

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorových genómov injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Onasemnogén abeparvovek je liek na génovú terapiu, ktorý exprimuje ľudský proteín prežívania motorických neurónov (*survival motor neuron*, SMN). Je to vektor na báze nereplikujúceho rekombinantného adeno-asociovaného vírusu sérotypu 9 (*adeno-associated virus serotype 9*, AAV9) obsahujúci cDNA ľudského génu SMN pod kontrolou promotora cytomegalovírusom enhancovaného hybridného kuracieho β -aktínu.

Onasemnogén abeparvovek je produkovaný v ľudských embryonálnych bunkách obličiek rekombinantnou DNA technológiou.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každá jednodávková injekčná liekovka obsahuje $1,2 \times 10^{14}$ vektorových genómov (vg) onasemnogénu abeparvoveku v 3 ml roztoku. Intratekálna injekcia onasemnogénu abeparvoveku má nominálnu koncentráciu 4×10^{13} vg/ml a každá injekčná liekovka obsahuje odoberateľný objem minimálne 3 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry až mierne zakalený, bezfarebný až svetlobielý roztok s pH 7,7 až 8,3 a osmolalitou 390 až 430 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Itvisma je indikovaná na liečbu pacientov s 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (*spinal muscular atrophy*, SMA) s bialelickou mutáciou v géne *SMN1* vo veku 2 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a podávať v klinických centrách a na liečbu má dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s SMA.

Pred podaním Itvismy je potrebné vykonať základné laboratórne vyšetrenia vrátane, ale nie výlučne:

- vyšetrenie na protilátky AAV9 pomocou náležite validovaného testu (pozri časť 4.4),
- vyšetrenie funkcie pečene: alanínaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST) a celkový bilirubín (pozri časť 4.4),
- kreatinín a
- celkový krvný obraz (vrátane hemoglobínu a počtu trombocytov) (pozri časť 4.4).

Odporúča sa, aby boli pacienti pred podaním injekcie klinicky stabilní vo svojom celkovom zdravotnom stave (pozri časť 4.4). Profil prínosu a rizika Itvismy u pacientov s respiračným zlyhaním, na permanentnej ventilácii a/alebo neschopných prehĺtať nie je stanovený.

Keďže liečba pretrváva v nedeliacich sa bunkách, pacienti v minulosti liečení onasemnogénom abeparvovekom (akákoľvek cesta podania) nemajú byť liečení Itvismou (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Itvisma sa podáva ako jednorazová dávka $1,2 \times 10^{14}$ vg onasemnogénu abeparvoveku.

Imunomodulačný režim

Na zníženie imunitnej odpovede sa odporúča imunomodulácia kortikosteroidmi. Po liečbe sa môže vyskytnúť zvýšenie hladín pečenej aminotransferáz alebo zníženie počtu trombocytov (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak je to možné, harmonogram očkovania pacienta sa má upraviť tak, aby umožnil súbežné podávanie kortikosteroidov pred injekciou a po injekcii Itvismy (pozri časť 4.5).

Tabuľka 1 zobrazuje odporúčaný imunomodulačný režim pred injekciou a po injekcii.

Tabuľka 1 Odporúčaný imunomodulačný režim pred injekciou a po injekcii

Pred injekciou	24 hodín pred podaním injekcie Itvismy	Prednizolón perorálne 1 mg/kg/deň (alebo ekvivalent)
Po injekcii	30 dní (vrátane dňa podania Itvismy)	Prednizolón perorálne 1 mg/kg/deň (alebo ekvivalent)
	A potom počas 28 dní: <i>V prípade pacientov bez významných zistení (normálny výsledok klinického vyšetrenia, normálne hodnoty celkového bilirubínu a hodnoty ALT a AST sú na konci 30-dňového obdobia nižšie ako dvojnásobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN)):</i> alebo <i>V prípade pacientov s abnormalitami funkcie pečene na konci 30-dňového obdobia: pokračovať, kým hodnoty AST a ALT nie sú nižšie ako dvojnásobok ULN a kým sa výsledky všetkých ostatných vyšetrení (napr. celkového bilirubínu) nevrátia do normálneho rozsahu; potom nasleduje postupné znižovanie dávky počas 28 dní alebo dlhšie, ak je to potrebné.</i>	Dávky systémových kortikosteroidov sa majú postupne znižovať. Postupné znižovanie prednizolónu (alebo ekvivalentu, ak sa používa iný kortikosteroid), napríklad znižovaním dávky o 0,20 mg/kg/deň týždenne počas aspoň 4 týždňov pri perorálnom prednizolóne. Systémové kortikosteroidy (ekvivalentné perorálnemu prednizolónu 1 mg/kg/deň) Dávky systémových kortikosteroidov sa majú postupne znižovať.

Ak pacienti kedykoľvek neodpovedajú primerane na ekvivalent perorálneho prednizolónu 1 mg/kg/deň na základe klinického stavu pacienta, je možné zvážiť okamžitú konzultáciu s gastroenterológom alebo hepatológom a úpravu odporúčaného imunomodulačného režimu vrátane zvýšenia dávky, dlhšieho trvania alebo predĺženia znižovania kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Ak liečba perorálnymi kortikosteroidmi nie je tolerovaná alebo je neúčinná, intravenózne podávanie kortikosteroidov sa môže považovať za klinicky indikované.

Ak lekár namiesto prednizolónu použije iný kortikosteroid, je potrebné po 30 dňoch podľa potreby prijať podobné stanovisko a prístup pre znižovanie dávky kortikosteroidu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť Itvismy u pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli stanovené. Nie je potrebné zvažovať úpravu dávky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné dôkladne zvážiť liečbu Itvismou (pozri časť 4.4). Nie je potrebné zvažovať úpravu dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Itvismy u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie u detí vo veku od 6 mesiacov do < 2 rokov. K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí vo veku < 6 mesiacov.

Dospelá populácia

Nie sú dostupné žiadne údaje z klinických štúdií u pacientov vo veku 18 rokov a starších.

Spôsob podávania

Na intratekálne použitie. Liečbu majú podávať intratekálne pomocou lumbálnej punkcie zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami vo vykonávaní lumbálnych punkcií.

- Bezprostredne pred podaním dávky odoberte obsah z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky, odstráňte z injekčnej striekačky vzduch, skontrolujte objem dávky 3 ml v injekčnej striekačke, umiestnite kryt na injekčnú striekačku a doručte na miesto, kde bude pacientovi podaná injekcia.
- Ak to vyžaduje klinický stav pacienta, treba zvážiť sedáciu.
- Pri zavádzaní intratekálnej injekcie je možné zvážiť použitie zobrazovacích techník.
- Pacient má byť pred podaním intratekálnej injekcie a po nej vyšetrený na prítomnosť potenciálnych stavov súvisiacich s lumbálnou punkciou, aby sa predišlo závažným komplikáciám zákroku.
- Pred podaním odoberte pomocou ihly na lumbálnu punkciu 3 ml mozgovomiechového moku (*cerebrospinal fluid*, CSF).
- Itvisma sa podáva ako jednorazová bolusová intratekálna injekcia trvajúca približne 1 až 2 minúty.
- Po intratekálnej injekcii sa odporúča umiestnenie do Trendelenburgovej polohy (podľa klinického stavu pacienta).

Podrobné pokyny na prípravu, zaobchádzanie, náhodnú expozíciu a likvidáciu lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Dôvody na odloženie liečby

Vzhľadom na riziko závažnej systémovej imunitnej odpovede sa odporúča, aby boli pacienti klinicky stabilní vo svojom celkovom zdravotnom stave (napr. hydratácia a nutričný stav, neprítomnosť infekcie, respiračný stav) pred podaním injekcie. Podanie Itvismy sa má odložiť u pacientov s infekciou, či už akútnou (napr. respiračnou) alebo chronickou nekontrolovanou, kým infekcia neodznie a pacient nie je klinicky stabilný. V čase podania injekcie nemajú byť prítomné klinické prejavy alebo príznaky infekcie.

Predchádzajúca imunita proti AAV9

V klinických štúdiách s Itvismou museli mať pacienti východiskové titre sérových protilátok proti AAV9 $\leq 1:50$. Bezpečnosť a účinnosť Itvismy u pacientov so zvýšenými titrami protilátok proti AAV9 nebola u ľudí hodnotená.

Hepatotoxicita

Hepatotoxicita, ktorá sa vo všeobecnosti prejavuje ako zvýšené hladiny ALT a/alebo AST, sa vyskytla pri intratekálnej injekcii onasemnogénu abeparvoveku (pozri časť 4.8). Na zmiernenie potenciálneho zvýšenia aminotransferáz sa má všetkým pacientom pred intratekálnou injekciou a po intratekálnej injekcii podať systémový kortikosteroid. Imunitne sprostredkovaná hepatotoxicita môže vyžadovať úpravu imunomodulačného režimu vrátane dlhšieho trvania, zvýšenej dávky alebo predĺženia znižovania dávky kortikosteroidov (pozri časť 4.2).

Pacienti s už existujúcou poruchou funkcie pečene alebo akútnou vírusovou infekciou pečene môžu mať vyššie riziko poškodenia pečene. Pacienti so zvýšenými hodnotami testov funkcie pečene neboli skúmaní v klinických štúdiách s intratekálnym podaním injekcie onasemnogénu abeparoveku.

Pred podaním intratekálnej injekcie onasemnogénu abeparoveku je potrebné u všetkých pacientov vyhodnotiť funkciu pečene klinickým vyšetrením a laboratórnymi testami. Najmenej 3 mesiace po podaní intratekálnej injekcie onasemnogénu abeparoveku a kedykoľvek, ak je to klinicky indikované, sa má monitorovať funkcia pečene. AST, ALT a celkový bilirubín je potrebné kontrolovať týždenne počas prvého mesiaca po intratekálnej injekcii onasemnogénu abeparoveku a počas obdobia znižovania dávky kortikosteroidov. Ak je pacient klinicky stabilný a nie sú pozorované žiadne nezvyčajné nálezy na konci obdobia znižovania dávky kortikosteroidov, má sa naďalej monitorovať funkcia pečene každé dva týždne počas ďalšieho mesiaca. O znižovaní dávky systémových kortikosteroidov sa nemá uvažovať, pokiaľ nie sú hladiny AST/ALT nižšie ako $2 \times \text{ULN}$ (pozri časť 4.2).

Pacienti so zhoršujúcimi sa výsledkami testov funkcie pečene a/alebo prejavmi alebo príznakmi akútneho ochorenia sa majú okamžite klinicky vyšetriť a starostlivo monitorovať. V prípade podozrenia na poškodenie pečene sa odporúča ďalšie testovanie (napr. albumín, protrombínový čas, PTT a INR). V prípade potreby sa odporúča okamžitá konzultácia s gastroenterológom alebo hepatológom.

Trombocytopénia

Prechodné zníženie počtu trombocytov sa zvyčajne pozorovalo v priebehu prvého týždňa po podaní intratekálnej injekcie onasemnogénu abeparoveku. Vo väčšine prípadov bol počet trombocytov $> 75 \times 10^9/l$ a vrátil sa na východiskovú hodnotu dva týždne po intratekálnej injekcii onasemnogénu abeparoveku.

Pred intratekálnou injekciou onasemnogénu abeparoveku je potrebné stanoviť počet trombocytov a potom ho pravidelne monitorovať, počas prvého mesiaca aspoň jedenkrát za týždeň a podľa klinickej indikácie, kým sa počet trombocytov nevráti na východiskovú úroveň.

Trombotická mikroangiopatia

Môže sa vyskytnúť trombotická mikroangiopatia (*thrombotic microangiopathy*, TMA). TMA je charakterizovaná trombocytopéniou, mikroangiopatickou hemolytickou anémiou a akútnym poškodením obličiek. Súbežná aktivácia imunitného systému (napr. infekcie, očkovania) môže byť faktorom, ktorý prispieva k jeho výskytu.

Odporúča sa venovať okamžitú pozornosť prejavom a príznakom TMA, pretože TMA môže mať za následok život ohrozujúce alebo fatálne následky.

Trombocytopénia je kľúčovým znakom TMA, preto je potrebné pravidelne monitorovať počet trombocytov po intratekálnej injekcii onasemnogénu abeparoveku, ako aj prejavy a príznaky TMA, ako je hypertenzia, náchylnosť na tvorbu modrín, záchvaty alebo znížené vylučovanie moču. V prípade, že sa tieto prejavy a príznaky vyskytnú za prítomnosti trombocytopénie, je potrebné urýchlene vykonať ďalšie diagnostické vyšetrenie hemolytickej anémie a renálnej dysfunkcie. Ak sa objavia klinické prejavy, príznaky a/alebo laboratórne nálezy zodpovedajúce TMA, je potrebné sa okamžite poradiť s hematológom a/alebo nefrológom, aby bola TMA liečená na základe klinickej indikácie. Pacientov a opatrovateľov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch TMA a poučiť, aby vyhľadali urgentnú lekársku pomoc, ak sa takéto príznaky objavia.

Periférna senzorická neuropatia

Po intratekálnej injekcii onasemnogénu abeparvoveku sa vyskytla periférna senzorická neuropatia. Podanie intratekálnej injekcie onasemnogénu abeparvoveku môže vyvolať senzorické príznaky (napr. necitlivosť, trpnutie (mravčenie), pichanie alebo bolesť v rukách, dlaniach, nohách a/alebo na chodidlách), pričom ich nástup sa v klinických štúdiách pozoroval približne tri týždne po injekcii. Príznaky vyžadujúce terapiu ďalšou liečbou môžu pretrvávať, alebo sa môžu postupne časom zlepšiť (pozri časť 4.8). Senzorické príznaky naznačujúce periférnu senzorickú neuropatiu sa môžu vyskytnúť aj ako súčasť prirodzeného priebehu SMA.

Na základe klinického obrazu pacienta sa má zväžiť kompletné neurologické vyšetrenie a ďalšie testy a/alebo liečba príznakov. Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch periférnej senzorickej neuropatie a majú byť poučení, aby v prípade výskytu takýchto príznakov okamžite informovali svojho lekára.

Riziko tumorogenity ako dôsledok integrácie vektora

Existuje teoretické riziko tumorogenity v dôsledku možnej integrácie DNA vektorovej AAV onasemnogénu abeparvoveku do genómu hostiteľa.

Intratekálna injekcia onasemnogénu abeparvoveku sa skladá z nereplikujúceho sa vektora AAV9, ktorého DNA pretrváva najmä v epizomálnej forme. Pri génových terapiách s AAV bola hlásená náhodná integrácia rekombinantnej DNA AAV-vektora do ľudskej DNA. Klinický význam jednotlivých integračných udalostí nie je známy, ale uznáva sa, že jednotlivé integračné udalosti by mohli potenciálne prispieť k riziku tumorogenity.

Doposiaľ neboli hlásené žiadne prípady malignít spojených s liečbou intratekálnou injekciou onasemnogénu abeparvoveku. V prípade tumoru je potrebné kontaktovať držiteľa rozhodnutia o registrácii so žiadosťou o usmernenie týkajúce sa odberu vzoriek pacienta na testovanie.

Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení intratekálnou injekciou onasemnogénu abeparvoveku nesmú darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 3 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Očkovania

Ak je to možné, harmonogram očkovania pacienta sa má upraviť tak, aby umožnil súbežné podávanie kortikosteroidov pred intratekálnou injekciou a po intratekálnej injekcii onasemnogénu abeparvoveku. Odporúča sa profylaxia proti sezónnemu respiračnému syncytiálnemu vírusu (RSV). Živé vakcíny, ako sú osýpky, mumps a rubeola (MMR) a vakcína proti ovčím kiahňam, sa nemajú podávať pacientom užívajúcim dávku kortikosteroidov spôsobujúcu imunosupresiu (t. j. ≥ 2 týždne podávaná denná dávka 20 mg alebo 2 mg/kg telesnej hmotnosti prednizolónu alebo jeho ekvivalentu).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití onasemnogénu abeparoveku u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Nie je známe, či má onasemnogén abeparovek potenciál prechádzať do ľudského plodu. Preto sa gravidné ženy alebo ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú liečiť Itvismou len po dôkladnom zhodnotení pomeru prínosu a rizika.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o prítomnosti onasemnogénu abeparoveku v ľudskom mlieku, o účinkoch na dojčené dieťa alebo na tvorbu mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku onasemnogénu abeparoveku na fertilitu u ľudí. V štúdiách fertility na zvieratách onasemnogén abeparovek neovplyvnil fertilitu samcov ani samíc myši pri dávkach do $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg podávaných intravenózne (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Intratekálna injekcia onasemnogénu abeparoveku môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti so závratmi (pozri časť 4.8) sa majú vyhýbať vedeniu vozidiel a obsluhovaniu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o bezpečnosti opísané v tejto časti pochádzajú od 127 pacientov zo štúdií COAV101B12301, COAV101B12302 a COAV101A12102 počas 52-týždňového obdobia sledovania (pozri časť 5.1). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami po podaní Itvismy boli infekcia horných dýchacích ciest (41,7 %), pyrexia (36,2 %), vracanie (28,3 %), bolesť hlavy (13,4 %), a zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (9,4 %). Najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami boli vracanie (2,4 %), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (1,6 %), bolesť hlavy (1,6 %) a pyrexia (1,6 %). Hlásené nežiaduce reakcie boli vo všetkých štúdiách podobné.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie identifikované pri použití Itvismy u pacientov liečených intratekálnou injekciou v odporúčanej dávke sú uvedené v Tabuľke 2. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) a frekvencie ich výskytu podľa databázy MedDRA. Kategórie frekvencií sú odvodené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií na Itvismu

Nežiaduce reakcie podľa SOC/preferovanej terminológie a frekvencie databázy MedDRA	
Infekcie a nákazy	
veľmi časté	infekcie horných dýchacích ciest ^{a)}
Poruchy krvi a lymfatického systému	
časté	trombocytopenia ^{b)}
Poruchy nervového systému	
veľmi časté	bolesť hlavy ^{c)}
časté	závraty ^{c)}
časté	periférna senzorická neuropatia ^{d)}
časté	hypoestézia
časté	parestézia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
veľmi časté	vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	
časté	zvýšená hladina pečeňových enzýmov ^{e)}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
veľmi časté	pyrexia
^{a)} Infekcia horných dýchacích ciest zahŕňa infekciu horných dýchacích ciest, vírusovú infekciu horných dýchacích ciest, nádchu a orofaryngeálnu bolesť. ^{b)} Trombocytopenia zahŕňa trombocytopeniu a znížený počet trombocytov. ^{c)} Nežiaduce reakcie považované za súvisiace s lumbálnou punkciou. ^{d)} Periférna senzorická neuropatia zahŕňa periférnu senzorickú neuropatiu a periférnu neuropatiu. ^{e)} Zvýšená hladina pečeňových enzýmov zahŕňa zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, hepatitídu, hypertransaminazémiu a abnormálnu funkciu pečene.	

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Periférna senzorická neuropatia

V klinických štúdiách boli približne do troch týždňov po podaní Itvismy pozorované prípady periférnej senzorickej neuropatie (1,6 %). U pacientov sa vyskytla hypoestézia a parestézia. Tieto prípady si vyžadovali dlhodobú liečbu príznakov a niektoré príznaky do konca štúdie ani úplne nevymizli (pozri časť 4.4).

Laboratorne abnormality pečene

V klinických štúdiách dostávali všetci pacienti profylaxiu kortikosteroidmi. Väčšina pacientov dostávala odporúčaný imunomodulačný režim s mediánom trvania približne 60 dní (pozri časť 4.2). Zvýšenia AST alebo ALT > 3 × ULN sa pozorovali u 4,7 % pacientov po podaní Itvismy. Zvýšenia sérových transamináz sa upravili po liečbe prednizolónom a pacienti sa zotavili bez klinických následkov.

Imunogenita

V klinických štúdiách COAV101B12301 a COAV101B12302 sa po jednorazovej injekcii Itvismy u všetkých pacientov vyskytlo zvýšenie titrov sérových protilátok proti AAV9 oproti východiskovej hodnote. Medián titrov sérových protilátok proti AAV9 po 12 mesiacoch po injekcii Itvismy bol v oboch štúdiách > 1:800 000. V skúmanej populácii nebola zaznamenaná jasná súvislosť medzi hladinou protilátok proti AAV9 po podaní a bezpečnostnými zisteniami alebo stratou účinnosti v skúmanej populácii počas sledovacieho obdobia 12 mesiacov po podaní dávky.

Počas 12-mesačného obdobia po injekcii Itvismy v štúdiách COAV101B12301 a COAV101B12302 boli pozitívne protilátky proti SMN pozorované u 5/75 (6,7 %) a 2/27 (7,4 %) pacientov liečených Itvismou, v uvedenom poradí. Medzi pozitívnou odpoveďou protilátok proti SMN a bezpečnosťou alebo účinnosťou Itvismy počas sledovacieho obdobia 12 mesiacov po podaní dávky nie je možné stanoviť jasnú súvislosť.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických štúdií o predávkovaní Itvismou. Dávka Itvismy je jednorazová, pevne stanovená dávka a podáva sa iba raz, preto sa predávkovanie považuje za nepravdepodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na poruchy muskuloskeletálnej sústavy, ATC kód: M09AX09

Mechanizmus účinku

Onasemnogén abeparvovek je génová terapia určená na zavedenie funkčnej kópie génu prežívania motorických neurónov (*SMN1*) do transdukovaných buniek na vyriešenie monogénnej hlavnej príčiny spinálnej muskulárnej atrofie (SMA). Očakáva sa, že zabezpečením alternatívneho zdroja expresie proteínu SMN v motorických neurónoch sa podporí prežitie a funkcia transdukovaných motorických neurónov.

Onasemnogén abeparvovek je nereplikujúci sa rekombinantný AAV vektor, ktorý využíva kapsidu AAV9 na zavedenie stabilného plne funkčného ľudského transgénu SMN. Gén *SMN1* prítomný v onasemnogéne abeparvoveku je vytvorený tak, aby zotrval ako DNA epizóm v jadre transdukovaných buniek a je stabilne exprimovaný v postmitotických bunkách. Transgén je zavedený do cieľových buniek ako samokomplementárna dvojvláknová molekula. Expresia transgénu je riadená konštitutívnym promótorom (cytomegalovírusom enhancovaný hybrid kuracieho β -aktínu), čo vedie ku kontinuálnej a pretrvávajúcej expresii proteínu SMN. Dôkaz mechanizmu účinku pochádza najmä z predklinických štúdií.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia COAV101B12301 (STEER) vo fáze III u pacientov so SMA

Toto je 52-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená multicentrická štúdia kontrolovaná predstieraným zákrokom.

Účinnosť sa hodnotila u 126 pacientov so SMA vo veku od 2 do < 18 rokov, ktorí neboli predtým liečení a boli schopní sedieť, ale nikdy neboli schopní samostatne chodiť. Pacienti boli randomizovaní v pomere 3:2 a dostávali Itvismu ($1,2 \times 10^{14}$ vg) lumbálnou intratekálnou injekciou ($n = 75$) alebo predstieranú liečbu ($n = 51$). Randomizácia bola stratifikovaná pred liečbou pri skríningu podľa veku a skóre Hammersmithovej rozšírenej funkčnej motorickej škály (*Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*, HFMSE). Boli vylúčení pacienti so zvýšeným (referenčná hodnota do > 1:50) východiskovým titrom sérových protilátok proti AAV9.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena celkového skóre HFMSE oproti východiskovej hodnote na konci sledovania, definovaná ako priemer hodnotenia v 48. týždni a 52. týždni v celkovej populácii štúdie (veková skupina od 2 do < 18 rokov) s Itvismou v porovnaní s predstieranou liečbou. Sekundárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s aspoň 3-bodovým zlepšením celkového skóre HFMSE oproti východiskovej hodnote na konci sledovania. HFMSE hodnotí motorické funkcie u pacientov so SMA, ktorí majú obmedzenú chôdzu, a pozostáva z 33 odstupňovaných položiek hodnotiacich pohyby od sedenia až po používanie schodov. Každá položka je hodnotená od 0 do 2 s maximálnym celkovým skóre 66. Vyššie skóre naznačuje lepšiu motorickú funkciu. Ďalším sekundárnym koncovým ukazovateľom bola zmena oproti východiskovej hodnote revidovaného modulu pre horné končatiny (*Revised Upper Limb Module*, RULM) na konci sledovania. RULM je hodnotenie špecifické pre SMA, ktoré sa používa na posúdenie motorickej funkcie horných končatín (proximálnu a distálnu). RULM obsahuje 19 hodnotených položiek (18 s hodnotením od 0 do 2 a 1 s hodnotením od 0 do 1) a maximálne dosiahnuteľné skóre je 37, pričom vyššie skóre naznačuje lepšiu motorickú funkciu.

Medián veku pri skríningu bol 4,54 rokov (rozsah: 2,0 až 16,5 rokov) a medián hláseného veku nástupu klinických prejavov a príznakov SMA bol 11 mesiacov (rozsah: 6 až 33 mesiacov). Najvyšší motorický míľnik, aký kedy pacienti dosiahli, zahŕňal sedenie, státie s oporou alebo bez opory alebo chôdzu s oporou. Na začiatku bolo priemerné skóre HFMSE 17,97 v skupine liečenej Itvismou a 18,17 v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou. Priemerné východiskové skóre RULM bolo 16,52 v skupine liečenej Itvismou a 17,42 v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou. Východiskové demografické charakteristiky boli medzi skupinami s Itvismou a predstieranou liečbou vyvážené.

Primárna analýza koncových ukazovateľov preukázala štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie skóre HFMSE oproti východiskovej hodnote na konci sledovania v skupine liečenej Itvismou v porovnaní s kontrolnou skupinou s predstieranou liečbou (Tabuľka 3 a Obrázok 1).

Tabuľka 3 Primárny výsledný ukazovateľ v štúdií COAV101B12301

Výsledný ukazovateľ	Pacienti liečení Itvismou (N = 75)	Pacienti s predstieranou liečbou (N = 51)
Priemerné celkové skóre HFMSE vo východiskovej hodnote (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Priemerné celkové skóre HFMSE na konci sledovania ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre HFMSE ² na konci sledovania v celkovej populácii štúdie (veková skupina od 2 do < 18 rokov) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Rozdiel oproti predstieranej liečbe Odhad (95 % IS)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = štandardná deviácia

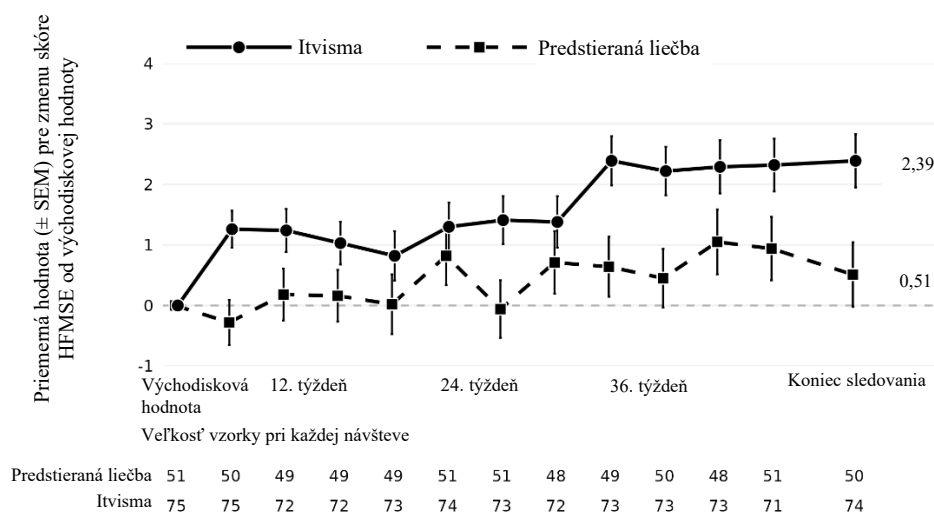
¹ Koniec sledovania bol definovaný ako priemer hodnotenia v 48. týždni a 52. týždni.

² Hodnotenie pomocou kompletného súboru analýzy populácie (*Full Analysis Set*, FAS), ktorý zahŕňal všetkých účastníkov, ktorým bola podaná dávka Itvismy, alebo ktorí podstúpili predstieranú liečbu.

³ Priemerná hodnota získaná metódou najmenších štvorcov (*Least squares*, LS) (štandardná chyba priemeru [*standard error of the mean*, SEM])

⁴ Analýza zmiešaného modelu opakovaného merania (*Mixed Model Repeated Measure*, MMRM) s nemennými účinkami zahŕňala liečbu, plánovanú návštevu, interakciu liečby a návštevy, vrstvy a celkové skóre HFMSE na začiatku liečby ako kovariát

Obrázok 1 Zmena oproti východiskovej hodnote v HFMSE u pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov v štúdiu COAV101B12301



Poznámka: Údaje predstavujú priemer LS $\pm$ SEM; stredné časové body sú len popisné a nie sú kontrolované z hľadiska mnohopočetného výskytu (multiplicity).

Zmena skóre RULM oproti východiskovej hodnote na konci sledovania sa hodnotila v skupine liečenej Itvismou a v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou. Priemerné zvýšenie celkového skóre RULM metódou najmenších štvorcov (LS) od východiskovej hodnoty do konca sledovania bolo 2,44 bodu v skupine liečenej Itvismou a 0,92 bodu v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou. Rozdiel medzi liečbami 1,52 bodu v prospech skupiny liečenej Itvismou nedosiahol štatistickú významnosť (95 % IS: 0,34; 2,71) pod hladinou alfa 0,0025 podľa vopred plánovanej stratégie viacnásobného testovania.

Percento pacientov s aspoň 3-bodovým zlepšením celkového skóre HFMSE od východiskovej hodnoty do konca sledovania bolo numericky vyššie v skupine liečenej Itvismou (39,2 %) ako v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou (26,0 %), hoci rozdiel nedosiahol štatistickú významnosť (pomer šancí (*odds ratio*, OR): 2,03; 95 % IS: 0,9; 4,57).

67 zo 75 pacientov z COAV101B12301, ktorí dostali Itvismu, bolo sledovaných ešte ďalšie 3 mesiace po skončení sledovania. Počas kombinovaného sledovacieho obdobia až 15 mesiacov po podaní Itvismy sa priemerné skóre HFMSE naďalej zvyšovalo, čo preukázalo zlepšenie a udržateľnú motorickú funkciu.

Štúdia COAV101B12302 (STRENGTH) vo fáze III u pacientov so SMA, ktorí boli predtým liečení inými liečbami modifikujúcimi SMA

Toto je otvorená, multicentrická štúdia III. fázy s jednou skupinou, ktorá skúmala intratekálne podanie Itvismy ($1,2 \times 10^{14}$ vg) u 27 pacientov so SMA vo veku od 2 do < 18 rokov (medián veku pri skríningu: 7,0 rokov; rozsah: 2,3 až 17,6 rokov), ktorí ukončili predchádzajúcu liečbu SMA (nusinersen $n = 21$, risdiplam $n = 4$, nusinersen a risdiplam [nie súbežne] $n = 2$). Pred liečbou Itvismou pacienti dostávali nusinersen s priemernou dobou trvania liečby 4,3 rokov (rozsah: 1,86 až 6,18 rokov) a risdiplam s priemernou dobou trvania liečby 3,0 rokov (rozsah: 0,39 až 6,28 rokov). Všetci pacienti boli schopní sedieť, ale nikdy neboli schopní samostatne chodiť. Medzi východiskové motorické funkcie pacientov patrilo sedenie, státie s oporou alebo bez opory a/alebo chôdza s oporou. Pacienti so zvýšeným (referenčná hodnota do > 1:50) východiskovým titrom sérových protilátok proti AAV9 boli vylúčení.

V 52. týždni pacienti preukázali celkovú stabilizáciu motorických funkcií meraných pomocou HFMSE (n = 21) s priemernou (SD) zmenou oproti východiskovej hodnote 0,17 (2,88), a RULM (n = 21) s priemernou (SD) zmenou oproti východiskovej hodnote 0,29 (2,85). Po zohľadnení vekovej skupiny vo východiskom stave bola upravená priemerná (priemer LS) zmena oproti východiskovej hodnote do 52. týždňa, celkové skóre HFMSE bolo 1,05 a RULM 0,59. U väčšiny pacientov sa preukázalo udržanie východiskových motorických míľnikov alebo vyššie motorické míľniky v 52. týždni.

Štúdia COAV101A12102 (STRONG) vo fáze I/II u pacientov so SMA

Toto je otvorená štúdia I./II. fázy, v ktorej sa Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) podala ako jednorazová intratekálna injekcia 25 pacientom vo veku od 6 mesiacov do < 5 rokov v čase podania dávky. Žiaden pacient nebol predtým liečený a všetci boli pri vstupe do štúdie schopní sedieť, ale nikdy neboli schopní samostatne stáť alebo chodiť. Pacienti so zvýšeným (referenčná hodnota do > 1:50) titrom sérových protilátok proti AAV9 pri vstupe do štúdie boli vylúčení. Pacienti boli stratifikovaní do dvoch skupín na základe veku v čase podania dávky (6 mesiacov až < 2 roky (N = 13); 2 až < 5 rokov (N = 12)). Medián veku v čase podania dávky bol 17,7 mesiacov (rozsah: 7 až 23 mesiacov) vo vekovej skupine od 6 mesiacov do < 2 rokov a 33,7 mesiacov (rozsah: 26 až 55 mesiacov) vo vekovej skupine od 2 do < 5 rokov. Medián veku nástupu klinických prejavov a príznakov SMA bol 8,0 mesiacov v skupine od 6 mesiacov do < 2 rokov a 8,5 mesiacov v skupine od 2 do < 5 rokov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti u pacientov vo veku od 2 do < 5 rokov bola zmena HFMSE oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch po injekcii Itvismy. Priemerné HFMSE skóre (SD) bolo na začiatku 14,8 (9,98) a v 12. mesiaci 21,3 (11,94). Primárna analýza v tejto vekovej skupine ukázala priemernú zmenu LS (95 % IS) HFMSE od východiskovej hodnoty do 12. mesiaca o 6,0 (3,7; 8,3) bodov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti u pacientov vo veku od 6 mesiacov do < 2 rokov bola schopnosť samostatne stáť aspoň 3 sekundy (Bayleyho škála vývoja dojčiat a batoliat (Bayley-III) – Subtest hrubej a jemnej motoriky (*Gross Motor Subtests*, GM, položka #40) pri ktorejkoľvek návšteve po vstupe do štúdie do 12 mesiacov po injekcii Itvismy. Primárny výsledný ukazovateľ nebol splnený; 1 z 13 pacientov dosiahol tento míľnik v 12. mesiaci.

Exploratívne analýzy u pacientov vo veku 6 mesiacov až < 2 rokov ukazujú zlepšenie oproti východiskovému stavu v hrubej a jemnej motorike merané pomocou subtestov hrubej a jemnej motoriky Bayley-III. Všetkých 13 pacientov preukázalo zlepšenie oproti východiskovému stavu do 12. mesiaca v celkovom skóre subtestov hrubej a/alebo jemnej motoriky s priemernou zmenou (SD) oproti východiskovému stavu 6,7 (6,46) a 12,7 (3,71), v uvedenom poradí. Okrem toho, v podskupine pacientov, ktorí počas štúdie dosiahli vek 2 roky a mali údaje HFMSE najmenej sedem mesiacov po začatí štúdie (n = 6), všetci pacienti preukázali zvýšenie skóre HFMSE v rozmedzí od 1 do 14 bodov (priemerná zmena $\pm$ SD: $6,7 \pm 4,72$) od začiatočného hodnotenia HFMSE do konca 7. mesiaca. Účinnosť nebola preukázaná vo vekovej skupine od 6 mesiacov do < 2 rokov.

12 z 25 pacientov z COAV101A12102 bolo zaradených do dlhodobej štúdie až na 7,2 roka. K 30. júnu 2025 si väčšina pacientov udržala alebo ďalej zlepšila svoju motorickú funkciu. 9 z 12 pacientov dostalo v určitom období počas trvania dlhodobej štúdie súbežnú liečbu nusinersenom alebo risdiplamom. Dôvod súbežného užívania nusinersenu alebo risdiplamu nie je známy a záver o účinku liečby u týchto pacientov nie je možné urobiť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Uskutočnili sa štúdie vylučovania vektora onasemnogénu abeparoveku, v ktorých sa hodnotilo množstvo vektorovej DNA vylúčenej z tela slinami, močom, stolicou a nazálnymi sekrétmi po intratekálnom podaní.

Vektorová DNA bola po intratekálnej injekcii onasemnogénu abeparoveku detegovateľná vo vzorkách výlučkov. Vylučovanie (exkrécia) onasemnogénu abeparoveku bolo najmä stolicou. Väčšina vektorovej DNA (> 90 %) sa vylúči do 2 týždňov po podaní dávky. Vrchol vylučovania stolicou sa odhadoval na 0,005 % až 0,03 % z celkovej dávky. Po intratekálnom podaní bola maximálna koncentrácia vylučovania v stolici ~70-násobne nižšia v $1,2 \times 10^{14}$ vg v COAV101B12301 v porovnaní s intravenóznym podaním $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (štúdie AVXS-101-CL-302 a AVXS-101-CL-303).

U pacientov vo veku od 6 mesiacov do < 2 rokov sa objem CSF zvyšuje 1,0 až 1,6-násobne. Na základe tohto môže byť expozícia onasemnogénu abeparoveku v CSF u detských pacientov vo veku od 6 mesiacov až do < 2 rokov až 1,6-násobne vyššia v porovnaní s pacientmi vo veku ≥ 2 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Biodistribúcia

Po intratekálnom podaní nehumánnym primátom bol vektor široko distribuovaný s následnou expresiou transgénovej mRNA. Najvyššia koncentrácia vektorovej DNA bola detegovaná v pečeni, ďalej v dorzálnych koreňových gangliách (*dorsal root ganglia*, DRG) a mieche, s najnižšou koncentráciou v pohlavných žľazách. Najvyššia koncentrácia transgénovej mRNA sa zvyčajne vyskytovala v srdci, pečeni a svaloch.

U myší, ktorým bol onasemnogénom abeparovek podaný intravenóznou alebo intracerebroventrikulárnou injekciou v 1. deň po narodení (*post-natal day 1*, PND1) nebol vírusový vektor detegovaný v zárodočných bunkách samcov a samic v 3., 8. alebo 24. týždni po podaní dávky. U mladých nehumánnych primátov liečených vírusovým vektorom scAAV9, ktorý sa používa v onasemnogéne abeparoveku, a ktorý nesie zelený fluorescenčný proteín (*green fluorescent protein*, GFP) alebo mCherry ako transgén, sa preukázalo, že tento vektor viedol k transdukcii oocytov samic s reprodukčným cyklom vo veku 13 – 17 mesiacov, avšak neboli zaznamenané známky transdukcie semenníkových tubulov ani zárodočných buniek u pohlavne dospelých samcov po intratekálnom, intracisternovom ani intravenóznom podaní.

U nehumánnych primátov sa nepreukázalo, že vysoké, už existujúce titre sérových protilátok proti AAV9 (zodpovedajúce hodnotám ľudského titra do približne 1:25 000) ovplyvňujú distribúciu DNA vektora scAAV9 (používaného v onasemnogéne abeparoveku) v mieche po intratekálnom podaní.

Všeobecná toxicita

V 12-mesačnej štúdii toxicity vykonanej na mladých nehumánnych primátoch viedlo intratekálne podanie jednorazovej dávky onasemnogénu abeparoveku v dávkach $1,20 \times 10^{13}$; $3,0 \times 10^{13}$ alebo $6,0 \times 10^{13}$ vg/zviera 6 týždňov po podaní dávky k akútnemu, minimálnemu až stredne silnému zápalu mononukleárných buniek a neuronálnej degenerácii v dorzálnych koreňových gangliách (DRG) a trojklanných gangliách (*trigeminal ganglia*, TG), ako aj k axonálnej degenerácii a/alebo glióze v mieche. Po 12 mesiacoch viedli tieto neprogresívne zistenia k čiastočnému až úplnému vymiznutiu. Tieto nálezy u nehumánnych primátov nemali žiadne korelačné klinické pozorovania, preto klinický význam u ľudí nie je známy. Nálezy v pečeni u mladých nehumánnych primátov, vrátane zvýšených hladín transamináz a nekrózy jednotlivých buniek hepatocytov, preukázali úplnú reverzibilitu po 12 mesiacoch. Hladinu bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*no adverse effect level*, NOAEL) nebolo možné identifikovať kvôli zápalu a degenerácii v CNS/DRG/TG už pri najnižšej dávke.

Genotoxicita a karcinogenicita

S onasemnogénom abeparvovekom sa neuskutočnili štúdie genotoxicity a karcinogenity.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Po intravenóznom podaní onasemnogénu abeparvoveku v dávkach $1,1 \times 10^{13}$ alebo $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg sa v štúdiách fertility a včasného embryonálneho vývoja (*fertility and early embryonic development*, FEED) vykonaných na myšiach nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na samčiu ani samičiu fertilitu.

V štúdiu embryofetálneho (*embryofoetal development*, EFD) vývoja na myšiach dostali gravidné zvieratá intravenóznú dávku buď $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg alebo $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogénu abeparvoveku na 6. deň gestácie (*gestational day 6*, GD6). Nezistili sa žiadne dôkazy o materskej toxicite, embryofetálnej toxicite, teratogenite ani zníženej životaschopnosti. Na 18. deň gestácie sa v žiadnom fetálnom tkanive nezistila žiadna DNA onasemnogénu abeparvoveku, a to aj napriek prítomnosti vektorovej DNA v placentе, vaječníkoch a maternici.

NOAEL pre štúdiu EFD a štúdie FEED je $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, čo zodpovedá najmenej 7-násobku odporúčanej klinickej intratekálnej dávky na základe telesnej hmotnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

trometamín
chlorid horečnatý
chlorid sodný
poloxamér 188
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Je potrebné vyhnúť sa kontaktu lieku s zdravotníckymi pomôckami vyrobenými z polyvinylchloridu (PVC), bisfenolu-A (BPA), bis(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) alebo latexu.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rozmrazení

Liek sa nesmie po rozmrazení znova zmrazovať.

Má sa uchovávať v chlade pri teplote 2 °C až 8 °C v pôvodnej škatuli počas 14 dní. Na pôvodnú škatuľu je potrebné uviesť dátum prijatia ešte predtým, ako sa liek uskladní v chladničke.

Po natihnutí dávky do injekčnej striekačky ju možno uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 24 hodín vrátane maximálne 5-hodinového času mimo chladničky počas 24 hodín. Ak sa injekčná striekačka obsahujúca vektor nepoužije počas tohto obdobia, má sa zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať a prepravovať v mraze ($\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Ľneď po prijatí uchovávať v chladničke ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Uchovávať v pôvodnej škatuli.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Itvisma sa dodáva v jednodávkovej čírej injekčnej liekovke (5 ml cyklický olefinový polymér) so zátkou (20 mm chlórbutylová guma) a viečkom (hliníkové, odklápacie) s farebným krytom (plastový). Každá injekčná liekovka má plniaci objem 3 ml.

Každá škatuľa obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rozmrazenie

- Itvismu rozmrazujte v chladničke ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) približne 4 hodiny alebo pri izbovej teplote ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) približne 1 hodinu.
- Pred podaním intratekálnej injekcie sa má Itvisma zohriať na izbovú teplotu.
- Itvisma je číry až mierne zakalený, bezfarebný až svetlobielý roztok. Nepoužívajte tento liek, ak po rozmrazení zmrazeného lieku alebo pred jeho podaním spozorujete prítomnosť akýchkoľvek častíc, zakalenie alebo zmenu zafarbenia.
- Liekom netraste.
- Liek sa nesmie po rozmrazení znova zmrazovať.
- Itvisma sa má po rozmrazení podať čo najskôr. Po odobratí objemu dávky do injekčnej striekačky ju možno uchovávať v chladničke (pri teplote $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) najviac 24 hodín vrátane maximálne 5-hodinového času mimo chladničky počas 24 hodín. Ak sa nepoužije počas tejto doby, zlikvidujte injekčnú striekačku obsahujúcu vektor.

Bezpečnostné opatrenia, ktoré treba dodržiavať pred manipuláciou s liekom alebo jeho podaním

- S Itvismou sa má zaobchádzať asepticky za sterilných podmienok.
- Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).
- Pri zaobchádzaní a podávaní Itvismy je potrebné používať osobné ochranné pomôcky (vrátane rukavíc, ochranných okuliarov, laboratórneho plášt'a a ochranných rukávov).
- Injekčná liekovka sa musí pred použitím rozmraziť. Nepoužívajte Itvismu, pokiaľ nie je rozmrazená.
- Bezprostredne pred podaním dávky odoberte obsah z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky, odstráňte z injekčnej striekačky vzduch, skontrolujte objem dávky 3 ml v injekčnej striekačke, umiestnite kryt na injekčnú striekačku a doručte na miesto, kde bude pacientovi podaná injekcia.
- Pri príprave injekcie sa musí zabezpečiť, aby povrch komponentov, ktoré prídu do kontaktu s roztokom Itvismy, pozostával z kompatibilných materiálov uvedených v Tabuľke 4. Komponenty zdravotníckej pomôcky musia byť vhodné na intratekálne alebo neuraxiálne použitie.

Tabuľka 4 Materiály komponentov kompatibilné s Itvismou

Komponent	Zloženie materiálu
Ihla na odber 18 až 19 G, maximálna dĺžka 40 mm	Nehrdzavejúca oceľ
5 až 10 ml injekčná striekačka ^a	Polypropylén
Viečko injekčnej striekačky ^a	Polypropylén, polyetylén alebo metakrylát-akrylonitril-butadién-styrén
Spinálna ihla 22 až 27 G, maximálna dĺžka 156 mm	Nehrdzavejúca oceľ
^a Nesmie byť vyrobené z polyvinylchloridu (PVC), bisfenolu A (BPA), bis(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) ani latexu.	

Opatrenia potrebné pri likvidácii a náhodnom vystavení sa lieku

- Všetok rozliaty liek Itvisma sa musí utrieť savým gázovým tampónom a zasiahnuté miesto sa musí vydezinfikovať bieliacim roztokom a následne alkoholovým tampónom. Všetky materiály použité pri čistení sa musia zabaliť do dvojvrstvového vrečka a zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.
- Všetky materiály, ktoré sa mohli dostať do kontaktu s Itvismou (napr. injekčná liekovka, všetok materiál použitý na podanie injekcie vrátane sterilných rúšok a ihl) sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.
- Je potrebné vyhnúť sa náhodnej expozícii Itvisme. V prípade náhodnej expozície kože sa postihnuté miesto musí dôkladne umývať mydlom a vodou najmenej 15 minút. V prípade zasiahnutia očí sa postihnuté miesto musí dôkladne vyplachovať vodou aspoň 15 minút.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2038/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred použitím Itvismy sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte dohodnúť s národnou kompetentnou autoritou na obsahu a formáte edukačného programu, vrátane komunikačného média, formy distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby bol v každom členskom štáte, v ktorom je Itvisma uvedená na trh, zdravotníckym pracovníkom, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a podávať Itvismu, poskytnutý nasledovný informačný balíček pre zdravotníckych pracovníkov:

- SmPC
- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Pred začiatkom liečby:
 - Zdravotnícky pracovník má vyhodnotiť očkovací kalendár pacienta;
 - Informovať opatrovateľa(-ov) o hlavných rizikách Itvismy a ich prejavoch a príznakoch vrátane hepatotoxicity, trombocytopénie, periférnej senzorickej neuropatie a TMA; o potrebe pravidelného odberu vzoriek krvi; a o dôležitosti liečby kortikosteroidmi;
 - Informovať opatrovateľa(-ov) o potrebe zvýšenej pozornosti pri prevencii, monitorovaní a liečbe infekcie pred podaním Itvismy a po nej;
 - Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť protilátok AAV9.
- V čase liečby:
 - Skontrolujte, či je celkový zdravotný stav pacienta vhodný na podanie Itvismy (napr. vyriešenie infekcií) alebo či je potrebné jej odloženie;
 - Skontrolujte, či sa liečba kortikosteroidmi začala pred podaním Itvismy.
- Po liečbe:
 - Liečba kortikosteroidmi má pokračovať najmenej 2 mesiace a nesmie sa znižovať, pokiaľ nie sú hladiny AST/ALT nižšie ako $2 \times \text{ULN}$ a kým sa všetky ostatné vyšetrenia napr. celkový bilirubín nevrátia do normálneho rozsahu;
 - Dôkladné a pravidelné monitorovanie (klinické a laboratórne) individuálneho priebehu liečby pacienta sa má vykonávať najmenej 3 mesiace;
 - Rýchle vyšetrenie pacientov so zhoršujúcimi sa testami funkcie pečene a/alebo prejavmi alebo príznakmi akútneho ochorenia;
 - Ak pacienti neodpovedajú primerane na kortikosteroidy alebo ak existuje podozrenie na poškodenie pečene, zdravotnícky pracovník sa má poradiť s gastroenterológom alebo hepatológom;
 - Ak existuje podozrenie na TMA, je to potrebné konzultovať s hematológom a/alebo nefrológom.
- Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch periférnej senzorickej neuropatie a majú byť poučení, aby v prípade výskytu takýchto príznakov okamžite informovali svojho lekára. Ak je podozrenie na periférnu senzorickú neuropatiu, na základe klinického stavu pacienta sa má zvážiť kompletné neurologické vyšetrenie a ďalšie testy a/alebo liečba príznakov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby bol v každom členskom štáte, v ktorom je Itvisma uvedená na trh, všetkým opatrovateľom pacientov, u ktorých je liečba Itvismom plánovaná alebo ktorí dostali liečbu Itvismom, poskytnutý nasledovný edukačný balíček pre pacienta:

- Písomná informácia
- Edukačná príručka pre pacienta/opatrovateľa

Príručka pre pacienta/opatrovateľa má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Čo je SMA.
- Čo je Itvisma a ako účinkuje.
- Pochopenie rizík Itvismy.
- Liečba Itvismou: dôležité informácie pred liečbou, v deň liečby a po liečbe, vrátane informácie, kedy vyhľadať lekársku pomoc.
- Odporúča sa, aby pacienti pred liečbou Itvismou vykazovali primeraný celkový zdravotný stav (napr. hydratácia a nutričný stav, neprítomnosť infekcie), inak môže byť potrebné liečbu odložiť.
- Itvisma môže zvýšiť riziko poruchy zrážania krvi v malých krvných cievach (trombotická mikroangiopatia). Trombotická mikroangiopatia je závažná a môže viesť k úmrtiu. Ihneď informujte svojho lekára alebo lekára svojho dieťaťa, ak si všimnete prejavy a príznaky ako náchylnosť na tvorbu modrín, záchvaty alebo zníženie vylučovania moču. Vy alebo vaše dieťa budete mať pravidelné testy na kontrolu akéhokoľvek poklesu krvných doštičiek, buniek zodpovedných za zrážanie krvi, aspoň raz týždenne počas prvého mesiaca po liečbe. V závislosti od hodnôt a iných prejavov a príznakov môžu byť potrebné ďalšie vyšetrenia.
- Itvisma môže znížiť počet krvných doštičiek (trombocytopenia). Prípady sa vo všeobecnosti vyskytli počas prvého týždňa po podaní Itvismy pacientovi. Možné prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek, na ktoré si musíte dávať pozor po podaní Itvismy vám alebo vášmu dieťaťu zahŕňajú neprimeranú tvorbu modrín alebo krvácanie. Ak ste boli vy alebo bolo vaše dieťa zranené, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárom svojho dieťaťa, ak spozorujete prejavy ako sú modriny alebo krvácanie dlhšie ako zvyčajne.
- Itvisma môže viesť k zvýšeniu hladiny enzýmov (bielkoviny nachádzajúce sa v tele) produkovaných v pečeni. V niektorých prípadoch môže Itvisma ovplyvniť funkciu pečene a viesť k poškodeniu pečene. Možné prejavy, na ktoré si musíte dávať pozor po podaní tohto lieku vám alebo vášmu dieťaťu zahŕňajú vracanie, žltáčku (žlté sfarbenie kože alebo očných bielok) alebo zníženú pozornosť. Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo lekárovi svojho dieťaťa, ak spozorujete akékoľvek príznaky naznačujúce poškodenie pečene. Pred začatím liečby Itvismou sa u vás alebo vášho dieťaťa vykonajú krvné testy na kontrolu funkcie pečene. Najmenej 3 mesiace po liečbe budú vám alebo vášmu dieťaťu pravidelne vykonávať krvné testy, aby sa dalo odsledovať možné zvýšenie pečeňových enzýmov. V závislosti od hodnôt a iných prejavov a príznakov môžu byť potrebné ďalšie vyšetrenia.
- Pred liečbou Itvismou a približne 2 mesiace alebo dlhšie po liečbe Itvismou budú vám alebo vášmu dieťaťu podávať kortikosteroidy ako napr. prednizolón. Kortikosteroidy pomôžu zvládnuť účinky Itvismy, ako je zvýšenie pečeňových enzýmov, ktoré by sa u vás alebo vášho dieťaťa mohlo vyvinúť po liečbe Itvismou.
- Ak vy alebo vaše dieťa pred liečbou alebo po liečbe Itvismou vraciate, informujte svojho lekára alebo lekára svojho dieťaťa, aby sa zabezpečilo, že vy alebo vaše dieťa nevynecháte žiadnu dávku kortikosteroidov.
- Pred liečbou a po liečbe Itvismou je dôležité predchádzať infekciám tým, že sa zabráni situáciám, ktoré môžu zvýšiť riziko, že pacient dostane infekcie. Opatrovatelia a blízke kontakty pacienta majú dodržiavať zásady ochrany pred infekciou (napr. hygiena rúk, zásady kašľania/kýchania, obmedzenie potenciálnych kontaktov). Okamžite informujte lekára v prípade prejavov a príznakov naznačujúcich infekcie ako sú respiračné infekcie (kašeľ, sipot, kýchanie, nádcha, bolesť hrdla alebo horúčka) pred podaním lieku, pretože podanie možno bude potrebné odložiť do vymiznutia infekcie, alebo po liečbe Itvismou, pretože to môže viesť k zdravotným komplikáciám, ktoré si môžu vyžadovať naliehavú lekársku pomoc.
- Okamžite informujte svojho lekára alebo lekára svojho dieťaťa, ak vy alebo vaše dieťa pociťujete necitlivosť, trpnutie (mravčenie), pichanie alebo bolesť v rukách, dlaniach, nohách a/alebo chodidlách po podaní Itvismy. Môžu to byť prejavy periférnej senzorickej neuropatie.
- Užitočné ďalšie informácie (podporná starostlivosť, miestne združenia).
- Kontakty na lekára predpisujúceho liek.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorových genómov injekčný roztok
onasemnogén abeparvovek

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje onasemnogén abeparvovek s nominálnou koncentráciou 4×10^{13} vektorových genómov.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež trometamín, chlorid horečnatý, chlorid sodný, poloxamér 188, kyselinu chlorovodíkovú a vodu na injekcie. **Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka (3 ml)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intratekálne použitie
Len na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Musí sa použiť do 14 dní po prijatí.
Dátum prijatia:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať v mraze pri teplote $\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Ihneď po prijatí uchovávať v chladničke.
Uchovávať v pôvodnej škatuli.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.
Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/26/2038/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorových genómov injekčný roztok
onasemnogén abeparvovek
Intratekálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

3 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Itvisma 1,2 × 10¹⁴ vektorových genómov injekčný roztok onasemnogén abeparvovek

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Ak ste opatrovateľom dieťaťa, ktoré dostane Itvismu, majte na pamäti, že keď sa v písomnej informácii objaví „vy“, odkazuje sa na dieťa, pokiaľ nie je uvedené inak.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Itvisma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Itvisma
3. Ako sa Itvisma podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako sa Itvisma uchováva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Itvisma a na čo sa používa

Itvisma je druh lieku nazývaný génová terapia a obsahuje liečivo onasemnogén abeparvovek. Liek génovej terapie funguje tak, že sa do tela doručí gén na opravu genetickej chyby. Tento gén sa dopraví do buniek, kde je potrebný, pomocou upraveného vírusu, ktorý nespôsobuje u ľudí ochorenie.

Itvisma sa používa na liečbu 5q spinálnej svalovej atrofie (*spinal muscular atrophy*, SMA), zriedkavého závažného dedičného ochorenia. Používa sa u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších s dedičnými mutáciami (zmenami) ovplyvňujúcimi gén nazývaný *SMN1*.

SMA sa vyskytuje pri chýbaní génu potrebného na vytváranie dôležitej bielkoviny nazývanej bielkovina prežívania motorických neurónov (*survival motor neuron*, SMN), alebo je tento gén chybný. Nedostatok bielkoviny SMN spôsobuje odumieranie nervov, ktoré ovládajú svaly (motorické neuróny). To vedie k svalovej slabosti a strate svalov a nakoniec bude pacient neschopní pohybu.

Liečivo v Itvisme, onasemnogén abeparvovek, pôsobí tak, že poskytuje plne funkčnú kópiu génu SMN, ktorý potom pomáha v tele vytvárať dostatočné množstvo bielkoviny SMN na prežitie a udržiavanie motorických neurónov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Itvisma

NEpoužívajte Itvismu

- ak ste alergický na onasemnogén abeparvovek alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Váš lekár pred liečbou vykoná test na protilátky, ktorý mu pomôže rozhodnúť sa, či je pre vás tento liek vhodný.

Problémy s pečeňou

Predtým, ako vám bude podaný tento liek, povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak ste mali akékoľvek problémy s pečeňou. Tento liek môže viesť k zvýšeniu hladiny enzýmov (bielkovín) vytváraných v pečeni, čo môže byť prejavom problémov s pečeňou alebo poškodenia pečene. Ak spozorujete niektorý z prejavov naznačujúci poškodenie pečene, ihneď to povedzte svojmu lekárovi, vrátane:

- vracania;
- žltacky (žlté sfarbenie kože alebo očných bielok), alebo;
- zníženej pozornosti (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky”).

Pred začatím liečby Itvismou vám bude vykonaný krvný test, aby sa zistilo, ako dobre pracuje pečeň. Dostanete typ lieku nazývaný kortikosteroid (napríklad prednizolón), ktorý pomáha zvládať akékoľvek zvýšenie pečeňových enzýmov, ktoré sa môže rozvinúť po podaní Itvismy (pozri časť 3 „Ako sa Itvisma podáva”).

Najmenej 3 mesiace po liečbe budete podstupovať tiež pravidelné krvné testy na sledovanie zmien vo fungovaní pečene. Tieto testy sa budú vykonávať častejšie počas prvých týždňov po podaní Itvismy a počas liečby kortikosteroidmi, a menej často po tom, ak sú testy pečene na prijateľnej úrovni.

Pravidelné krvné testy

Tento liek môže znížiť hladiny krvných doštičiek (trombocytopénia). Musíte sledovať možné prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek po podaní Itvismy, ako sú nadmerná náchylnosť na tvorbu modrín alebo krvácanie (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky”). Väčšina hlásených prípadov nízkej hladiny krvných doštičiek sa vyskytla počas prvého týždňa po podaní Itvismy pacientovi.

Pred začatím liečby Itvismou vám vykonajú krvný test na kontrolu počtu krvných buniek (vrátane červených krviniek a krvných doštičiek) vo vašom tele. Počas určitého obdobia po liečbe budete podstupovať tiež pravidelné krvné testy na kontrolu zmien v hladine krvných doštičiek.

Nervové problémy ovplyvňujúce vnímanie bolesti, teploty a dotyku (periférna senzorická neuropatia)

Počas užívania Itvismy sa vyskytla periférna senzorická neuropatia. Príznaky sa môžu objaviť približne tri týždne po podaní Itvismy. Medzi možné prejavy, na ktoré si musíte dávať pozor po podaní tohto lieku, patrí necitlivosť, trpnutie (mravčenie), pichanie alebo bolesť v rukách, dlaniach, nohách a/alebo na chodidlách. Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z týchto prejavov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Nezvyčajné zrážanie krvi v malých krvných cievach (trombotická mikroangiopatia)

Môže sa vyskytnúť trombotická mikroangiopatia. Trombotická mikroangiopatia je vážny stav, pri ktorom sa v najmenších cievach tela tvoria drobné krvné zrazeniny. Je spojená s trombocytopéniou, poklesom krvných doštičiek (látky, ktoré pomáhajú zrážať krv) a zničením červených krviniek. Ak sa nelieči včas, môže byť život ohrozujúca. Tieto krvné zrazeniny môžu ovplyvňovať obličky. Váš lekár môže chcieť skontrolovať hladiny krvných doštičiek a krvný tlak. Pred začatím liečby Itvismou podstúpíte krvný test na kontrolu hladiny kreatinínu, ktorý je ukazovateľom fungovania vašich obličiek. Medzi možné prejavy, na ktoré si musíte dávať pozor po podaní Itvismy, patria náchylnosť na tvorbu modrín, záchvaty (kŕče) alebo zníženie vylučovania moču. Ak sa u vás objavia niektoré z týchto prejavov, vyhľadajte urgentnú lekársku pomoc.

Riziko nádorov spojené s potenciálnym začlenením do DNA

Existuje možnosť, že génové terapie, ako je Itvisma, sa môžu začleniť do DNA buniek ľudského tela. V dôsledku toho by Itvisma mohla prispieť k riziku vzniku nádorov vzhľadom na povahu lieku. Mali by ste sa o tom porozprávať s vaším lekárom. Váš lekár môže v prípade nádoru odobrať vzorku na ďalšie vyšetrenie.

Infekcie

Infekcia (napr. nádcha, chrípka alebo bronchiolitída (zápal priedušničiek v pľúcach)) pred liečbou alebo po liečbe Itvismou môže viesť k závažnejším komplikáciám. Opatrovatelia a iné osoby, s ktorými ste v úzkom kontakte majú dodržiavať zásady ochrany pred infekciou (napr. umývanie rúk, zásady kašľania/kýchania, obmedzenie možných kontaktov). Musíte sledovať prejavy infekcie ako sú kašeľ, sipot pri dýchaní, kýchanie, nádchu, bolesť hrdla alebo horúčku. Ak spozorujete niektorý z príznakov naznačujúci infekciu **pred** liečbou alebo **po** liečbe Itvismou, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Ak máte infekciu pred liečbou Itvismou, váš lekár môže liečbu odložiť, kým sa infekcia nevyrieši.

Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Po tom, ako ste boli liečení Itvismou, nebudete môcť darovať krv, orgány, tkanivá alebo bunky. Je to preto, lebo Itvisma je liek na génovú terapiu.

Iné lieky a Itvisma

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Očkovania

Keďže kortikosteroidy môžu ovplyvniť imunitný (obranný) systém organizmu, **váš lekár môže rozhodnúť o odložení niektorých očkovaní**, kým sa liečite kortikosteroidom (pozri časť 3, „Ako sa Itvisma podáva“). Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na vášho lekára alebo zdravotnú sestru.

Tehotenstvo a dojčenie

Neexistujú žiadne informácie o použití Itvismy u tehotných alebo dojčiacich žien. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať Itvismu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje, ak sa u vás vyskytnú závrate (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). Najskôr sa poraďte so svojím lekárom.

Itvisma obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 3 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Itvisma podáva

Odporúčaná dávka Itvismy je $1,2 \times 10^{14}$ vektorových genómov (vg). Itvisma vám bude podaná len JEDENKRÁT.

Itvisma vám bude podaná v nemocničnom prostredí pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov so SMA.

Itvisma sa podáva injekciou do dolnej časti chrbta. Táto injekcia, nazývaná lumbálna punkcia, sa vykonáva vpichnutím ihly do priestoru okolo miechy. Počas zákroku vám môže byť podaný aj liek na upokojenie alebo uspanie. Váš lekár vám poskytne starostlivosť po podaní Itvismy.

Bude vám podávaný aj prednizolón (alebo iný kortikosteroid), ktorý budete užívať cez ústa. Jeho užívanie sa začne 24 hodín pred podaním Itvismy. Dávka kortikosteroidu bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti. Váš lekár stanoví celkovú dávku, ktorá bude podaná.

Po podaní dávky Itvismy vám bude približne 2 mesiace, alebo kým hladiny pečeneových enzýmov neklesnú na prijateľnú úroveň, denne podávaná liečba kortikosteroidmi. Lekár bude dávku kortikosteroidov postupne znižovať, až kým nebude možné liečbu úplne ukončiť. Ak pred užitím alebo po užití dávky kortikosteroidov vraciate, oznámte to svojmu lekárovi; lekár tak môže zabezpečiť, aby ste dostali plnú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď vyhľadajte urgentnú lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- tvorba modrín alebo krvácanie trvajúce dlhšie ako zvyčajne, ak ste sa poranili – môžu to byť prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek (trombocytopénia)
- nervové problémy ovplyvňujúce vnímanie bolesti, teploty, dotyku (periférna senzorická neuropatia)
- pocity ako necitlivosť, trpnutie, mravčenie (parestézia)
- znížené vnímanie dotyku alebo citlivosti (hypoestézia)

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek ďalšie vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Tieto vedľajšie účinky môžu zahŕňať:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcia nosa a hrdla (horné dýchacie cesty)
- horúčka
- vracanie
- bolesť hlavy

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- zvýšená hladina pečeneových enzýmov pozorovaná v krvných testoch
- závraty

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako sa Itvisma uchováva

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nasledujúca informácia je určená pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí budú pripravovať a podávať liek.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Injekčná liekovka sa má prepravovať v mraze (pri teplote -60 °C alebo nižšej).

Uchovávajte v pôvodnej škatuli.

Po prijatí sa má injekčná liekovka ihneď uchovávať v chlade pri teplote 2 °C až 8 °C a v pôvodnej škatuli. Liečba Itvismou sa má začať do 14 dní po prijatí injekčnej liekovky.

Liek sa nesmie po rozmrazení znovu zmrazovať a má sa uchovávať v chladničke pri 2 °C až 8 °C v pôvodnej škatuli po dobu 14 dní.

Po odobratí dávky do injekčnej striekačky ju možno uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 24 hodín vrátane maximálne 5-hodinového času mimo chladničky počas 24 hodín.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom. Keďže tento liek bude podávať lekár, lekár je zodpovedný za správnu likvidáciu lieku. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Itvisma obsahuje

- Liečivo je onasemnogén abeparvovek. Každá injekčná liekovka obsahuje $1,2 \times 10^{14}$ vektorových genómov onasemnogénu abeparvoveku v 3 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú trometamín, chlorid horečnatý, chlorid sodný, poloxamér 188, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a voda na injekcie (pozri tiež časť 2 „Itvisma obsahuje sodík”).

Ako vyzerá Itvisma a obsah balenia

Itvisma je číry až mierne zakalený, bezfarebný až svetlobielý injekčný roztok.

Itvisma sa dodáva ako jedna injekčná liekovka v papierovej škatuli obsahujúca nominálny plniaci objem 3 ml. Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dôležité upozornenie: Pred použitím lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku.

Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Zaobchádzanie

- S Itvismou sa má zaobchádzať asepticky za sterilných podmienok.
- Pred podaním intratekálnej injekcie sa má Itvisma zahriať na izbovú teplotu. Itvismu rozmrazujte v chladničke (2 °C až 8 °C) približne 4 hodiny alebo pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) približne 1 hodinu.
- Itvisma je číry až mierne zakalený, bezfarebný až svetlobielý roztok. Nepoužívajte tento liek, ak po rozmrazení zmrazeného lieku alebo pred jeho podaním spozorujete prítomnosť akýchkoľvek častíc, zakalenie alebo zmenu zafarbenia.
- Liekom netraste.
- Liek sa nesmie po rozmrazení znova zmrazovať.
- Itvisma sa má po rozmrazení podať čo najskôr. Po odobratí objemu dávky do injekčnej striekačky ju možno uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C) najviac 24 hodín vrátane maximálne 5-hodinového času mimo chladničky počas 24 hodín. Ak sa nepoužije počas tejto doby, zlikvidujte injekčnú striekačku obsahujúcu vektor.

Príprava

- Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).
- Pri zaobchádzaní a podávaní Itvismy je potrebné používať osobné ochranné pomôcky (vrátane rukavíc, ochranných okuliarov, laboratórneho plášt'a a ochranných rukávov).
- Pri príprave injekcie sa musí zabezpečiť, aby povrch komponentov, ktoré prídu do kontaktu s roztokom Itvismy, pozostával z kompatibilných materiálov uvedených v tabuľke nižšie. Komponenty zdravotníckej pomôcky musia byť vhodné na intratekálne alebo neuraxiálne použitie.

Materiály komponentov kompatibilné s Itvismou

Komponent	Zloženie materiálu
Ihla na odber 18 až 19 G, maximálna dĺžka 40 mm	Nehrdzavejúca oceľ
5 až 10 ml injekčná striekačka ^a	Polypropylén
Viečko injekčnej striekačky ^a	Polypropylén, polyetylén alebo metakrylát-akrylonitril-butadién-styrén
Spinálna ihla 22 až 27 G, maximálna dĺžka 156 mm	Nehrdzavejúca oceľ
^a Nesmie byť vyrobené z polyvinylchloridu (PVC), bisfenolu A (BPA), bis(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) ani latexu	

Podávanie

Na intratekálne použitie. Liečbu majú podávať intratekálne pomocou lumbálnej punkcie zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami vo vykonávaní lumbálnych punkcií.

- Bezprostredne pred podaním dávky odoberte obsah z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky, odstráňte z injekčnej striekačky vzduch, skontrolujte objem dávky 3 ml v injekčnej striekačke, umiestnite kryt na injekčnú striekačku a doručte na miesto, kde bude pacientovi podaná injekcia.
- Ak to vyžaduje klinický stav pacienta, treba zvážiť sedáciu.
- Pri zavádzaní intratekálnej injekcie je možné zvážiť použitie zobrazovacích techník.
- Pacient má byť pred podaním intratekálnej injekcie a po nej vyšetrený na prítomnosť potenciálnych stavov súvisiacich s lumbálnou punkciou, aby sa predišlo závažným komplikáciám zákroku.
- Pred podaním odoberte pomocou ihly na lumbálnu punkciu 3 ml mozgovomiechového moku (*cerebrospinal fluid*, CSF).
- Itvisma sa podáva ako jednorazová bolusová intratekálna injekcia trvajúca približne 1 až 2 minúty.
- Po intratekálnej injekcii sa odporúča umiestnenie do Trendelenburgovej polohy (podľa klinického stavu pacienta).

Náhodná expozícia

Je potrebné vyhnúť sa náhodnej expozícii Itvismou.

V prípade náhodnej expozície kože sa postihnuté miesto musí dôkladne umývať mydlom a vodou najmenej 15 minút. V prípade zasiahnutia očí sa postihnuté miesto musí dôkladne vyplachovať vodou aspoň 15 minút.

Všetok rozliaty liek Itvisma sa musí utrieť savým gázovým tampónom a zasiahnuté miesto sa musí vydezinfikovať bieliacim roztokom a následne alkoholovým tampónom. Všetky materiály použité pri čistení sa musia zabaliť do dvojvrstvového vrečka a zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.

Likvidácia

Všetky materiály, ktoré sa mohli dostať do kontaktu s Itvismou (napr. injekčná liekovka, všetok materiál použitý na podanie injekcie vrátane sterilných rúšok a ihiel) sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.