

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora roztwór do wstrzykiwań

▼ Niniejszy lek będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt „Działania niepożądane”

Itvisma

Onasemnogen abeparwovek

Postać i skład:

Roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty do lekko nieprzezroczystego, bezbarwny do lekko białego roztwór o pH od 7,7 do 8,3 i osmolalności od 390 do 430 mOsm/kg. Każda jednodawkowa fiolka zawiera $1,2 \times 10^{14}$ genomów wektora (vg) onasemnogenu abeparwovek w 3 ml roztworu. Onasemnogen abeparwovek we wstrzyknięciu dooponowym posiada nominalne stężenie 4×10^{13} vg/ml, a każda fiolka ma objętość do pobrania nie mniejszą niż 3 ml

Wskazania:

Lek Itvisma jest wskazany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Dawkowanie:

Leczenie należy rozpoczynać i podawać w ośrodkach klinicznych pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia pacjentów z SMA.

Przed podaniem produktu leczniczego Itvisma należy wykonać wyjściowe badania laboratoryjne obejmujące między innymi:

- danie wartości przeciwciał AAV9 przy użyciu odpowiednio zweryfikowanego badania (patrz ChPL),
- badanie czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa (AlAT), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) i bilirubina całkowita (patrz ChPL),
- stężenie kreatyniny oraz
- morfologię krwi (w tym stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi) (patrz ChPL).

Zaleca się, by przed wstrzyknięciem pacjenci byli klinicznie stabilni w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia (patrz ChPL). Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Itvisma u pacjentów z niewydolnością oddechową, wymagających wentylacji ciągłej i (lub) niezdolnych do przełykania nie został ustalony.

Ponieważ produkt utrzymuje się w komórkach niepodlegających podziałom, pacjenci wcześniej leczeni onasemnogenem abeparwovek (dowolna droga podania) nie powinni być leczeni produktem leczniczym Itvisma (patrz ChPL).

Dawkowanie

Produkt leczniczy Itvisma podaje się w pojedynczej dawce wynoszącej $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Schemat leczenia immunomodulującego

Aby stłumić odpowiedź immunologiczną, zaleca się zastosowanie leczenia immunomodulującego kortykosteroidami. Po leczeniu może wystąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych lub zmniejszenie liczby płytek krwi (patrz ChPL). Kalendarz szczepień pacjenta należy w miarę możliwości skorygować, aby umożliwić zastosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidem przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Itvisma i po jego podaniu (patrz ChPL).

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora roztwór do wstrzykiwań

W Tabeli 1 przedstawiono zalecany schemat leczenia immunomodulującego przed i po wstrzyknięciu.

Tabela 1 Zalecany schemat leczenia immunomodulującego przed i po wstrzyknięciu

Przed wstrzyknięciem	24 godziny przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Itvisma	Prednizolon doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną)
Po wstrzyknięciu	30 dni (wliczając dzień podania produktu leczniczego Itvisma)	Prednizolon doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną)
	Następnie przez 28 dni: <i>u pacjentów, u których wyniki badań nie wykazują istotnych zmian (prawidłowy wynik badania klinicznego i bilirubiny całkowitej, oraz wartości ALAT i AspAT mniejsze niż $2 \times$ górna granica normy) po 30 dniach leczenia:</i> lub <i>u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami w badaniach czynności wątroby po 30 dniach leczenia: kontynuować podawanie, do czasu, gdy aktywność AspAT i ALAT spadnie do poziomu mniejszego niż $2 \times$ górna granica normy oraz do czasu, gdy wyniki wszelkich innych badań (np. bilirubiny całkowitej) powrócą do wartości w granicach normy, a następnie zmniejszać dawkę przez 28 dni lub dłużej, w razie potrzeby.</i>	Dawkę kortykosteroidów ogólnoustrojowych należy stopniowo zmniejszać. Stopniowo zmniejszać dawkę prednizolonu (lub równoważnego leku, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid), np. poprzez redukcję dawki o 0,20 mg/kg mc. na dobę na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie w przypadku doustnego prednizolonu. Kortykosteroidy ogólnoustrojowe (dawka równoważna doustnie podawanemu prednizolonowi 1 mg/kg mc. na dobę) Dawkę kortykosteroidów ogólnoustrojowych należy stopniowo zmniejszać.

Schemat leczenia immunomodulującego

Po podaniu onasemnogenu abeparwówek wystąpi odpowiedź immunologiczna na kapsyd AAV9 (patrz ChPL). Może to powodować zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie stężenia troponiny I lub zmniejszenie liczby płytek krwi. Aby stłumić odpowiedź immunologiczną zaleca się zastosowanie leczenia immunomodulującego kortykosteroidami. Kalendarz szczepień pacjenta należy w miarę możliwości skorygować, aby umożliwić zastosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidem przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek i po jego podaniu (patrz ChPL).

Przed rozpoczęciem schematu leczenia immunomodulującego oraz przed podaniem onasemnogenu abeparwówek należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy jakiegokolwiek aktywnego zakażenia.

Na 24 godziny przed wlewem onasemnogenu abeparwówek zaleca się rozpoczęcie leczenia immunomodulującego zgodnie z poniższym schematem (patrz Tabela 2). Jeśli w dowolnym momencie u pacjenta nie wystąpi wystarczająca odpowiedź na lek będący odpowiednikiem 1 mg/kg mc./dobę prednizolonu w postaci doustnej, wówczas, uwzględniając przebieg objawów klinicznych u pacjenta, należy rozważyć

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora roztwór do wstrzykiwań

szybkie przeprowadzenie konsultacji z gastroenterologiem lub hepatologiem dziecięcym oraz dostosowanie dawki zalecanego schematu leczenia immunomodulującego, w tym zwiększenie dawki, dłuższy czas trwania leczenia lub wydłużenie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów (patrz ChPL). Jeśli doustne leczenie kortykosteroidami nie będzie tolerowane, można rozważyć dożylną podanie kortykosteroidów, w zależności od wskazań klinicznych.

Tabela 2 Schemat leczenia immunomodulującego przed podaniem wlewu i po jego podaniu

Przed podaniem wlewu	24 godziny przed podaniem onasemnogenu abeparwówek	Prednizolon doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid)
Po podaniu wlewu	30 dni (wliczając dzień podania onasemnogenu abeparwówek)	Prednizolon doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid)
	Następnie przez 28 dni: <i>u pacjentów, u których wyniki badań nie wykazują zmian (prawidłowy wynik badania klinicznego i bilirubiny całkowitej, oraz wartości ALT i AST mniejsze niż $2 \times$ górna granica normy) po 30 dniach leczenia:</i> lub <i>u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami w badaniach czynności wątroby po 30 dniach leczenia: kontynuować podawanie, do czasu, gdy aktywność AST i ALT spadnie do poziomu mniejszego niż $2 \times$ górna granica normy oraz do czasu, gdy wyniki wszelkich innych badań (np. bilirubiny całkowitej) powrócą do wartości w granicach normy, a następnie zmniejszać dawkę przez 28 dni lub dłużej, w razie potrzeby.</i>	Dawkę kortykosteroidów ogólnoustrojowych należy stopniowo zmniejszać. Stopniowo zmniejszać dawkę prednizolonu (lub dawkę równoważną, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid), np. przez 2 tygodnie dawka 0,5 mg/kg mc. na dobę, a następnie przez 2 tygodnie dawka 0,25 mg/kg mc. na dobę doustnie podawanego prednizolonu Kortykosteroidy ogólnoustrojowe (dawka równoważna doustnie podawanemu prednizolonowi 1 mg/kg mc. na dobę) Dawkę kortykosteroidów ogólnoustrojowych należy stopniowo zmniejszać.

Jeśli w dowolnym momencie u pacjenta nie wystąpi wystarczająca odpowiedź na lek będący odpowiednikiem 1 mg/kg mc. na dobę prednizolonu w postaci doustnej, wówczas, uwzględniając przebieg objawów klinicznych u pacjenta, można rozważyć szybkie przeprowadzenie konsultacji z gastroenterologiem lub hepatologiem oraz dostosowanie dawki zalecanego schematu leczenia immunomodulującego, w tym zwiększenie dawki, dłuższy czas trwania leczenia lub wydłużenie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów (patrz ChPL). Jeśli doustne leczenie kortykosteroidami nie będzie tolerowane lub skuteczne, można rozważyć dożylną podanie kortykosteroidów, w zależności od wskazań klinicznych.

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora roztwór do wstrzykiwań

Jeśli lekarz zdecyduje się zastosować inny kortykosteroid niż prednizolon, należy wziąć pod uwagę podobne czynniki oraz zastosować podobne postępowanie odnośnie zmniejszania dawki kortykosteroidu po 30 dniach.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Itvisma u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie należy rozważać dostosowania dawkowania.

Zaburzenie czynności wątroby

Leczenie produktem leczniczym Itvisma należy ostrożnie rozważyć u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz ChPL). Nie należy rozważać dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Itvisma u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat. Dane dotyczące dzieci w wieku < 6 miesięcy nie są dostępne.

Dorośli

Dane z badań klinicznych u pacjentów w wieku 18 lat i starszych nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dooponowe. Leczenie należy podawać dooponowo, przez punkcję lędźwiową wykonaną przez osobę z fachowego personelu medycznego posiadającą doświadczenie w wykonywaniu punkcji lędźwiowych.

- Bezpośrednio przed podaniem pobrać zawartość z fiolki do strzykawki, usunąć ze strzykawki powietrze, potwierdzić, że objętość dawki w strzykawce wynosi 3 ml, nałożyć osłonę na strzykawkę i dostarczyć do miejsca wykonywania wstrzyknięcia.
- Jeśli istnieją wskazania ze względu na stan kliniczny pacjenta, należy rozważyć zastosowanie sedacji.
- Można rozważyć wykorzystanie metod obrazowania w celu odpowiedniego nakierowania dooponowego wstrzyknięcia.
- Należy dokonać oceny stanu pacjenta przed i po wstrzyknięciu dooponowym pod kątem obecności potencjalnych zaburzeń związanych z punkcją lędźwiową, co pozwoli uniknąć poważnych powikłań zabiegu.
- Przed podaniem należy pobrać 3 ml płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. *cerebrospinal fluid*, CSF) przy użyciu igły do punkcji lędźwiowej.
- Produkt leczniczy Itvisma podaje się w pojedynczej dawce w bolusowym wstrzyknięciu dooponowym trwającym około 1 do 2 minut.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia dooponowego zaleca się ułożenie pacjenta w pozycji Trendelenburga (w zależności od stanu klinicznego pacjenta).

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania, postępowania z produktem, przypadkowego narażenia i usuwania produktu leczniczego, patrz ChPL.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Środki ostrożności/ostrzeżenia:

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Przyczyny opóźnienia leczenia

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora roztwór do wstrzykiwań

Ze względu na ryzyko ciężkiej odpowiedzi immunologicznej zaleca się, by przed wstrzyknięciem pacjenci byli klinicznie stabilni w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia (np. nawodnienie i stan odżywienia, brak zakażenia, status oddechowy). Podanie produktu leczniczego Itvisma należy odroczyć u pacjentów z zakażeniem, zarówno ostrym (np. w obrębie dróg oddechowych), jak i przewlekłym niepoddającym się leczeniu, do czasu ustąpienia zakażenia i stabilizacji stanu klinicznego pacjenta. W terminie wykonywania wstrzyknięcia u pacjenta nie powinny występować kliniczne lub podmiotowe objawy zakażenia.

Istniejąca odporność na AAV9

W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Itvisma pacjenci musieli wyjściowo wykazywać miano przeciwciał przeciw AAV9 w surowicy $\leq 1:50$. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Itvisma u pacjentów ze zwiększonym mianem przeciwciał przeciw AAV9 nie były badane u ludzi.

Toksyczne działania na wątrobę

Hepatotoksyczność, objawiająca się na ogół zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT występowała po dooponowym wstrzyknięciu onasemnogenu abeparwówek (patrz ChPL). Aby złagodzić potencjalne zwiększenie aktywności aminotransferaz wszystkim pacjentom należy podać kortykosteroid o działaniu ogólnoustrojowym przed i po dooponowym wstrzyknięciu. Hepatotoksyczność o podłożu immunologicznym może wymagać dostosowania schematu leczenia immunomodulującego, w tym dłuższego czasu trwania leczenia, zwiększenia dawki lub wydłużenia okresu zmniejszania dawki kortykosteroidu (patrz ChPL). Pacjenci z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby lub ostrym wirusowym zakażeniem wątroby mogą podlegać zwiększonemu ryzyku uszkodzenia wątroby. Pacjenci z podwyższonymi wynikami prób czynnościowych wątroby nie byli analizowani w badaniach klinicznych z onasemnogenem abeparwówek podawanym we wstrzyknięciu dooponowym.

Przed dooponowym wstrzyknięciem onasemnogenu abeparwówek u wszystkich pacjentów należy wykonać kliniczną ocenę czynności wątroby oraz badania laboratoryjne. Należy monitorować czynność wątroby przez co najmniej 3 miesiące po podaniu wstrzyknięcia dooponowego onasemnogenu abeparwówek, a w pozostałym okresie w zależności od wskazań klinicznych. Wartości AspAT, AlAT i całkowitej bilirubiny należy sprawdzać co tydzień w pierwszym miesiącu po dooponowym wstrzyknięciu onasemnogenu abeparwówek i w całym okresie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu. Jeśli pacjent będzie klinicznie stabilny bez istotnych odchyłeń w badaniach pod koniec okresu stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu, należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc. Nie należy rozważać zmniejszania dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym do czasu, gdy aktywność AspAT/AlAT wyniesie mniej niż $2 \times \text{GGN}$ (patrz ChPL).

Pacjenci z pogarszającymi się wynikami badań czynności wątroby i (lub) przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami ostrego przebiegu choroby powinni zostać niezwłocznie poddani ocenie klinicznej i być ściśle monitorowani. W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby zaleca się przeprowadzenie dalszych badań laboratoryjnych (np. albuminy, czasu protrombinowego, PTT i INR). W razie konieczności zaleca się szybkie przeprowadzenie konsultacji z gastroenterologiem lub hepatologiem.

Małopłytkowość

Przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi typowo obserwowano w pierwszym tygodniu po podaniu dooponowego wstrzyknięcia onasemnogenu abeparwówek. W większości przypadków liczba płytek krwi wynosiła $> 75 \times 10^9/l$ i powracała do wartości wyjściowej po dwóch tygodniach od dooponowego wstrzyknięcia onasemnogenu abeparwówek.

Przed dooponowym wstrzyknięciem onasemnogenu abeparwówek należy sprawdzić liczbę płytek krwi, następnie monitorować ją regularnie, najpierw przynajmniej co tydzień przez pierwszy miesiąc i w zależności od wskazań klinicznych do czasu powrotu liczby płytek krwi do wartości początkowej.

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora roztwór do wstrzykiwań

Mikroangiopatia zakrzepowa

Może wystąpić mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA). TMA charakteryzuje się występowaniem małopłytkowości, mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej i ostrego uszkodzenia nerek. Czynnikiem przyczyniającym się do jej wystąpienia może być jednoczesna aktywacja układu immunologicznego (np. zakażenia, szczepienia).

Zaleca się zwracanie bacznej uwagi na przedmiotowe i podmiotowe objawy TMA, ponieważ TMA może powodować stan zagrożenia życia lub zgon.

Najważniejszą cechą TMA jest małopłytkowość, dlatego należy regularnie monitorować liczbę płytek krwi po dooponowym wstrzyknięciu onasemnogenu abeparwówek, a także przedmiotowe i podmiotowe objawy TMA, takie jak nadciśnienie, łatwe powstawanie wylewów podskórnych, napady drgawkowe lub zmniejszenie ilości wydalanego moczu. Jeśli wspomniane objawy przedmiotowe i podmiotowe wystąpią w obecności małopłytkowości, należy niezwłocznie przeprowadzić dalszą diagnostykę w kierunku niedokrwistości hemolitycznej i zaburzeń czynności nerek. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych, podmiotowych i (lub) wyników badań laboratoryjnych odpowiadających rozpoznaniu TMA, należy natychmiast skonsultować się z hematologiem i (lub) nefrologiem w celu leczenia TMA, stosownie do wskazań klinicznych. Należy poinformować pacjentów i opiekunów o przedmiotowych i podmiotowych objawach TMA i doradzić im pilne zgłoszenie się po pomoc medyczną, jeśli takie objawy wystąpią.

Obwodowa neuropatia czuciowa

Po dooponowym wstrzyknięciu onasemnogenu abeparwówek występowała obwodowa neuropatia czuciowa. Podanie dooponowego wstrzyknięcia onasemnogenu abeparwówek może wywołać objawy czuciowe (np. drętwienie, mrowienie, kłucie lub ból ramion, dłoni, nóg i (lub) stóp), a ich początek był obserwowany po około trzech tygodniach od wstrzyknięcia w badaniach klinicznych. Objawy wymagające zastosowania dodatkowych terapii mogą się utrzymywać, ale mogą też ulec poprawie w miarę upływu czasu (patrz ChPL). Objawy czuciowe sugerujące występowanie obwodowej neuropatii czuciowej mogą także być częścią naturalnego przebiegu SMA.

W zależności od objawów klinicznych występujących u pacjenta należy rozważyć wykonanie pełnego badania neurologicznego oraz innych badań i (lub) postępowania z objawami. Należy poinformować pacjentów i opiekunów o przedmiotowych i podmiotowych objawach obwodowej neuropatii czuciowej i doradzić im pilne zgłoszenie lekarzowi prowadzącemu, jeśli takie objawy wystąpią.

Ryzyko powstawania nowotworów w wyniku integracji wektorów

Istnieje teoretyczne ryzyko powstawania nowotworów wynikające z potencjalnej integracji DNA wektora AAV z genomem gospodarza.

Onasemnogen abeparwówek we wstrzyknięciu dooponowym składa się z niereplikującego wektora AAV9, którego DNA utrzymuje się głównie w postaci episomalnej. Po zastosowaniu terapii genowych AAV zgłaszano przypadki losowej integracji DNA wektora rekombinowanego AAV z ludzkim DNA. Znaczenie kliniczne poszczególnych zdarzeń integracyjnych nie jest znane, ale uznaje się, że poszczególne zdarzenia integracyjne mogą potencjalnie zwiększać ryzyko powstawania nowotworów

Jak dotąd nie zgłoszono żadnych przypadków nowotworów złośliwych związanych z leczeniem onasemnogenem abeparwówek we wstrzyknięciu dooponowym. W przypadku nowotworu należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania wskazówek dotyczących pobierania próbek od pacjentów do badań.

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni onasemnogenem abeparwówek we wstrzyknięciu dooponowym nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek lub komórek do transplantacji.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 3 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora roztwór do wstrzykiwań

Działania niepożądane:

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane w tym punkcie pochodzą od 127 pacjentów uczestniczących w badaniach COAV101B12301, COAV101B12302 i COAV101A12102 w okresie obserwacji trwającej 52 tygodnie (patrz punkt 5.1). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu produktu leczniczego Itvisma było zakażenie górnych dróg oddechowych (41,7%), gorączka (36,2%), wymioty (28,3%), ból głowy (13,4%) oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (9,4%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były wymioty (2,4%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (1,6%), ból głowy (1,6%) i gorączka (1,6%). Zgłaszane działania niepożądane były podobne w poszczególnych badaniach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące po podaniu produktu leczniczego Itvisma u pacjentów leczonych wstrzyknięciem dooponowym w zalecanej dawce przedstawiono w Tabeli 2. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania określono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zakażenia pasożytnicze: **Bardzo często:** zakażenie górnych dróg oddechowych; zaburzenia krwi i układu chłonnego: **Często:** małopłytkowość; zaburzenia układu nerwowego: **Często:** ból głowy, zawroty głowy, obwodowa neuropatia czuciowa, niedoczulica, parestazje; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: **Często:** zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych; zaburzenia żołądka i jelit: **Bardzo często:** wymioty; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: **Bardzo często:** gorączka.

Opis wybranych działań niepożądanych

Obwodowa neuropatia czuciowa

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki obwodowej neuropatii czuciowej (1,6%) występujące w ciągu około trzech tygodni po podaniu produktu leczniczego Itvisma. Pacjenci zgłaszali się z niedoczulicą i parestezjami. Te przypadki wymagały długotrwałego leczenia objawów a niektóre objawy nie ustąpiły całkowicie do końca badania (patrz ChPL).

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby

W badaniach klinicznych wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktycznie kortykosteroidy. Większość pacjentów otrzymała zalecany schemat leczenia immunomodulującego o medianie czasu trwania wynoszącej około 60 dni (patrz punkt 4.2). Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT $> 3 \times$ GGN obserwowano u 4,7% pacjentów po podaniu produktu leczniczego Itvisma. Zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy ustąpiło pod wpływem leczenia prednizolonem, a pacjenci powrócili do stanu sprzed zdarzenia bez następstw klinicznych.

Immunogenność

W badaniach klinicznych COAV101B12301 i COAV101B12302, po jednorazowym wstrzyknięciu produktu leczniczego Itvisma u wszystkich pacjentów wystąpiło zwiększenie miana przeciwciał przeciw AAV9 w surowicy względem wartości wyjściowej. Mediana mian przeciwciał przeciwko AAV9 w surowicy po 12 miesiącach od wstrzyknięcia produktu leczniczego Itvisma wyniosła $> 1: 800\ 000$ w obu badaniach. W badanej populacji nie zaobserwowano jednoznacznego związku pomiędzy poziomem przeciwciał anty-AAV9 po podaniu a obserwowanymi zdarzeniami dotyczącymi bezpieczeństwa ani utratą skuteczności w okresie 12-miesięcznej obserwacji po podaniu dawki.

W 12-miesięcznym okresie po wstrzyknięciu produktu leczniczego Itvisma w badaniach COAV101B12301 i COAV101B12302 obecność przeciwciał przeciw SMN obserwowano odpowiednio u 5/75 (6,7%) i 2/27 (7,4%) pacjentów leczonych produktem Itvisma. Nie można wskazać jasnego związku pomiędzy dodatnią odpowiedzią ze strony przeciwciał przeciw SMN a bezpieczeństwem stosowania lub skutecznością produktu leczniczego Itvisma w okresie obserwacji trwającym 12 miesięcy po podaniu dawki.

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomy wektora roztwór do wstrzykiwań

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu leku do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (patrz ChPL).

Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr: EU/1/26/2038/001

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany na receptę (Rpz).

Podmiot odpowiedzialny:

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

Uwaga: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

PEŁNA INFORMACJA O LEKU JEST DOSTĘPNA W Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. (22) 375 4 888

Opracowano: 07/2026