuri vector în 3 ml soluție.
- Celelalte componente sunt trometamină, clorură de magneziu, clorură de sodiu, poloxamer 188, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile (a se vedea, de asemenea, și pct. 2 „Itvisma conține sodiu”).

Cum arată Itvisma și conținutul ambalajului

Itvisma este o soluție injectabilă limpede până la ușor opacă, incoloră până la alb pal.

Itvisma este disponibil într-o cutie ce conține un flacon cu un volum de umplere nominal de 3 ml. Fiecare flacon este exclusiv de unică folosință.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austria

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Important: Consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de utilizare.

Fiecare flacon este exclusiv pentru o singură utilizare.

Manipularea

- Itvisma trebuie să fie manipulat aseptice, în condiții sterile.
- Înainte de injectarea intratecală, Itvisma trebuie adus la temperatura camerei. A se decongela Itvisma în frigider (2 °C – 8 °C), timp de aproximativ 4 ore, sau la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), timp de aproximativ 1 oră.
- Itvisma este o soluție injectabilă limpede până la ușor opacă, incoloră până la alb pal. A nu se utiliza acest medicament dacă se observă particule, aspect tulbure sau modificări ale culorii după decongelare și înainte de administrare.
- A nu se agita.
- Odată decongelat, medicamentul nu trebuie să fie recongelat.
- După decongelare, Itvisma trebuie să fie administrat cât mai curând posibil. După extragerea în seringă a volumului necesar pentru doză, acesta poate fi păstrat la frigider (2 °C – 8 °C), timp de până la 24 de ore, inclusiv o perioadă maximă de timp de 5 ore în afara frigiderului, în perioada de 24 de ore. A se elimina seringă cu vectorul dacă medicamentul nu este utilizat în această perioadă de timp.

Pregătirea

- Acest medicament conține organisme modificate genetic (OMG).
- Echipamentul de protecție personală (care va include mănuși, ochelari de protecție, halat de laborator și măști) trebuie să fie purtat în timpul manipulării sau al administrării Itvisma.
- La pregătirea injecției, trebuie să se asigure faptul că suprafața componentelor în contact cu soluția Itvisma este confecționată din materialele compatibile, enumerate în tabelul de mai jos. Componentele dispozitivului trebuie să fie indicate pentru utilizare intratecală sau neuraxială.

Materialele componentelor compatibile cu Itvisma

Component	Material de construcție
Ac cu calibrul 18 – 19 G pentru extragere, lungime maximă 40 mm	Oțel inoxidabil
Seringă 5 – 10 ml ^a	Polipropilenă
Capac seringă ^a	Polipropilenă, polietilenă sau metacrilat-acrilonitril-butadien-stiren
Ac spinal cu calibrul 22 – 27 G, lungime maximă 156 mm	Oțel inoxidabil

^a A nu fi fabricat cu policlorură de vinil (PVC), bisfenol-A (BPA), bis(2-etilhexil) ftalat (DEHP) sau latex

Mod de administrare

Pentru administrare intratecală. Tratamentul trebuie administrat intratecal, efectuând o puncție lombară, de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare.

- Chiar înainte de administrarea dozei, se extrage conținutul din flacon în seringă, se scoate aerul din seringă, se confirmă volumul dozei de 3 ml în seringă, se scoate capacul seringii și se administrează la nivelul locului de injectare.
- Trebuie avută în vedere sedarea dacă statusul clinic al pacientului indică acest lucru.
- Poate fi avută în vedere utilizarea tehnicilor de imagistică medicală pentru a ghida injecția intratecală.
- Pacientul trebuie evaluat înaintea și după administrarea injecției intratecale pentru a se identifica existența problemelor posibile asociate cu puncția lombară și a se evita complicațiile grave legate de procedură.

- Înainte de administrare, se extrag 3 ml de lichid cefalorahidian (LCR), utilizând un ac de puncție lombară.
- Itvisma se administrează sub formă de injecție intratecală în bolus în doză unică, timp de aproximativ 1 până la 2 minute.
- După injectarea intratecală, se recomandă plasarea în poziția Trendelenburg (în funcție de starea clinică a pacientului).

Expunerea accidentală

Expunerea accidentală la Itvisma trebuie să fie evitată.

În caz de expunere a pielii, zona afectată trebuie să fie curățată bine cu apă și săpun timp de cel puțin 15 minute. În caz de expunere a ochilor, zona afectată trebuie să fie spălată bine cu apă timp de cel puțin 15 minute.

Orice cantitate de Itvisma vărsată trebuie să fie ștersă cu un tampon de tifon absorbant, iar suprafața pe care s-a vărsat trebuie să fie dezinfectată cu soluție de clor, după care se șterge cu șervețele cu alcool. Toate materialele folosite pentru curățare trebuie să fie puse în pungi duble și eliminate conform regulilor locale privind manipularea deșeurilor biologice.

Eliminarea

Toate materialele care este posibil să fi intrat în contact cu Itvisma (de exemplu, flaconul, toate materialele folosite pentru injectare, inclusiv câmpurile sterile și acele) trebuie să fie eliminate în conformitate cu normele locale privind manipularea deșeurilor biologice.