

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenom injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Onasemnogen-abeparvovek är ett genterapiläkemedel som uttrycker det humana proteinet överlevnadsmotorneuron (SMN). Det är en icke-replikerande rekombinant adenoassocierad virusbaserad vektor av serotyp 9 (AAV9) som innehåller cDNA av den humana SMN-genen under kontroll av cytomegalovirusförstärkaren/ β -aktin-hybridpromotorn från kyckling.

Onasemnogen-abeparvovek produceras i humana embryonala njurceller med rekombinant DNA-teknik.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje endosinjektionsflaska innehåller $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenom (vg) av onasemnogen-abeparvovek i 3 ml lösning. Onasemnogen-abeparvovek intratekal injektion har en nominell koncentration på 4×10^{13} vg/ml, och varje injektionsflaska innehåller en extraherbar volym som är minst 3 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

En klar till lätt ogenomskinlig, färglös till lätt vitaktig lösning med ett pH på 7,7 till 8,3 och en osmolalitet på 390 till 430 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Itvisma är avsett för behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en biallelisk mutation i *SMN1*-genen hos patienter i åldern 2 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras och administreras på kliniska centra och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med SMA.

Före administrering av Itvisma krävs laboratorietester vid baslinjen som inkluderar, men inte är begränsade till:

- test av AAV9-antikroppar med en lämplig validerad analys (se avsnitt 4.4)
- leverfunktion: alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och totalt bilirubin (se avsnitt 4.4)
- kreatinin
- fullständig blodstatus (inklusive hemoglobin och trombocytantal) (se avsnitt 4.4).

Det rekommenderas att patienter är kliniskt stabila i sitt allmänna hälsotillstånd före injektion (se avsnitt 4.4). Nyttariskprofilen för Itvisma hos patienter som har andningssvikt, som står på permanent ventilation och/eller som inte kan svälja är inte fastställd.

Eftersom läkemedlet kvarstår i icke-delande celler ska patienter som tidigare behandlats med onasemnogen-abeparvovek (oavsett administreringsväg) inte behandlas med Itvisma (se avsnitt 5.1).

Dosering

Itvisma administreras som en engångsdos på $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Immunmodulerande regimen

För att dämpa ett immunsvär rekommenderas immunmodulering med kortikosteroider. Ökningar av leveraminotransferaser eller minskat trombocytantal kan förekomma under behandlingen (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om möjligt ska patientens vaccinationsschema anpassas för att ge utrymme för samtidig administrering av kortikosteroid före och efter injektion av Itvisma (se avsnitt 4.5).

Tabell 1 visar den rekommenderade immunmodulerande regimen före och efter injektion.

Tabell 1 Rekommenderad immunmodulerande regimen före och efter injektion

Före injektion	24 timmar före injektion med Itvisma	Prednisolon oralt 1 mg/kg/dag (eller motsvarande)
Efter injektion	30 dagar (inklusive den dag Itvisma administreras)	Prednisolon oralt 1 mg/kg/dag (eller motsvarande)
	Följt av 28 dagar: <i>För patienter med icke anmärkningsvärda resultat (normal klinisk undersökning, normalt totalt bilirubin och hos vilka både ALAT- och ASAT-värden är under $2 \times$ övre normalgränsen [ULN]) efter avslutad 30-dagarsperiod:</i> eller <i>För patienter med avvikande leverfunktionsvärden efter avslutad 30-dagarsperiod: fortsatt tills ASAT- och ALAT-värden är under $2 \times$ ULN och alla andra värden (t.ex. totalt bilirubin) återgår till normalintervallet, följt av nedtrappning under 28 dagar eller längre om det behövs.</i>	Systemiska kortikosteroider ska trappas ned gradvis. Trappa ned prednisolon (eller motsvarande om en annan kortikosteroid används), t.ex. med minskningar på 0,20 mg/kg/dag per vecka under minst 4 veckor för oralt prednisolon Systemiska kortikosteroider (motsvarande oralt prednisolon 1 mg/kg/dag) Systemiska kortikosteroider ska trappas ned gradvis.

Om patienterna vid något tillfälle inte svarar adekvat på oralt prednisolon 1 mg/kg/dag (eller motsvarande), kan omedelbar konsultation med en gastroenterolog eller hepatolog övervägas, baserat på patientens kliniska förlopp. Justering av den rekommenderade immunmodulerande regimen, inklusive ökad dos, längre varaktighet eller förlängning av kortikosteroidnedtrappningen kan också övervägas (se avsnitt 4.4). Om oral kortikosteroidbehandling inte tolereras eller inte är effektiv kan kortikosteroid intravenöst anses vara kliniskt indicerat.

Om en annan kortikosteroid än prednisolon används ska liknande överväganden och metoder användas för att trappa ned kortikosteroiddosen efter 30 dagar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt för Itvisma har inte fastställts för patienter med nedsatt njurfunktion. En dosjustering ska inte övervägas.

Nedsatt leverfunktion

Behandling med Itvisma ska övervägas noggrant hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). En dosjustering ska inte övervägas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Itvisma hos barn under 2 år har inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan ges för barn i åldern 6 månader till < 2 år. Inga data finns tillgängliga för barn i åldern < 6 månader.

Vuxen population

Inga data från kliniska studier finns tillgängliga för patienter i åldern 18 år och äldre.

Administreringssätt

För intratekal användning. Behandlingen ska administreras intratekalt genom lumbalpunktion av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att utföra lumbalpunktioner.

- Omedelbart före administrering, dra upp innehållet från injektionsflaskan i sprutan, avlägsna luft i sprutan, säkerställ att den innehåller dosvolymen 3 ml, sätt på sprutlocket och ta sprutan till platsen där patienten ska få injektionen.
- Om det bedöms nödvändigt utifrån patientens kliniska status ska sedering övervägas.
- Bildstyrd intratekal injektion kan övervägas.
- Patienten ska utvärderas före och efter intratekal injektion med avseende på förekomst av potentiella tillstånd relaterade till lumbalpunktion, för att undvika allvarliga komplikationer i samband med ingreppet.
- Före administrering ska 3 ml cerebrospinalvätska (CSF) avlägsnas med en lumbalpunktionsnål.
- Itvisma administreras som en engångsdos i form av en intratekal bolusinjektion under cirka 1 till 2 minuter.
- Efter den intratekala injektionen rekommenderas placering i Trendelenburgs läge (beroende på patientens kliniska status).

Detaljerade anvisningar om beredning, hantering, oavsiktlig exponering och kassering av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Anledningar till att skjuta upp behandlingen

På grund av risken för ett allvarligt immunsvår, rekommenderas det att patienter är kliniskt stabila i sitt allmänna hälsotillstånd (t.ex. vätskebalans och näringstillstånd, frånvaro av infektion, respiratorisk status) före injektion. Behandling med Itvisma ska skjutas upp hos patienter med infektion, antingen akut (t.ex. respiratorisk) eller kronisk okontrollerad, tills infektionen har försvunnit och patienten är kliniskt stabil. Kliniska tecken eller symtom på infektion får inte förekomma vid tidpunkten för injektion.

Befintlig immunitet mot AAV9

I kliniska studier med Itvisma krävdes att patienterna hade serum anti-AAV9-antikroppstitrar $\leq 1:50$ vid utgångsläget (baseline). Säkerhet och effekt för Itvisma för patienter med förhöjda anti-AAV9-antikroppstitrar har inte utvärderats hos människa.

Levertoxicitet

Levertoxicitet, som i allmänhet manifesteras som förhöjda ALAT- och/eller ASAT-nivåer, har förekommit vid intratekal injektion av onasemnogen-abeparvovek (se avsnitt 4.8). För att mildra eventuella aminotransferasökningar ska en systemisk kortikosteroid administreras till alla patienter före och efter intratekal injektion. Immunmedierad levertoxicitet kan kräva justering av den immunmodulerande regimen inklusive längre varaktighet, ökad dos eller förlängning av kortikosteroidnedtrappningen (se avsnitt 4.2).

Patienter med befintlig nedsatt leverfunktion eller akut virusinfektion i levern kan löpa större risk för leverskada. Patienter med förhöjda leverfunktionsvärden har inte studerats i kliniska studier med intratekal injektion av onasemnogen-abeparvovek.

Före intratekal injektion av onasemnogen-abeparvovek ska leverfunktion hos alla patienter bedömas genom klinisk undersökning och laborietester. Leverfunktion ska kontrolleras under minst 3 månader efter administrering av en intratekal injektion av onasemnogen-abeparvovek och vid andra tidpunkter om det anses vara kliniskt indicerat. ASAT, ALAT och totalt bilirubin ska bedömas varje vecka under den första månaden efter administrering av en intratekal injektion av onasemnogen-abeparvovek och under nedtrappningsperioden av kortikosteroiden. Om patienten är kliniskt stabil med icke anmärkningsvärda resultat i slutet av perioden för nedtrappning av kortikosteroiden ska leverfunktionen fortsätta att kontrolleras varannan vecka i ytterligare en månad. Nedtrappning av systemiska kortikosteroider ska inte övervägas förrän ASAT/ALAT-nivåerna är under $2 \times \text{ULN}$ (se avsnitt 4.2).

Patienter med försämrade resultat vid leverfunktionstest och/eller tecken eller symtom på akut sjukdom ska omedelbart utvärderas kliniskt och övervakas noggrant. Om leverskada misstänks rekommenderas ytterligare tester (t.ex. albumin, protrombintid, PTT och INR). Omedelbar konsultation med en gastroenterolog eller hepatolog rekommenderas efter behov.

Trombocytopeni

Övergående minskning av trombocytantalet observerades vanligen under den första veckan efter administrering av en intratekal injektion av onasemnogen-abeparvovek. I de flesta fall var trombocytantalet $> 75 \times 10^9/l$ och återgick till baslinjen två veckor efter intratekal injektion av onasemnogen-abeparvovek.

Trombocytantalet ska mätas före intratekal injektion av onasemnogen-abeparvovek och kontrolleras regelbundet därefter, åtminstone varje vecka den första månaden och om det anses vara kliniskt indicerat tills trombocytantalet återgår till baslinjen.

Trombotisk mikroangiopati

Trombotisk mikroangiopati (TMA) kan förekomma. TMA kännetecknas av trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och akut njurskada. Samtidig immunsystemaktivering (t.ex. infektioner, vaccinationer) kan vara en bidragande faktor.

Omedelbar uppmärksamhet på tecken och symtom på TMA rekommenderas, eftersom TMA kan leda till livshotande tillstånd eller dödsfall.

Trombocytopeni är ett centralt inslag i TMA, därför ska trombocytantalet regelbundet övervakas noggrant efter intratekal injektion av onasemnogen-abeparvovek, liksom tecken och symtom på TMA, såsom högt blodtryck, uppkomst av blåmärken lättare än normalt, krampanfall eller minskad urinutsöndring. Om dessa tecken och symtom uppkommer i samband med trombocytopeni ska ytterligare diagnostisk utvärdering avseende hemolytisk anemi och nedsatt njurfunktion göras omedelbart. Om kliniska tecken, symtom och/eller laboratoriefynd som överensstämmer med TMA uppkommer ska hematolog och/eller nefrolog omedelbart konsulteras för att hantera TMA som kliniskt indicerat. Patienter och vårdgivare ska informeras om tecken och symtom på TMA och ska uppmanas att söka akut medicinsk vård om sådana symtom uppstår.

Perifer sensorisk neuropati

Perifer sensorisk neuropati har förekommit i samband med intratekal injektion av onasemnogen-abeparvovek. I kliniska studier har det visat sig att administrering av en intratekal injektion av onasemnogen-abeparvovek kan leda till sensoriska symtom (t.ex. domningar, stickningar, krypningar eller smärta i armarna, händerna, benen och/eller fötterna) som uppkommit cirka tre veckor efter injektion. Symtom som kräver hantering med ytterligare behandlingar kan kvarstå, men kan också gradvis lindras över tid (se avsnitt 4.8). Sensoriska symtom som tyder på perifer sensorisk neuropati kan också förekomma som en del av det naturliga förloppet vid SMA.

Fullständig neurologisk bedömning och övrig testning och/eller symtomhantering ska övervägas baserat på patientens kliniska bild. Patienter och vårdgivare ska informeras om tecknen och symtomen på perifer sensorisk neuropati och uppmanas att omedelbart meddela sin läkare om sådana symtom uppstår.

Risk för tumörutveckling till följd av vektorintegration

Det finns en teoretisk risk för tumörutveckling på grund av potentiell integration av AAV-vektor-DNA från onasemnogen-abeparvovex i värdgenomet.

Onasemnogen-abeparvovex intratekal injektion består av en icke-replikerande AAV9-vektor vars DNA till stor del kvarstår i episomal form. Slumpmässig integration av rekombinant AAV-vektor-DNA i humant DNA har rapporterats med AAV-genterapier. Den kliniska relevansen av individuella integrationshändelser är okänd, men det är vedertaget att individuella integrationshändelser potentiellt kan bidra till en risk för tumörutveckling.

Hittills har inga fall av maligniteter associerade med behandling med onasemnogen-abeparvovex intratekal injektion rapporterats. I händelse av tumör ska innehavaren av godkännandet för försäljning kontaktas för vägledning om insamling av patientprover för testning.

Blod-, organ-, vävnads- och celldonation

Patienter som behandlas med onasemnogen-abeparvovex intratekal injektion ska inte donera blod, organ, vävnad eller celler för transplantation.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 3 ml dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Vaccinationer

Om möjligt ska patientens vaccinationsschema anpassas för att ge utrymme för samtidig administrering av kortikosteroid före och efter onasemnogen-abeparvovex intratekal injektion. Säsongsprofylax mot respiratoriskt syncytialvirus (RSV) rekommenderas. Levande vacciner, såsom mässling, påssjuka och röda hund (MMR) och vattkoppor, ska inte administreras till patienter som står på en immunsuppressiv steroiddos (dvs. ≥ 2 veckors daglig behandling med 20 mg eller 2 mg/kg/kroppsvikt prednisolon eller motsvarande).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av onasemnogen-abeparvovex hos gravida kvinnor. Data från djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det är okänt om onasemnogen-abeparvovex kan överföras till foster hos människa. Därför ska kvinnor som är gravida eller kan bli gravida endast behandlas med Itvisma efter en noggrann nytta-riskbedömning.

Amning

Det finns ingen tillgänglig information om förekomst av onasemnogen-abeparvovex i bröstmjölks, effekterna på ammade spädbarn eller effekterna på mjölkproduktion. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av onasemnogen-abeparvovek på fertilitet hos människa. I fertilitetsstudier på djur påverkade onasemnogen-abeparvovek inte fertiliteten hos han- eller honmöss vid doser upp till $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg administrerade intravenöst (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Onasemnogen-abeparvovek intratekal injektion kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever yrsel (se avsnitt 4.8) ska undvika att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsdata som beskrivs i detta avsnitt rör 127 patienter i studierna COAV101B12301, COAV101B12302 och COAV101A12102 under en 52-veckors uppföljningsperiod (se avsnitt 5.1). De vanligaste rapporterade biverkningarna efter administrering av Itvisma var övre luftvägsinfektion (41,7 %), feber (36,2 %), kräkningar (28,3 %), huvudvärk (13,4 %) och ökning av leverenzymmer (9,4 %). De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna var kräkningar (2,4 %), ökning av leverenzymmer (1,6 %) huvudvärk (1,6 %) och feber (1,6 %). Biverkningarna som rapporterades var likartade mellan studierna.

Tabell med lista över biverkningar

De biverkningar som identifierats hos patienter som behandlats med en intratekal injektion av Itvisma med den rekommenderade dosen visas i tabell 2. Biverkningar listas enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenskategorier är baserade på följande konventioner: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Lista över biverkningar av Itvisma

Biverkningar enligt MedDRA:s klassificering av organsystem, föredragen term och frekvens	
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion ^{a)}
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Trombocytopeni ^{b)}
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk ^{c)}
Vanliga	Yrsel ^{c)}
Vanliga	Perifer sensorisk neuropati ^{d)}
Vanliga	Hypestesi
Vanliga	Parestesi
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Kräkningar
Lever och gallvägar	
Vanliga	Ökning av leverenzym ^{e)}
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber
^{a)} Övre luftvägsinfektion inkluderar övre luftvägsinfektion, viral övre luftvägsinfektion, rinit och orofaryngeal smärta. ^{b)} Trombocytopeni inkluderar trombocytopeni och minskat antal trombocyter. ^{c)} Biverkningar som bedöms vara relaterade till lumbalpunktionen. ^{d)} Perifer sensorisk neuropati inkluderar perifer sensorisk neuropati och perifer neuropati. ^{e)} Ökning av leverenzym inkluderar ökning av leverenzym, ökning av alaninaminotransferas, ökning av aspartataminotransferas, hepatit, hypertransaminasemi och avvikande leverfunktion.	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Perifer sensorisk neuropati

I kliniska studier har fall av perifer sensorisk neuropati (1,6 %) observerats inom cirka tre veckor efter administrering av Itvisma. Patienterna uppvisade hypestesi och parestesi. Dessa fall krävde långvarig symtomhantering och vissa symtom hade inte helt försvunnit vid slutet av studien (se avsnitt 4.4).

Hepatiska laboratorieavvikelser

I kliniska studier fick alla patienter profylaktisk behandling med kortikosteroider. Majoriteten av patienterna fick den rekommenderade immunmodulerande regimen med en medianduration på cirka 60 dagar (se avsnitt 4.2). ASAT- eller ALAT-ökningar $> 3 \times \text{ULN}$ observerades hos 4,7 % av patienterna efter administrering av Itvisma. Ökning av serumtransaminaser försvann vid behandling med prednisolon, och patienterna återhämtade sig utan kliniska följdtilstånd.

Immunogenicitet

I de kliniska studierna COAV101B12301 och COAV101B12302 sågs ökningar från utgångsläget av serum anti-AAV9-antikroppstitrar hos alla patienter efter en engångsinjektion av Itvisma. Medianvärdet för serum anti-AAV9-antikroppstitrar vid 12 månader efter injektion av Itvisma var $> 1:800\ 000$ i båda studierna. Inget tydligt samband mellan nivån av anti-AAV9-antikroppar efter administrering och säkerhetsfynd eller förlust av effekt sågs i den undersökta populationen under den 12 månader långa uppföljningsperioden efter dosen.

Under den 12 månader långa perioden efter injektion av Itvisma i studierna COAV101B12301 och COAV101B12302 observerades positiva anti-SMN-antikroppar hos 5/75 (6,7 %) respektive 2/27 (7,4 %) patienter som behandlades med Itvisma. Inget tydligt samband kan fastställas mellan en positiv anti-SMN-antikropsrespons och säkerhet eller effekt av Itvisma under den 12 månader långa uppföljningsperioden efter dosen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga data från kliniska studier är tillgängliga avseende överdosering av Itvisma. Dosen av Itvisma är en fast engångsdos som administreras endast en gång, och därför anses överdosering vara osannolikt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för sjukdomar i rörelseapparaten, ATC-kod: M09AX09

Verkningsmekanism

Onasemnogen-abeparvovek är en genterapi utformad för att introducera en funktionell kopia av överlevnadsmotorneuronengen (*SMN1*) i transducerade celler för att behandla den monogena ursprungliga orsaken till spinal muskelatrofi (SMA). Genom att tillhandahålla en alternativ källa till uttryck av SMN-protein i motorneuroner förväntas det främja överlevnad och funktion av transducerade motorneuroner.

Onasemnogen-abeparvovek är en icke-replikerande rekombinant AAV-vektor som använder AVV9-kapsid för att ge en stabil, fullt funktionell human *SMN*-transgen. *SMN1*-genen i onasemnogen-abeparvovek är utformad för att uppehålla sig som episomalt DNA i kärnan av transducerade celler och är stabilt uttryckt i postmitotiska celler. Transgenen förs in i målcellerna som en självkomplementär dubbelsträngad molekyl. Uttryck av transgenen drivs av en konstituerande promotor (cytomegalovirusförstärkt β -aktin-hybrid från kyckling), som leder till kontinuerligt och ihållande uttryck av SMN-protein. Bevis på verkningsmekanismen härrör huvudsakligen från icke-kliniska studier.

Klinisk effekt och säkerhet

Fas III-studien COAV101B12301 (STEER) på patienter med SMA

Detta är en 52 veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie.

Effekten utvärderades hos 126 tidigare obehandlade patienter med SMA i åldern 2 till < 18 år som kunde sitta men aldrig gå självständigt. Patienterna randomiserades 3:2 och fick Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) genom lumbal intratekal injektion (n=75) eller genomgick placebobehandlingsprocedur (n=51). Randomiseringen stratifierades utifrån ålder och HFMSE-poäng (Hammersmith Functional Motor Scale) före behandling vid screening. Patienter med förhöjda (referens till > 1:50) anti-AAV9-antikroppstitrar i serum vid utgångsläget exkluderades.

Det primära effektmåttet var förändringen från utgångsläget i total HFMSE-poäng vid slutet av uppföljningen, definierat som genomsnittet av bedömningen vecka 48 och vecka 52, i den totala studiepopulationen (åldersgrupp 2 till < 18 år) där Itvisma jämfördes med placebobehandlingsprocedur. Ett sekundärt effektmått var andelen patienter med minst 3 poängs förbättring från utgångsläget i total HFMSE-poäng vid slutet av uppföljningen. HFMSE utvärderar motorisk funktion hos patienter med SMA med begränsad gångförmåga och innefattar 33 graderade moment som bedömer rörelser från sittande till trappgång. Varje moment poängsätts med från 0 till 2, med en maximal totalpoäng på 66. Högre poäng indikerar bättre motorisk funktion. Ett annat sekundärt effektmått var förändringen från utgångsläget i RULM-poäng (Revised Upper Limb Module) vid slutet av uppföljningen. RULM är en SMA-specifik bedömningsskala som används för att bedöma motorisk funktion i de övre extremiteterna (proximalt och distalt). RULM omfattar 19 graderade moment (18 moment poängsätts från 0 till 2 och 1 moment poängsätts från 0 till 1). Den maximala totalpoängen är 37, och högre poäng indikerar bättre motorisk funktion.

Medianåldern vid screening var 4,54 år (intervall: 2,0 till 16,5 år), och den rapporterade medianåldern vid uppkomst av kliniska tecken och symtom på SMA var 11 månader (intervall: 6 till 33 månader). De högsta motoriska milstolpar som patienterna någonsin uppnått inkluderade att sitta, att stå med eller utan stöd eller att gå med stöd. Vid utgångsläget var den genomsnittliga HFMSE-poängen 17,97 i gruppen som fick Itvisma och 18,17 i placebobehandlingskontrollgruppen. Den genomsnittliga RULM-poängen vid utgångsläget var 16,52 i gruppen som fick Itvisma och 17,42 i placebobehandlingskontrollgruppen. De demografiska karakteristikerna vid utgångsläget var balanserade mellan Itvisma- och placebobehandlingskontrollgruppen.

Den primära effektmåttanalysen visade en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull förbättring av HFMSE-poängen från utgångsläget vid slutet av uppföljningen i gruppen som fick Itvisma jämfört med placebobehandlingskontrollgruppen (tabell 3 och figur 1).

Tabell 3 Primärt effektmått i studien COAV101B12301

Effektmått	Itvisma-behandlade patienter (N=75)	Placebobehandlingskontroll (N=51)
Genomsnittlig total HFMSE-poäng vid utgångsläget (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Genomsnittlig total HFMSE-poäng vid slutet av uppföljningen ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Förändring från utgångsläget i total HFMSE-poäng ² vid slutet av uppföljningen i den totala studiepopulationen (2 till < 18 år) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Skillnad jämfört med placebobehandling Uppskattning (95 % CI)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = Standardavvikelse

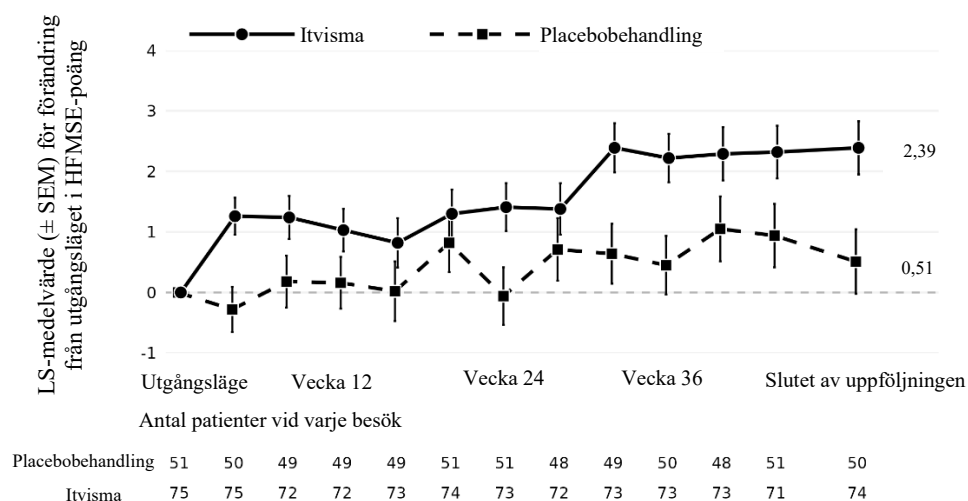
¹ Slutet av uppföljningen definierades som medelvärdet av bedömningen vecka 48 och vecka 52.

² Utvärderat med utgångspunkt i FAS-populationen (fullständig analysuppsättning), som omfattade alla deltagare som fick Itvisma eller genomgick placebobehandlingsprocedur

³ Medelvärde enligt minsta kvadratmetoden (Least squares (LS) mean) (standardfel för medelvärdet [SEM])

⁴ Analysen enligt en blandad modell för upprepade mätningar (Mixed Model Repeated Measure, MMRM) med fasta effekter inkluderade behandling, schemalagt besök, interaktion mellan behandling och besök, strata samt total HFMSE-poäng vid utgångsläget som kovariat.

Figur 1 Förändring från utgångsläget i HFMSE hos patienter i åldern 2 till < 18 år i studien COAV101B12301



Observera: Data representerar LS-medelvärde $\pm$ SEM; mellanliggande tidpunkter är endast deskriptiva och är inte justerade för multiplicitet.

Förändringen från utgångsläget i RULM-poäng vid slutet av uppföljningen utvärderades i den Itvisma-behandlade gruppen och i placebobehandlingskontrollergruppen. Ökningen i total RULM-poäng från utgångsläget till slutet av uppföljningen, beräknad som LS-medelvärde (minsta kvadratmetoden), var 2,44 poäng i den Itvisma-behandlade gruppen och 0,92 poäng i placebobehandlingskontrollgruppen. Behandlingsskillnaden på 1,52 poäng till förmån för den Itvisma-behandlade gruppen var inte statistiskt signifikant (95 % CI: 0,34, 2,71) med en alfanivå om 0,0025 enligt den förplanerade strategin för multipla tester.

Procentandelen patienter med minst 3 poängs förbättring av total HFMSE-poäng från utgångsläget till slutet av uppföljningen var numeriskt högre i den Itvisma-behandlade gruppen (39,2 %) än i placebobehandlingskontrollgruppen (26,0 %), även om skillnaden inte var statistiskt signifikant (oddskvot [OR]: 2,03; 95 % CI: 0,9, 4,57).

Sextiosju av de 75 patienterna från COAV101B12301 som fick Itvisma fortsatte att följas i ytterligare 3 månader efter uppföljningens slut. Under den sammanlagda uppföljningsperioden på upp till 15 månader efter administrering av Itvisma fortsatte de genomsnittliga HFMSE-poängen att öka, vilket visar på förbättrad och bibehållen motorisk funktion.

Fas III-studien COAV101B12302 (STRENGTH) på patienter med SMA som tidigare behandlats med andra SMA-modifierande terapier

Detta är en öppen, enarmad, multicenterstudie i fas III med intratekal administrering av Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) till 27 patienter med SMA i åldern 2 till < 18 år (medianålder vid screening: 7,0 år; intervall: 2,3 till 17,6 år) som avbrutit tidigare SMA-behandling (nusinersen n=21, risdiplam n=4, nusinersen och risdiplam [inte samtidigt] n=2). Före behandling med Itvisma hade patienterna tidigare fått nusinersen under en genomsnittlig tid på 4,3 år (intervall: 1,86 till 6,18 år) och risdiplam under en genomsnittlig tid på 3,0 år (intervall: 0,39 till 6,28 år). Alla patienter kunde sitta men aldrig gå självständigt. Patienternas motoriska funktioner vid utgångsläget inkluderade att sitta, stå med eller utan stöd och/eller gå med stöd. Patienter med förhöjda (referens till > 1:50) anti-AAV9-antikroppstitrar i serum vid utgångsläget exkluderades.

Vid vecka 52 visade patienterna övergripande stabilisering av motorisk funktion mätt med HFMSE (n=21) med en genomsnittlig förändring från utgångsläget (SD) på 0,17 (2,88), och med RULM (n=21), med en genomsnittlig förändring från utgångsläget (SD) på 0,29 (2,85). Efter justering för åldersstratum vid utgångsläget var den justerade genomsnittliga förändringen från utgångsläget till vecka 52, beräknad som LS-medelvärde, 1,05 för total HFMSE-poäng och 0,59 för total RULM-poäng. Vid vecka 52 uppvisade majoriteten av patienterna bibehållna motoriska milstolpar från utgångsläget eller högre motoriska milstolpar.

Fas I/II-studien COAV101A12102 (STRONG) på patienter med SMA

Detta är en öppen fas I/II-studie där Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) administrerades som en intratekal engångsinjektion till 25 patienter i åldern 6 månader till < 5 år vid tiden för administrering. Alla patienter var tidigare obehandlade och kunde sitta men aldrig stå eller gå självständigt vid utgångsläget. Patienter med förhöjda (referens till > 1:50) anti-AAV9-antikroppstitrar i serum vid utgångsläget exkluderades. Patienterna stratifierades till två grupper utifrån ålder vid administreringen (6 månader till < 2 år [N=13]; 2 till < 5 år [N=12]). Medianåldern vid administrering var 17,7 månader (intervall: 7 till 23 månader) i åldersgruppen 6 månader till < 2 år och 33,7 månader (intervall: 26 till 55 månader) i åldersgruppen 2 till < 5 år. Medianåldern vid uppkomst av kliniska tecken och symtom på SMA var 8,0 månader i åldersgruppen 6 månader till < 2 år respektive 8,5 månader i åldersgruppen 2 till < 5 år.

Det primära effektmåttet för patienter i åldern 2 till < 5 år var förändringen från utgångsläget i HFMSE vid 12 månader efter injektion av Itvisma. Den genomsnittliga HFMSE-poängen (SD) var 14,8 (9,98) vid utgångsläget och 21,3 (11,94) vid månad 12. Den primära analysen i denna åldersgrupp visade en förändring i HFMSE-poäng från utgångsläget till månad 12 på 6,0 (95 % CI: 3,7, 8,3), beräknat som LS-medelvärde.

Det primära effektmåttet för patienter i åldern 6 månader till < 2 år var förmågan att stå själv i minst 3 sekunder (enligt Bayley Scales of Infant and Toddler Development [Bayley-III] – Gross Motor [GM] Subtest Item #40) vid vilket besök som helst efter utgångsläget fram till 12 månader efter injektion av Itvisma. Det primära effektmåttet nåddes inte; 1 av de 13 patienterna uppvisade denna milstolpe vid månad 12.

Explorativa analyser av patienter i åldern 6 månader till < 2 år visade förbättringar från utgångsläget i grov- och finmotorik mätt med Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests. Alla 13 patienter uppvisade förbättring från utgångsläget fram till månad 12 i totalpoäng för deltest av grov- och/eller finmotorik, med en genomsnittlig förändring (SD) från utgångsläget på 6,7 (6,46) respektive 12,7 (3,71). Dessutom uppvisade alla patienter i en undergrupp som fyllde 2 år under studien och som hade HFMSE-data från minst 7 månader efter utgångsläget (n=6) ökning i HFMSE-poäng på mellan 1 och 14 poäng (genomsnittlig förändring $\pm$ SD: $6,7 \pm 4,72$) från den initiala HFMSE-bedömningen till slutet av månad 7. Effekt har inte fastställts i åldersgruppen 6 månader till < 2 år.

Tolv av de 25 patienterna från COAV101A12102 inkluderades i en långtidsstudie i upp till 7,2 år. Per den 30 juni 2025 bibehöll eller förbättrade majoriteten av patienterna sin motoriska funktion ytterligare. Nio av de 12 patienterna fick samtidig behandling med nusinersen eller risdiplam vid något tillfälle under långtidsstudien. Anledningen till samtidig behandling med nusinersen eller risdiplam är okänd och en slutsats om behandlingseffekten hos dessa patienter kan inte dras.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Onasemnogen-abeparvovek vektorutsöndringsstudier, som bedömer den mängd vektor-DNA som eliminerats från kroppen via saliv, urin, feces och nasala sekret, har utförts efter intratekal administrering.

Vektor-DNA kunde detekteras i utsöndringsprover efter intratekal injektion av onasemnogen-abeparvovek. Utsöndring (exkretion) av onasemnogen-abeparvovek skedde primärt via feces. Huvuddelen av vektor-DNA (> 90 %) utsöndras inom 2 veckor efter administrering av dosen. De högsta värdena för utsöndring i feces uppskattades till 0,005 %–0,03 % av den totala dosen. Den maximala utsöndringskoncentrationen i feces var ~70-faldigt lägre efter intratekal administrering av $1,2 \times 10^{14}$ vg i COAV101B12301 jämfört med intravenös administrering av $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (studierna AVXS-101-CL-302 och AVXS-101-CL-303).

Hos försökspersoner i åldern 6 månader till < 2 år ökar CSF-volymen mellan 1,0- till 1,6-faldigt. Baserat på detta kan exponeringen av onasemnogen-abeparvovek i CSF hos pediatrika patienter i åldern 6 månader till < 2 år vara upp till 1,6 gånger högre jämfört med patienter i åldern ≥ 2 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biodistribution

Efter intratekal administrering till icke-humana primater (NHP) distribuerades vektorn i stor omfattning med efterföljande uttryck av transgent mRNA. Den högsta koncentrationen av vektor-DNA detekterades i levern, följt av dorsalrotsganglierna (DRG) och ryggmärgen, med den lägsta koncentrationen i könskörtlarna. Den högsta koncentrationen av transgent mRNA tenderade att förekomma i hjärta, lever och muskler.

Hos möss som doserats med onasemnogen-abeparvovek via intravenös eller intracerebroventrikulär administrering på PND1 (postnatal dag 1) detekterades den virala vektorn inte i könsceller hos hanar eller honor vid vecka 3, 8 eller 24 efter administrering. I juvenila icke-humana primater (NHP) som behandlades med en scAAV9-viralvektor, som används i onasemnogen-abeparvovek men här bar grönt fluorescerande protein (GFP) eller mCherry som transgen, visades denna transducera oocyter hos honor med menstruationscykel i åldern 13–17 månader, men inte sädeskanalerna eller könscellerna hos könsmogna hanar, efter intratekal, *intracisterna magna*- och intravenös administrering.

Hos icke-humana primater (NHP) visades höga preexisterande anti-AAV9-antikroppstitrar i serum (motsvarande titervärden hos människa på upp till cirka 1:25 000) inte påverka distributionen av scAAV9-vektor-DNA (som används i onasemnogen-abeparvovek) i ryggmärgen efter intratekal administrering.

Allmäntoxicitet

I en 12 månaders toxicitetsstudie utförd på juvenila icke-humana primater (NHP) ledde intratekal administrering av en engångsdos av onasemnogen-abeparvovek vid doser om $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ eller $6,0 \times 10^{13}$ vg/djur till akut, minimal till måttlig mononukleär cellinflammation och neuronal degeneration i dorsalrotsganglierna (DRG) och trigeminusganglierna (TG) samt axonal degeneration och/eller glios i ryggmärgen 6 veckor efter administrering. Vid 12 månader resulterade dessa icke-progressiva fynd i partiell eller full upplösning. Dessa fynd hos icke-humana primater (NHP) hade inga korrelativa kliniska observationer, därför är den kliniska relevansen hos människor inte känd. Leverfynd hos juvenila icke-humana primater (NHP), inklusive förhöjda transaminasnivåer och individuell cellnekros (single cell necrosis) i hepatocyter, visade fullständig reversibilitet vid 12 månader. En NOAEL (nivå utan observerade biverkningar) kunde inte identifieras på grund av inflammationen och degenerationen i centrala nervsystemet, dorsalrotsganglierna och trigeminusganglierna (CNS/DRG/TG) redan vid den lägsta dosen.

Gentoxicitet och karcinogenicitet

Studier av gentoxicitet och karcinogenicitet har inte utförts med onasemnogen-abeparvovek.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

I studier av fertilitet och tidig embryonal utveckling (fertility and early embryonic development (FEED) studies) hos möss observerades inga negativa effekter på fertilitet hos hanar eller honor vid intravenös administrering av onasemnogen-abeparvovek i doser om $1,1 \times 10^{13}$ eller $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg.

I en embryofetal utvecklingsstudie (embryofoetal development (EFD) study) fick dräktiga möss en intravenös dos onasemnogen-abeparvovek om antingen $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg eller $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg på GD6 (dräktighetsdag 6). Det fanns inga belägg för maternell toxicitet, embryofetal toxicitet, teratogenicitet eller minskad livsduglighet. Inget onasemnogen-abeparvovek-DNA detekterades i någon fostervävnad vid GD18, trots förekomst av vektor-DNA i placenta, äggstockar och livmoder.

NOAEL för EFD-studien och FEED-studierna är $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, motsvarande minst 7 gånger den rekommenderade kliniska intratekala dosen baserat på kroppsvikt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trometamin
Magnesiumklorid
Natriumklorid
Poloxamer 188
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Kontakt mellan läkemedlet och medicintekniska produkter tillverkade av polyvinylklorid (PVC), bisfenol A (BPA), di(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) eller latex måste undvikas.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter upptining

När läkemedlet har tinat upp ska det inte frysas igen.

Kan förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i originalkartongen under 14 dagar. Datum för mottagandet ska anges på originalkartongen innan läkemedlet förvaras i kylskåpet.

När dosen dragits upp i sprutan kan den förvaras vid 2 °C till 8 °C i upp till 24 timmar, inklusive högst 5 timmar utanför kylskåp under denna 24-timmarsperiod. Den vektorinnehållande sprutan ska kasseras om den inte används inom denna tidsperiod.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd ($\leq -60\text{ °C}$).

Förvaras i kylskåp ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) omedelbart vid mottagande.

Förvaras i originalkartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Itvisma levereras i en klar endosinjektionsflaska (5 ml cyklisk olefinpolymer) med propp (20 mm klorbutylgummi) och försegling (aluminium, snäpp) med ett färgat lock (plast). Varje injektionsflaska har en fyllnadsvolym på 3 ml.

En kartong innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Upptining

- Tina upp Itvisma i kylskåp (2 °C till 8 °C) i cirka 4 timmar eller i rumstemperatur (20 °C till 25 °C) i cirka 1 timme.
- Före den intratekala injektionen ska Itvisma uppnå rumstemperatur.
- Itvisma är en klar till lätt ogenomskinlig, färglös till lätt vitaktig lösning. Använd inte detta läkemedel om du noterar partiklar, grumlighet eller missfärgning när den frysta produkten har tinat upp och före administrering.
- Skaka inte.
- Läkemedlet ska inte frysas igen efter att det har tinat upp.
- Itvisma ska ges så snart som möjligt efter att det har tinat upp. När dosvolymen dragits upp i sprutan kan den förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till 24 timmar, inklusive högst 5 timmar utanför kylskåp under denna 24-timmarsperiod. Kasta sprutan som innehåller vektorn om den inte används inom denna tidsperiod.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

- Itvisma ska hanteras aseptiskt under sterila förhållanden.
- Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer (GMO).
- Personlig skyddsutrustning (inklusive handskar, skyddsglasögon, laboratorierock och ärmskydd) ska användas vid hantering eller administrering av Itvisma.
- Injektionsflaskan måste tinas upp före användning. Använd inte Itvisma om det inte har tinat upp.
- Omedelbart före administrering, dra upp innehållet från injektionsflaskan i sprutan, avlägsna luft i sprutan, säkerställ att den innehåller dosvolymen 3 ml, sätt på sprutlocket och ta sprutan till platsen där patienten ska få injektionen.
- Vid beredning av injektionen måste det säkerställas att de ytor på komponenterna som kommer i kontakt med Itvisma-lösningen består av de kompatibla material som anges i tabell 4. Utrustningskomponenterna måste vara avsedda för intratekal eller neuraxial användning.

Tabell 4 Komponentmaterial som är kompatibla med Itvisma

Komponent	Tillverkningsmaterial
18 till 19 G nål för uppdragning, högst 40 mm lång	Rostfritt stål
5 till 10 ml spruta ^a	Polypropen
Sprutlock ^a	Polypropen, polyeten eller metakrylat-akrylnitrilbutadienstyren
22 till 27 G lumbalpunktionsnål, högst 156 mm lång	Rostfritt stål
^a Får inte vara tillverkad av polyvinylklorid (PVC), bisfenol A (BPA), di(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) eller latex	

Försiktighetsåtgärder för kassering och oavsiktlig exponering av läkemedlet

- Allt spill av Itvisma måste torkas upp med absorberande gasväv och spillområdet måste desinficeras med en blekningslösning följt av sprittorkar. Allt material som använts för upptorkning måste läggas i dubbla påsar och kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.
- Allt material som har kommit i kontakt med Itvisma (t.ex. injektionsflaska, allt material som använts för injektion, inklusive sterila dukar och nålar) måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.
- Oavsiktlig exponering för Itvisma måste undvikas. I händelse av oavsiktlig exponering av huden måste det drabbade området rengöras noggrant med tvål och vatten under minst 15 minuter. I händelse av oavsiktlig exponering av ögon måste det drabbade området sköljas noggrant med vatten under minst 15 minuter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2038/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österrike

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan Itvisma används i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens med den nationella behöriga myndigheten (NCA) om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsstat (MS) där Itvisma marknadsförs, hälso- och sjukvårdspersonal (HCP) som förväntas förskriva, fördela och administrera Itvisma förses med följande informationspaket för hälso- och sjukvårdspersonal:

- SmPC
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal

Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande nyckelmeddelanden:

- Innan behandlingen påbörjas:
 - Utvärdera patientens vaccinationsschema;
 - Informera vårdgivaren/vårdgivarna om de huvudsakliga riskerna med Itvisma och dess tecken och symtom, inklusive levertoxicitet, trombocytopeni, perifer sensorisk neuropati och TMA; om behovet av regelbundna blodprover; om vikten av kortikosteroider;
 - Informera vårdgivaren/vårdgivarna om behovet av ökad vaksamhet vid förebyggande, övervakning och behandling av infektion före och efter administrering av Itvisma;
 - Patienter ska testas för förekomst av AAV9-antikroppar.
- Vid tidpunkten för behandlingen:
 - Kontrollera om patientens allmänna hälsotillstånd är lämpligt för administrering av Itvisma (t.ex. frånvaro av infektioner) eller om en senareläggning är motiverad;
 - Kontrollera att kortikosteroidbehandling påbörjades före administrering av Itvisma,

- Efter behandlingen:
 - Kortikosteroidbehandlingen ska fortsätta i minst 2 månader och inte trappas ned förrän ASAT/ALAT är under $2 \times \text{ULN}$, och alla andra värden, t.ex. totalt bilirubin, återgår till normalintervallet;
 - Noggrann och regelbunden övervakning (klinisk och laboratoriemässig) av förloppet för varje patient ska utföras i minst 3 månader;
 - Omedelbar utvärdering av patienter med försämrade resultat vid leverfunktionstest och/eller tecken eller symtom på akut sjukdom;
 - Om patienterna inte svarar adekvat på kortikosteroider, eller om leverskada misstänks, ska läkaren konsultera en gastroenterolog eller hepatolog;
 - Om TMA misstänks, ska en hematolog och/eller nefrolog konsulteras.
- Patienter och vårdgivare ska informeras om tecknen och symtomen på perifer sensorisk neuropati och uppmanas att omedelbart meddela sin läkare om sådana symtom uppstår. Vid misstanke om perifer sensorisk neuropati ska en fullständig neurologisk bedömning och övrig testning och/eller symtomhantering övervägas baserat på patientens kliniska bild.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsstat (MS) där Itvisma marknadsförs, alla vårdgivare till patienter där Itvisma-behandling planeras eller som har fått Itvisma förses med följande patientinformationspaket:

- Bipacksedel
- Informationsguide för patienten/patientens vårdgivare

Informationsguiden för patienten/patientens vårdgivare ska innehålla följande nyckelmeddelanden:

- Vad är SMA.
- Vad Itvisma är och hur det fungerar.
- Förstå riskerna med Itvisma.
- Behandling med Itvisma: viktig information före, på behandlingsdagen och efter behandling, inklusive när man ska söka läkarvård.
- Det rekommenderas att patienter uppvisar ett allmänt hälsotillstånd som är fullgott (t.ex. vätskebalans och näringsstatus, frånvaro av infektion) före behandling med Itvisma, annars kan behandlingen behöva skjutas upp.
- Itvisma kan öka risken för onormal koagulering av blodet i små blodkärl (trombotisk mikroangiopati). Trombotisk mikroangiopati är allvarligt och kan leda till döden. Informera omedelbart läkaren om du uppmärksammar tecken och symtom som exempelvis att du eller ditt barn får blåmärken, får krampanfall eller kissar mindre. Minst en gång i veckan under den första månaden efter behandlingen tas regelbundna blodprover av dig eller ditt barn för att övervaka eventuell minskning av blodplättar, dvs. blodceller som är viktiga för att blodet ska koagulera. Beroende på värdena och andra tecken och symtom kan ytterligare utvärderingar krävas.
- Itvisma kan minska antalet blodplättar (trombocytopeni). När detta har skett inträffade det vanligtvis inom den första veckan efter att patienten fått Itvisma. Möjliga tecken på lågt antal blodplättar som du måste vara uppmärksam på efter att du eller ditt barn har fått Itvisma inkluderar onormala blåmärken eller blödning. Kontakta läkaren om du ser tecken som blåmärken eller blödning som håller i sig längre än vanligt om du eller ditt barn har gjort sig illa.

- Itvisma kan leda till en ökning av enzymer (proteiner i kroppen) som produceras av levern. I vissa fall kan Itvisma påverka leverns funktion och leda till leverskada. Möjliga tecken som du behöver vara uppmärksam på när du eller ditt barn har fått detta läkemedel är bland annat kräkning, gulsot (när hud eller ögonvitor gulnar) eller minskad vakenhet. Tala omedelbart om för din eller ditt barns läkare om du märker några symtom som tyder på leverskada. Innan behandling med Itvisma påbörjas tas blodprover för att kontrollera hur väl levern fungerar. I minst 3 månader efter behandlingen tas regelbundna blodprover för att övervaka öknings av leverenzymerna. Beroende på värdena och andra tecken och symtom kan ytterligare utvärderingar krävas.
- Du eller ditt barn kommer att få ett kortikosteroidläkemedel såsom prednisolon före behandling med Itvisma och i cirka 2 månader eller längre efter Itvisma-behandling. Kortikosteroidläkemedlet kommer att hjälpa till att hantera biverkningar av Itvisma såsom ökning av leverenzymerna som du eller ditt barn kan utveckla efter behandling med Itvisma.
- Tala om för din eller ditt barns läkare i händelse av kräkningar före eller efter behandling med Itvisma. Detta för att säkerställa att rätt kortikosteroiddos har kunnat tas upp av kroppen.
- Före och efter behandling med Itvisma är det viktigt att förebygga infektioner genom att undvika situationer som kan öka risken för att patienten får infektioner. Vårdgivare och andra personer som kommer i nära kontakt med patienten ska följa infektionsförebyggande praxis (t.ex. handhygien, hosta/nysa i armvecket, begränsa kontakt med andra personer). Informera omedelbart läkaren vid tecken och symtom som tyder på infektion såsom luftvägsinfektion (hosta, väsande andning, nysningar, rinnande näsa, halsont eller feber) före administrering eftersom administreringen kan behöva skjutas upp tills infektionen har läkt ut eller efter behandling med Itvisma eftersom det kan leda till medicinska komplikationer som kan kräva akut läkarvård.
- Tala omedelbart om för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn upplever domningar, stickningar, krypningar eller smärta i armarna, händerna, benen och/eller fötterna efter att ha fått Itvisma. Detta kan vara tecken på perifer sensorisk neuropati.
- Praktisk ytterligare information (stödande vård, lokala föreningar).
- Kontakter för läkare/förskrivare.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenom injektionsvätska, lösning
onasemnogen-abeparvovek

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller onasemnogen-abeparvovek med en nominell koncentration på
 4×10^{13} vektorgenom.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även trometamin, magnesiumklorid, natriumklorid, poloxamer 188, saltsyra och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska (3 ml)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intratekal användning
Endast för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Måste användas inom 14 dagar från mottagande

Datum för mottagande:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i djupfrys tillstånd vid ≤ -60 °C.

Förvaras i kylskåp omedelbart vid mottagande.

Förvaras i originalkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.

Ej använt läkemedel och avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2038/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenom injektionsvätska, lösning
onasemnogen-abeparvovek
Intratekal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

3 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenom injektionsvätska, lösning onasemnogen-abeparvovok

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eller ditt barn eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Om du är vårdgivare till ett barn som ska få Itvisma, observera att när ”du” används i bipacksedeln avser det barnet om inget annat anges.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Itvisma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Itvisma
3. Hur Itvisma ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Itvisma förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Itvisma är och vad det används för

Itvisma är en typ av läkemedel som kallas genterapi och innehåller den aktiva substansen onasemnogen-abeparvovok. En genterapiprodukt fungerar genom att en gen tillförs kroppen för att korrigera en genetisk defekt. Genen ges i cellerna där den behövs med hjälp av ett modifierat virus som inte orsakar sjukdom hos människor.

Itvisma används för att behandla ”5 q spinal muskelatrofi” (SMA), en sällsynt, allvarlig ärftlig sjukdom. Det används för vuxna, ungdomar och barn i åldern 2 år och äldre med ärftliga mutationer (förändringar) som påverkar en gen som kallas *SMN1*.

SMA uppkommer vid en avsaknad av eller en onormal version av en gen som behövs för att skapa ett nödvändigt protein som kallas överlevnadsmotorneuron (SMN). Avsaknad av SMN-protein innebär att nerver som kontrollerar muskler (motoriska nervceller) dör. Detta leder till att musklerna blir svaga och förtvinar och slutligen till förlust av rörelseförmåga.

Den aktiva substansen i Itvisma, onasemnogen-abeparvovok, fungerar genom att tillhandahålla en fullt fungerande kopia av SMN-genen, som därefter hjälper kroppen att producera tillräckligt med SMN-protein för överlevnad och underhåll av motorneuron.

2. Vad du behöver veta innan du får Itvisma

Använd INTE Itvisma

- om du är allergisk mot onasemnogen-abeparvovek eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Läkaren kommer att utföra ett test för att undersöka förekomsten av antikroppar före behandlingen för att kunna avgöra om detta läkemedel är lämpligt för dig.

Leverproblem

Tala med läkare eller sjuksköterska innan detta läkemedel ges om du har haft några leverproblem. Detta läkemedel kan leda till en ökning av de enzymer (proteiner) som tillverkas i levern, vilket kan vara ett tecken på problem med levern eller skada på levern. Tala omedelbart om för läkaren om du märker några symtom som tyder på problem med levern, inklusive:

- kräkningar
- gulsot (gulfärgning av huden eller ögonvitrorna) eller
- minskad vakenhet (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").

Du kommer att få lämna blodprov för att kontrollera hur bra levern fungerar innan behandling med Itvisma påbörjas. Du kommer att få en typ av läkemedel som kallas kortikosteroid (t.ex. prednisolon) för att hjälpa till att hantera en eventuell ökning av leverenzymerna som kan utvecklas efter att du fått Itvisma (se avsnitt 3 "Hur Itvisma ges").

Du kommer också att regelbundet få lämna blodprover minst 3 månader efter behandling för att kontrollera förändringar i hur din lever fungerar. Dessa tester kommer att göras oftare under de första veckorna efter administrering av Itvisma och medan du får kortikosteroidbehandling, och mer sällan därefter, om dina levervärden är på en acceptabel nivå.

Regelbundna blodprover

Detta läkemedel kan minska nivåerna av blodplättar (trombocytopeni). Du måste vara uppmärksam på eventuella tecken på lågt antal blodplättar efter att du har fått Itvisma som t.ex. onormala blåmärken eller blödning (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"). De flesta fallen med låg nivå av blodplättar inträffade inom den första veckan efter att patienten hade fått Itvisma.

Innan behandlingen med Itvisma påbörjas kommer du att få lämna blodprov för att kontrollera mängden blodkroppar (inklusive röda blodkroppar och blodplättar) i kroppen. En tid efter behandlingen kommer du också att regelbundet få lämna blodprover för att kontrollera förändringar i nivåerna av blodplättar.

Nervproblem som påverkar förmågan att känna smärta, temperatur och beröring (perifer sensorisk neuropati)

Perifer sensorisk neuropati har förekommit med Itvisma. Symtomen kan uppträda cirka tre veckor efter det att Itvisma har getts. Möjliga tecken som du måste vara uppmärksam på efter att du har fått detta läkemedel innefattar domningar, stickningar, krypningar eller smärta i armarna, händerna, benen och/eller fötterna. Tala omedelbart om för läkaren om du får något av dessa tecken.

Onormal koagulering av blod i små blodkärl (trombotisk mikroangiopati)

Trombotisk mikroangiopati kan förekomma. Trombotisk mikroangiopati är ett allvarligt tillstånd där små blodproppar bildas i de minsta blodkärlen i hela kroppen. Det är förknippat med trombocytopeni, en minskning av antalet blodplättar (komponenter som hjälper blodet att koagulera) och förstörelse av röda blodkroppar. Det kan vara livshotande om det inte behandlas snabbt. Dessa blodproppar kan påverka njurarna. Läkaren kanske vill kontrollera dina blodplättsnivåer och ditt blodtryck. Innan behandlingen med Itvisma påbörjas kommer du att få lämna blodprov för att kontrollera kreatininnivån, vilket är ett mått på hur njurarna fungerar. Möjliga tecken som du måste vara uppmärksam på efter att du har fått Itvisma inkluderar att blåmärken lätt uppstår, krampanfall eller minskning av urinmängd. Kontakta omedelbart läkare om du utvecklar något av dessa tecken.

Risk för tumörer i samband med potentiellt infogande i DNA

Det är möjligt att genterapier som Itvisma kan infogas i DNA i mänskliga kroppsceller. Som en följd av detta skulle Itvisma kunna bidra till en risk för tumörer på grund av läkemedlets natur. Du bör diskutera detta med läkaren. I händelse av en tumör kan läkaren ta ett prov för vidare utvärdering.

Infektion

En infektion (t.ex. förkylning, influensa eller bronkiolit) före eller efter Itvisma-behandling kan leda till mer allvarliga komplikationer. Vårdgivare och andra personer som du kommer i nära kontakt med ska följa infektionsförebyggande praxis (t.ex. handhygien, hosta/nysa i armvecket, begränsa kontakt med andra personer). Du måste vara uppmärksam på tecken på en infektion som t.ex. hosta, väsande andning, nysning, rinnande näsa, halsont eller feber. Tala omedelbart om för läkaren om du noterar något symptom som tyder på infektion **före** eller **efter** Itvisma-behandling. Om du har en infektion innan behandling med Itvisma kan din läkare skjuta upp behandlingen tills infektionen har försvunnit.

Blod-, organ-, vävnads- och celldonation

Efter det att du har behandlats med Itvisma kommer du inte att kunna donera blod, organ, vävnad eller celler. Det beror på att Itvisma är ett genterapiläkemedel.

Andra läkemedel och Itvisma

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vaccinationer

Eftersom kortikosteroider kan påverka kroppens immunsystem (försvarssystem) kan läkaren besluta att fördröja vissa vaccinationer under den tid du får kortikosteroidbehandling (se avsnitt 3 "Hur Itvisma ges"). Tala med läkare eller sjuksköterska om du har frågor.

Graviditet och amning

Det finns ingen information om användning av Itvisma hos gravida eller ammande kvinnor. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, tala med läkaren för att få råd innan du behandlas med Itvisma.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd maskiner om du upplever yrsel (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"). Tala med läkaren först.

Itvisma innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 3 ml dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur Itvisma ges

Rekommenderad dos av Itvisma är $1,2 \times 10^{14}$ vektor genom (vg). Itvisma ges endast EN GÅNG till dig.

Itvisma ges till dig i sjukhusmiljö under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandling av patienter med SMA.

Itvisma ges som en injektion i nedre delen av ryggen. Denna injektion, som kallas lumbalpunktion, utförs genom att en nål införs i rummet runt ryggmärgen. Du kan även få ett läkemedel som gör att du slappnar av eller sover under proceduren. Vård efter att du har fått Itvisma kommer att ges av din läkare.

Du kommer också att få prednisolon (eller någon annan kortikosteroid) via munnen med början 24 timmar innan du får Itvisma. Dosen kortikosteroid beror också på din vikt. Läkaren kommer att räkna ut den totala dos som ska ges.

Du kommer att få kortikosteroidbehandling dagligen under cirka 2 månader efter dosen av Itvisma, eller tills leverenzymerna minskar till en acceptabel nivå. Läkaren kommer att reducera kortikosteroiddosen långsamt tills behandlingen kan avslutas helt. Tala om för din läkare om du kräks före eller efter att du har tagit kortikosteroiddosen; din läkare kan då säkerställa att du får hela dosen.

Om du har ytterligare frågor, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare om du utvecklar någon av följande allvarliga biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- blåmärken eller blödning som håller i sig längre än vanligt om du har gjort dig illa – dessa kan vara tecken på lågt antal blodplättar (trombocytopeni)
- nervproblem som påverkar förmågan att känna smärta, temperatur eller beröring eller ger stickningar i armarna, händerna, benen och/eller fötterna (perifer sensorisk neuropati)
- förmimmelser som domningar, stickningar, krypningar (parestesi)
- nedsatt eller saknad känslighet för beröring (hypestesi)

Tala med läkare eller sjuksköterska om du utvecklar andra biverkningar. Dessa kan inkludera:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- infektion i näsa och svalg (övre luftvägsinfektion)
- feber
- kräkningar
- huvudvärk

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- öknings av leverenzymerna som ses på blodprover
- yrsel

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Itvisma förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Följande uppgifter är avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal som kommer att förbereda och ge läkemedlet.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Injektionsflaskan ska transporteras i djupfrys tillstånd (vid eller under -60 °C).

Förvaras i originalkartongen.

Vid mottagande ska injektionsflaskan omedelbart placeras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C och förvaras i originalkartongen. Behandling med Itvisma ska påbörjas inom 14 dagar från mottagande av injektionsflaskan.

Läkemedlet ska inte frysas igen efter att det har tinat upp. Det kan förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i originalkartongen i 14 dagar.

När dosen dragits upp i sprutan kan den förvaras vid 2 °C till 8 °C i upp till 24 timmar, inklusive högst 5 timmar utanför kylskåp under denna 24-timmarsperiod.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer. Ej använt läkemedel eller avfall måste kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall. Eftersom detta läkemedel kommer att ges av en läkare, är läkaren ansvarig för korrekt destruktion av produkten. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är onasemnogen-abeparvovek. Varje injektionsflaska innehåller $1,2 \times 10^{14}$ vektor genom onasemnogen-abeparvovek i 3 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är trometamin, magnesiumklorid, natriumklorid, poloxamer 188, saltsyra (för pH-justerings) och vatten för injektionsvätskor (se även avsnitt 2 "Itvisma innehåller natrium").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Itvisma är en klar till lätt ogenomskinlig, färglös till lätt vitaktig injektionsvätska, lösning.

Itvisma levereras i en kartong med en injektionsflaska innehållande en nominell fyllnadsvolym på 3 ml. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österrike

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Viktigt! Se produktresumén (SmPC) före användning.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Hantering

- Itvisma ska hanteras aseptiskt under sterila förhållanden.
- Före den intratekala injektionen ska Itvisma uppnå rumstemperatur. Tina upp Itvisma i kylskåp (2 °C till 8 °C) i cirka 4 timmar eller i rumstemperatur (20 °C till 25 °C) i cirka 1 timme.
- Itvisma är en klar till lätt ogenomskinlig, färglös till lätt vitaktig lösning. Använd inte detta läkemedel om du noterar partiklar, grumlighet eller missfärgning när den frysta produkten har tinat upp och före administrering.
- Skaka inte.
- Läkemedlet ska inte frysas igen efter att det har tinat upp.
- Itvisma ska ges så snart som möjligt efter att det har tinat upp. När dosvolymen dragits upp i sprutan kan den förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till 24 timmar, inklusive högst 5 timmar utanför kylskåp under denna 24-timmarsperiod. Kasta sprutan som innehåller vektorn om den inte används inom denna tidsperiod.

Förberedelse

- Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer (GMO).
- Personlig skyddsutrustning (inklusive handskar, skyddsglasögon, laboratorierock och ärmskydd) ska användas vid hantering eller administrering av Itvisma.
- Vid beredning av injektionen måste det säkerställas att de ytor på komponenterna som kommer i kontakt med Itvisma-lösningen består av de kompatibla material som anges i tabellen nedan. Utrustningskomponenterna måste vara avsedda för intratekal eller neuraxial användning.

Komponentmaterial som är kompatibla med Itvisma

Komponent	Tillverkningsmaterial
18 till 19 G nål för uppdragning, högst 40 mm lång	Rostfritt stål
5 till 10 ml spruta ^a	Polypropen
Sprutlock ^a	Polypropen, polyeten eller metakrylat-akrylnitrilbutadienstyren
22 till 27 G lumbalpunktionsnål, högst 156 mm lång	Rostfritt stål
^a Får inte vara tillverkad av polyvinylklorid (PVC), bisfenol A (BPA), di(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) eller latex	

Administrering

För intratekal användning. Behandlingen ska administreras intratekalt genom lumbalpunktion av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att utföra lumbalpunktioner.

- Omedelbart före administrering, dra upp innehållet från injektionsflaskan i sprutan, avlägsna luft i sprutan, säkerställ att den innehåller dosvolymen 3 ml, sätt på sprutlocket och ta sprutan till platsen där patienten ska få injektionen.
- Om det bedöms nödvändigt utifrån patientens kliniska status ska sedering övervägas.
- Bildstyrd intratekal injektion kan övervägas.
- Patienten ska utvärderas före och efter intratekal injektion med avseende på förekomst av potentiella tillstånd relaterade till lumbalpunktion, för att undvika allvarliga komplikationer i samband med ingreppet.

- Före administrering ska 3 ml cerebrospinalvätska (CSF) avlägsnas med en lumbalpunktionsnål.
- Itvisma administreras som en engångsdos i form av en intratekal bolusinjektion under cirka 1 till 2 minuter.
- Efter den intratekala injektionen rekommenderas placering i Trendelenburgs läge (beroende på patientens kliniska status).

Oavsiktlig exponering

Oavsiktlig exponering för Itvisma måste undvikas.

I händelse av oavsiktlig exponering av huden måste det drabbade området rengöras noggrant med tvål och vatten under minst 15 minuter. I händelse av oavsiktlig exponering av ögon måste det drabbade området sköljas noggrant med vatten under minst 15 minuter.

Allt spill av Itvisma måste torkas upp med absorberande gasväv och spillområdet måste desinficeras med en blekningslösning följt av sprittorkar. Allt material som använts för upptorkning måste läggas i dubbla påsar och kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.

Kassering

Allt material som har kommit i kontakt med Itvisma (t.ex. injektionsflaska, allt material som använts för injektion, inklusive sterila dukar och nålar) måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.