

▼ Niniejszy produkt leczniczy 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 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Onasemnogen abeparwówek to produkt leczniczy terapii genowej, który powoduje ekspresję ludzkiego białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (ang. *survival motor neuron*, SMN). Jest to niereplikujący rekombinowany wektor oparty na wirusie związanym z adenowirusami serotypu 9 (ang. *adeno-associated virus serotype 9 [AAV9] based vector*) zawierający cDNA ludzkiego genu SMN kontrolowany hybrydowym promotorem wzmacniacza cytomegalowirusa/promotora beta-aktyny kurczaka.

Onasemnogen abeparwówek wytwarzany jest w komórkach nerki płodu ludzkiego metodą rekombinacji DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każda jednodawkowa fiolka zawiera $1,2 \times 10^{14}$ genomów wektora (vg) onasemnogenu abeparwówek w 3 ml roztworu. Onasemnogen abeparwówek we wstrzyknięciu dooponowym posiada nominalne stężenie 4×10^{13} vg/ml, a każda fiolka ma objętość do pobrania nie mniejszą niż 3 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrysty do lekko nieprzezroczystego, bezbarwny do lekko białego roztwór o pH od 7,7 do 8,3 i osmolalności od 390 do 430 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy 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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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:

- badanie wartości przeciwciał AAV9 przy użyciu odpowiednio zweryfikowanego badania (patrz punkt 4.4),

- badanie czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa (AlAT), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) i bilirubina całkowita (patrz punkt 4.4),
- stężenie kreatyniny oraz
- morfologię krwi (w tym stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi) (patrz punkt 4.4).

Zaleca się, by przed wstrzyknięciem pacjenci byli klinicznie stabilni w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia (patrz punkt 4.4). 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 abeparwówek (dowolna droga podania) nie powinni być leczeni produktem leczniczym Itvisma (patrz punkt 5.1).

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 punkt 4.4 i 4.8). Kalendarz szczepień pacjenta należy w miarę możliwości skorygować, aby umożliwić zastosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidem przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Itvisma i po jego podaniu (patrz punkt 4.5).

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.

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 punkt 4.4). Jeśli doustne leczenie kortykosteroidami nie będzie tolerowane lub skuteczne, można rozważyć dożylne podanie kortykosteroidów, w zależności od wskazań klinicznych.

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 punkt 4.4). 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 punkcie 4.8 i 5.1, 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 punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Przyczyny opóźnienia leczenia

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 punkt 4.8). 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 punkt 4.2).

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 odchyień 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 punkt 4.2).

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.

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 punkt 4.8). 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”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Szczepienia

Kalendarz szczepień pacjenta należy w miarę możliwości skorygować, aby umożliwić zastosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidem przed podaniem dooponowego wstrzyknięcia onasemnogenu abeparwówek i po jego podaniu. Zaleca się stosowanie sezonowego leczenia profilaktycznego zapobiegającego zakażeniom wywoływanym przez syncytialny wirus oddechowy (RSV). Pacjentom otrzymującym dawki steroidów o działaniu immunosupresyjnym (tzn. ≥ 2 tygodnie leczenia codziennie podawaną dawką 20 mg lub 2 mg/kg mc. prednizolonu lub innego leku równoważnego) nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, takich jak szczepionka przeciw śwince, odrze i różyczce (MMR) oraz przeciw ospie wietrznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania onasemnogenu abeparwówek u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy onasemnogen abeparwówek może być przenoszony do organizmu płodu ludzkiego. Z tego względu kobiety będące w ciąży lub mogące zajść w ciążę powinny być leczone produktem leczniczym Itvisma wyłącznie po dokonaniu starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Brak dostępnych informacji dotyczących obecności onasemnogenu abeparwówek w mleku kobiecym, wpływu na dziecko karmione piersią ani wpływu na wytwarzanie pokarmu. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu onasemnogenu abeparwówek na płodność ludzi. W badaniach płodności zwierząt onasemnogen abeparwówek nie miał wpływu na płodność samców lub samic myszy po zastosowaniu dawek wynoszących maksymalnie $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc. podawanych dożylnie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Onasemnogen abeparwówek we wstrzyknięciu dooponowym może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy (patrz punkt 4.8) powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Itvisma

Działania niepożądane według grup układowo-narządowych MedDRA/zalecanej terminologii i częstość występowania	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych ^{a)}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Małopłytkowość ^{b)}
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy ^{c)}
Często	Zawroty głowy ^{c)}
Często	Obwodowa neuropatia czuciowa ^{d)}
Często	Niedoczulica
Często	Parestezje
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^{e)}
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
^{a)} Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa i ból w obrębie jamy ustnej i gardła. ^{b)} Małopłytkowość obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi. ^{c)} Działania niepożądane uznane za związane z zabiegiem nakłucia lędźwiowego. ^{d)} Obwodowa neuropatia czuciowa obejmuje obwodową neuropatię czuciową i neuropatię obwodową. ^{e)} Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obejmuje zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zapalenie wątroby, hipertransaminazemię i nieprawidłową czynność wątroby.	

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 punkt 4.4).

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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Itvisma. Dawka produktu leczniczego Itvisma jest pojedynczą, stałą dawką, podawaną tylko jeden raz, zatem przedawkowanie uznaje się za mało prawdopodobne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego, kod ATC: M09AX09

Mechanizm działania

Onasemnogen abeparwovek to terapia genowa mająca na celu wprowadzenie do komórek transdukowanych funkcjonalnej kopii genu warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (*SMN1*), żeby zaadresować pierwotną, monogenową przyczynę rdzeniowego zaniku mięśni (SMA).

Zapewniając alternatywne źródło ekspresji białka SMN w neuronach ruchowych, oczekuje się, że będzie on promował przetrwanie i funkcjonowanie transdukowanych neuronów ruchowych.

Onasemnogen abeparwovek jest niereplikującym rekombinowanym wektorem AAV, który wykorzystuje kapsyd AAV9 do dostarczania stabilnego i w pełni funkcjonującego ludzkiego transgenu SMN. Gen *SMN1* zawarty w onasemnogenie abeparwovek jest stworzony by utrzymywać się w postaci episomalnego DNA w jądrze komórek transdukowanych i stabilnie ulega ekspresji w komórkach pomiototycznych. Transgen jest wprowadzany do komórek docelowych w postaci samouzupelniającej się dwuniciowej cząsteczki. Ekspresja transgenu jest aktywowana konstytutywnym promotorem (hybryda wzmacniacza cytomegalowirusa i beta-aktyny kurczaka), co skutkuje ciągłą i utrzymującą się ekspresją białka SMN. Dowody potwierdzające mechanizm działania pochodzą głównie z badań nieklinicznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie III fazy COAV101B12301 (STEER) u pacjentów z SMA

Jest to 52-tygodniowe, randomizowane, wieloośrodkowe badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą wstrzyknięcie pozorowane.

Skuteczność oceniano u 126 pacjentów z SMA w wieku od 2 do < 18 lat, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia i którzy byli w stanie siedzieć, ale nigdy nie chodzili samodzielnie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:2 do podania produktu leczniczego Itivisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) we wstrzyknięciu dooponowym w odcinku lędźwiowym (n=75) lub do otrzymania wstrzyknięcia pozorowanego (n=51). Randomizację poddano stratyfikacji według wieku oraz wyniku w Rozszerzonej Skali Sprawności Motorycznej Hammersmith (ang. *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*, HFMSE) uzyskanego przed leczeniem na wizycie przesiewowej. Pacjenci ze podwyższonym (odniesienie do > 1:50) wyjściowym mianem przeciwciał przeciw AAV9 w surowicy zostali wykluczeni z badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana całkowitego wyniku w skali HFMSE względem wartości wyjściowej po zakończeniu okresu obserwacji, definiowana jako średnia z oceny przeprowadzonej w tygodniu 48. i w tygodniu 52. w całej populacji badania (grupa wiekowa od 2 do < 18 lat) po podaniu produktu leczniczego Itivisma w porównaniu ze wstrzyknięciem pozorowanym. Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z co najmniej 3-punktową poprawą całkowitego wyniku w skali HFMSE względem wyniku wyjściowego, po zakończeniu okresu obserwacji. Skala HFMSE ocenia funkcje motoryczne u pacjentów z SMA i ograniczoną zdolnością chodzenia, i składa się z 33 stopniowanych elementów, w których oceniane są ruchy od siedzenia do wchodzenia po schodach. Za każdy element można otrzymać od 0 do 2 punktów, a maksymalny wynik całkowity to 66 punktów. Wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcje motoryczne. Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana w skali RULM (ang. *Revised Upper Limb Module*) po zakończeniu okresu obserwacji w porównaniu ze stanem wyjściowym. RULM to narzędzie opracowane specyficznie dla SMA służące do oceny funkcji motorycznych (proksymalnych i dystalnych) kończyn górnych. RULM składa się z 19 stopniowanych elementów (18 ocenianych w skali od 0 do 2 i 1 ocenianego od 0 do 1), a maksymalny wynik, jaki można uzyskać wynosi 37, przy czym większe wartości wskazują na lepsze funkcje motoryczne.

Mediana wieku w okresie przesiewu wyniosła 4,54 roku (zakres: 2,0 do 16,5 roku), a mediana zgłoszonego wieku w chwili wystąpienia klinicznych i podmiotowych objawów SMA wyniosła 11 miesięcy (zakres: 6 do 33 miesięcy). Najwyższym kamieniem milowym osiągniętym kiedykolwiek przez pacjentów było siedzenie, stanie z podparciem lub bez bądź chodzenie z podparciem. W punkcie początkowym średni wynik HFMSE wyniósł 17,97 i 18,17 odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Itivisma i w grupie otrzymującej wstrzyknięcie pozorowane. Średni wyjściowy wynik RULM wyniósł 16,52 w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym Itivisma i 17,42 w grupie kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcie pozorowane. Wyjściowa charakterystyka demograficzna była wyważona pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy Itivisma a grupą wstrzyknięcia pozorowanego.

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego wykazała statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę wyniku HFMSE od stanu wyjściowego do zakończenia okresu obserwacji w grupie leczonej produktem leczniczym Itvisma w porównaniu z grupą otrzymującą wstrzyknięcie pozorowane (Tabela 3 i Rycina 1).

Tabela 3 Pierwszorzędný punkt końcowý w badaniu COAV101B12301

Punkt końcowý	Pacjenci leczenia produktem leczniczym Itvisma (N=75)	Pacjenci otrzymujący wstrzyknięcie pozorowane (N=51)
Średni całkowity wynik HFMSE w punkcie początkowym (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Średni całkowity wynik HFMSE po zakończeniu okresu obserwacji ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Zmiana całkowitego wyniku HFMSE ² po zakończeniu okresu obserwacji względem wartości wyjściowej w całej populacji badania (grupa wiekowa od 2 do < 18 lat) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Różnica względem wstrzyknięcia pozorowanego Wartość szacunkowa (95% CI)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = odchylenie standardowe

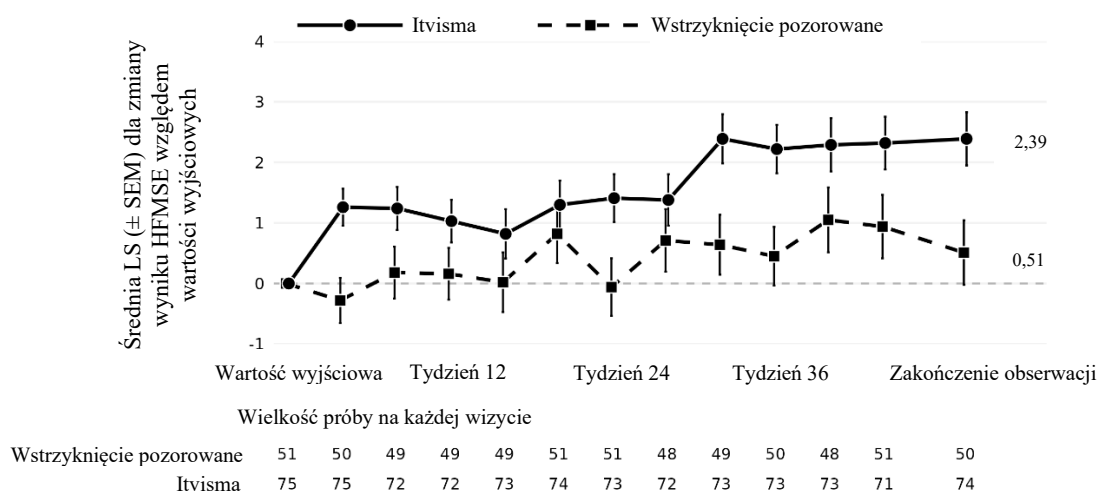
¹ Zakończenie okresu obserwacji zdefiniowano jako średnia z oceny w tygodniu 48. i w tygodniu 52.

² Oceniana z użyciem populacji FAS (całej analizowanej grupy, ang. *Full Analysis Set*), obejmującej wszystkich uczestników, którzy otrzymali dawkę produktu leczniczego Itvisma lub którzy otrzymali wstrzyknięcie pozorowane

³ Średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*, LS) (standardowy błąd średniej [ang. *standard error of the mean*, SEM])

⁴ Analiza według modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (ang. *Mixed Model Repeated Measure*, MMRM), w której efekty stałe obejmowały leczenie, wizytę planową, interakcję leczenia z wizytą, warstwę oraz wyjściowy całkowity wynik w skali HFMSE jako zmienna towarzysząca.

Rycina 1 Zmiana w wyniku HFMSE względem wartości wyjściowych u pacjentów w wieku od 2 do < 18 lat w badaniu COAV101B12301



Uwaga: Dane przedstawiają średnią LS ± SEM; punkty pośrednie są tylko opisowe, bez kontroli wielokrotnych porównań.

Zmiana w RULM po zakończeniu okresu obserwacji względem wartości wyjściowych była oceniana u pacjentów leczonych produktem leczniczym Itvisma oraz w grupie kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcie pozorowane. Zwiększenie średniej najmniejszych kwadratów (LS) dla całkowitego wyniku RULM od wartości wyjściowej do końca okresu obserwacji wyniosło 2,44 punktu w grupie leczonej produktem leczniczym Itvisma i 0,92 punktu w grupie kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcie pozorowane. Różnica 1,52 punktu pomiędzy terapiami na korzyść grupy otrzymującej produkt leczniczy Itvisma nie osiągnęła istotności statystycznej (95% CI: 0,34; 2,71) przy poziomie alfa wynoszącym 0,0025 zgodnie z zaplanowaną *a priori* strategią wielokrotnego testowania.

Odsetek pacjentów z co najmniej 3-punktową poprawą całkowitego wyniku HFMSE od wartości początkowej do zakończenia okresu obserwacji był liczbowo większy w grupie leczonej produktem leczniczym Itvisma (39,2%) niż w grupie kontrolnej otrzymującej wstrzyknięcie pozorowane (26,0%), chociaż różnica nie była statystycznie istotna (iloraz szans (OR): 2,03; 95% CI: 0,9; 4,57).

U 67 z 75 pacjentów z badania COAV101B12301, którzy otrzymali produkt leczniczy Itvisma kontynuowano obserwację przez dalsze 3 miesiące po zakończeniu okresu obserwacji. W całym łącznym okresie obserwacji trwającym do 15 miesięcy po podaniu produktu leczniczego Itvisma średnie wyniki HFMSE nadal zwiększały się, wykazując trwałą poprawę czynności ruchowych.

Badanie III fazy COAV101B12302 (STRENGTH) u pacjentów z SMA wcześniej leczonych innymi terapiami modyfikującymi przebieg SMA

Jest to otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie III fazy z dooponowym podaniem produktu leczniczego Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) u 27 pacjentów z SMA w wieku od 2 do < 18 lat (mediana wieku w fazie przesiewu: 7,0 lat; zakres: 2,3 do 17,6 roku), którzy zakończyli wcześniej stosowane leczenie przeciwko SMA (nusinersen n=21, rysdyplam n=4, nusinersen i rysdyplam [nie jednocześnie] n=2). Przed leczeniem produktem leczniczym Itvisma pacjenci otrzymywali wcześniej nusinersen średnio przez 4,3 roku (zakres: 1,86 do 6,18 roku) i rysdyplam średnio przez 3,0 lata (zakres: 0,39 do 6,28 roku). Wszyscy pacjenci byli w stanie siedzieć, ale nigdy nie byli w stanie samodzielnie chodzić. Wyjściowe funkcje motoryczne pacjentów obejmowały siedzenie, stanie z podparciem lub bez i (lub) chodzenie z podparciem. Pacjenci ze podwyższonym (odniesienie do > 1:50) wyjściowym mianem przeciwciał przeciw AAV9 w surowicy byli wykluczeni z udziału w badaniu.

Po 52 tygodniach pacjenci wykazywali ogólną stabilizację funkcji motorycznych mierzoną w skali HFMSE (n=21), przy średniej (SD) zmianie względem wartości wyjściowych wynoszącej 0,17 (2,88) oraz w skali RULM (n=21), przy średniej (SD) zmianie względem wartości wyjściowych wynoszącej 0,29 (2,85). Po dokonaniu korekty uwzględniającej wyjściową podgrupę wiekową, skorygowana średnia (średnia LS) zmiana od wartości początkowych do tygodnia 52. w całkowitym wyniku HFMSE i RULM wyniosła odpowiednio 1,05 i 0,59. Większość pacjentów utrzymała wyjściowe kamienie milowe rozwoju ruchowego lub osiągnęła wyższe kamienie milowe rozwoju ruchowego po 52 tygodniach.

Badanie I/II fazy COAV101A12102 (STRONG) u pacjentów z SMA

Jest to otwarte badanie fazy I/II, w którym produkt leczniczy Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) był podawany w pojedynczym wstrzyknięciu dooponowym 25 pacjentom w wieku od 6 miesięcy do < 5 lat w chwili podania. Wszyscy pacjenci nie stosowali uprzednio leczenia i byli w stanie siedzieć, ale nigdy nie byli w stanie stać lub chodzić samodzielnie przed rozpoczęciem badania. Pacjenci z podwyższonym (odniesienie do > 1:50) wyjściowym mianem przeciwciał przeciw AAV9 w surowicy byli wykluczeni z udziału w badaniu. Pacjentów poddano stratyfikacji w dwóch grupach wyodrębnionych w oparciu o wiek w chwili podania dawki (od 6 miesięcy do < 2 lat (N=13); od 2 do < 5 lat (N=12)). Mediana wieku w chwili podania dawki wyniosła 17,7 miesiąca (zakres: 7 do 23 miesięcy) w grupie wiekowej od 6 miesięcy do < 2 lat i 33,7 miesiąca (zakres: od 26 do 55 miesięcy) w grupie wiekowej od 2 do < 5 lat. Mediana wieku w chwili wystąpienia klinicznych i podmiotowych objawów SMA wyniosła 8,0 miesiący i 8,5 miesiąca odpowiednio w grupie wiekowej od 6 miesięcy do < 2 lat i w grupie wiekowej od 2 do < 5 lat.

Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności u pacjentów w wieku od 2 do < 5 lat była zmiana wyniku HFMSE względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach od wstrzyknięcia

produktu leczniczego Itvisma. Średni wynik HFMSE (SD) wyniósł 14,8 (9,98) w punkcie początkowym i 21,3 (11,94) po 12 miesiącach. Pierwotna analiza w tej grupie wiekowej wykazała, że zmiana średniej LS (95% CI) dotycząca wyniku HFMSE od wartości początkowej do miesiąca 12. wyniosła 6,0 (3,7; 8,3) punktów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności u pacjentów z grupy wiekowej od 6 miesięcy do < 2 lat była zdolność samodzielnego stania przez co najmniej 3 sekundy (skala Bayley dotycząca rozwoju niemowlęcia i małego dziecka [ang. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*; Bayley-III] – punkt #40 w teście oceny motoryki dużej), na dowolnej wizycie po badaniu wyjściowym do upływu maksymalnie 12 miesięcy od wstrzyknięcia produktu leczniczego Itvisma. Pierwszorzędowny punkt końcowy nie został osiągnięty; 1 z 13 pacjentów wykazywał osiągnięcie tego kamienia milowego po 12 miesiącach.

Analizy eksploracyjne przeprowadzone u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat wykazują poprawę umiejętności z zakresu motoryki dużej i małej względem stanu wyjściowego, mierzonych w modułach Bayley-III dotyczących motoryki dużej i małej. Wszystkich 13 pacjentów wykazywało poprawę od stanu wyjściowego do miesiąca 12. w całkowitym wyniku punktowym modułów dotyczących motoryki dużej i (lub) małej, a średnia zmiana (SD) od wartości wyjściowych wyniosła odpowiednio 6,7 (6,46) i 12,7 (3,71). Ponadto, w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli wiek 2 lat w trakcie badania i dla których dostępne były dane dotyczące HFMSE z co najmniej 7 miesięcy po badaniu wyjściowym (n=6), wszyscy pacjenci wykazywali zwiększenie wyniku punktowego HFMSE wynoszące od 1 do 14 punktów (średnia $\pm$ SD zmiana: $6,7 \pm 4,72$) od pierwszej oceny w skali HFMSE do zakończenia miesiąca 7. Nie ustalono skuteczności w grupie wiekowej od 6 miesięcy do < 2 lat.

12 z 25 pacjentów z badania COAV101A12102 zostało włączonych do długoterminowego badania trwającego do 7,2 roku. Do 30 czerwca 2025 r. u większości pacjentów obserwowano utrzymanie lub dalszą poprawę funkcji motorycznych. Podczas tego długoterminowego badania 9 z 12 pacjentów na pewnym etapie otrzymało jednocześnie leczenie nusinersenem lub rysdyplamem. Przyczyna jednoczesnego zastosowania nusinersenu lub rysdyplamu jest nieznana i nie można wyciągnąć wniosków dotyczących wpływu leczenia u tych pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dooponowym przeprowadzono badania z zastosowaniem onasemnogenu abeparwówek dotyczące wydalania wektora oceniające ilość DNA wektora wydalaną z organizmu ze śliną, moczem, kałem i wydzieliną z nosa.

DNA wektora wykrywano w próbkach pobranych w celu oceny wydalania po dooponowym wstrzyknięciu onasemnogenu abeparwówek. Wydalanie onasemnogenu abeparwówek odbywało się głównie z kałem. Większość DNA wektora (> 90%) jest wydalana w ciągu 2 tygodni od podania dawki. Największe wydalanie z kałem wyniosło szacunkowo od 0,005% do 0,03% dawki całkowitej. Maksymalne stężenie wektora wydalonego z kałem było ~ 70-krotnie mniejsze po dooponowym podaniu dawki $1,2 \times 10^{14}$ vg w badaniu COAV101B12301 w porównaniu z dożylnym podaniem dawki $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc. (badania AVXS-101-CL-302 i AVXS-101-CL-303).

U pacjentów w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat objętość płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) zwiększa się od 1,0- do 1,6-krotnie. W związku z tym ekspozycja na onasemnogen abeparwówek w PMR u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat może być nawet do 1,6-krotnie większa w porównaniu z pacjentami w wieku $\geq$ 2 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Biodystrybucja

Po dooponowym podaniu zwierzętom z rzędu naczelnych wektor podlegał szerokiej dystrybucji, po której dochodziło do ekspresji mRNA transgenu. Największe stężenie DNA wektora wykryto w wątrobie, następnie w zwojach korzeni grzbietowych (ang. *dorsal root ganglia*, DRG) i rdzeniu

kręgowym, a najmniejsze stężenie występowało w gonadach. Największe stężenie mRNA transgenu miało tendencję do występowania w sercu, wątrobie i mięśniach.

U myszy leczonych onasemnogenem abeparwówek podawanym dożylnie lub do komór mózgu w 1. dniu po narodzinach (ang. *post-natal day 1*, PND1), wektor wirusa nie był wykrywany w komórkach germinalnych samców i samic w 3., 8. lub 24. tygodniu po podaniu dawki. U młodych zwierząt z rzędu naczelnych leczonych wektorem wirusa scAAV9, wykorzystywanym w onasemnogenie abeparwówek, jednak tutaj przenoszącym białko zielonej fluorescencji (ang. *green fluorescent protein*, GFP) lub mCherry jako transgen, wykazano, że dochodzi do transdukcji oocytów u samic w wieku 13–17 miesięcy znajdujących się w cyklu rujowym, ale zjawisko to nie występowało w odniesieniu do kanalików nasiennych lub komórek rozrodczych u dojrzałych płciowo samców, po podaniu dooponowym, do zbiornika wielkiego i dożylnym.

U zwierząt z rzędu naczelnych wykazano, że współwystępowanie wysokiego miana przeciwciał przeciw AAV9 w surowicy (odpowiadającego wartościom miana u ludzi wynoszącym maksymalnie około 1:25 000) nie wpływa na dystrybucję DNA wektora scAAV9 (wykorzystywanego w onasemnogenie abeparwówek) w rdzeniu kręgowym po podaniu dooponowym.

Toksyczność ogólna

W 12-miesięcznym badaniu toksyczności przeprowadzonym u młodych zwierząt z rzędu naczelnych dooponowe podanie pojedynczej dawki onasemnogenu abeparwówek wynoszącej $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ lub $6,0 \times 10^{13}$ vg na osobnika spowodowało po 6 tygodniach od podania ostre, minimalne lub umiarkowane zapalenie komórek jednojądrzastych i degenerację neuronów w grzbietowej części jąder podstawnych (DRG) i zwojach nerwu trójdzielnego (ang. *trigeminal ganglia*, TG), a także degenerację aksonów i (lub) glejozę w rdzeniu kręgowym. Po 12 miesiącach te niepostępujące zmiany ustąpiły częściowo lub całkowicie. Obserwacje te poczynione u zwierząt z rzędu naczelnych nie miały powiązanych ze sobą obserwacji klinicznych, dlatego znaczenie kliniczne u ludzi nie jest znane. Wyniki dotyczące wątroby występujące u młodych zwierząt z rzędu naczelnych, w tym zwiększona aktywność transaminaz i martwica pojedynczych hepatocytów, wykazywały pełną odwracalność po 12 miesiącach. Nie można było określić poziomu niewywołującego dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL) z uwagi na zapalenie i degenerację w OUN/DRG/TG występujące już po podaniu najmniejszej dawki.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości po podaniu onasemnogenu abeparwówek.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

W badaniach płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego (ang. *fertility and early development*, FEED) przeprowadzonych na myszach, nie obserwowano działań niepożądanych na płodność samców lub samic po dożylnym podaniu onasemnogenu abeparwówek w dawkach $1,1 \times 10^{13}$ lub $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu (ang. *embryofetal development*, EFD) myszy, ciężarne samice otrzymywały dawkę dożylną wynoszącą $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg mc. lub $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc. onasemnogenu abeparwówek w 6 dniu ciąży (ang. *gestational day 6*, GD6). Nie stwierdzono dowodów na występowanie działań toksycznych u matki, toksycznego wpływu na zarodek i płód, działań teratogennych lub zmniejszonej żywotności. Nie wykryto DNA onasemnogenu abeparwówek w żadnej tkance płodu w GD18, pomimo obecności DNA wektora w łożysku, jajnikach i macicy.

Wartość NOAEL w badaniu EFD i w badaniach FEED wynosi $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc., co odpowiada co najmniej 7-krotności zalecanej dawki klinicznej podawanej dooponowo w oparciu o masę ciała.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trometamina
Magnezu chlorek
Sodu chlorek
Poloksamer 188
Kwas chlorowodorowy (do wyrównania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Ten produkt leczniczy nie może mieć styczności z wyrobami medycznymi wykonanymi z polichlorku winylu (PVC), bisfenolu A (BPA), ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) lub lateksu.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozmrożeniu

Po rozmrożeniu, produktu leczniczego nie wolno ponownie zamrażać. Można go przechowywać w lodówce w temperaturze 2 °C do 8 °C w oryginalnym opakowaniu przez 14 dni. Przed umieszczeniem produktu leczniczego w lodówce, na oryginalnym opakowaniu należy zapisać datę otrzymania produktu leczniczego.

Po pobraniu dawki do strzykawki może ona być przechowywana w temperaturze od 2 °C do 8 °C przez maksymalnie 24 godziny, wliczając w to maksymalnie 5-godzinny okres przechowywania poza lodówką w okresie 24 godzin. Jeśli strzykawka zawierająca wektor nie zostanie zużyta w tym czasie, należy ją usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym (≤ -60 °C).
Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C) natychmiast po otrzymaniu.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Itvisma jest dostępny w jednodawkowej, przezroczystej fiolce (5 ml z polimeru cykloolefinowego) zamkniętej korkiem (20 mm z gumy chlorobutyłowej) i kapslem uszczelniającym (aluminiowym typu *flip-off*) z kolorowym wieczkiem (plastikowym). Każda fiolka posiada objętość napełnienia wynoszącą 3 ml.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozmrożenie

- Rozmrozić produkt leczniczy Itvisma w lodówce (2 °C do 8 °C) przez około 4 godziny lub w temperaturze pokojowej (20 °C do 25 °C) przez około 1 godzinę.
- Przed wstrzyknięciem dooponowym produkt leczniczy Itvisma powinien osiągnąć temperaturę pokojową.
- Itvisma to przejrzysty do lekko nieprzezroczystego, bezbarwny do lekko białego roztwór. Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli po rozmrożeniu produktu i przed podaniem zauważy się cząstki stałe, zmętnienie lub przebarwienie.
- Nie wstrząsać.
- Rozmrożonego produktu leczniczego nie należy zamrażać ponownie.
- Po rozmrożeniu produkt leczniczy Itvisma należy podać jak najszybciej. Po pobraniu objętości dawki do strzykawki można ją przechowywać w lodówce (2 °C do 8 °C) przez maksymalnie 24 godziny, wliczając w to maksymalnie 5-godzinny okres przechowywania poza lodówką w okresie 24 godzin. Jeśli strzykawka zawierająca wektor nie zostanie zużyta w tym czasie, należy ją usunąć.

Środki ostrożności do podjęcia przed przygotowaniem do stosowania lub podaniem produktu leczniczego

- Produkt leczniczy Itvisma należy przygotowywać i stosować z zachowaniem zasad aseptyki, w warunkach jałowych
- Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie (GMO).
- Należy zakładać środki ochrony osobistej (w tym rękawiczki ochronne, okulary ochronne, fartuch laboratoryjny i rękawy) podczas przygotowywania lub podawania produktu leczniczego Itvisma.
- Fiolkę należy rozmrozić przed użyciem. Nie stosować produktu leczniczego Itvisma, jeśli nie jest rozmrożony.
- 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.
- Podczas przygotowywania wstrzyknięcia należy upewnić się, że powierzchnia poszczególnych elementów mających kontakt z roztworem produktu leczniczego Itvisma składa się ze zgodnych materiałów wymienionych w Tabeli 4. Elementy urządzenia muszą mieć wskazanie do podawania dooponowego lub znieczulenia centralnego.

Tabela 4 Materiały elementów zestawu zgodne z produktem leczniczym Itvisma

Element	Materiał konstrukcyjny
Igła w rozmiarze 18 do 19 G do pobrania, o maksymalnej długości 40 mm	Stal nierdzewna
Strzykawka o objętości 5 do 10 ml ^a	Polipropylen
Nakładka strzykawki ^a	Polipropylen, polietylen lub metakrylan-akrylonitryl-butadien-styren
Igła do nakłuć lędźwiowych w rozmiarze 22 do 27 G, o maksymalnej długości 156 mm	Stal nierdzewna
^a Nie może być wytworzona z polichlorku winylu (PVC), bisfenolu A (BPA), ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) lub lateksu	

Środki ostrożności do podjęcia podczas usuwania lub przypadkowego narażenia na produkt leczniczy

- W przypadku rozlania produktu leczniczego Itvisma, produkt należy wytrzeć chłonnym gazikiem, a obszar rozlania należy zdezynfekować roztworem środka dezynfekującego, a

następnie chusteczkami nasączonymi alkoholem. Wszelkie materiały wykorzystane do sprzątnięcia rozlanego produktu należy zapakować w dwie torby i usunąć zgodnie z lokalnymi zasadami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.
- Wszelkie materiały, które mogły wejść w kontakt z produktem leczniczym Itvisma (np. fiolka, wszelkie materiały użyte do wykonania wstrzyknięcia, w tym jałowe serwety i igły) należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.
- Należy unikać przypadkowego narażenia na produkt leczniczy Itvisma. W razie przypadkowego zetknięcia się produktu ze skórą, obszar skóry należy dokładnie myć mydłem i wodą przez co najmniej 15 minut. W razie przypadkowego zetknięcia się produktu z oczami, należy je dokładnie płukać wodą przez co najmniej 15 minut.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2038/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30 czerwca 2026

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.