

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genomov raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Onasemnogen abeparvovek je zdravilo za gensko zdravljenje, ki izraža humani protein za preživetje motoričnega nevrona (SMN – survival of motor neuron). Gre za nereplicirajoč se rekombinanten vektor na osnovi adenoasociacijskega virusa serotipa 9 (AAV9), ki vsebuje cDNA humanega gena *SMN* pod nadzorom hibridnega promotorja, sestavljenega iz ojačevalnika citomegalovirusa in piščančjega- β -aktina.

Onasemnogen abeparvovek se proizvaja v humanih zarodnih ledvičnih celicah s tehnologijo rekombinantne DNA.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena enoodmerna viala vsebuje $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genomov (vg) onasemnogen abeparvoveka v 3 ml raztopine. Nazivna koncentracija intratekalne injekcije onasemnogen abeparvoveka je 4×10^{13} vg/ml in prostornina, ki se odvzame iz posamezne viala, je najmanj 3 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra do rahlo motna in brezbarvna do belkasta raztopina s pH 7,7 do 8,3 in osmolalnostjo 390 do 430 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Itvisma je indicirano za zdravljenje spinalne mišične atrofije (SMA) 5q z bialelno mutacijo v genu *SMN1* pri bolnikih, ki so stari 2 leti ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora uvesti in izvajati v kliničnih centrih in pod nadzorom zdravnika, ki je izkušen v zdravljenju bolnikov s SMA.

Pred dajanjem zdravila Itvisma je treba opraviti izhodiščno laboratorijsko testiranje, vključno, a ne omejeno na naslednje teste:

- določanje protiteles proti AAV9 z ustrezno validiranim testom (glejte poglavje 4.4),
- delovanje jeter: alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) in skupni bilirubin (glejte poglavje 4.4),
- kreatinin in
- kompletna krvna slika (vključno s hemoglobinom in številom trombocitov) (glejte poglavje 4.4).

Priporočeno je, da so bolniki pred prejemom injekcije klinično stabilni, kar zadeva splošno zdravstveno stanje (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z dihalno odpovedjo in pri tistih, ki potrebujejo stalno umetno predihavanje in/ali ne morejo požirati, profil razmerja med koristmi in tveganji zdravila Itvisma ni ugotovljen.

Ker zdravilo ostaja prisotno v celicah, ki se ne delijo, se z zdravilom Itvisma ne sme zdraviti bolnikov, ki so predhodno že prejeli onasemnogen abeparvovek (ne glede na pot uporabe) (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Zdravilo Itvisma se daje v enkratnem odmerku $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Imunomodulacijski režim

Za omilitev imunskega odziva se priporoča imunomodulacijo s kortikosteroidi. Po zdravljenju lahko pride do zvišanja ravni jetrnih aminotransferaz ali znižanja števila trombocitov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Kadar je to izvedljivo, je treba bolnikov urnik cepljenja prilagoditi tako, da lahko sočasno dobiva kortikosteroid pred injekcijo zdravila Itvisma in po njej (glejte poglavje 4.5).

V preglednici 1 je naveden priporočeni imunomodulacijski režim pred injekcijo in po njej.

Preglednica 1 Priporočeni imunomodulacijski režim pred injekcijo in po njej

Pred injekcijo	24 ^o ur pred injekcijo zdravila Itvisma	prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ali ekvivalent)
Po injekciji	30 dni (vključno z dnem odmerjanja zdravila Itvisma)	prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ali ekvivalent)
	Nadaljnjih 28 dni: <i>pri bolnikih z neznačilnimi izvidi (normalen klinični pregled in skupni bilirubin in tisti z vrednostmi ALT in AST, nižjimi od 2 × zgornje meje normalne vrednosti (ULN)) po 30 dneh</i> ali <i>pri bolnikih z nepravilnostmi delovanja jeter po 30 dneh: nadaljevati, dokler vrednosti AST in ALT niso pod 2 × ULN in dokler se tudi izvidi vseh preostalih ocen (npr. skupnega bilirubina) ne vrnejo v normalno območje, čemur sledi zmanjševanje odmerka v obdobju 28 dni ali dlje, če je potrebno.</i>	Odmerjanje sistemskih kortikosteroidov je treba zmanjševati postopno. Odmerek prednizolona (ali ekvivalenta, če uporabljate drug kortikosteroid) postopno zmanjšujte, npr. za 0,20 mg/kg/dan na teden v obdobju vsaj 4 tednov pri peroralnem prednizolonu. Sistemski kortikosteroidi (enakovredno peroralnemu prednizolonu v odmerku 1 mg/kg/dan). Odmerjanje sistemskih kortikosteroidov je treba zmanjševati postopno.

Če se bolniki kadarkoli v času zdravljenja ne odzovejo ustrezno na učinkovino, enakovredno peroralnemu prednizolonu v odmerku 1 mg/kg/dan, je treba takoj razmisliti o posvetu z gastroenterologom ali hepatologom, mogoče pa je tudi pretehtati možnost prilagoditve priporočenega imunomodulacijskega režima, kar vključuje povečanje odmerka, podaljšanje zdravljenja ali dolgotrajnejše postopno zmanjševanje odmerka kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). Če bolnik zdravljenja s peroralnimi kortikosteroidi ne prenaša ali to ni učinkovito, je mogoče razmisliti o intravenskih kortikosteroidih v skladu s klinično prakso.

Če se zdravnik odloči za uporabo drugega kortikosteroida namesto prednizolona, je treba uporabiti podobno presojo in pristop ter po 30 dneh zdravljenja začeti ustrezno zmanjševati odmerek kortikosteroida.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso ocenili varnosti in učinkovitosti zdravila Itvisma. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter

Zdravljenje bolnikov, ki imajo okvaro jeter, z zdravilom Itvisma je treba skrbno pretehtati (glejte poglavje 4.4). Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Itvisma pri otrocih, starih manj kot 2 leti, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 2 leti, ni mogoče dati. Podatkov pri otrocih, starih manj kot 6 mesecev, ni na voljo.

Odrasla populacija

Pri bolnikih, starih 18 let in več, kliničnih podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za intratekalno uporabo. Zdravilo je treba injicirati intratekalno z lumbalno punkcijo, ki jo izvedejo zdravstveni delavci z izkušnjami pri izvajanju lumbalnih punkcij.

- Tik pred injiciranjem zdravila bolniku potegnite vsebino vial v brizgo, odstranite zrak iz brizge in se prepričajte, da je v brizgi odmerek 3 ml, nato pa brizgo pokrijte in jo prenesite na mesto injiciranja zdravila bolniku.
- Glede na klinično stanje bolnika je mogoče razmisliti o sedaciji.
- Razmisliti velja o uporabi slikovnih tehnik za vodenje intratekalnega injiciranja.
- Da bi se izognili resnim zapletom, ki so lahko povezani s postopkom, je treba pred intratekalnim injiciranjem in po njem bolnika pregledati glede morebitnih bolezni oziroma stanj v povezavi z lumbalno punkcijo.
- Pred odmerjanjem je treba z iglo za lumbalno punkcijo odvzeti 3 ml likvorja (cerebrospinalne tekočine).
- Zdravilo Itvisma se daje v obliki enkratne intratekalne bolusne injekcije, ki traja približno 1 do 2 minuti.
- Po intratekalnem injiciranju je priporočena namestitev bolnika v Trendelenburgov položaj (glede na njegovo klinično stanje).

Za podrobna navodila glede priprave in rokovanja z zdravilom, nenamerne izpostavljenosti in odlaganja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Razlogi za odložitev zdravljenja

Zaradi tveganja za resen imunski odziv je priporočeno, da so bolniki pred prejemom injekcije klinično stabilni, kar zadeva splošno zdravstveno stanje (npr. glede hidriranosti, prehranskega statusa, odsotnosti okužbe in respiratornega statusa). Zdravljenje z zdravilom Itvisma je treba odložiti pri bolnikih s prisotno okužbo, ki je bodisi akutna (npr. respiratorna) ali kronična neobvladana okužba, dokler se okužbe ne razreši in bolnik ni klinično stabilen. V času injiciranja bolnik ne sme imeti izraženih kliničnih znakov ali simptomov okužbe.

Obstoječa imunost proti AAV9

V kliničnih študijah zdravila Itvisma so morali imeti bolniki izhodiščne serumske titre protiteles proti AAV9 največ 1:50. Pri bolnikih z višjimi titri protiteles proti AAV9 varnosti in učinkovitosti zdravila Itvisma niso ocenjevali.

Hepatotoksičnost

Pri uporabi onasemnogen abeparoveka z intratekalno injekcijo je prihajalo do hepatotoksičnosti, ki se večinoma kaže z zvišanjem ravni ALT in/ali AST (glejte poglavje 4.8). Za omilitev morebitnega zvišanja ravni aminotransferaz je treba vsem bolnikom pred intratekalno injekcijo in po njej dajati sistemski kortikosteroid. Zaradi imunske posredovane hepatotoksičnosti je morda potrebna prilagoditev imunomodulacijskega režima, vključno s podaljšanjem zdravljenja, povečanjem odmerka ali dolgotrajnejšim postopnim zmanjševanjem odmerka kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter ali akutno virusno okužbo jeter obstaja večje tveganje za poškodbo jeter. V kliničnih študijah uporabe onasemnogen abeparoveka z intratekalno injekcijo niso proučevali bolnikov z zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije.

Pred intratekalno injekcijo onasemnogen abeparoveka je treba pri vseh bolnikih oceniti delovanje jeter s kliničnim pregledom in laboratorijskimi preiskavami. Delovanje jeter je treba spremljati še najmanj 3 mesece po prejemu onasemnogen abeparoveka z intratekalno injekcijo in ob drugih primerih v skladu s klinično prakso. V prvem mesecu po prejemu onasemnogen abeparoveka z intratekalno injekcijo in v obdobju postopnega zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov je treba ocenjevati raven AST, ALT in celokupnega bilirubina enkrat na teden. Če je bolnik ob koncu obdobja postopnega zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov klinično stabilen in ima neznčilne izvide, je treba delovanje jeter še naprej spremljati vsaka dva tedna še en mesec. Postopno zmanjševanje odmerjanja sistemskih kortikosteroidov ne pride v poštev, dokler ravni AST/ALT niso nižje od $2 \times \text{ULN}$ (glejte poglavje 4.2).

Bolnike s poslabšanjem izvidov testov jetrne funkcije in/ali znaki ali simptomi akutne bolezni je treba takoj klinično pregledati in skrbno spremljati. V primeru suma na poškodbo jeter je priporočeno takoj izvesti dodatne preiskave (npr. albumin, protrombinski čas, PTČ in INR). Če je treba, se je priporočljivo takoj posvetovati z gastroenterologom ali hepatologom.

Trombocitopenija

Prehodna znižanja števila trombocitov so praviloma opazali v prvem tednu po odmerjanju onasemnogen abeparoveka z intratekalno injekcijo. V večini primerov je bilo število trombocitov $> 75 \times 10^9/l$ in se je na izhodiščno vrednost vrnilo dva tedna po intratekalni injekciji onasemnogen abeparoveka.

Število trombocitov je treba preveriti pred odmerjanjem intratekalne injekcije onasemnogen abeparoveka in ga nato redno spremljati prvi mesec najmanj enkrat na teden ter v skladu s kliničnimi indikacijami, dokler se število trombocitov ne vrne na izhodiščno vrednost.

Trombotična mikroangiopatija

Lahko se pojavi trombotična mikroangiopatija (TMA). Za trombotično mikroangiopatijo so značilne trombocitopenija, mikroangiopatska hemolitična anemija in akutna okvara ledvic. Pomemben dejavnik pri tem je lahko tudi sočasna aktivacija imunskega sistema (na primer okužbe ali cepljenje).

V primeru znakov in simptomov trombotične mikroangiopatije je priporočeno takojšnje ukrepanje, saj so posledice trombotične mikroangiopatije lahko življenjsko nevarne ali smrtonosne.

Trombocitopenija je ključna manifestacija trombotične mikroangiopatije, zato je treba po intratekalni injekciji onasemnogen abeparvoveka redno spremljati število trombocitov, pa tudi znake in simptome trombotične mikroangiopatije, kot so hipertenzija, neobičajno pojavljanje podplutb, napadi s krči ali zmanjšano izločanje urina. Če se navedeni znaki in simptomi pojavljajo ob prisotni trombocitopeniji, je treba takoj izvesti nadaljnje diagnostične preiskave za odkrivanje hemolitične anemije in okvare ledvic. Če pride do kliničnih znakov, simptomov in/ali laboratorijskih izvidov, ki pomenijo, da gre za trombotično mikroangiopatijo, se je treba takoj posvetovati s hematologom in/ali nefrologom in trombotično mikroangiopatijo zdraviti v skladu s kliničnimi indikacijami. Bolnike in skrbnike je treba seznaniti z znaki in simptomi trombotične mikroangiopatije in jim naročiti, naj poiščejo nujno medicinsko pomoč, če pride do takih simptomov.

Periferna senzorična nevropatija

Pri uporabi onasemnogen abeparvoveka z intratekalno injekcijo se je pojavila periferna senzorična nevropatija. Odmerjanje onasemnogen abeparvoveka z intratekalno injekcijo lahko povzroči senzorične simptome (npr. odrevenelost, mravljinčenje, zbadanje ali bolečine v zgornjih okončinah, rokah, spodnjih okončinah in/ali stopalih). V kliničnih študijah so začetek teh simptomov opazili približno tri tedne po injekciji. Simptomi, zaradi katerih bolnik potrebuje dodatno zdravljenje, lahko vztrajajo, vendar se lahko sčasoma tudi postopno izboljšajo (glejte poglavje 4.8). Senzorični simptomi, ki kažejo na možnost periferne senzorične nevropatije, se sicer lahko pojavljajo tudi kot del normalnega poteka SMA.

O celotnem nevrološkem pregledu in drugih preiskavah in/ali zdravljenju simptomov velja razmisliti glede na bolnikovo klinično sliko. Bolnike in skrbnike je treba seznaniti z znaki in simptomi periferne senzorične nevropatije in jim naročiti, naj takoj obvestijo zdravnika, če pride do takih simptomov.

Tveganje za tumorogenost zaradi integracije vektorja

Zaradi možne integracije AAV vektorske DNA onasemnogen abeparvoveka v genom gostitelja obstaja teoretično tveganje za tumorogenezo.

Intratekalna injekcija onasemnogen abeparvoveka je narejena iz nereklicirajočega se AAV9 vektorja, katerega DNA ostane večinoma v episomski obliki. Pri uporabi genske terapije na osnovi AAV so poročali o naključni integraciji rekombinantne AAV vektorske DNA v humano DNA. Klinični pomen posameznih integracijskih dogodkov ni znan, je pa sprejeto, da posamezni integracijski dogodki lahko prispevajo k povečanju tveganja za tumorogenost.

Zaenkrat niso poročali o nobenem primeru maligne bolezni v povezavi z zdravljenjem z intratekalno injekcijo onasemnogen abeparvoveka. V primeru razvoja tumorja se je treba obrniti na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za navodila glede odvzema vzorca bolnikovega tkiva za testiranje.

Darovanje krvi, organov, tkiv ali celic

Bolniki, ki prejmejo intratekalno injekcijo onasemnogen abeparvoveka, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 3-mililitrski odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Cepiva

Kadar je to izvedljivo, je treba bolnikov urnik cepljenja prilagoditi tako, da se omogoči sočasno prejetje kortikosteroida pred intratekalno injekcijo onasemnogen abeparoveka in po njej. Priporoča se sezonska profilaksa proti okužbi z respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Živih cepiv, kot so cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR) in noricam, se ne sme uporabiti pri bolnikih, ki dobivajo imunosupresivne odmerke steroidov (tj. ≥ 2 -tedensko vsakodnevno prejetje odmerka 20 mg ali 2 mg/kg telesne mase prednizolona ali enakovredne učinkovine).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi onasemnogen abeparoveka pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se onasemnogen abeparovek lahko prenaša na plod pri ljudeh, zato je ženske, ki so noseče ali bi lahko zanosile, primerno zdraviti z zdravilom Itvisma le po temeljiti oceni razmerja med koristmi in tveganji.

Dojenje

O prisotnosti onasemnogen abeparoveka v materinem mleku, učinkih na dojenega otroka in vplivu na nastajanje mleka podatkov ni na voljo. Odločiti se je treba med prenehanjem ali nadaljevanjem dojenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu onasemnogen abeparoveka na plodnost pri ljudeh ni. V raziskavah vpliva na plodnost pri živalih onasemnogen abeparovek ni vplival na plodnost mišjih samcev in samic pri dajanju odmerkov do $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg intravensko (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Intratekalna injekcija onasemnogen abeparoveka ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih se pojavi omotica (glejte poglavje 4.8), se morajo izogibati vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V tem poglavju so opisani varnostni podatki 127 bolnikov iz študij COAV101B12301, COAV101B12302 in COAV101A12102 v 52-tedenskem obdobju spremljanja (glejte poglavje 5.1). Najpogostejše poročani neželeni učinki po dajanju zdravila Itvisma so bili okužba zgornjih dihal (41,7 %), pireksija (36,2 %), bruhanje (28,3 %), glavobol (13,4 %) in zvišanje ravni jetrnih encimov (9,4 %). Najpogostejše poročani resni neželeni učinki so bili bruhanje (2,4 %), zvišanje ravni jetrnih encimov (1,6 %), glavobol (1,6 %) in pireksija (1,6 %). Poročani neželeni učinki so bili v vseh treh študijah podobni.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z intratekalno injekcijo zdravila Itvisma v priporočenem odmerku, so navedeni v preglednici 2. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih skladno s klasifikacijo in navedbo pogostnosti po MedDRA. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Preglednica neželenih učinkov zdravila Itvisma

Neželeni učinki po organskih sistemih, prednostnih izrazih in pogostnosti po MedDRA	
Okužbe in infestacije	
zelo pogosti	okužba zgornjih dihal ^{a)}
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogosti	trombocitopenija ^{b)}
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	glavobol ^{c)}
pogosti	omotičnost ^{c)}
pogosti	periferna senzorična nevropatija ^{d)}
pogosti	hipestezija
pogosti	parestezija
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti	zvišanje ravni jetrnih encimov ^{e)}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	pireksija
^{a)} okužba zgornjih dihal vključuje okužbo zgornjih dihal, virusno okužbo zgornjih dihal, rinitis in orofaringealno bolečino	
^{b)} trombocitopenija vključuje trombocitopenijo in znižano število trombocitov	
^{c)} neželeni učinki, ki so verjetno povezani s postopkom lumbalne punkcije	
^{d)} periferna senzorična nevropatija vključuje periferno senzorično nevropatijo in periferno nevropatijo	
^{e)} zvišanje ravni jetrnih encimov vključuje zvišanje ravni jetrnih encimov, zvišanje ravni alanin aminotransferaze, zvišanje ravni aspartat aminotransferaze, hepatitis, hipertransaminazemijo in moteno delovanje jeter	

Opis izbranih neželenih učinkov

Periferna senzorična nevropatija

V kliničnih študijah so opažali primere periferne senzorične nevropatije (1,6 %) v približno treh tednih po odmerjanju zdravila Itvisma. Pri bolnikih sta se pojavili hipoestezija in parestezija. V teh primerih so bolniki potrebovali dolgotrajno zdravljenje simptomov, pri čemer se nekateri simptomi do konca študije niso v celoti popravili (glejte poglavje 4.4).

Odstopanja jetrnih laboratorijskih vrednosti

V kliničnih študijah so vsi bolniki profilaktično prejeli kortikosteroide. Večina bolnikov je prejela priporočen imunomodulacijski režim z medianim trajanjem približno 60 dni (glejte poglavje 4.2). Po odmerjanju zdravila Itvisma so zvišanje ravni AST ali ALT na $> 3 \times \text{ULN}$ opažali pri 4,7 % bolnikov. Zvišanje ravni serumskih aminotransferaz se je popravilo ob zdravljenju s prednizolonom, bolniki pa so okrevali brez kliničnih posledic.

Imunogenost

V kliničnih študijah COAV101B12301 in COAV101B12302 je po enkratni injekciji zdravila Itvisma do zvišanja serumskega titra protiteles proti AAV9 od izhodiščne vrednosti prišlo pri vseh bolnikih. 12 mesecev po prejemu injekcije zdravila Itvisma je bil v obeh študijah mediani titer serumskih protiteles proti AAV9 večji od 1:800 000. V preučevani populaciji v obdobju spremljanja 12 mesecev po odmerku ni bilo jasne povezave med ravni protiteles proti AAV9 po aplikaciji ter varnostnimi ugotovitvami ali izgubo učinkovitosti.

V 12-mesečnem obdobju po prejemu injekcije zdravila Itvisma v študijah COAV101B12301 in COAV101B12302 so pozitivne rezultate testa za protitelesa proti SMN opazili pri 5/75 (6,7 %) oziroma 2/27 (7,4 %) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Itvisma. Med pozitivnim protitelesnim odzivom na SMN in varnostjo ali učinkovitostjo uporabe zdravila Itvisma v obdobju spremljanja 12 mesecev po odmerjanju ni mogoče ugotoviti jasne povezave.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij ni na voljo podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Itvisma. Odmerek zdravila Itvisma je enkraten in fiksni (nespremenljiv), bolniki pa ga prejmejo samo enkrat, zato velja, da preveliko odmerjanje skorajda ni verjetno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje motenj mišično-skeletnega sistema; oznaka ATC: M09AX09

Mehanizem delovanja

Onasemnogen abeparvovek je zdravilo za gensko zdravljenje, ki je namenjeno uvedbi funkcionalne kopije gena za preživetje motoričnega nevrona (*SMN1*) v transducirane celice za obravnavo monogenškega glavnega vzroka spinalne mišične atrofije (SMA). Pričakuje se, da bo zdravilo z zagotavljanjem alternativnega vira izražanja proteina SMN v motoričnih nevronih izboljšalo preživetje in delovanje transduciranih motoričnih nevronov.

Onasemnogen abeparvovek je nerekombinantni vektor AAV, ki uporablja kapsido AAV9 za uvedbo stabilnega, popolnoma funkcionalnega humanega transgena SMN. Gen *SMN1*, ki je prisoten v onasemnogen abeparvoveku, je zasnovan tako, da se nahaja kot episomalna DNA v jedru transduciranih celic in se stabilno izraža v post-mitotičnih celicah. Transgen se uvede v tarčne celice kot samokomplementarna dvoverižna molekula. Izražanje transgena aktivira konstitutivni promotor (hibrid piščančjega β -aktina in ojačevalnika citomegalovirusa), kar ima za posledico stalno in trajno izražanje proteina SMN. Dokaz o mehanizmu delovanja večinoma izhaja iz predkliničnih študij.

Študija COAV101B12301 (STEER) - študija faze III pri bolnikih s SMA

To je 52-tedenska, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana multicentrična študija.

Učinkovitost so ocenjevali pri 126 bolnikih s SMA, starih od 2 leti do manj kot 18 let, ki predhodno še niso bili zdravljeni in so lahko sedeli, nikoli pa niso mogli samostojno hoditi. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 3:2, tako da so prejeli bodisi zdravilo Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) z lumbalno intratekalno injekcijo (n=75) ali pa so pri njih izvedli enak postopek s placebom (n=51).

Randomizacija je bila stratificirana po starosti in oceni HFMSE (Razširjena Hammersmithova lestvica gibalnih sposobnosti, Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) ob izhodišču. V študijo niso vključili bolnikov z zvišanimi izhodiščnimi serumskimi titri protiteles proti AAV9 (referenca > 1:50).

Primarni cilj opazovanja je bila sprememba skupne ocene HFMSE od izhodišča do konca spremljanja, opredeljenega kot povprečje ocen v 48. in 52. tednu v celotni študijski populaciji (starostna skupina od 2 leti do manj kot 18 let) pri uporabi zdravila Itvisma v primerjavi s placebom. Sekundarni cilj opazovanja je bil delež bolnikov z izboljšanjem skupne ocene HFMSE za najmanj 3 točke od izhodišča do konca spremljanja. Lestvica HFMSE ocenjuje motorično funkcijo pri bolnikih s SMA z omejeno sposobnostjo hoje in vključuje 33 stopenjsko ocenjevalnih postavk, ki ocenjujejo gibe od sedenja do uporabe stopnic. Vsako postavko se ocenjuje od 0 do 2, najvišja možna skupna ocena je 66. Višja ocena pomeni boljšo motorično funkcijo. Drugi sekundarni cilj opazovanja je bila sprememba ocene RULM (ocena po Revidiranem modulu za zgornje okončine, Revised Upper Limb Module) od izhodišča do konca spremljanja. Lestvica RULM je specifična za SMA in omogoča ocenjevanje motoričnih funkcij zgornje okončine (proksimalnega in distalnega dela). Lestvica RULM obsega 19 ocenjevalnih postavk (18 z možno oceno od 0 do 2 in eno z možno oceno od 0 do 1), tako da je najvišja možna skupna ocena 37, pri čemer višja ocena pomeni boljšo motorično funkcijo.

Mediana starost v času presejanja je bila 4,54 leta (od 2,0 do 16,5 let), mediana poročana starost ob nastopu kliničnih znakov in simptomov SMA pa 11 mesecev (od 6 do 33 mesecev). Najnaprednejši motorični mejniki, ki so jih kadarkoli do tedaj dosegli posamezni bolniki, so vključevali sedenje, stojo z oporo ali brez opore in hojo z oporo. Ob izhodišču je znašala povprečna ocena HFMSE v skupini bolnikov z zdravilom Itvisma 17,97, v kontrolni skupini s placebom pa 18,17. Povprečna ocena RULM ob izhodišču je v skupini bolnikov z zdravilom Itvisma znašala 16,52, v kontrolni skupini s placebom pa 17,42. Izhodiščne demografske karakteristike so bile enakomerno porazdeljene med skupino z zdravilom Itvisma in kontrolno skupino s placebom.

Primarna analiza cilja opazovanja je pokazala, da je bilo izboljšanje ocene HFMSE od izhodišča do konca spremljanja klinično pomembno in statistično značilno večje v skupini z zdravilom Itvisma kot v kontrolni skupini s placebom (preglednica 3 in slika 1).

Preglednica 3 Primarni cilj opazovanja v študiji COAV101B12301

Cilj opazovanja	Bolniki z zdravilom Itvisma (N=75)	Kontrolni bolniki s placebom (N=51)
Povprečna skupna ocena HFMSE v izhodišču (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Povprečna skupna ocena HFMSE ob koncu spremljanja ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Sprememba skupne ocene HFMSE ² od izhodišča do konca spremljanja v celotni študijski populaciji (starostna skupina od 2 leti do < 18 let) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
razlika od vrednosti pri uporabi placeba ocena (95-odstotni IZ)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = standardni odklon

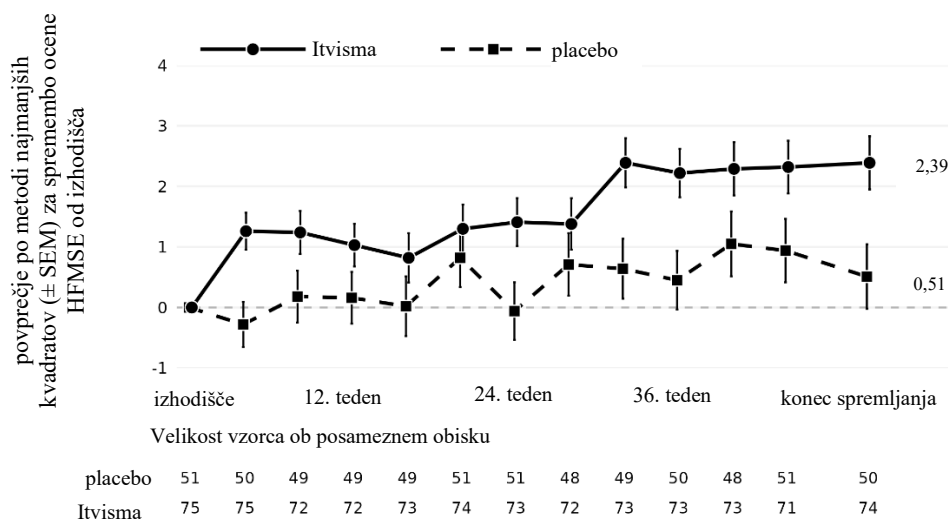
¹ Konec spremljanja je bil opredeljen kot povprečje ocen v 48. in 52. tednu.

² ocena na populaciji za celotno analizo (FAS - Full Analysis Set population), ki vključuje vse preiskovance, ki so bodisi prejeli zdravilo Itvisma ali so jim izvedli postopek s placebom

³ povprečje po metodi najmanjših kvadratov (LS - least squares mean) (standardna napaka povprečja, SEM - standard error of the mean)

⁴ analiza modela mešanih učinkov za večkratne meritve (MMRM - mixed model for repeated measures) s fiksnimi učinki je kot sopsremenljivke vključevala način zdravljenja, načrtovani obisk, povezavo med zdravljenjem in obiskom, stratifikacijo in izhodiščno skupno oceno HFMSE

Slika 1 Sprememba ocene HFMSE od izhodišča pri bolnikih, starih od 2 leti do < 18 let v študiji COAV101B12301



Opomba: Podatki predstavljajo povprečje po metodi najmanjših kvadratov $\pm$ SEM; pri vmesnih terminih so ocene samo opisne narave in niso nadzorovane za multipliciteto.

Spremembo ocene RULM od izhodišča do konca spremljanja so ocenjevali v skupini bolnikov z zdravilom Itvisma in v kontrolni skupini s placebom. Zvišanje povprečja skupne ocene RULM po metodi najmanjših kvadratov od izhodišča do konca spremljanja je v skupini z zdravilom Itvisma znašalo 2,44 točke, v kontrolni skupini s placebom pa 0,92 točke. Razlika med načinoma zdravljenja 1,52 točke v prid skupini z zdravilom Itvisma ni dosegla statistične značilnosti (95-odstotni IZ: 0,34, 2,71) pri stopnji alfa 0,0025 za vnaprej načrtovano strategijo multiplega testiranja.

Delež bolnikov z izboljšanjem skupne ocene HFMSE za najmanj 3 točke od izhodišča do konca spremljanja je bil v skupini z zdravilom Itvisma numerično višji (39,2 %) kot v kontrolni skupini s placebom (26,0 %), razlika pa ni dosegla statistične značilnosti (razmerje obetov (OR - odds ratio): 2,03; 95-odstotni IZ: 0,9, 4,57).

Sedeminšestdeset od 75 bolnikov iz študije COAV101B12301, ki so prejeli zdravilo Itvisma, so po koncu obdobja spremljanja spremljali še 3 mesece. V skupnem obdobju spremljanja do 15 mesecev po uporabi zdravila Itvisma so se povprečne ocene HFMSE še naprej povečevale, kar kaže na izboljšano in ohranjeno motorično funkcijo.

Študija COAV101B12302 (STRENGTH) - študija faze III pri bolnikih s SMA, ki so bili predhodno že zdravljeni s katerim od drugih zdravil, ki spreminjajo potek SMA

To je odprta, multicentrična študija faze III z eno samo študijsko skupino, v kateri so preučevali intratekalno odmerjanje zdravila Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) pri 27 bolnikih s SMA v starosti od 2 leti do manj kot 18 let (mediana starost v času presejanja: 7,0 leta; od 2,3 do 17,6 leta). Bolniki so pred vstopom v študijo prekinili zdravljenje z zdravili, ki so jih predhodno prejeli za zdravljenje SMA (nusinersen $n=21$, risdiplam $n=4$, nusinersen in risdiplam [ne sočasno] $n=2$). Pred zdravljenjem z zdravilom Itvisma so bolniki prejeli nusinersen povprečno 4,3 leta (od 1,86 do 6,18 leta), risdiplam pa povprečno 3,0 leta (od 0,39 do 6,28 leta). Vsi bolniki so lahko sedeli, nikoli pa niso mogli samostojno hoditi. Motorične funkcije, ki so jih bolniki lahko izvajali ob izhodišču, so vključevale sedenje, stojo z oporo ali brez opore in/ali hojo z oporo. V študijo niso vključili bolnikov z zvišanimi izhodiščnimi serumskimi titri protiteles proti AAV9 (referenca $> 1:50$).

V 52. tednu so pri bolnikih opazili splošno stabilizacijo motoričnih funkcij glede na oceno HFMSE ($n=21$) s povprečno spremembo od izhodišča za 0,17 (standardni odklon 2,88) in oceno RULM ($n=21$) s povprečno spremembo od izhodišča za 0,29 (standardni odklon 2,85). Po prilagajanju na stratum glede na starost ob izhodišču je prilagojeno povprečje spremembe po metodi najmanjših kvadratov od izhodišča do 52. tedna za skupno oceno HFMSE znašalo 1,05, za skupno oceno RULM pa 0,59. Bolniki so v 52. tednu večinoma ohranili sposobnost izvajanja motoričnih mejnikov, ki so jih dosegali ob izhodišču, ali pa so napredovali in dosegli nove motorične mejnike.

Študija COAV101A12102 (STRONG) - študija faze I/II pri bolnikih s SMA

To je odprta študija faze I/II, v kateri so zdravilo Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) odmerjali z enkratno intratekalno injekcijo 25 bolnikom, ki so bili v času odmerjanja stari od 6 mesecev do manj kot 5 let. Vsi bolniki so bili brez predhodnega zdravljenja in so ob izhodišču lahko sedeli, nikoli pa niso mogli samostojno stati ali hoditi. V študijo niso vključili bolnikov z zvišanimi izhodiščnimi serumskimi titri protiteles proti AAV9 (referenca $> 1:50$). Bolniki so bili stratificirani v dve skupini na osnovi starosti ob prejemu zdravila (od 6 mesecev do manj kot 2 leti ($N=13$) in od 2 leti do manj kot 5 let ($N=12$)). V starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti je bila mediana starost ob prejemu zdravila 17,7 meseca (od 7 do 23 mesecev), v starostni skupini od 2 leti do manj kot 5 let pa 33,7 meseca (od 26 do 55 mesecev). Mediana starost ob nastopu kliničnih znakov in simptomov SMA je bila v starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti 8,0 meseca, v starostni skupini od 2 leti do manj kot 5 let pa 8,5 meseca.

Primarni cilj delovanja je bil pri bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 5 let, sprememba ocene HFMSE od izhodišča do konca 12. meseca po prejemu injekcije zdravila Itvisma. Povprečna ocena HFMSE (SD) je bila 14,8 (9,98) v izhodišču in 21,3 (11,94) v 12. mesecu. Primarna analiza v tej starostni skupini je pokazala, da je bilo povprečje spremembe ocene HFMSE po metodi najmanjših kvadratov od izhodišča do konca 12. meseca 6,0 točke (95-odstotni IZ: 3,7, 8,3 točke).

Za bolnike stare od 6 mesecev do manj kot 2 leti je bil primarni cilj opazovanja sposobnost najmanj 3-sekundnega samostojnega stanja (Bayleyeve lestvice zgodnjega razvoja (Bayley-III) – Podtest grobe motorike (GM) postavka št. 40) pri katerem koli obisku v študiji po izhodiščnem do konca 12. meseca po prejemu injekcije zdravila Itvisma. Rezultati za primarni cilj opazovanja niso dosegli statistične značilnosti; 1 od 13 bolnikov je dosegel ta mejnik v 12. mesecu.

Eksploratorne analize pri bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 2 leti, so pokazale izboljšanja od izhodišča na področju grobe in fine motorike, kar so ovrednotili s pomočjo lestvice Bayley-III Podtesta grobe in fine motorike. Pri vseh 13 bolnikih je od izhodišča do konca 12. meseca prišlo do izboljšanja skupnih ocen pri testih grobe in/ali fine motorike, pri čemer je znašala povprečna sprememba ocene od izhodišča 6,7 (standardni odklon 6,46) oziroma 12,7 (standardni odklon 3,71). Poleg tega je v podskupini bolnikov, ki so v času študije dopolnili 2 leti starosti in so imeli dostopne podatke o oceni HFMSE za najmanj sedem mesecev po izhodišču (n=6), pri vseh prišlo do zvišanja ocene HFMSE za od 1 do 14 točk (povprečje spremembe $\pm$ standardni odklon: $6,7 \pm 4,72$) od začetnega ocenjevanja HFMSE do konca 7. meseca. Učinkovitost v starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti ni bila dokazana.

Dvanajst od 25 bolnikov iz študije COAV101A12102 je bilo vključenih v dolgoročno študijo, ki je trajala do 7,2 leta. Do 30. junija 2025 je večina bolnikov ohranila ali dodatno izboljšala svojo motorično funkcijo. Devet od 12 bolnikov je sočasno prejelo nusinersen ali risdiplam v določenem trenutku dolgoročne študije. Razlog za sočasno uporabo nusinersena ali risdiplama ni znan in zaključkov o učinku zdravljenja pri teh bolnikih ni mogoče dati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Opravljenе so bile študije izločanja vektorja onasemnogen abeparvoveka po intratekalnem odmerjanju zdravila, v katerih so ocenili količino vektorske DNA, ki se izloči iz telesa s slino, urinom, blatom in nosnim izcedkom.

Po intratekalni injekciji onasemnogen abeparvoveka je bilo vektorsko DNA mogoče odkriti v vzorcih telesnih izločkov. Onasemnogen abeparvovek se odstranjuje (izloča iz telesa) v glavnem z blatom. Večina vektorske DNA ($> 90\%$) se izloči v 2 tednih po prejemu odmerka. Po ocenah so največje vrednosti izločanja z blatom med $0,005\%$ in $0,03\%$ celotnega odmerka. Najvišja koncentracija izločenih snovi v blatu je bila po intratekalni aplikaciji $1,2 \times 10^{14}$ vg v študiji COAV101B12301 ~ 70 -krat nižja v primerjavi z intravensko aplikacijo $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (študiji AVXS-101-CL-302 in AVXS-101-CL-303).

Pri bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 2 leti, se je volumen cerebrospinalne tekočine povečal od 1- do 1,6-krat. Na podlagi tega je lahko izpostavljenost onasemnogen abeparvoveku v cerebrospinalni tekočini pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 2 leti, do 1,6-krat večja v primerjavi z bolniki, starimi več kot 2 leti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Biološka porazdelitev

Po intratekalnem odmerjanju nečloveškim primatom je prišlo do obsežne porazdelitve vektorja z naknadno ekspresijo transgenske mRNA. Najvišje koncentracije vektorske DNA so izmerili v jetrih, nekoliko nižje v ganglijih zadajšnjih korenin spinalnih živcev in v hrbtenjači, najnižje pa v spolnih žlezah. Do najvišjih koncentracij transgenske mRNA je običajno prišlo v srcu, jetrih in mišicah.

Pri miših, ki so prejemale odmerke onasemnogena abeparvoveka z intravenskim ali intracerebroventrikularnim vnosom na 1. dan po rojstvu, pri analizah 3, 8 in 24 tednov po odmerjanju niso zaznali virusnih vektorjev v zarodnih celicah samcev in samic. Mladičem nečloveških primatov so intratekalno, z vnosom v cerebelomedularno cisterno in intravensko aplicirali samokomplemetarne AAV virusne vektorje (scAAV9 virusni vektor), ki so sicer uporabljeni v onasemnogen abeparvoveku, v tem primeru pa so bili nosilci zelenega fluorescentnega proteina (GFP - green fluorescent protein) ali mCherry kot transgena. Pri samicah v reproduktivnem obdobju, starih 13-17 mesecev, je prišlo do transdukcije v oocitih, ni pa prišlo do transdukcije v semenskih kanalčkih ali zarodnih celicah spolno zrelih samcev.

Pri nečloveških primatih že prej prisotni visoki titri protiteles proti AAV9 (kar ustreza vrednosti titra približno do 1:25 000 pri ljudeh) niso zmanjšali porazdelitve scAAV9 vektorske DNA (ki je sicer uporabljena v onasemnogen abeparvoveku) v hrbtenjači po intratekalnem odmerjanju.

Splošna toksičnost

V 12-mesečni študiji toksičnosti, ki so jo izvajali na mladičih nečloveških primatov, so 6 tednov po intratekalnem odmerjanju onasemnogen abeparvoveka z enkratnim odmerkom $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ oziroma $6,0 \times 10^{13}$ vg/žival opazali akutno minimalno do zmerno vnetje mononuklearnih celic, nevronske degeneracije v ganglijih dorzalne korenine in trigeminalnem gangliju ter aksonsko degeneracijo in/ali gliozo v hrbtenjači. Po 12 mesecih so ti neprogresivni učinki delno ali v celoti izzveneli. Kliničnih opažanj, ki bi ustrezala navedenim učinkom pri primatih razen človeka, ni, zato klinični pomen za človeka ni znan. Spremembe v jetrih pri mladičih nečloveških primatov, med drugim zvišane ravni aminotransferaz in enocelična nekroza hepatocitov, so po 12 mesecih v celoti izzvenele. Ravni brez opaznih škodljivih učinkov (NOAEL - no observed adverse effect level) ni bilo mogoče določiti, ker je že pri najnižjem odmerku prišlo do vnetja in degeneracije v osrednjem živčevju, ganglijih dorzalne korenine in trigeminalnem gangliju.

Genotoksičnost and karcinogenost

Študij genotoksičnosti in kancerogenosti z onasemnogen abeparvovekom niso izvedli.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja (FEED - fertility and early embryonic development) na miših niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic pri intravenskem odmerjanju onasemnogen abeparvoveka v odmerku $1,1 \times 10^{13}$ ali $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg.

V študiji embriofetalnega razvoja (EFD - embryofoetal development) na miših so breje samice na 6. dan gestacije prejele intravenski odmerek onasemnogen abeparvoveka bodisi $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg ali $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Pri tem niso opazili nobenih znakov maternalne ali embriofetalne toksičnosti in teratogenosti ali zmanjšane viabilnosti. Na 18. dan gestacije DNA onasemnogen abeparvoveka niso zasledili v nobenem od plodovih tkiv, čeprav je bila v posteljici, maternici in jajčnikih prisotna vektorska DNA.

Raven NOAEL za študijo FEED in študije EFD je $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, kar ustreza najmanj 7-kratniku priporočenega kliničnega intratekalnega odmerka glede na telesno maso.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trometamin
magnezijev klorid
natrijev klorid
poloksamer 188
klorovodikova kislina (za uravnavanje vrednosti pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Izogibati se je treba stiku zdravila z medicinskimi pripomočki iz polivinilklorida (PVC), bisfenola A (BPA), bis(2-etilheksil) ftalata (DEHP) ali lateksa.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po odtajanju

Odtajanega zdravila se ne sme ponovno zamrzniti.

Lahko se ga 14 dni hrani v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v originalni škatli. Pred shranjevanjem zdravila v hladilniku mora biti datum prejema označen na originalni škatli.

Po prenosu odmerka v brizgo lahko brizgo hranite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 24 ur, kar vključuje največ 5 ur shranjevanja izven hladilnika v 24-urnem obdobju. Če odmerka v tem času ne uporabite, je treba brizgo, ki vsebuje vektor, zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno (≤ -60 °C).

Takoj po prejemu zdravilo shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Shranjujte v originalni škatli.

Za pogoje shranjevanja odmrznjenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Itvisma je na voljo v enoodmerni prozorni viali (5 ml, iz cikličnega olefinskega polimera) z zamaškom (20 mm, iz klorobutilne gume) in tesnilom (iz aluminija, snemljivim) z barvnim pokrovčkom (iz plastike). Polnilna prostornina ene viale je 3 ml.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Odtajanje

- Zdravilo Itvisma se v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C) odtaja v približno 4 urah, pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C) pa v približno 1 uri.
- Pred dajanjem intratekalne injekcije je treba zdravilo Itvisma ogreti na sobno temperaturo.
- Zdravilo Itvisma je bistra do rahlo motna in brezbarvna do belkasta raztopina. Tega zdravila ne uporabljajte, če v odtajanem zdravilu oziroma pred uporabo opazite kakršne koli delce, motnost ali spremembo barve.
- Zdravila ne stresajte.
- Odtajane zdravila se ne sme ponovno zamrzniti.
- Zdravilo Itvisma je treba po odtajanju čim prej uporabiti. Po prenosu prostornine odmerka v brizgo je zdravilo mogoče hraniti v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C) največ 24 ur, kar vključuje največ 5 ur shranjevanja izven hladilnika v tem 24-urnem obdobju. Če odmerka v tem času ne uporabite, morate injekcijsko brizgo, ki vsebuje vektor, zavreči.

Previdnostni ukrepi pred rokovanjem z zdravilom oziroma odmerjanjem zdravila

- Z zdravilom Itvisma je treba ravnati aseptično, v sterilnih pogojih.
- To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.
- Pri rokovanju z zdravilom Itvisma ali dajanjem zdravila je treba nositi osebno zaščitno opremo (vključno z rokavicami, zaščitnimi očali, laboratorijsko haljo in narokavniki).
- Vialo je treba pred uporabo odtaliti. Če zdravilo Itvisma ni odtajano, ga ne uporabljajte.
- Tik pred injiciranjem zdravila bolniku potegnite vsebino vial v brizgo, odstranite zrak iz brizge in se prepričajte, da je v brizgi odmerek 3 ml, nato pa brizgo pokrijte in jo prenesite na mesto injiciranja zdravila bolniku.
- Pri sestavljanju opreme za injiciranje je treba zagotoviti, da so sestavni deli, katerih površine so v stiku z raztopino zdravila Itvisma, izdelani iz združljivih materialov, ki so navedeni v preglednici 4. Sestavni deli opreme morajo biti namenjeni za intratekalno oziroma nevraksialno uporabo.

Preglednica 4 Z zdravilom Itvisma združljivi materiali za sestavne dele

Sestavni del	Material za izdelavo
igla za aspiriranje premera 18 do 19 G in dolžine največ 40 mm	nerjavno jeklo
5- do 10-mililitrska brizga ^a	polipropilen
pokrovček brizge ^a	polipropilen, polietilen ali metakrilat-akrilonitril-butadien-stiren
spinalna igla premera 22 do 27 G in dolžine največ 156 mm	nerjavno jeklo
^a ne sme biti iz polivinilklorida (PVC), bisfenola A (BPA), bis(2-etilheksil) ftalata (DEHP) ali lateksa	

Previdnostni ukrepi pri odstranjevanju zdravila in nenamernem izpostavljanju zdravilu

- Vsako razlitje zdravila Itvisma je treba obrisati z vpojno blazinico iz gaze ter mesto razlitja razkužiti najprej z raztopino belila in nato z alkoholnimi zloženci. Ves material, uporabljen pri čiščenju, je treba spraviti v dvojno vrečo in odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.
- Ves material, ki je morda prišel v stik z zdravilom Itvisma (npr. viala, ves material, uporabljen pri injiciranju, vključno s sterilnimi prekrivali in iglami), je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.
- Preprečiti je treba nenamerno izpostavljenost zdravilu Itvisma. Če pride do nenamerne izpostavljenosti kože, je treba prizadeti predel najmanj 15 minut temeljito čistiti z milom in vodo. Če pride do nenamerne izpostavljenosti oči, je treba prizadeti predel najmanj 15 minut temeljito spirati z vodo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2038/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, (PROIZVAJALCI) ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Avstrija

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila Itvisma se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Itvisma na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali, izdajali in aplicirali zdravilo Itvisma, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- Pred začetkom zdravljenja:
 - Oceniti je treba bolnikovo shemo cepljenja.
 - Bolnikovega skrbnika (skrbnike) je treba seznaniti z glavnimi tveganji pri uporabi zdravila Itvisma ter njihovimi znaki in simptomi, kar vključuje hepatotoksičnost, trombocitopenijo, periferno senzorično nevropatijo in trombotično mikroangiopatijo. Opozoriti jih je treba, da bodo potrebne redne preiskave krvi, in jim pojasniti pomen zdravljenja s kortikosteroidi.
 - Skrbnika (skrbnike) je treba obvestiti, da sta pred in po odmerjanju zdravila Itvisma potrebni povečana previdnost in skrbnost pri preprečevanju, spremljanju in obvladovanju okužb.
 - Bolnike je treba testirati glede prisotnosti protiteles proti AAV9.
- Ob prejemu zdravila:
 - Preveriti je treba, ali je splošno zdravstveno stanje bolnika primerno za odmerjanje zdravila Itvisma (npr. ali so okužbe odpravljene) ali je treba zdravljenje odložiti.
 - Preveriti je treba, ali je bolnik začel zdravljenje s kortikosteroidi pred odmerjanjem zdravila Itvisma.
- Po prejemu zdravila:
 - Zdravljenje s kortikosteroidi je treba nadaljevati še najmanj 2 meseca, postopno zmanjševanje odmerjanja pa pride v poštev šele po tem, ko so vrednosti AST/ALT pod $2 \times \text{ULN}$ in drugi testi npr. raven skupnega bilirubina brez odstopanj od normale.
 - Še najmanj 3 mesece je treba skrbno in redno spremljati potek zdravljenja pri bolniku (klinično in laboratorijsko).
 - Bolnike s poslabšanjem izvidov testov jetrne funkcije in/ali znaki ali simptomi akutne bolezni je treba takoj pregledati.
 - Če se bolniki ne odzovejo ustrezno na kortikosteroide ali gre za sum na okvaro jeter, naj se zdravstveni delavci posvetujejo z gastroenterologom ali hepatologom.
 - V primeru suma na trombotično mikroangiopatijo se je treba posvetovati s hematologom in/ali nefrologom.
- Bolnike in skrbnike je treba seznaniti z znaki in simptomi periferne senzorične nevropatije ter jim svetovati, da ob pojavu teh simptomov takoj obvestijo svojega zdravnika. Ob sumu na periferno senzorično nevropatijo je treba glede na bolnikovo klinično sliko razmisliti o popolni nevrolški oceni in drugih preiskavah in/ali obvladovanju simptomov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Itvisma na trgu, vsem skrbnikom bolnikov, pri katerih je zdravljenje z zdravilom Itvisma predvideno ali so ga že prejeli, posredovali naslednji paket izobraževalnih gradiv za bolnike:

- Navodilo za uporabo
- Vodnik z informacijami za bolnike in skrbnike

Vodnik z informacijami za bolnike/bolnikove skrbnike mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- Pojasnilo, kaj je spinalna mišična atrofija.
- Pojasnilo, kaj je zdravilo Itvisma in kako deluje.
- Informacije o tveganjih pri uporabi zdravila Itvisma.
- Predstavitev zdravljenja z zdravilom Itvisma: pomembne informacije o poteku zdravljenja pred prejemom, na dan prejema in po prejemu zdravila, vključno z navodili, kdaj je treba poiskati zdravniško pomoč.
- Priporočeno je, da so bolniki pred zdravljenjem z zdravilom Itvisma v primernem splošnem zdravstvenem stanju (npr. glede hidriranosti, prehranskega statusa in odsotnosti okužbe), saj je v nasprotnem primeru treba zdravljenje odložiti.
- Zdravilo Itvisma lahko poveča tveganje za nenormalno strjevanje krvi v majhnih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija). Trombotična mikroangiopatija je resno stanje in lahko vodi v smrt. Če opazite znake in simptome, kot so pojavljanje podplutb, napadi s krči ali zmanjšano izločanje urina, takoj obvestite svojega/otrokovega zdravnika. Pri vas ali vašem otroku bodo v prvem mesecu po prejemu zdravila najmanj enkrat tedensko potrebne redne preiskave krvi za ugotavljanje morebitnega znižanja števila trombocitov, to je krvnih ploščic, ki so potrebne za strjevanje krvi. Glede na ugotovljene vrednosti in druge znake in simptome bodo morda potrebne še dodatne preiskave.
- Zdravilo Itvisma lahko povzroči znižanje števila krvnih ploščic (trombocitopenijo). Do tega je večinoma prišlo v prvem tednu po prejemu zdravila Itvisma. Možni znaki nizkega števila krvnih ploščic, na katere morate biti pozorni po tem, ko vi ali vaš otrok prejmete zdravilo Itvisma, vključujejo nenormalne podplutbe ali krvavitve. Če opazite znake, kot so podplutbe ali krvavitve, ki traja dlje kot običajno, če se vi ali otrok poškodujete, obvestite svojega/otrokovega zdravnika.
- Zdravilo Itvisma lahko povzroči zvišanje ravni encimov (beljakovin v telesu), ki jih proizvajajo jetra. V nekaterih primerih lahko zdravilo Itvisma vpliva na delovanje jeter in povzroči okvaro jeter. Možni znaki, na katere morate biti pozorni po tem, ko vi ali vaš otrok prejmeta zdravilo, vključujejo bruhanje, zlatenico (porumenevanje kože ali beločnic v očeh) ali zmanjšano budnost. Če opazite simptome, ki kažejo na okvaro jeter, takoj obvestite svojega oziroma otrokovega zdravnika. Pri vas oziroma pri vašem otroku bodo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Itvisma opravili preiskave krvi za preverjanje delovanja jeter. Pri vas ali pri vašem otroku bodo preiskave krvi za preverjanje morebitnega zvišanja ravni jetrnih encimov redno opravljali še najmanj 3 mesece po zdravljenju. Glede na ugotovljene vrednosti in druge znake in simptome bodo morda potrebne še dodatne preiskave.
- Vi oziroma vaš otrok bosta pred zdravljenjem z zdravilom Itvisma in še približno 2 meseca ali dlje po prejemu zdravila Itvisma prejemale kortikosteroidno zdravilo, kot je prednizolon. Kortikosteroidno zdravilo pomaga obvladovati učinke zdravila Itvisma, kot je zvišanje ravni jetrnih encimov, do katerega lahko pride pri vas ali vašem otroku po zdravljenju z zdravilom Itvisma.
- Če vi ali vaš otrok pred ali po zdravljenju z zdravilom Itvisma bruha/te, obvestite svojega/otrokovega zdravnika in se prepričajte, da vi oziroma vaš otrok zaradi tega nista ostala brez odmerka kortikosteroida.

- Pred zdravljenjem z zdravilom Itvisma in po njem je pomembno preprečevanje okužb, in sicer se je treba izogibati okoliščinam, ki bi lahko povečale tveganje, da se bolnik okuži. Skrbniki in osebe, ki so z bolnikom v tesnem stiku, morajo upoštevati ukrepe za preprečevanje okužb (npr. higiena rok, higiena kašljanja in kihanja, omejevanje možnih stikov). Zdravnika morate takoj obvestiti, če pred prejemom zdravila opazite znake in simptome, ki kažejo na okužbo, kot je okužba dihal (kašljanje, piskajoče dihanje, kihanje, izcedek iz nosu, vneto grlo ali vročina), saj bo morda treba odmerjanje zdravila odložiti, dokler okužba ne izzveni, ali če navedeno opazite po prejemu zdravila Itvisma, saj lahko pride do zdravstvenih zapletov, zaradi katerih je potrebna nujna zdravniška obravnava.
- Če se pri vas ali vašem otroku po dajanju zdravila Itvisma pojavijo odrevenelost, mravljinčenje, zbadanje ali bolečine v zgornjih okončinah, rokah, spodnjih okončinah in/ali stopalih, o tem takoj obvestite svojega ali otrokovega zdravnika. To so lahko znaki periferne senzorične nevropatije.
- Druge koristne informacije (podporna oskrba, lokalna združenja).
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravljenje.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genomov raztopina za injiciranje
onasemnogen abeparvovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter vsebuje onasemnogen abeparvovek v nazivni koncentraciji 4×10^{13} vektorskih genomov.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi trometamin, magnezijev klorid, natrijev klorid, poloksamer 188, klorovodikovo kislino in vodo za injicije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala (3 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intratekalna uporaba
samo za enkratno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po prejemu.
Datum prejema:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri temperaturi $\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Takoj po prejemu zdravilo shranjujte v hladilniku.
Shranjujte v originalni škatli.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2038/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genomov raztopina za injiciranje
onasemnogen abeparvovek
intratekalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genomov raztopina za injiciranje onasemnogen abeparvovek

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas ali vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Če ste skrbnik otroka, ki bo prejel zdravilo Itvisma, upoštevajte, da se oblika “vi” v navodilu za uporabo nanaša na otroka, razen če ni navedeno drugače.

Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Itvisma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Itvisma
3. Kako se daje zdravilo Itvisma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Itvisma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Itvisma in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Itvisma spada med zdravila, ki se uporabljajo za gensko zdravljenje in vsebuje učinkovino onasemnogen abeparvovek. Zdravilo genske terapije deluje tako, da v telo vnese gen, ki popravi gensko napako. Gen se dovede v celice, ki ga potrebujejo, z uporabo modificiranega virusa, ki pri ljudeh ne povzroča bolezni.

Zdravilo Itvisma se uporablja za zdravljenje 5q spinalne mišične atrofije (SMA), redke in resne dedne bolezni. Uporablja se ga pri odraslih, mladostnikih in otrocih, ki so stari 2 leti ali več in imajo dedne mutacije (spremembe), ki vplivajo na gen, imenovan *SMN1*.

SMA se pojavi zaradi manjkajoče ali nenormalne različice gena, ki je potreben za izdelavo esencialne beljakovine, imenovane beljakovina za preživetje motoričnega nevrona (SMN). Pomanjkanje beljakovine SMN povzroči odmiranje živcev, ki nadzorujejo mišice (motoričnih nevronov). Mišice zato postanejo šibke in se razgrajujejo, kar navsezadnje pripelje do nezmožnosti gibanja.

Učinkovina v zdravilu Itvisma je onasemnogen abeparvovek, ki deluje tako, da zagotovi popolnoma delujočo kopijo gena SMN, ki nato pomaga telesu, da proizvaja dovolj beljakovine SMN za preživetje in vzdrževanje motoričnih nevronov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Itvisma

NE uporabljajte zdravila Itvisma

- če ste alergični na onasemnogen abeparvovek ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik bo pred zdravljenjem izvedel test za določanje prisotnosti protiteles, da bo lažje presodil, ali je to zdravilo primerno za vas.

Težave z jetri

Če ste imeli kdaj težave z delovanjem jeter, se pred prejemom zdravila posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. To zdravilo lahko povzroči zvišanje ravni encimov (beljakovin), ki jih proizvajajo jetra, ali poškodbo jeter. Takoj obvestite zdravnika, če opazite kakršne koli simptome, ki kažejo na težave z jetri, vključno z:

- bruhanjem;
- zlatenico (porumenevanjem kože ali beločnic v očeh) ali;
- zmanjšano budnostjo (glejte poglavje 4 “Možni neželeni učinki”).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Itvisma vam bodo opravili preiskave krvi, da ocenijo, kako dobro delujejo vaša jetra. Prejeli boste vrsto zdravila, imenovanega kortikosteroid (na primer prednizolon), za pomoč pri obvladovanju morebitnega zvišanja ravni jetrnih encimov, ki se lahko pojavi po prejemu zdravila Itvisma (glejte poglavje 3 “Kako se daje zdravilo Itvisma”).

Preiskave krvi za preverjanje sprememb v delovanju jeter vam bodo redno opravljali tudi še najmanj 3 mesece po zdravljenju. Te preiskave bodo v prvih nekaj tednih po uporabi zdravila Itvisma in med zdravljenjem s kortikosteroidi opravljene pogosteje, nato pa manj pogosto, če bodo vaši izvidi jetrnih preiskav na sprejemljivi ravni.

Redne krvne preiskave

To zdravilo lahko povzroči znižanje ravni krvnih ploščic v krvi (trombocitopenijo). Po tem, ko prejmete zdravilo Itvisma, morate biti pozorni na znake nizkega števila krvnih ploščic, kot so nenormalne podplutbe ali krvavitve (glejte poglavje 4 “Možni neželeni učinki”). Do večine primerov znižane ravni krvnih ploščic je prišlo v prvem tednu po prejemu zdravila Itvisma.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Itvisma vam bodo opravili preiskave krvi za preverjanje števila krvnih celic, vključno s številom rdečih krvnih celic (eritrocitov) in krvnih ploščic (trombocitov) v telesu. Preiskave krvi za preverjanje morebitnih sprememb glede krvnih ploščic vam bodo redno opravljali tudi še nekaj časa po zdravljenju.

Težave z živci, ki vplivajo na zaznavanje bolečine, temperature in dotika (periferna senzorična nevropatija)

Pri uporabi zdravila Itvisma se je pojavila periferna senzorična nevropatija. Simptomi se lahko pojavijo približno tri tedne po prejemu zdravila Itvisma. Znaki, na katere morate biti pozorni po prejemu tega zdravila, so med drugim odrevenelost, mravljinčenje, zbadanje ali bolečine v zgornjih okončinah, rokah, spodnjih okončinah in/ali stopalih. Če opazite katerega od navedenih znakov, takoj obvestite zdravnika.

Nenormalno strjevanje krvi v majhnih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija)

Lahko se pojavi trombotična mikroangiopatija. Trombotična mikroangiopatija je resno stanje, pri katerem se v najmanjših krvnih žilah po telesu tvorijo drobni krvni strdki. Povezana je s trombocitopenijo, znižanjem števila krvnih ploščic (sestavin, ki pomagajo pri strjevanju krvi), in uničenjem rdečih krvnih celic. Če se ne zdravi takoj, je lahko smrtno nevarna. Nastali krvni strdki lahko okvarijo ledvice. Zdravnik vam bo verjetno želel pregledati raven krvnih ploščic in vam izmeriti krvni tlak. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Itvisma boste opravili krvno preiskavo za preverjanje ravni kreatinina, ki je pokazatelj delovanja vaših ledvic. Znaki, na katere morate biti pozorni po prejemu zdravila Itvisma, so med drugim pojavljanje podplutb že pri manjši poškodbi, napadi s krči (epileptični napadi) ali zmanjšano izločanje urina. Če se pri vas pojavi kateri od navedenih znakov, poiščite nujno medicinsko pomoč.

Tveganje za razvoj tumorjev zaradi možnosti integracije (vključitve) v DNA

Obstaja možnost, da se genska zdravila, kot je Itvisma, vključijo v DNA človeških celic v telesu. To pomeni, da bi zdravilo Itvisma zaradi same narave zdravila lahko povečalo tveganje za razvoj tumorjev. O tem se pogovorite z zdravnikom. V primeru razvoja tumorja bo verjetno vaš zdravnik odvzel vzorec za nadaljnje preiskave.

Okužbe

Okužba (npr. prehlad, gripa ali bronhiolitis) v času pred zdravljenjem z zdravilom Itvisma ali po njem lahko povzroči resnejše zaplete. Skrbniki in druge osebe, s katerimi ste bili v tesnem stiku, morajo upoštevati ukrepe za preprečevanje okužb (npr. higiena rok, higiena kašljanja in kihanja, omejevanje možnih stikov). Pozorni morate biti na znake okužbe, kot so kašljanje, piskajoče dihanje, kihanje, izcedek iz nosu, vneto grlo ali vročina. Če **pred** zdravljenjem z zdravilom Itvisma ali **po njem** opazite katerekoli simptome, ki kažejo na okužbo, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Če imate pred zdravljenjem z zdravilom Itvisma okužbo, lahko zdravnik zdravljenje odloži, dokler se okužba ne razreši.

Darovanje krvi, organov, tkiv ali celic

Po tem, ko vas bodo zdravili z zdravilom Itvisma, ne boste smeli darovati krvi, organov, tkiv ali celic, ker je zdravilo Itvisma zdravilo za gensko zdravljenje.

Druga zdravila in zdravilo Itvisma

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Cepljenje

Ker lahko kortikosteroidi vplivajo na delovanje imunskega (obrambnega) sistema, se bo zdravnik morda odločil, da je treba počakati s cepljenjem, medtem ko prejimate kortikosteroide (glejte poglavje 3 "Kako se daje zdravilo Itvisma"). Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Nosečnost in dojenje

O uporabi zdravila Itvisma pri nosečnicah ali doječih materah ni podatkov. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pred zdravljenjem z zdravilom Itvisma posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite in ne upravljajte strojev, če se čutite omotico (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki"). Najprej se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Itvisma vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 3-mililitrski odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako se daje zdravilo Itvisma

Priporočeni odmerek zdravila Itvisma je $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genomov (vg). Zdravilo Itvisma boste dobili samo ENKRAT.

Zdravilo Itvisma vam bodo dali v bolnišnici pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s SMA.

Zdravilo Itvisma se daje z injekcijo v spodnji del hrbta. Tako injiciranje imenujemo lumbalna punkcija in poteka tako, da se v prostor okoli hrbtenjače vstavi igla. Morda boste prejeli tudi zdravilo, ki vas bo med postopkom sprostilo ali uspavalo. Zdravnik bo poskrbel za vas po prejemu zdravila Itvisma.

24 ur pred zdravljenjem z zdravilom Itvisma boste začeli prejemati tudi prednizolon (ali drug kortikosteroid) v obliki, ki jo boste zaužili. Odmerek kortikosteroida bo odvisen od vaše telesne mase. Zdravnik bo izračunal celotni odmerek, ki ga morate dobiti.

Po odmerku zdravila Itvisma boste dobivali kortikosteroid vsak dan še približno 2 meseca ali dokler se zvišana raven jetrnih encimov ne zniža na sprejemljivo raven. Zdravnik bo počasi zmanjševal odmerek kortikosteroida, dokler ne bo zdravljenja popolnoma ukinil. Če pred ali po zaužitju odmerka kortikosteroida bruha, obvestite zdravnika; zdravnik bo nato lahko poskrbel, da boste prejeli celoten odmerek.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Poiščite nujno zdravniško pomoč, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- podplutbe ali krvavitve, ki traja dlje kot običajno, če se poškodujete – to sta lahko znaka nizkega števila krvnih ploščic (trombocitopenija);
- težave z živci, ki vplivajo na zaznavanje bolečine, temperature in dotika ali povzročajo mravljinčenje v zgornjih okončinah, rokah, spodnjih okončinah in/ali stopalih (periferna senzorična nevropatija);
- občutki, kot so odrevenelost, mravljinčenje in zbadanje (parestezija);
- zmanjšan občutek za dotik ali občutljivost (hipestezija).

Če opazite katere koli druge neželene učinke, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Ti lahko vključujejo:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužba nosu in žrela (zgornjih dihalnih poti)
- vročina
- bruhanje
- glavobol

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišanje ravni jetrnih encimov v izvidu preiskave krvi
- omotičnost

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Itvisma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije so namenjene zdravstvenemu osebju, ki bo pripravljalo zdravilo in ga dalo bolniku.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Viala se bo prevažala zamrznjena (pri temperaturi -60°C ali nižji).

Shranjujte v originalni škatli.

Ob prejemu je treba vialo nemudoma shraniti v hladilnik pri temperaturi od 2°C do 8°C . Ostati mora v originalni škatli. Zdravljenje z zdravilom Itvisma je treba začeti v 14 dneh po prejemu vial.

Ko je zdravilo odtajano, ga ne smete ponovno zamrzniti in ga lahko hranite v hladilniku pri temperaturi od 2°C do 8°C v originalni škatli 14 dni.

Po prenosu odmerka v brizgo lahko zdravilo hranite pri temperaturi od 2°C do 8°C največ 24 ur, kar vključuje največ 5 ur shranjevanja izven hladilnika v tem 24-urnem obdobju.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba zavreči v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki. Ker bo bolniku to zdravilo dal zdravnik, bo on poskrbel za pravilno odstranjevanje zdravila. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Itvisma

- Učinkovina je onasemnogen abeparvovek. Ena viala vsebuje $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genomov onasemnogen abeparvoveka v 3 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so trometamin, magnezijev klorid, natrijev klorid, poloksamer 188, klorovodikova kislina (za uravnavanje vrednosti pH) in voda za injekcije (glejte tudi poglavje 2 "Zdravilo Itvisma vsebuje natrij").

Izgled zdravila Itvisma in vsebina pakiranja

Zdravilo Itvisma je bistra do rahlo motna in brezbarvna do belkasta raztopina za injiciranje.

Zdravilo Itvisma je na voljo v škatli z eno vialo z nazivno polnilno prostornino 3 ml. Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Avstrija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred uporabo preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Rokovanje z zdravilom

- Z zdravilom Itvisma je treba ravnati aseptično, v sterilnih pogojih.
- Pred dajanjem intratekalne injekcije je treba zdravilo Itvisma ogreti na sobno temperaturo.
- Zdravilo Itvisma se v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C) odtaja v približno 4 urah, pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C) pa v približno 1 uri.
- Zdravilo Itvisma je bistra do rahlo motna in brezbarvna do belkasta raztopina. Tega zdravila ne uporabljajte, če v odtajanem zdravilu oziroma pred uporabo opazite kakršne koli delce, motnost ali spremembo barve.
- Zdravila ne stresajte.
- Odtajane zdravila ne smete ponovno zamrzniti.
- Zdravilo Itvisma je treba po odtajanju čim prej uporabiti. Po prenosu prostornine odmerka v brizgo je zdravilo mogoče hraniti v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C) največ 24 ur, kar vključuje največ 5 ur shranjevanja izven hladilnika v tem 24-urnem obdobju. Če odmerka v tem času ne uporabite, morate injekcijsko brizgo, ki vsebuje vektor, zavreči.

Priprava

- To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.
- Pri rokovanju z zdravilom Itvisma ali dajanjem zdravila je treba nositi osebno zaščitno opremo (vključno z rokavicami, zaščitnimi očali, laboratorijsko haljo in narokavniki).
- Pri sestavljanju opreme za injiciranje je treba zagotoviti, da so sestavni deli, katerih površine so v stiku z raztopino zdravila Itvisma, izdelani iz združljivih materialov, ki so navedeni v spodnji preglednici. Sestavni deli opreme morajo biti namenjeni za intratekalno oziroma nevraksialno uporabo.

Z zdravilom Itvisma združljivi materiali za sestavne dele

Sestavni del	Material za izdelavo
igla za aspiriranje premera 18 do 19 G in dolžine največ 40 mm	nerjavno jeklo
5- do 10-mililitrska brizga ^a	polipropilen
pokrovček brizge ^a	polipropilen, polietilen ali metakrilat-akrilonitril-butadien-stiren
spinalna igla premera 22 do 27 G in dolžine največ 156 mm	nerjavno jeklo
^a ne sme biti iz polivinilklorida (PVC), bisfenola A (BPA), bis(2-etilheksil) ftalata (DEHP) ali lateksa	

Uporaba

Za intratekalno uporabo. Zdravilo je treba injicirati intratekalno z lumbalno punkcijo, ki jo izvedejo zdravstveni delavci z izkušnjami pri izvajanju lumbalnih punkcij.

- Tik pred injiciranjem zdravila bolniku potegnite vsebino vial v brizgo, odstranite zrak iz brizge in se prepričajte, da je v brizgi odmerek 3 ml, nato pa brizgo pokrijte in jo prenesite na mesto injiciranja zdravila bolniku.
- Glede na klinično stanje bolnika je mogoče razmisliti o sedaciji.
- Razmisliti velja o uporabi slikovnih tehnik za vodenje intratekalnega injiciranja.
- Da bi se izognili resnim zapletom, ki so lahko povezani s postopkom, je treba pred intratekalnim injiciranjem in po njem bolnika pregledati glede morebitnih bolezni oziroma stanj v povezavi z lumbalno punkcijo.
- Pred odmerjanjem je treba z iglo za lumbalno punkcijo odvzeti 3 ml likvorja (cerebrospinalne tekočine).
- Zdravilo Itvisma se daje v obliki enkratne intratekalne bolusne injekcije, ki traja približno 1 do 2 minuti.
- Po intratekalnem injiciranju je priporočena namestitev bolnika v Trendelenburgov položaj (glede na njegovo klinično stanje).

Nenamerna izpostavljenost

Preprečiti je treba nenamerno izpostavljenost zdravilu Itvisma.

Če pride do nenamerne izpostavljenosti kože, je treba prizadeti predel najmanj 15 minut temeljito čistiti z milom in vodo. Če pride do nenamerne izpostavljenosti oči, je treba prizadeti predel najmanj 15 minut temeljito spirati z vodo.

Vsako razlitje zdravila Itvisma je treba obrisati z vpojno blazinico iz gaze ter mesto razlitja razkužiti najprej z raztopino belila in nato z alkoholnimi zloženci. Ves material, uporabljen pri čiščenju, je treba spraviti v dvojno vrečo in odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.

Odlaganje

Ves material, ki je morda prišel v stik z zdravilom Itvisma (npr. viala, ves material, uporabljen pri injiciranju, vključno s sterilnimi prekrivali in iglami), je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.