



יוני 2025

**Elevidys® [delandistrogene moxeparvovec
1.33 x 10¹³ vector genomes (vg)/ml]
Solution for infusion**

רופא/ה יקר/ה, רוקח/ת יקר/ה,

חברת רוש פרמצבטיקה (ישראל) בע"מ מבקשת להודיעכם על עדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר אלוודיס, כולל הרחבת התוויה לטיפול בילדים אמבולטוריים מעל גיל 4 שנים ומתחת לגיל 8 שנים.

בהודעה זו מצויינים רק עדכונים מהותיים ועדכונים אשר מהווים החמרה.

להלן נוסח ההתוויה המלא של התכשיר (הרחבת ההתוויה מודגשת):

ELEVIDYS is indicated for the treatment of ambulatory pediatric patients aged **4 to under 8 years** with Duchenne muscular dystrophy (DMD) with a confirmed mutation in the DMD gene.

כפועל יוצא של עדכון ההתוויה ומשטר המינון עלוני התכשיר עודכנו בסעיפים נוספים. למידע המלא יש לעיין בעלוני התכשיר המצורפים להודעה זו.

למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן כפי שנשלחו למשרד הבריאות.

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פנייה לבעל הרישום: רוש פרמצבטיקה (ישראל) בע"מ, ת.ד. 6391, הוד השרון 4524079 טלפון 09-9737777. כתובתנו באינטרנט: www.roche.co.il.

חברת רוש עומדת לרשותך בכל שאלה בנושא.

ב ב ר כ ה,

בתאור צפרי-חג'ג'
מחלקת רישום

לביא עמי-עד
רוקח ממונה



עדכונים מהותיים בעלון לרופא

בסעיף **2 DOSAGE AND ADMINISTRATION** עודכן המידע הבא:

2.2 Dose

The recommended dose of ELEVIDYS is 1.33×10^{14} vector genomes per kilogram (vg/kg) of body weight (or 10 mL/kg body weight) for patients weighing less than 70 kg or 9.31×10^{15} vg total fixed dose for patients weighing 70 kg or greater.

[...]

Calculate the dose as follows:

ELEVIDYS dose (in mL) = patient body weight (rounded to the nearest ~~in~~ kilogram) x 10

[...]

Table 1: Recommended pre- and post-infusion corticosteroid dosing

Baseline corticosteroid dosing ^a	Peri-ELEVIDYS infusion corticosteroid dose (prednisone equivalent) ^b	Recommended maximum total daily dose (prednisone equivalent) ^b
Daily or intermittent dose	Start 1 day prior to infusion: 1 mg/kg/day (and continue baseline dose)	60 mg/day
High dose for 2 days per week	Start 1 day prior to infusion: 1 mg/kg/day taken on days without high-dose corticosteroid treatment (and continue baseline dose)	60 mg/day
Not on corticosteroids	Start 1 week prior to infusion: 1.5 mg/kg/day	60 mg/day

^a Patient continues to receive this dose

^b Corticosteroids other than prednisone and prednisolone have not been studied for use as a peri-ELEVIDYS infusion corticosteroid ~~Deflazacort is not recommended for use as a peri-ELEVIDYS infusion corticosteroid~~

Table 2: Recommended corticosteroid regimen dose modification for liver function abnormalities following ELEVIDYS infusion^a

Peri-ELEVIDYS infusion corticosteroid dosing	Modified corticosteroid dose following ELEVIDYS infusion (prednisone equivalent) ^b	Recommended maximum total daily dose (prednisone equivalent) ^b
Baseline + 1 mg/kg/day	Increase to 2 mg/kg/day (and continue baseline dose)	120 mg/day
Baseline + 1 mg/kg/day taken on days without high-dose corticosteroid treatment	Increase to 2 mg/kg/day taken on days without high-dose corticosteroid treatment (and continue baseline dose)	120 mg/day
1.5 mg/kg/day	Increase from 1.5 mg/kg/day to 2.5 mg/kg/day	120 mg/day

^a GGT \geq 150 U/L and/or other clinically significant liver function abnormalities (e.g., total bilirubin $>$ 2 x ULN) following infusion. For GGT or bilirubin elevations that do not respond to these oral corticosteroid increases, IV bolus corticosteroids may be considered.

^b Corticosteroids other than prednisone and prednisolone have not been studied for use as a peri-ELEVIDYS infusion corticosteroid. Deflazacort is not recommended for use as a peri-ELEVIDYS infusion corticosteroid

2.3 Preparation

Recommended supplies and materials:

- 60 mL siliconized polypropylene syringes
- 21-gauge or smaller stainless steel needles (e.g. 22- or 23- gauge needles are acceptable).

2.4 Administration

Recommended supplies and materials:

- Syringe infusion pump
- 0.2-micron PES* in-line filter with a large surface area. To avoid the risk of occlusions, the use of smaller in-line filters (e.g., less than 10 cm² surface area) is not recommended.
- PVC* (non-DEHP*), polyurethane*) IV infusion tubing, and polyurethane catheter

*PVC = Polyvinyl chloride, DEHP = Di(2-ethylhexyl) phthalate, PES = Polyether sulfone

Administer ELEVIDYS as a single-dose intravenous infusion through a peripheral venous catheter:

ELEVIDYS should be administered in a setting where treatment for infusion-related reactions is immediately available [see Warnings and Precautions (5.1)]. Do not infuse ELEVIDYS at a rate of 10 mL/kg/hour or faster.

Consider application of a topical anesthetic to the infusion site prior to administration of IV insertion. Recommend inserting a back-up catheter.

1. Flush the intravenous access line with 0.9% Sodium Chloride Injection prior to the ELEVIDYS infusion at the same infusion rate.

[...]

4. In the event of an infusion-related reaction during administration [see Warnings and Precautions (5.1)]:

- Slow or stop the infusion based on patient's clinical presentation.
- Discontinue infusion for anaphylaxis.
- Administer treatment as needed to manage infusion-related reaction.
- ELEVIDYS infusion may be restarted at a lower rate after the infusion-related reaction has resolved at the discretion of the physician, based on severity of patient's clinical presentation.
- If the ELEVIDYS infusion needs to be stopped and restarted, ELEVIDYS should be infused within 12 hours after drawing into the syringe [see How Supplied/Storage and Handling (16.2)].

בסעיף 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS עודכן המידע הבא:

[...]

ELEVIDYS is a solution for intravenous infusion with a nominal concentration of 1.33×10^{13} vg/mL.

[...]

The intravenous dosage is determined by patient body weight, with a recommended dose of 1.33×10^{14} vector genomes (vg)/kg for patients weighing 10 to 70 kg, and a maximum of 9.31×10^{15} vg for patients 70 kg or greater.

בסעיף 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS עודכן המידע הבא:

5.1 Infusion-related Reactions

Infusion-related reactions, including hypersensitivity reactions and anaphylaxis, have occurred during or up to several hours following ELEVIDYS administration. Closely monitor patients during and for at least 3 hours after the end of infusion for signs and symptoms of infusion-related reactions including tachycardia, tachypnea, lip swelling, difficulty breathing, nasal flaring, urticaria, flushing, lip pruritus, rash, cheilitis, vomiting, nausea, rigors and pyrexia.

ELEVIDYS should be administered in a setting where treatment for infusion-related reactions is immediately available.

In the event of an infusion-related reaction, administration of ELEVIDYS may be slowed or stopped based on the severity of the patient's clinical presentation. Administer treatment as needed to manage infusion-related reactions based on the severity of patient's signs and symptoms. [see Dosage and Administration (2.4)]. If the infusion was stopped, ELEVIDYS infusion may be restarted at a lower rate once patient's symptoms have resolved, at the discretion of the physician. Discontinue infusion for anaphylaxis.

[...]

5.34 Myocarditis



Acute serious myocarditis and troponin-I elevations have been observed following ELEVIDYS infusion in clinical trials.

If a patient experiences myocarditis, those with pre-existing left ventricle ejection fraction (LVEF) impairment may be at higher risk of adverse outcomes. Patients with moderate to severe LVEF impairment have not been studied in clinical trials with ELEVIDYS.

בסעיף 6 ADVERSE REACTIONS עודכן המידע הבא:

The most common adverse reactions (incidence $\geq 5\%$) reported in clinical studies were vomiting, nausea, liver ~~function test increased~~ injury, pyrexia, and thrombocytopenia.

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Infusion-related reactions [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Acute serious liver injury [see Warnings and Precautions (5.42)]
- Immune-mediated myositis [see Warnings and Precautions (5.23)]
- Myocarditis [see Warnings and Precautions (5.34)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety data described in this section reflect exposure to a one-time intravenous infusion of ELEVIDYS in ~~15685~~ 15685 male patients with a confirmed mutation of the *DMD* gene in four ~~three on-going~~ clinical studies, including one completed two ~~two~~ open-label study, one ongoing open-label study, and two studies and one study that included a double-blind, placebo-controlled period. Prior to ELEVIDYS infusion, patients in the ELEVIDYS treatment group had a mean age of ~~6.7-08~~ 6.7-08 years (range: 3 to 20) and mean weight of ~~24.6~~ 25.94 kg (range: 12.5 to 80.1). 144 patients ~~73 subjects~~ received the recommended dose of 1.33×10^{14} vg/kg, and 12 received a lower dose. Table 3 below presents adverse reactions from these four ~~three~~ clinical studies.

The most common adverse reactions (incidence $\geq 5\%$) across all studies are summarized in Table 3.

Adverse reactions were typically seen within the first 2 weeks (nausea, vomiting, thrombocytopenia, pyrexia), or within the first 2 months (immune-mediated myositis, liver injury), ~~liver function test increased~~. Vomiting may occur as early as on the day of the infusion.

Table 3. Adverse reactions (Incidence $\geq 5\%$) following treatment with ELEVIDYS in Clinical Studies

Adverse reactions	ELEVIDYS (N= 15685) %
Vomiting	<u>6561</u>
Nausea	<u>4340</u>
Liver <u>injury^a</u> function test increased^b	<u>4037</u>
Pyrexia	<u>2824</u>
Thrombocytopenia ^{b c}	<u>812</u>



^a Includes: AST increased, ALT increased, GGT increased, GLDH increased, GLDH level abnormal, Hepatotoxicity, Hepatic enzyme increased, Hypertransaminasemia, Liver function test transaminases increased, Liver injury, Transaminases increased, Blood bilirubin increased

^b Includes: Thrombocytopenia, Platelet count decreased

^{b,c} Transient, mild, asymptomatic decrease in platelet counts

In the double-blind, placebo-controlled trial, Study 31 Part 1, patients 4 to 7 years of age (N=12541) received either ELEVIDYS (N=6320) at the recommended dose of 1.33×10^{14} vg/kg or (n=8) or lower dose (n=12) or received placebo (N=6221). Table 4 below presents the most frequent adverse reactions from Study 31 Part 1.

Table 4. Adverse reactions occurring in ELEVIDYS-treated patients and at least twice as frequently than within placebo in Study 31, Part 1

Adverse reactions	ELEVIDYS (N=6320) %	Placebo (N=6221) %
Vomiting	6465	1933
Nausea	4035	1340
Liver injury ^a function test increased ^a	4125	80
Pyrexia	3220	245
Thrombocytopenia ^{b,c}	3	0

^a Includes: AST increased, ALT increased, GGT increased, GLDH increased, GLDH level abnormal, Hepatotoxicity, Hepatic enzyme increased, Hypertransaminasemia, Liver function test transaminases increased, Liver injury, Transaminases blood bilirubin increased.

^b Includes: platelet count decreased, thrombocytopenia

^c Transient, mild, asymptomatic decrease in platelet counts

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of ELEVIDYS. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune System Disorders: Infusion-related reactions, including hypersensitivity reactions and anaphylaxis, have occurred during or up to several hours following ELEVIDYS administration [see Warnings and Precautions (5.1)].

בסעיף 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS עודכן המידע הבא:

[...]

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of ELEVIDYS in children aged younger than 4 years of age or older than 8 years of age with DMD have not yet been established.

ELEVIDYS is indicated for the treatment of ambulatory pediatric patients 4 through 5 years of age with Duchenne muscular dystrophy with a confirmed mutation in the DMD gene. This indication is based on expression of ELEVIDYS micro dystrophin protein in skeletal muscle

observed in DMD patients treated with ELEVIDYS. The effectiveness and safety of ELEVIDYS has not been established in pediatric patients younger than 3 years of age. The effectiveness of ELEVIDYS has not been established in pediatric patients 3 years of age and in pediatric patients 6 years of age and older [see Clinical Pharmacology (12.2), Clinical Studies (14)].

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן

בסעיף 2 לפני השימוש בתרופה עודכן המידע הבא:

[...]

לפני הטיפול באלוודיס ספר לרופא המטפל או לאחות אם:

- לילדך היו בעיות כלשהן בכבד. זה חשוב מאחר שלאחר טיפול באלוודיס ילדך עלול להיות בסיכון גבוה יותר לפתח בעיות בכבד או להחמרה של בעיות כבד קיימות.
- ילדך לוקח תרופות או תוספי תזונה כלשהם.
- לילדך יש סימנים של זיהום (למשל חום, שיעול, אף מנוזל, כאב גרון). זיהום לפני קבלת אלוודיס עלול להוביל לתופעות לוואי חמורות יותר.
 - יש לשים לב לסימנים של זיהום, כגון שיעול, צפצופים בנשימה, התעטשויות, אף מנוזל, כאב גרון או חום.
 - ספר מייד לרופא המטפל או האחות אם יש לילדך כל אחד מסימנים או תסמינים אלו.

לאחר הטיפול באלוודיס ספר מייד לרופא המטפל או האחות אם:

יש לילדך סימן או תסמין כלשהו מהבאים: אלוודיס עשויה לגרום לתופעות לוואי מסוימות שעליך לספר מייד לרופא המטפל או האחות (ראה סעיף 4 "תופעות לוואי" למידע נוסף).

תגובות הקשורות לעירו

- תופעות לוואי הקשורות לעירו יכולות להתרחש במהלך או לאחר מתן אלוודיס. ראה סעיף 4 לפרטים על הסימנים של תגובות הקשורות לעירו.
- בהתאם לתסמינים, העירו עשוי להיות איטי יותר או שיופסק.
- הרופא המטפל עשוי להחליט שיש לתת תרופות נוספות.
- אם ניתן להתחיל את הטיפול מחדש, ייתכן שהוא יינתן בקצב איטי יותר.

בעיות בכבד

- תרופה זו עשויה להוביל לעליה באנזימי כבד (חלבונים הנמצאים בתוך הגוף) בדם, כך שיתכן פירוש הדבר עשוי להיות שהכבד ניזוק או דלקתי. ראה סעיף 4 לפרטים על הסימנים של בעיות בכבד.
- סימנים או תסמינים עשויים לכלול צהבת (הצהבה של העור או של החלק הלבן בעיניים), כאב בטן, הרגשת עייפות או הקאה (ראה סעיף 4 למידע נוסף).

דלקת בשרירים של השרירים (מיוסיטיס)

לאחר קבלת אלוודיס ילדך עלול לחוות:

- מיוסיטיס (דלקת של השרירים): (הנקראת מיוסיטיס) – בשרירים אשר עוזרים לך לנוע – עשויה להתרחש לאחר טיפול עם אלוודיס. ראה סעיף 4 לפרטים על הסימנים של בעיות בשרירים.
 - סימנים או תסמינים עשויים לכלול חולשה לא רגילה בשריר, כאב או רגישות בשריר, ובעיות בדיבור (קול חלש), בבליעה או בנשימה (ראה סעיף 4 למידע נוסף).
 - תופעה זו נצפתה במטופלים שיש להם חלק מסויים חסר בגן ה-DMD (נקרא אקסון 8 או אקסון 9); מטופלים עם שינויים אחרים (הידועים כמוטציות) בגן ה-DMD עשויים להיות בסיכון גם כן.
 - ראה סעיף 2 "אין להשתמש בתרופה אם".
 - קיים סיכון למטופלים עם שינויים אחרים (הידועים כמוטציות) בגן ה-DMD.

- הרופא המטפל עשוי לבדוק האם הלב של ילדך מושפע.
- מיוקרדיטיס (דלקת של שריר הלב), (מיוקרדיטיס) סימנים או תסמונות עשויים לכלול:
 - קוצר נשימה, הרגשת עייפות, כאב או אי נוחות בחזה, נפיחות בקרסוליים או ברגליים, קצב לב לא סדיר ועילפון (ראה סעיף 4 למידע נוסף).
 - דלקת של שריר הלב (הנקראת מיוקרדיטיס) עשויה להתרחש לאחר טיפול עם אלודיס. ראה סעיף 4 לפרטים על הסימנים של בעיות בשריר הלב.
 - מטופלים עם "קרדיומיופטיה" – מחלה של שריר הלב המשפיעה על תפקודו, אשר עלולה להשפיע על יכולת השאיבה של הלב – עשויים להיות בסיכון לתופעות לוואי חמורות יותר.

ספר מייד לרופא המטפל או האחות אם יש לילדך כל אחת מתופעות הלוואי הבאות במהלך או לאחר הטיפול באלודיס:

זיהום

- זיהום לאחר טיפול באלודיס עשוי להוביל לתופעות לוואי חמורות יותר.
- עליך לשים לב לסימנים של זיהום, כגון או תסמונות עשויים לכלול שיעול, צפצופים בנשימה, התעטשויות, אף מנוזל, כאב גרון או חום.
- ספר מייד לרופא המטפל או האחות אם יש לילדך כל אחד מסימנים או תסמונות אלו.

ילדים ומתבגרים:

אלודיס מיועדת לטיפול בילדים בגילאים 4 מעל גיל 4 שנים ומתחת לגיל 8 עד 5 שנים שיכולים ללכת (אמבולטוריים) עם ניוון שרירים על שם דושן (DMD) עם מוטציה ודאית בגן DMD. [...]

בסעיף 3 כיצד תשתמש בתרופה עודכן המידע הבא:

[...] אלודיס ניתנת על ידי רופא או אחות המיומנים בטיפול במחלת ה-DMD של ילדך. אלודיס ניתנת במרכז רפואי.

בסעיף 4 תופעות לוואי עודכן המידע הבא:

[...] פנה לעזרה רפואית דחופה אם יש לילדך סימן או תסמין כלשהו מהבאים לאחר הטיפול באלודיס – ייתכן שיהיה צורך בטיפול רפואי דחוף:

תופעות לוואי שכיחות (עשויות להשפיע על עד אחד מתוך עשרה משתמשים):

- קצב לב מהיר (טכיקרדיה), נשימה מהירה, שפתיים נפוחות, קוצר נשימה, הרחבת נחיריים (אף מודלק), סרפדת (אורטיקריה), עור אדום עם כתמים, שפתיים מגרדות או דלקתיות, נקודות מגרדות – אלו עשויים להיות סימנים לתופעות לוואי קשורות לעירוי (תגובות הקשורות לעירוי).

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עשויות להשפיע על עד אחד מתוך 100 משתמשים):

- חולשה לא רגילה בשריר, כאב או רגישות בשריר, בעיות בדיבור (קול חלש), בבליעה או בנשימה – אלו עשויים להיות סימנים לדלקת בשרירים (מיוסיטיס – ראה סעיף 2).

תופעות לוואי שכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

- הצהבה של העור או של החלק הלבן בעיניים (צהבת) (הצהבה של העור או של החלק הלבן בעיניים),
- כאב בטן, הרגשת תחושת עייפות או הקאה הקאות – אלו עשויים להיות סימנים של פגיעה בעיות בכבד.
- קוצר נשימה, הרגשת תחושת עייפות, כאב או אי נוחות בחזה, נפיחות בקרסוליים או ברגליים, קצב לב לא סדיר, ועילפון – אלו עשויים להיות סימנים של בעיות אפשריות בלב (מיוקרדיטיס).

היוועץ ברופא המטפל או האחות אם ילדך מפתח כל תופעת לוואי אחרת. אלה יכולות לכלול:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עשויות להשפיע על יותר ממשתמש אחד מתוך עשרה משתמשים):



- הקאה

- בחילה

- עלייה באנזימי כבד שנצפתה בבדיקות דם

- חום

תופעות לוואי שכיחות (עשויות להשפיע על עד אחד מתוך עשרה משתמשים):

- ירידה במספר הטסיות שנצפתה בבדיקות דם

[...]

בסעיף 5 איך לאחסן את התרופה עודכן המידע הבא:

[...]

- לפני פתיחה/הכנה ניתן לשמור בטמפרטורה עד 25°C , עד 24 שעות, כאשר מאוחסן באריזה מקורית.