

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Luxturna 5×10^{12} φορείς γονιδιώματος/mL πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το voretigene neparvovex είναι ένας φορέας γονιδιακής μεταφοράς που εφαρμόζει ένα αδενοσχετιζόμενο καψίδιο ιικού φορέα ορότυπου 2 (AAV2) ως μέσο ένθεσης του cDNA της ανθρώπινης πρωτεΐνης 65 kDa του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (hRPE65) στον αμφιβληστροειδή. Το voretigene neparvovex προέρχεται από άγριου τύπου AAV2 χρησιμοποιώντας τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε mL πυκνού σκευάσματος περιέχει 5×10^{12} φορείς γονιδιώματος (vg).

Κάθε φιαλίδιο Luxturna περιέχει 0,5 εξαώγιμα mL πυκνού σκευάσματος (αντιστοιχούν σε $2,5 \times 10^{12}$ φορείς γονιδιώματος) που χρήζουν αραιώσης 1:10 πριν τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Μετά την αραιώση των 0,3 mL πυκνού σκευάσματος με 2,7 mL διαλύτη, κάθε mL περιέχει 5×10^{12} φορείς γονιδιώματος. Κάθε δόση των 0,3 mL Luxturna περιέχει $1,5 \times 10^{11}$ φορείς γονιδιώματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος.

Μετά την απόψυξη από την κατάσταση κατάψυξης, τόσο το πυκνό σκεύασμα όσο και ο διαλύτης είναι διαυγή, άχρωμα υγρά με pH 7,3.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Luxturna ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με απώλεια της όρασης λόγω κληρονομικής αμφιβληστροειδικής δυστροφίας που οφείλεται σε επιβεβαιωμένες διαλληλόμορφες μεταλλάξεις *RPE65* και οι οποίοι έχουν επαρκή αριθμό βιώσιμων αμφιβληστροειδικών κυττάρων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να χορηγείται από χειρουργό αμφιβληστροειδούς με εμπειρία στις επεμβάσεις στην ωχρά κηλίδα.

Δοσολογία

Οι ασθενείς θα λάβουν μία εφάπαξ δόση $1,5 \times 10^{11}$ φορείς γονιδιώματος voretigene neparvovoc σε κάθε οφθαλμό. Η κάθε δόση θα παρέχεται στον υποαμφιβληστροειδικό χώρο σε συνολικό όγκο 0,3 mL. Η διαδικασία της εξατομικευμένης χορήγησης σε κάθε οφθαλμό πραγματοποιείται σε ξεχωριστές ημέρες με μικρό μεσοδιάστημα, αλλά όχι μικρότερο από αυτό των 6 ημερών.

Ανοσορρυθμιστικό σχήμα

Πριν την έναρξη του ανοσορρυθμιστικού σχήματος και πριν τη χορήγηση του voretigene neparvovoc, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται για συμπτώματα ενεργής λοιμώδους νόσου οποιασδήποτε αιτίας και σε περίπτωση τέτοιας λοίμωξης η έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναβάλλεται μέχρι την ανάρρωση του ασθενούς.

Σε διάστημα 3 ημερών πριν τη χορήγηση του voretigene neparvovoc στον πρώτο οφθαλμό, συνιστάται η έναρξη ανοσορρυθμιστικού σχήματος σύμφωνα με το πρόγραμμα που ακολουθεί (Πίνακας 1). Η έναρξη του ανοσορρυθμιστικού σχήματος για τον δεύτερο οφθαλμό θα πρέπει να ακολουθεί το ίδιο ανοσορρυθμιστικό σχήμα και να αντικαθιστά την ολοκλήρωση του ανοσορρυθμιστικού σχήματος του πρώτου οφθαλμού.

Πίνακας 1 Προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό ανοσορρυθμιστικό σχήμα για κάθε οφθαλμό

Προεγχειρητικό	3 μέρες πριν τη χορήγηση του Luxturna	Πρεδνιζόνη (ή αντίστοιχο) 1 mg/kg/ημέρα (μέγιστη δόση 40 mg/ημέρα)
Μετεγχειρητικό	4 ημέρες (συμπεριλαμβανομένης της ημέρας χορήγησης)	Πρεδνιζόνη (ή αντίστοιχο) 1 mg/kg/ημέρα (μέγιστη δόση 40 mg/ημέρα)
	Ακολουθείται από 5 ημέρες	Πρεδνιζόνη (ή αντίστοιχο) 0,5 mg/kg/ημέρα (μέγιστη δόση 20 mg/ημέρα)
	Ακολουθείται από 5 ημέρες μίας δόσης κάθε δεύτερη ημέρα	Πρεδνιζόνη (ή αντίστοιχο) 0,5 mg/kg κάθε δεύτερη ημέρα (μέγιστη δόση 20 mg/ημέρα)

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του voretigene neparvovoc σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Ωστόσο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του voretigene neparvovoc δεν έχουν τεκμηριωθεί ακόμα σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του voretigene neparvovoc σε παιδιά ηλικίας έως 4 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Υποαμφιβληστροειδική χρήση.

Το Luxturna είναι ένα στείρο πυκνό διάλυμα για υποαμφιβληστροειδική ένεση που απαιτεί απόψυξη και αραίωση πριν τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται με ενδοϋαλοειδική ένεση.

Το Luxturna είναι ένα φιαλίδιο μίας χρήσης για εφάπαξ χορήγηση σε μόνο έναν οφθαλμό. Το προϊόν χορηγείται ως υποαμφιβληστροειδική ένεση μετά την υαλοειδεκτομή σε κάθε οφθαλμό. Δεν θα πρέπει να χορηγείται σε άμεση γειτνίαση με το βοθρίο ώστε να διατηρηθεί η ακεραιότητά του (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του voretigene neparvovoc θα πρέπει να πραγματοποιείται σε χειρουργικές αίθουσες υπό ελεγχόμενες άσηπτες συνθήκες. Θα πρέπει να χορηγηθεί επαρκής αναισθησία στον ασθενή πριν την επέμβαση. Η κόρη του οφθαλμού, στον οποίο θα πραγματοποιηθεί η ένεση, πρέπει να έχει μυδριάσει και θα πρέπει να έχει χορηγηθεί τοπικά, πριν τη χειρουργική επέμβαση, μικροβιοκτόνο ευρέως φάσματος σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική.

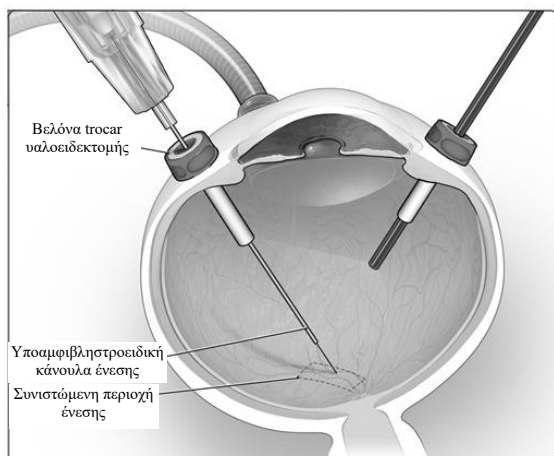
Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία, την τυχαία έκθεση και την απόρριψη του Luxturna, βλ. παράγραφο 6.6.

Χορήγηση

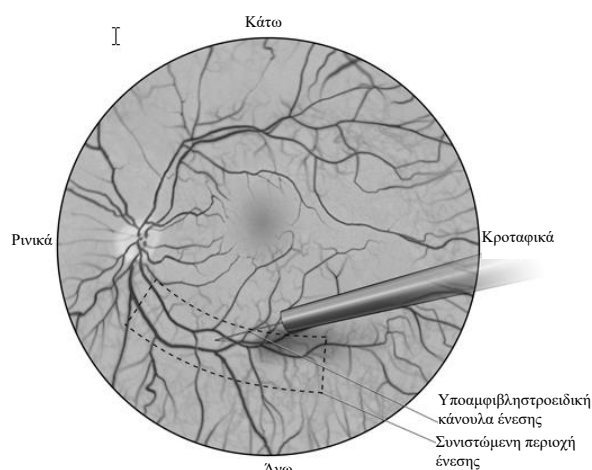
Ακολουθήστε τα βήματα που ακολουθούν για τη χορήγηση του voretigene neparvovoc στους ασθενείς:

- Το αραιωμένο Luxturna θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν τη χορήγηση. Εάν παρατηρούνται ορατά σωματίδια, θολερότητα ή αποχρωματισμός, το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.
- Συνδέστε τη σύριγγα που περιέχει το αραιωμένο προϊόν στο σωλήνα επέκτασης και την υποαμφιβληστροειδική κάνουλα ένεσης. Το προϊόν ενίεται με βραδύ ρυθμό μέσα από το σωλήνα επέκτασης και την υποαμφιβληστροειδική κάνουλα ένεσης προκειμένου να εξαλειφθούν τυχόν φυσαλίδες αέρα μέσα στο σύστημα.
- Ο όγκος του διαθέσιμου προς ένεση προϊόντος επιβεβαιώνεται μέσα στη σύριγγα, ευθυγραμμίζοντας το άκρο του εμβόλου με τη γραμμή σημείωσης των 0,3 mL.
- Αφού ολοκληρωθεί η υαλοειδεκτομή, το Luxturna χορηγείται με υποαμφιβληστροειδική ένεση χρησιμοποιώντας υποαμφιβληστροειδική κάνουλα ένεσης που εισάγεται μέσω του ακτινωτού κύκλου του οφθαλμού (pars plana) (Εικόνα 1Α).
- Υπό άμεση οπτικοποίηση, το άκρο της υποαμφιβληστροειδικής κάνουλας ένεσης τοποθετείται εφαιπτόμενα στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς. Η συνιστώμενη θέση ένεσης θα πρέπει να βρίσκεται κατά μήκος της άνω αγγειακής αψίδας, σε απόσταση τουλάχιστον 2 mm από το κέντρο του βοθρίου (Εικόνα 1Β). Ενίεται με αργό ρυθμό μικρή ποσότητα του προϊόντος μέχρι να παρατηρηθεί μία αρχική υποαμφιβληστροειδική φουσκάλα και στη συνέχεια, ο υπόλοιπος όγκος ενίεται αργά μέχρι να παρασχεθεί συνολική ποσότητα 0,3 mL.

Εικόνα 1Α Εισαγωγή υποαμφιβληστροειδικής κάνουλας ένεσης μέσω του ακτινωτού κύκλου του οφθαλμού



Εικόνα 1B Άκρο της υποαμφιβληστροειδικής κάνουλας ένεσης που τοποθετείται εντός της συνιστώμενης θέσης της ένεσης (οπτική γωνία χειρουργού)



- Κατά την ολοκλήρωση της ένεσης, η υποαμφιβληστροειδική κάνουλα ένεσης αφαιρείται από τον οφθαλμό.
- Μετά την ένεση, τυχόν αχρησιμοποίητο προϊόν πρέπει να απορρίπτεται. Η εφεδρική σύριγγα δεν μπορεί να διατηρηθεί.
- Πραγματοποιείται ανταλλαγή υγρού-αέρα, αποφεύγοντας προσεκτικά την διαφυγή υγρού κοντά στην τομή του αμφιβληστροειδούς, η οποία πραγματοποιείται για την υποαμφιβληστροειδική ένεση.
- Ξεκινά αμέσως τοποθέτηση της κεφαλής σε ύπτια θέση κατά την μετεγχειρητική περίοδο και κατά την έξοδο η θέση αυτή θα πρέπει να διατηρείται από τον ασθενή για 24 ώρες.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οφθαλμική ή περιοφθαλμική λοίμωξη.

Ενεργή ενδοφθάλμια φλεγμονή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την υποαμφιβληστροειδική ένεση

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα κατάλληλες άσηπτες τεχνικές για την προετοιμασία και χορήγηση του Luxturna.

Έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη διαδικασία της χορήγησης:

- Φλεγμονή του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της ενδοφθαλμίτιδας), αμφιβληστροειδής ρήξη και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες ώστε να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα που υποδεικνύουν ενδοφθαλμίτιδα ή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς χωρίς καθυστέρηση και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.
- Διαταραχή του αμφιβληστροειδούς (λέπτυνση βοθρίου, απώλεια λειτουργίας βοθρίου), οπή στην ωχρά κηλίδα, ωχροπάθεια (επαμφιβληστροειδική μεμβράνη, επιωχρική μεμβράνη) και οφθαλμικές διαταραχές (σχίσση βοθρίου).

- Αύξηση στην ενδοφθάλμια πίεση. Η ενδοφθάλμια πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται πριν και μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αποφεύγουν τα αεροπορικά ταξίδια ή άλλες μετακινήσεις σε μεγάλο υψόμετρο μέχρι να απορροφηθεί πλήρως από τον οφθαλμό η φυσαλίδα αέρα που δημιουργήθηκε από τη χορήγηση του Luxturna. Μπορεί να χρειαστεί χρονικό διάστημα έως και μίας ή περισσότερων εβδομάδων μετά την ένεση πριν διαχυθεί πλήρως η φυσαλίδα αέρα. Αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με οφθαλμολογική εξέταση. Η ταχεία αύξηση του υψομέτρου ενώ εξακολουθεί να υπάρχει φυσαλίδα αέρα, μπορεί να προκαλέσει αύξηση στην οφθαλμική πίεση και μη αναστρέψιμη απώλεια της όρασης.

Μπορεί να σημειωθούν προσωρινές διαταραχές της όρασης, όπως όραση θαμπή και φωτοφοβία (βλ. παράγραφο 4.8), κατά τη διάρκεια των εβδομάδων που έπονται της θεραπείας. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η οδηγία να επικοινωνούν με τον επαγγελματία υγείας εφόσον οι διαταραχές της όρασης επιμένουν. Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την κολύμβηση εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου λοίμωξης στον οφθαλμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την έντονη σωματική δραστηριότητα εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου τραυματισμού στον οφθαλμό. Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν την κολύμβηση και την έντονη δραστηριότητα μετά από ελάχιστο διάστημα μίας έως δύο εβδομάδων, ανάλογα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας.

Διασπορά

Μπορεί να σημειωθεί παροδική και χαμηλού επιπέδου διασπορά του φορέα στα δάκρυα του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς/φροντιστές θα πρέπει να συμβουλευονται να χειρίζονται κατάλληλα τα απορρίμματα από επιθέματα, δακρυϊκές και ρινικές εκκρίσεις, το οποίο μπορεί να περιλαμβάνει τη φύλαξη των απορριμμάτων σε σφραγισμένες σακούλες πριν την απόρριψη. Αυτές οι προφυλάξεις χειρισμού θα πρέπει να ακολουθούνται για 14 ημέρες μετά τη χορήγηση του voretigene neparvovex. Συνιστάται στους ασθενείς/φροντιστές να φορούν γάντια για τις αλλαγές των επιθεμάτων και την απόρριψη των απορριμμάτων, ειδικά σε περίπτωση υποκείμενης εγκυμοσύνης, θηλασμού και ανοσοανεπάρκειας των φροντιστών.

Δωρέα αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Luxturna δεν πρέπει να δωρίσουν αίμα, όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση.

Ανοσογονικότητα

Για να μειωθεί η πιθανότητα ανοσογονικότητας, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν συστηματικά κορτικοστεροειδή πριν και μετά την υποαμφιβληστροειδική ένεση του voretigene neparvovex στον κάθε οφθαλμό (βλ. παράγραφο 4.2). Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να μειώσουν την πιθανή ανοσολογική αντίδραση είτε στο καψίδιο του φορέα (αδενοσχετιζόμενος φορέας ιού ορότυπου 2 [AAV2]) είτε στο διαγονιδιακό προϊόν (πρωτεΐνη 65 kDa του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς [RPE65]).

Περιεχόμενο σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν υπάρχουν γνωστές κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Βάσει μη κλινικών μελετών και κλινικών δεδομένων από μελέτες φορέων AAV2 και λαμβάνοντας υπόψη την υποαμφιβληστροειδική οδό χορήγησης του Luxturna, η ακούσια μετάδοση μέσω της βλαστικής σειράς με φορείς AAV είναι ιδιαίτερος απίθανη.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση του voretigene neparvovoc στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Luxturna κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Το Luxturna δεν έχει μελετηθεί σε θηλάζουσες γυναίκες. Δεν είναι γνωστό εάν το voretigene neparvovoc απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με voretigene neparvovoc λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για την επίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος στη γονιμότητα. Οι επιδράσεις στη γονιμότητα αρρένων και θηλέων πειραματόζωων δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το voretigene neparvovoc έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν προσωρινές διαταραχές της όρασης μετά τη λήψη υποαμφιβληστροειδικής ένεσης Luxturna. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγούν ή χρησιμοποιούν βαριά μηχανήματα μέχρι να ανακάμψει επαρκώς η οπτική λειτουργία, σύμφωνα με τις οδηγίες του οφθαλμιάτρου τους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες φάσης 1 και φάσης 3, υπήρξαν τρεις μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εναποθέσεων στον αμφιβληστροειδή σε τρία από τα 41 (7%) άτομα, οι οποίες θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με το voretigene neparvovoc. Τα τρία αυτά συμβάντα αφορούσαν παροδική εμφάνιση ασυμπτωματικών υποαμφιβληστροειδικών εναποθέσεων κάτω από τη θέση της αμφιβληστροειδικής ένεσης, 1-6 ημέρες μετά την ένεση και υποχώρησαν χωρίς επακόλουθα.

Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διαδικασία της χορήγησης σε τρία άτομα. Ένα από τα 41 (2%) άτομα ανέφερε σοβαρό συμβάν αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης (λόγω της χορήγησης στεροειδούς μακράς δράσης) που σχετίστηκε με τη θεραπεία της ενδοφθαλμίτιδας σχετιζόμενης με τη διαδικασία χορήγησης και οδήγησε σε οπτική ατροφία και ένα από τα 41 (2%) άτομα ανέφερε σοβαρό συμβάν διαταραχής του αμφιβληστροειδούς (απώλεια της λειτουργίας του βοθρίου), η οποία αξιολογήθηκε ως σχετιζόμενη με τη διαδικασία της χορήγησης. Ένα από τα 41 (2%) άτομα ανέφερε σοβαρό συμβάν αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς που αξιολογήθηκε ως σχετιζόμενο με τη διαδικασία της χορήγησης.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση $\geq 5\%$) που σχετίστηκαν με τη διαδικασία χορήγησης ήταν υπεραιμία του επιπεφυκότα, καταρράκτης, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, αμφιβληστροειδής ρήξη, εντύπωμα κερατοειδούς, οπή ωχράς κηλίδας, υποαμφιβληστροειδικές εναποθέσεις, φλεγμονή του οφθαλμού, ερεθισμός του οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού και ωχροπάθεια (ρυτίδα στην επιφάνεια της ωχράς κηλίδας).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το voretigene neparvovex

Κατηγορία συστήματος οργάνων	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Αμφιβληστροειδικές εναποθέσεις
	Μη γνωστής συχνότητας	χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία*
*Περιλαμβάνει εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς, απομελάγχρωση του αμφιβληστροειδούς και ατροφία στη θέση ένεσης		

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη διαδικασία χορήγησης

Κατηγορία συστήματος οργάνων	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπεραιμία του επιπεφυκότα, καταρράκτης
	Συχνές	Ρήξη του αμφιβληστροειδούς, dellens, οπή της ωχράς κηλίδας, φλεγμονή οφθαλμού, ερεθισμός οφθαλμού, άλγος του οφθαλμού, ωχροπάθεια, χοριοειδική αιμορραγία, επιπεφυκοτική κύστη, διαταραχή του οφθαλμού, οίδημα του οφθαλμού, αίσθηση ξένου σώματος στα μάτια, εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, ενδοφθάλμιδα, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, διαταραχή του αμφιβληστροειδούς, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς
	Μη γνωστής συχνότητας	Θολερότητες του υαλοειδούς σώματος, χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Ναυτία, έμετος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, άλγος των χειλέων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα, διόγκωση προσώπου
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση
	Συχνές	Ηλεκτροκαρδιογράφημα με αναστροφή του κύματος T
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Επιπλοκή ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, διάνοιξη τραύματος
*Περιλαμβάνει εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς, απομελάγχρωση του αμφιβληστροειδούς και ατροφία στη θέση ένεσης		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία

Η χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία έχει αναφερθεί ως μία ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία και αναφέρθηκε σε ορισμένους ασθενείς ως προοδευτική. Τα συμβάντα σχετίζονται χρονικά με τη θεραπεία και συνέβησαν στην εκτιμώμενη περιοχή που υποβλήθηκε σε θεραπεία στο σημείο της φουσκάλας και εκτός της περιοχής της φουσκάλας. Η ατροφία του αμφιβληστροειδούς μπορεί να περιλαμβάνει το βοθρίο με πιθανές αρνητικές επιδράσεις της κεντρικής όρασης.

Μετά από αναφορές χοριοαμφιβληστροειδικής ατροφίας στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία, πραγματοποιήθηκε μία αναδρομική ανασκόπηση φωτογραφιών του βυθού οι οποίες ήταν διαθέσιμες σε 39 από τους 41 ασθενείς που εντάχθηκαν σε κλινικές μελέτες.

Στη μελέτη φάσης 3, η χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία της ωχράς κηλίδας στους οφθαλμούς που έλαβαν θεραπεία βρέθηκε σε 15,4% πριν τη θεραπεία, σε 42,6% στον 1 χρόνο και σε 55,6% μετά τον 1 χρόνο θεραπείας. Στη μελέτη φάση 1, η χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία της κηλίδας εμφανιζόταν σε 35% πριν τη θεραπεία, σε 66,7% στον 1 χρόνο και σε 73,9% μετά τον 1 χρόνο. Οι οφθαλμοί στην ομάδα ελέγχου που δεν είχαν λάβει θεραπεία έδειξαν τα ακόλουθα ποσοστά στη χοριοαμφιβληστροειδική ατροφία: 5,9% στην έναρξη και 11,1% στον 1 χρόνο στη μελέτη φάση 3 και στη μελέτη φάση 1, 40% στην έναρξη, 42,9% στον 1 χρόνο και 41,7% μετά τον 1 χρόνο.

Μερικές από αυτές τις ατροφίες περιλάμβαναν το βοθρίο. Στη μελέτη φάσης 3, υπήρχε συμμετοχή του βοθρίου στο 1,9% των θεραπευμένων οφθαλμών πριν τη θεραπεία, καθώς και τον 1 χρόνο, και σε 5,6% μετά τον 1 χρόνο. Στη μελέτη φάση 1, το βοθρίο συμμετείχε σε 30% των θεραπευμένων οφθαλμών πριν τη θεραπεία, σε 38,9% τον 1 χρόνο και σε 47,8% μετά τον χρόνο. Στη μελέτη φάση 3, οι ατροφίες των μην θεραπευμένων οφθαλμών ελέγχου δεν περιλάμβαναν το βοθρίο. Στη μελέτη φάση 1, 40% των ατροφιών των μη θεραπευμένων οφθαλμών ελέγχου περιλάμβανε το βοθρίο στην έναρξη, 42,9% τον 1 χρόνο και 33,3% μετά τον 1 χρόνο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί κλινική εμπειρία υπερδοσολογίας με το voretigene neparvovec. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία, εφόσον κρίνεται απαραίτητη από τον θεράποντα γιατρό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά, άλλα οφθαλμολογικά, κωδικός ATC: S01XA27

Μηχανισμός δράσης

Η ειδική πρωτεΐνη για το μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς 65 kilodalton (RPE65) βρίσκεται στα κύτταρα του μελάγχρουν επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς και μετατρέπει την all-trans-ρετινόλη σε 11-cis-ρετινόλη, η οποία στη συνέχεια σχηματίζει το χρωμοφόρο, 11-cis-αμφιβληστροειδές κατά τη διάρκεια του οπτικού (αμφιβληστροειδικού) κύκλου. Τα βήματα

αυτά είναι κρίσιμα στη βιολογική μετατροπή ενός φωτονίου φωτός σε ηλεκτρικό σήμα εντός του αμφιβληστροειδούς. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο *RPE65* οδηγούν σε μειωμένη ή απύσχα δραστηριότητα της *RPE65* all-trans-ρετινυλικής ισομεράσης, μπλοκάροντας τον οπτικό κύκλο και οδηγώντας σε απώλεια της όρασης. Με την πάροδο του χρόνου, η συσσώρευση τοξικών πρόδρομων παραγόντων οδηγεί στο θάνατο των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς και στη συνέχεια στον προοδευτικό θάνατο των κυτταρικών φωτοϋποδοχέων. Τα άτομα με σχετιζόμενη με τη διαληλθόμορφη μετάλλαξη *RPE65* αμφιβληστροειδική δυστροφία εμφανίζουν απώλεια της όρασης, συμπεριλαμβανομένων των παραμέτρων διαταραγμένης οπτικής λειτουργίας όπως είναι η οπτική οξύτητα και τα οπτικά πεδία συχνά κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας ή της εφηβείας. Αυτή η απώλεια της όρασης τελικά εξελίσσεται σε πλήρη τύφλωση.

Η ένεση του voretigene neparvovex στον υποαμφιβληστροειδή χώρο οδηγεί στη μεταγωγή των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς με cDNA που κωδικοποιεί τη φυσιολογική ανθρώπινη πρωτεΐνη *RPE65* (θεραπεία γονιδιακής επαύξησης), παρέχοντας τη δυνατότητα αποκατάστασης του οπτικού κύκλου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Luxturna αξιολογήθηκε σε μία μελέτη τιτλοποίησης της δόσης και ασφάλειας φάσης 1 (101), στην οποία 12 άτομα έλαβαν μονόπλευρες υποαμφιβληστροειδικές ενέσεις του voretigene neparvovex, σε μία μελέτη παρακολούθησης (102), στην οποία το voretigene neparvovex χορηγήθηκε στον αντίπλευρο οφθαλμό σε 11 από τα 12 άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη κλιμάκωσης δόσης, σε μία μονοετή, ανοιχτή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης 3 (301) στην οποία 31 άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε δύο κέντρα και στη συνέχιση της μελέτης φάσης 3, στην οποία 9 άτομα ελέγχου άλλαξαν σκέλος και έλαβαν θεραπεία παρέμβασης. Συνολικά 41 άτομα (πραγματοποιήθηκαν ενέσεις σε 81 οφθαλμούς [ένα άτομο στη φάση 1 δεν πληρούσε τα κριτήρια επιλεξιμότητας για τη δεύτερη ένεση]) συμμετείχαν στο κλινικό πρόγραμμα. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν κλινική διάγνωση συγγενούς αμαύρωσης Leber και ορισμένοι μπορεί να είχαν επίσης προηγούμενες ή επιπλέον κλινικές διαγνώσεις, συμπεριλαμβανομένης της μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Για όλους τους συμμετέχοντες διαπιστώθηκαν επιβεβαιωμένες διαληλθόμορφες μεταλλάξεις *RPE65* και παρουσία επαρκούς αριθμού βιώσιμων αμφιβληστροειδικών κυττάρων (περιοχή του αμφιβληστροειδούς με πάχος οπίσθιου πόλου >100 micron, όπως εκτιμήθηκε από την τομογραφία οπτικής συνοχής [OCT]).

Μελέτη φάσης 3

Η μελέτη 301 ήταν μία ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη. Ενεγράφησαν 31 άτομα, 13 άνδρες και 18 γυναίκες. Η μέση ηλικία ήταν τα 15 έτη (εύρος από 4 έως 44 έτη), συμπεριλαμβανομένου παιδιατρικού πληθυσμού σε ποσοστό 64% (n=20, ηλικία από 4 έως 17 έτη) και ενηλίκων σε ποσοστό 36% (n=11). Όλα τα άτομα είχαν διάγνωση συγγενούς αμαύρωσης Leber λόγω μεταλλάξεων *RPE65* που επιβεβαιώθηκε με γενετική ανάλυση σε πιστοποιημένο εργαστήριο.

21 άτομα τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη υποαμφιβληστροειδικής ένεσης voretigene neparvovex. Η οπτική οξύτητα (LogMAR) του πρώτου οφθαλμού αυτών των ατόμων στην αρχική εκτίμηση ήταν 1,18 (0,14), κατά μέσο όρο (SE). Ένα άτομο διέκοψε από τη μελέτη πριν τη θεραπεία. 10 άτομα τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου (χωρίς παρέμβαση). Η οπτική οξύτητα (LogMAR) του πρώτου οφθαλμού αυτών των ατόμων στην αρχική εκτίμηση ήταν 1,29 (0,21), κατά μέσο όρο (SE). Ένα άτομο στην ομάδα ελέγχου απέσυρε τη συγκατάθεση και διακόπηκε από τη μελέτη. Τα εννέα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου άλλαξαν θεραπεία ώστε να λάβουν υποαμφιβληστροειδική ένεση voretigene neparvovex μετά από ένα έτος παρατήρησης. Στον κάθε οφθαλμό χορηγήθηκε μία υποαμφιβληστροειδική ένεση $1,5 \times 10^{11}$ φορείς γονιδιώματος voretigene neparvovex σε συνολικό όγκο 300 μ L. Το μεσοδιάστημα των ενέσεων στους οφθαλμούς για το κάθε άτομο ήταν από 6 έως 18 ημέρες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης φάσης 3 μετρήσε τη μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση σε ένα έτος στη διόφθαλμη εξέταση MLMT (multi-luminance mobility testing) ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου. Η εξέταση MLMT σχεδιάστηκε ώστε να μετρηθούν οι αλλαγές στη λειτουργική όραση, συγκεκριμένα στην ικανότητα του ατόμου να προσανατολίζεται

στο χώρο με ακρίβεια και με εύλογο ρυθμό σε διαφορετικά επίπεδα φωτισμού περιβάλλοντος. Η ικανότητα αυτή εξαρτάται από την οπτική οξύτητα του ατόμου, το οπτικό πεδίο και την έκταση της νυκταλωπίας (μειωμένη ικανότητα αντίληψης ή/και όρασης σε χαμηλό φωτισμό), κάθε ένα από τα οποία αποτελεί λειτουργία που επηρεάζεται ειδικά από τη σχετιζόμενη με τις μεταλλάξεις *RPE65* αμφιβληστροειδική νόσο. Στη μελέτη φάσης 3, η MLMT χρησιμοποίησε επτά επίπεδα φωτισμού που κυμαίνονται από 400 lux σε 1 lux (τα οποία αντιστοιχούν, για παράδειγμα, από άπλετο φωτισμό γραφείου έως φωτισμό καλοκαιρινής νύχτας χωρίς φεγγάρι). Η εξέταση του κάθε ατόμου βιντεοσκοπήθηκε και αξιολογήθηκε από ανεξάρτητους βαθμολογητές. Η θετική βαθμολογία αλλαγής αποτυπώνει την ολοκλήρωση της εξέτασης MLMT σε χαμηλότερο επίπεδο φωτισμού και η βαθμολογία φωτισμού 6 αποτυπώνει τη μέγιστη πιθανή βελτίωση της MLMT. Εξετάστηκαν επίσης τρία δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: όριο ευαισθησίας στο φως πλήρους πεδίου (full-field light sensitivity threshold-FST) χρησιμοποιώντας λευκό φως, αλλαγή στη βαθμολογία MLMT στον πρώτο θεραπευόμενο οφθαλμό και εξέταση οπτικής οξύτητας (visual acuity-VA).

Κατά την αρχική εκτίμηση, τα άτομα πέτυχαν βαθμούς ολοκλήρωσης στο τεστ κινητικότητας σε φωτισμό περιβάλλοντος μεταξύ 4 και 400 μονάδων ατμοσφαιρικού φωτισμού.

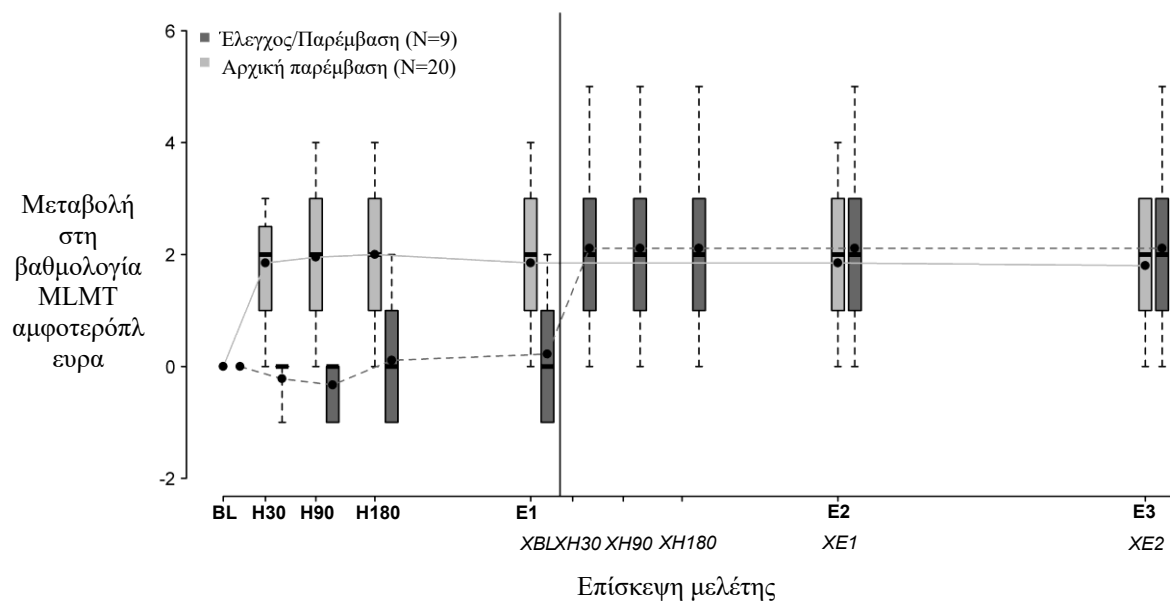
Πίνακας 4 Μεταβολές στη βαθμολογία MLMT: έτος 1, συγκριτικά με την αρχική εκτίμηση (πληθυσμός ITT: n=21 παρέμβαση, n=10 έλεγχος)

Μεταβολή στη βαθμολογία MLMT	Διαφορά (95% ΔΕ) Παρέμβαση-Έλεγχος	p-τιμή
χρησιμοποιώντας διόφθαλμη όραση	1,6 (0,72, 2,41)	0,001
χρησιμοποιώντας μόνο τον πρώτο θεραπευόμενο οφθαλμό	1,7 (0,89, 2,52)	0,001
χρησιμοποιώντας μόνο τον δεύτερο θεραπευόμενο οφθαλμό	2,0 (1,14, 2,85)	<0,001

Η μεταβολή στη βαθμολογία της μονόφθαλμης MLMT βελτιώθηκε σημαντικά στην ομάδα θεραπείας και ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα της διόφθαλμης MLMT (βλ. Πίνακα 4).

Η εικόνα 2 δείχνει την επίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια τριετούς διαστήματος στην ομάδα θεραπείας του voretigene neparvonec, καθώς και την επίδραση στην ομάδα ελέγχου μετά από την αλλαγή της θεραπείας στη λήψη υποαμφιβληστροειδικής ένεσης voretigene neparvonec. Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην απόδοση της διόφθαλμης εξέτασης MLMT για την ομάδα θεραπείας του voretigene neparvonec στην ημέρα 30 και διατηρήθηκαν στις υπόλοιπες επισκέψεις παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της τριετούς περιόδου, συγκριτικά με τη μη μεταβολή στην ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, μετά από την αλλαγή της θεραπείας στη λήψη υποαμφιβληστροειδικής ένεσης voretigene neparvonec, τα άτομα στην ομάδα ελέγχου εμφάνισαν παρόμοια ανταπόκριση στο voretigene neparvonec συγκριτικά με τα άτομα στην ομάδα θεραπείας του voretigene neparvonec.

Εικόνα 2 Μεταβολή στη βαθμολογία MLMT χρησιμοποιώντας διόφθαλμη όραση έναντι του χρόνου πριν / μετά από έκθεση σε voretigene neparvonoc



Κάθε πλαίσιο αποτυπώνει τη μεσαία 50% κατανομή της μεταβολής στη βαθμολογία MLMT. Οι κάθετες διακεκομμένες γραμμές αποτυπώνουν επιπλέον 25% πάνω και κάτω από το πλαίσιο. Η οριζόντια μπάρα σε κάθε πλαίσιο αποτυπώνει τη διάμεση τιμή. Η κουκκίδα σε κάθε πλαίσιο αποτυπώνει το μέσο όρο. Η συμπαγής γραμμή συνδέει τις μέσες μεταβολές στη βαθμολογία MLMT σε σχέση με τις επισκέψεις για την ομάδα θεραπείας. Η διακεκομμένη γραμμή συνδέει τη μέση βαθμολογία MLMT σε σχέση με τις επισκέψεις για την ομάδα ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων των πέντε επισκέψεων κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους χωρίς τη λήψη voretigene neparvonoc. Στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε voretigene neparvonoc μετά από 1 έτος παρατήρησης.

BL (Baseline): αρχική εκτίμηση,

H30, H90, H180: 30, 90 και 180 ημέρες μετά από την έναρξη της μελέτης,

E1, E2, E3: ένα, δύο και τρία έτη μετά από την έναρξη της μελέτης,

XBL, XH30, XH90, XH180: αρχική εκτίμηση, 30, 90 και 180 ημέρες μετά από την έναρξη της μελέτης, για την ομάδα αλλαγής θεραπείας ελέγχου,

XE1, XE2: ένα και δύο χρόνια μετά από την έναρξη της μελέτης για την ομάδα αλλαγής θεραπείας ελέγχου.

Αποτελέσματα της εξέτασης ευαισθησίας πλήρους φωτισμού στο πρώτο έτος της μελέτης: το λευκό φως [$\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] εμφανίζεται στον Πίνακα 5 που ακολουθεί.

Πίνακας 5 Εξέταση ευαισθησίας πλήρους φωτισμού

Εξέταση ευαισθησίας πλήρους φωτισμού – Πρώτος θεραπευόμενος οφθαλμός (ITT)			
	Παρέμβαση, N=21		
	Αρχική εκτίμηση	Έτος 1	Μεταβολή
N	20	20	19
Μέσος όρος (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Έλεγχος, N=10		
N	9	9	9
Μέσος όρος (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Διαφορά (95% ΔΕ) (Παρέμβαση-Έλεγχος) -2,33 (-3,44, -1,22), p<0,001		
Εξέταση ευαισθησίας πλήρους φωτισμού – Δεύτερος θεραπευόμενος οφθαλμός (ITT)			
	Παρέμβαση, N=21		
	Αρχική εκτίμηση	Έτος 1	Μεταβολή
N	20	20	19
Μέσος όρος (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Έλεγχος, N=10		
N	9	9	9
Μέσος όρος (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Διαφορά (95% ΔΕ) (Παρέμβαση-Έλεγχος) -1,89 (-3,03, -0,75), p=0,002		
Εξέταση ευαισθησίας πλήρους φωτισμού – Μέσος όρος στους δύο οφθαλμούς (ITT)			
Διαφορά (95% ΔΕ) (Παρέμβαση-Έλεγχος): -2,11 (-3,19, -1,04), p<0,001			

Η βελτίωση στην ευαισθησία πλήρους φωτός διατηρήθηκε για έως και 3 χρόνια μετά από την έκθεση στο voretigene neparvovect.

Στο ένα έτος μετά από την έκθεση στο voretigene neparvovect, σημειώθηκε βελτίωση στην οπτική οξύτητα τουλάχιστον 0,3 LogMAR σε 11/20 (55%) στους πρωτο-θεραπευόμενους οφθαλμούς και 4/20 (20%) δευτερο-θεραπευόμενους οφθαλμούς στην ομάδα παρέμβασης. Κανένας στην ομάδα ελέγχου δεν εμφάνισε βελτίωση στην οπτική οξύτητα είτε στον πρώτο-θεραπευόμενο είτε στο δευτερο-θεραπευόμενο οφθαλμό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το voretigene neparvovect αναμένεται να προσληφθεί από τα κύτταρα μέσω θειικών πρωτεογλυκανικών υποδοχέων ηπαρίνης και μπορεί να αποδομηθεί από ενδογενείς πρωτεΐνες και καταβολικές οδούς DNA.

Μη κλινική βιοκατανομή

Η βιοκατανομή του voretigene neparvovect αξιολογήθηκε στους τρεις μήνες μετά από την υποαμφιβληστροειδική χορήγηση σε πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου. Τα μέγιστα επίπεδα ακολουθιών φορέα DNA εντοπίστηκαν στα ενδοφθάλμια υγρά (υγρό πρόσθιου θαλάμου και υαλώδες υγρό) των ενιόμενων με φορέα οφθαλμών. Χαμηλά επίπεδα ακολουθιών φορέα DNA εντοπίζονται στο οπτικό νεύρο του ενιόμενου με φορέα οφθαλμού, στο οπτικό χίασμα, στον σπλήνα και το ήπαρ και σποραδικά στο στομάχι και τους λεμφαδένες. Σε ένα ζώο, στο οποίο χορηγήθηκε voretigene neparvovect στα $7,5 \times 10^{11}$ φορείς γονιδιώματος (5 φορές τη συνιστώμενη δόση ανά οφθαλμό),

ακολουθίες φορέα DNA εντοπίστηκαν στο κόλον, το δωδεκαδάκτυλο και την τραχεία. Ακολουθίες φορέα DNA δεν εντοπίστηκαν στις γονάδες.

Κλινικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες και διασπορά

Η διασπορά και η βιοκατανομή του φορέα αξιολογήθηκαν σε δάκρυα από αμφοτέρους τους οφθαλμούς, στον ορό και στο ολικό αίμα των ατόμων στην κλινική μελέτη φάσης 3. Σε 13/29 (45%) άτομα που έλαβαν αμφοτερόπλευρες χορηγήσεις, ακολουθίες φορέα DNA του voretigene neparvovoc εντοπίστηκαν σε δείγματα δακρύων. Τα περισσότερα από αυτά τα άτομα ήταν αρνητικά μετά από την επίσκεψη της ημέρας 1 μετά από την ένεση. Ωστόσο, τέσσερα από αυτά τα άτομα είχαν θετικά δείγματα δακρύων μετά την πρώτη ημέρα, ένα άτομο έως την ημέρα 14 μετά την ένεση στο δεύτερο οφθαλμό. Εντοπίστηκαν ακολουθίες φορέα DNA στον ορό σε 3/29 (10%) άτομα, συμπεριλαμβανομένων δύο με θετικά δείγματα δακρύων και μόνο έως την ημέρα 3 μετά την κάθε ένεση. Συνολικά, παροδικά και χαμηλά επίπεδα φορέα DNA εντοπίστηκαν σε δείγματα δακρύων και σε περιστασιακά δείγματα ορού από 14/29 (48%) άτομα στη μελέτη φάσης 3.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με το voretigene neparvovoc σε ειδικούς πληθυσμούς.

Ηπατική και νεφρική βλάβη

Το Luxturna ενίεται απευθείας στον οφθαλμό. Η ηπατική και νεφρική λειτουργία, οι πολυμορφισμοί του κυτοχρώματος P450 και η γήρανση δεν αναμένεται να επηρεάσουν την κλινική αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του προϊόντος. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η οφθαλμική ιστοπαθολογία των οφθαλμών κυνών και πρωτεύοντων πλιν του ανθρώπου που έχουν εκτεθεί στο voretigene neparvovoc έδειξε μόνο ήπιες μεταβολές, οι οποίες σχετίζονταν κυρίως με την επούλωση από τον χειρουργικό τραυματισμό. Σε μία πρωιμότερη τοξικολογική μελέτη, παρόμοιος φορέας AAV2 που χορηγήθηκε υποαμφιβληστροειδικά σε κύνες σε δόση 10 φορές τη συνιστώμενη δόση οδήγησε σε εστιακή αμφιβληστροειδική τοξικότητα και διηθήσεις φλεγμονωδών κυττάρων ιστολογικά σε περιοχές έκθεσης στο φορέα. Άλλα ευρήματα από τις μη κλινικές μελέτες του voretigene neparvovoc περιλάμβαναν την περιστασιακή και μεμονωμένη εμφάνιση φλεγμονωδών κυττάρων στον αμφιβληστροειδή, χωρίς εμφανή εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς. Μετά την εφάπαξ χορήγηση φορέα, οι κύνες ανέπτυξαν αντισώματα στο καψίδιο του φορέα AAV2, τα οποία απουσίαζαν από τα πρωτοθεραπευόμενα πρωτεύοντα εκτός του ανθρώπου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυκνό σκεύασμα

Χλωριούχο νάτριο

Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο (για ρύθμιση του pH)

Διένυδρο όξινο φωσφορικό δινάτριο (για ρύθμιση του pH)

Πολοξαμερές 188

Υδωρ για ενέσιμα

Διαλύτης

Χλωριούχο νάτριο

Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο (για ρύθμιση του pH)

Διένυδρο όξινο φωσφορικό δινάτριο (για ρύθμιση του pH)

Πολοξαμερές 188

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστά κατεψυγμένα φιαλίδια

3 χρόνια

Μετά την απόψυξη

Μετά την απόψυξη, το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να επανακαταψύχεται και θα πρέπει να παραμένει σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 25 °C).

Μετά την αραίωση

Μετά την αραίωση σε άσηπτες συνθήκες, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 25 °C) δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 4 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το πυκνό σκεύασμα και ο διαλύτης πρέπει να φυλάσσονται και να μεταφέρονται κατεψυγμένα στους ≤ -65 °C.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την απόψυξη και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πυκνό σκεύασμα

0,5 mL εξαγώγιμου όγκου πυκνού σκευάσματος σε φιαλίδιο πολυμερούς κυκλικής ολεφίνης 2 mL με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου, το οποίο σφραγίζεται με αποσπώμενη (flip-off) σφράγιση αλουμινίου.

Διαλύτης

1,7 mL εξαγώγιμου όγκου διαλύτη σε φιαλίδιο πολυμερούς κυκλικής ολεφίνης 2 mL με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου, το οποίο σφραγίζεται με αποσπώμενη (flip-off) σφράγιση αλουμινίου.

Κάθε θύλακας αλουμινίου περιλαμβάνει ένα κουτί που περιέχει 1 φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος των 0,5 mL και 2 φιαλίδια διαλύτη (καθένα περιέχει 1,7 mL).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται ατομικός προστατευτικός εξοπλισμός (περιλαμβάνει ρόμπα εργαστηρίου, γυαλιά ασφαλείας και γάντια) κατά το χειρισμό ή τη χορήγηση του voretigene neparvonec.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος και 2 φιαλίδια διαλύτη μόνο για μία χρήση.

Το Luxturna θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν τη χορήγηση. Εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια, θολρότητα ή αποχρωματισμός, το φιαλίδιο μίας δόσης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Η προετοιμασία του Luxturna πρέπει να πραγματοποιείται εντός 4 ωρών από την έναρξη της διαδικασίας χορήγησης, σύμφωνα με τις ακόλουθες συνιστώμενες διαδικασίες που πραγματοποιούνται υπό άσηπτες συνθήκες.

Αποψύξτε μία εφάπαξ δόση φιαλιδίου πυκνού σκευάσματος και δύο φιαλίδια διαλύτη σε θερμοκρασία δωματίου. Μόλις όλα τα 3 φιαλίδια (1 φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος και 2 φιαλίδια διαλύτη) αποψυχθούν, η αραιώση πρέπει να ξεκινήσει αμέσως. Αναστρέψτε με απαλές κινήσεις τα φιαλίδια πέντε φορές ώστε να αναμιχθεί το περιεχόμενο.

Επιθεωρήστε για τυχόν ορατά σωματίδια ή άλλες ανωμαλίες. Τυχόν ανωμαλίες ή εμφάνιση ορατών σωματιδίων θα πρέπει να αναφέρονται στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας και το προϊόν δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Μεταφέρετε 2,7 mL διαλύτη που λαμβάνεται από τα δύο αποψυγμένα φιαλίδια και διανείμετε σε αποστειρωμένο άδειο γυάλινο φιαλίδιο 10 mL χρησιμοποιώντας σύριγγα 3 mL.

Για την αραιώση, αντλείστε 0,3 mL αποψυγμένου πυκνού σκευάσματος σε μία σύριγγα 1 mL και προσθέστε τα στο αποστειρωμένο φιαλίδιο των 10 mL που περιέχει τον διαλύτη. Αναστρέψτε με απαλές κινήσεις το φιαλίδιο τουλάχιστον πέντε φορές για σωστή ανάμειξη. Επιθεωρήστε για τυχόν ορατά σωματίδια. Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον. Επισημάνετε το γυάλινο φιαλίδιο των 10 mL που περιέχει το αραιωμένο πυκνό σκεύασμα ως: «Αραιωμένο Luxturna».

Μην προετοιμάζετε τις σύριγγες εάν το φιαλίδιο έχει ίχνη φθοράς ή εάν παρατηρείτε ορατά σωματίδια. Προετοιμάστε τις σύριγγες για ένεση αποσύροντας 0,8 mL αραιωμένου διαλύματος σε αποστειρωμένη σύριγγα 1 mL. Επαναλάβετε την ίδια διαδικασία για την προετοιμασία της εφεδρικής σύριγγας. Οι γεμάτες με προϊόν σύριγγες θα πρέπει να μεταφερθούν στη συνέχεια σε προκαθορισμένο περιέκτη μεταφοράς στην χειρουργική αίθουσα.

Λήψη μέτρων σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Η τυχαία έκθεση πρέπει να αποφεύγεται. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι κατά τόπους οδηγίες βιοασφάλειας για την προετοιμασία, τη χορήγηση και τον χειρισμό του voretigene neparvonec.

- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται ατομικός προστατευτικός εξοπλισμός (περιλαμβάνει ρόμπα εργαστηρίου, γυαλιά ασφαλείας και γάντια) κατά τη διάρκεια του χειρισμού ή της χορήγησης του voretigene neparvonec.
- Η τυχαία έκθεση στο voretigene neparvonec, συμπεριλαμβανομένης της επαφής με το δέρμα, τους οφθαλμούς και τον βλεννογόνο υμένα, πρέπει να αποφεύγεται. Τυχόν εκτεθειμένες πληγές θα πρέπει να καλύπτονται πριν από τον χειρισμό.
- Όλες οι διαρροές voretigene neparvonec πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιοκτόνο παράγοντα όπως είναι το 1% υποχλωριώδες νάτριο και blot που χρησιμοποιεί απορροφητικά υλικά.

- Όλα τα υλικά που μπορεί να έχουν έρθει σε επαφή με το voretigene neparvovex (π.χ. φιαλίδιο, σύριγγα, βελόνα, βαμβακερή γάζα, γάντια, μάσκες ή επιθέματα) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους οδηγίες βιοασφάλειας.

Τυχαία έκθεση

- Σε περίπτωση τυχαίας επαγγελματικής έκθεσης (π.χ. μέσω πιτσιλίσματος στους οφθαλμούς ή τους βλεννογόνους υμένες), εκπλύνετε με καθαρό νερό για τουλάχιστον 5 λεπτά.
- Σε περίπτωση έκθεσης σε διαρρηγμένο δέρμα ή τραυματισμού από τρύπημα βελόνας, καθαρίστε σχολαστικά την προσβεβλημένη περιοχή με σαπούνι και νερό ή/και απολυμαντικό.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για φαρμακευτικά απορρίματα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1331/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Ιουλίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικής δραστικής ουσίας

Spark Therapeutics Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia
PA19104
Ηνωμένο Βασίλειο

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Luxturna σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού

προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιονδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Αρμόδια Εθνική Αρχή.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος (ΚΜ) που κυκλοφορεί το Luxturna, το προϊόν διανέμεται μέσω θεραπευτικών κέντρων όπου το εξειδικευμένο προσωπικό (δηλαδή χειρουργοί υαλοειδοαμφιβληστροειδούς και φαρμακοποιοί) έχει συμμετάσχει στο υποχρεωτικό εκπαιδευτικό πρόγραμμα σχετικά με τη χρήση του προϊόντος και στην φαρμακευτική εκπαίδευση, προκειμένου να διασφαλιστεί η σωστή χρήση του Luxturna ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι που συνδέονται με τη διαχείρισή του ή/και τη διαδικασία χορήγησης (αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, αμφιβληστροειδής ρήξη, διαταραχές της ωχράς κηλίδας, καταρράκτης, ενδοφθάλμια φλεγμονή ή/και μόλυνση που σχετίζεται με τη διαδικασία και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, μετάδοση σε τρίτους).

Τα κριτήρια επιλογής των Κέντρων μελέτης/θεραπείας πρέπει να περιλαμβάνουν:

1. Παρουσία ειδικού οφθαλμιάτρου με εμπειρία στο χειρισμό και στη θεραπεία ασθενών με κληρονομική δυστροφία του αμφιβληστροειδούς (IRD).
2. Παρουσία ή συνεργασία με έναν χειρουργό αμφιβληστροειδούς που έχει εμπειρία στη χειρουργική υποαμφιβληστροειδούς και είναι σε θέση να χορηγήσει Luxturna.
3. Παρουσία κλινικού φαρμακείου, ικανό να χειρίζεται και να παρασκευάζει προϊόντα γονιδιακής θεραπείας με φορέα AAV.

Θα πρέπει επίσης να παρέχονται εκπαίδευση και οδηγίες για ασφαλή χειρισμό και απόρριψη των χρησιμοποιηθέντων υλικών για 14 ημέρες μετά τη χορήγηση του προϊόντος, μαζί με πληροφορίες σχετικά με την απαγόρευση δωρεάς αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων για μεταμόσχευση μετά τη χορήγηση Luxturna.

Θα πρέπει να παρέχεται εκπαιδευτικό υλικό στο εξειδικευμένο προσωπικό (δηλαδή στους χειρουργούς υαλοειδοαμφιβληστροειδούς και στους φαρμακοποιούς) στα κέντρα θεραπείας, που συμπεριλαμβάνει:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (Π.Χ.Π.).
- Χειρουργική εκπαίδευση για τη χορήγηση του Luxturna, περιλαμβανομένης της περιγραφής των υλικών και των διαδικασιών που απαιτούνται για την εκτέλεση της υποαμφιβληστροειδικής ένεσης Luxturna.

ή

- Εγχειρίδιο εκπαίδευσης φαρμακείου, όπου συμπεριλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με την προετοιμασία και την αποθήκευση του Luxturna.

Θα πρέπει να παρέχεται ενημερωτικό υλικό ασθενούς στους ασθενείς και στους φροντιστές τους, που περιλαμβάνει:

- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (Φ.Ο.Χ.), διαθέσιμο επίσης σε εναλλακτικές μορφές (όπου συμπεριλαμβάνεται εκτύπωση μεγάλου μεγέθους και αρχείο ήχου).
- Κάρτα ασθενούς
 - Υπογραμμίζει τη σημασία των επισκέψεων παρακολούθησης και της αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών στον γιατρό του ασθενούς.
 - Ενημερώνει τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας ότι ο ασθενής έχει λάβει γονιδιακή θεραπεία και ότι είναι σημαντική η αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.
 - Στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών
 - Η κάρτα ασθενούς θα είναι διαθέσιμη σε εναλλακτικές μορφές, συμπεριλαμβανομένης της μεγάλης εκτύπωσης και ως αρχείου ήχου. Πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο λήψης των εναλλακτικών μορφών θα παρέχονται στην κάρτα ασθενούς

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
CLTW888A12401: Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Προκειμένου να προσδιοριστεί περαιτέρω η ασφάλεια, συμπεριλαμβανομένης της μακροπρόθεσμης ασφάλειας του Luxturna, ο αιτών θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλει μελέτη βασισμένη σε δεδομένα από μητρώο ασθενών στη νόσο, με απώλεια όρασης λόγω κληρονομικής δυστροφίας του αμφιβληστροειδούς που προκαλείται από επιβεβαιωμένες διαλληλόμορφες μεταλλάξεις RPE65.	30 Ιουνίου 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Luxturna σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με απώλεια όρασης λόγω κληρονομικής δυστροφίας του αμφιβληστροειδούς που προκαλείται από επιβεβαιωμένες διαλληλόμορφες μεταλλάξεις RPE65, ο αιτών πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των συμμετεχόντων στη μελέτη που έλαβαν Luxturna στα πλαίσια του κλινικού προγράμματος (παρακολούθηση 15 χρόνια).	31 Δεκεμβρίου 2031

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΘΥΛΑΚΑΣ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Luxturna 5×10^{12} φορείς γονιδιώματος/mL πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος
voretigene neparvovec

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL πυκνού σκευάσματος περιέχει 5×10^{12} φορείς γονιδιώματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, διένυδρο όξινο φωσφορικό δινάτριο, πολοξαμερές 188, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος

1 φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος
2 φιαλίδια διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για εφάπαξ χορήγηση με υποαμφιβληστροειδική ένεση στον ένα (1) οφθαλμό.
Αραιώστε πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποαμφιβληστροειδική χρήση μετά από αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη σε θερμοκρασία $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.
Απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για φαρμακευτικά απορρίμματα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1331/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Luxturna 5×10^{12} φορείς γονιδιώματος/mL πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος
voretigene neparvovec

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL πυκνού σκευάσματος περιέχει 5×10^{12} φορείς γονιδιώματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, διένυδρο όξινο φωσφορικό δινάτριο, πολοξαμερές 188, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος

1 φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος
2 φιαλίδια διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για εφάπαξ χορήγηση με υποαμφιβληστροειδική ένεση στον ένα (1) οφθαλμό.
Αραιώστε πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποαμφιβληστροειδική χρήση μετά από αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη σε θερμοκρασία $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.
Απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για φαρμακευτικά απορρίμματα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1331/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Luxturna 5 x 10¹² φορείς γονιδιώματος/mL πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος
voretigene neparvovet
Υποαμφιβληστροειδική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Φιαλίδιο εφάπαξ δόσης, 0,5 mL εξαγωγίμος όγκος

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Αραιώστε πριν από τη χρήση.
Απορρίψτε το αχρησιμοποίητο προϊόν.
Φυλάσσετε στους ≤-65 °C.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (ΔΙΑΛΥΤΗΣ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Luxturna

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1,7 mL εξαγωγίμος όγκος

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε στους $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Luxturna 5×10^{12} φορείς γονιδιώματος/mL πυκνό σκεύασμα και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος
voretigene neparvovect

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Luxturna και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Luxturna
3. Πώς χορηγείται το Luxturna σε εσάς
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Luxturna
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Luxturna και ποια είναι η χρήση του

Το Luxturna είναι ένα προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει τη δραστική ουσία voretigene neparvovect.

Το Luxturna χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών με απώλεια της όρασης λόγω κληρονομικής αμφιβληστροειδικής δυστροφίας που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *RPE65*. Οι μεταλλάξεις αυτές εμποδίζουν την παραγωγή μιας πρωτεΐνης στο σώμα, η οποία είναι απαραίτητη για την όραση και έτσι οδηγούν σε απώλεια της όρασης και τελικά σε τύφλωση.

Η δραστική ουσία στο Luxturna, το voretigene neparvovect, είναι ένας τροποποιημένος ιός που περιέχει ένα ενεργό αντίγραφο του γονιδίου *RPE65*. Μετά την ένεση, ενθέτει αυτό το γονίδιο στα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, στη στιβάδα που ανιχνεύει το φως στο πίσω μέρος του οφθαλμού. Αυτό επιτρέπει στον αμφιβληστροειδή να παράξει τις πρωτεΐνες που είναι απαραίτητες για την όραση. Ο ιός που χρησιμοποιείται για την ένθεση του γονιδίου δεν προκαλεί νόσο στους ανθρώπους.

Το Luxturna θα σας χορηγηθεί μόνο εάν ο γενετικός έλεγχος δείξει ότι η απώλεια της όρασής σας οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *RPE65*.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Luxturna

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Luxturna

- σε περίπτωση αλλεργίας στο voretigene neparvovect ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε οφθαλμική λοίμωξη
- εάν έχετε οφθαλμική φλεγμονή

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας, ή εάν δεν είστε βέβαιος για κάποιο από τα παραπάνω, παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Luxturna.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν σας χορηγηθεί θεραπεία με Luxturna:

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα οφθαλμικής λοίμωξης ή οφθαλμικής φλεγμονής, για παράδειγμα εάν έχετε οφθαλμική ερυθρότητα, ευαισθησία στο φως, οφθαλμικό οίδημα ή πόνο στον οφθαλμό.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ενεργό λοίμωξη οποιασδήποτε μορφής. Ο γιατρός σας μπορεί να καθυστερήσει τη θεραπεία σας μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξή σας, επειδή αυτό το φάρμακο μπορεί να δυσκολέψει την ικανότητά σας να καταπολεμήσετε μία λοίμωξη. Βλέπε επίσης παράγραφο 3.

Μετά τη λήψη του Luxturna:

- Λάβετε άμεση φροντίδα από τον γιατρό σας εάν ο οφθαλμός ή οι οφθαλμοί σας γίνουν κόκκινοι, πονούν, είναι ευαίσθητοι στο φως, βλέπετε λάμψεις ή μυγάνια ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε επιδείνωση ή θαμπή όραση.
- Θα πρέπει να αποφεύγετε τα αεροπορικά ταξίδια ή άλλα ταξίδια σε μεγάλα υψόμετρα μέχρι να σας επιτρέψει ο γιατρός σας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, ο γιατρός εισάγει μία φυσαλίδα αέρα στον οφθαλμό, η οποία απορροφάται αργά από το σώμα σας. Μέχρι να απορροφηθεί πλήρως η φυσαλίδα, τα αεροπορικά ταξίδια ή τα λοιπά ταξίδια σε μεγάλα υψόμετρα μπορεί να προκαλέσουν την διαστολή της φυσαλίδας και μπορεί να οδηγήσει σε οφθαλμική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας της όρασης. Παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν ταξιδέψετε.
- Θα πρέπει να αποφεύγετε την κλύμψη εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου λοίμωξης στον οφθαλμό. Παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν κολυμπήσετε μετά τη λήψη θεραπείας με Luxturna.
- Θα πρέπει να αποφεύγετε την έντονη σωματική δραστηριότητα εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου τραυματισμού στον οφθαλμό. Παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να ασχολείστε με έντονη σωματική δραστηριότητα μετά τη λήψη του Luxturna.
- Μπορεί να εμφανίσετε προσωρινές διαταραχές της όρασης, όπως είναι η ευαισθησία στο φως και η θαμπή όραση. Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με διαταραχές της όρασης που τυχόν εμφανίσατε. Ο γιατρός σας μπορεί να είναι σε θέση να βοηθήσει στη μείωση τυχόν δυσφορίας που οφείλεται σε αυτές τις προσωρινές διαταραχές.
- Η δραστική ουσία του Luxturna μπορεί προσωρινά να αποβάλλεται μέσω των δακρύων σας. Εσείς και ο φροντιστής σας θα πρέπει να τοποθετείτε τυχόν χρησιμοποιημένα επιθέματα και απορρίμματα με δάκρυα και ρινικές εκκρίσεις σε σφραγισμένες σακούλες πριν τα απορρίψετε. Θα πρέπει να ακολουθήσετε αυτές τις προφυλάξεις για 14 ημέρες.
- Ενδέχεται να μην μπορείτε να δωρίσετε αίμα, όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση μετά τη θεραπεία με Luxturna.

Παιδιά και έφηβοι

Το Luxturna δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών. Τα δεδομένα είναι περιορισμένα.

Άλλα φάρμακα και Luxturna

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν σας χορηγηθεί η θεραπεία με το Luxturna.

Οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου στην κύηση και το αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Ως προφύλαξη, δε θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Luxturna ενώ είστε έγκυος.

Το Luxturna δεν έχει μελετηθεί σε θηλάζουσες γυναίκες. Δεν είναι γνωστό αν περνά στο μητρικό γάλα. Μιλήστε με το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Ο γιατρός σας θα μπορεί

τότε να αποφασίσει εάν θα σταματήσει το θηλασμό ή να μην πάρει το Luxturna, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το μωρό και το όφελος του Luxturna για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να εμφανίσετε προσωρινές διαταραχές της όρασης μετά τη λήψη του Luxturna. Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε βαριά μηχανήματα μέχρι να αποκατασταθεί η όρασή σας. Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν συνεχίσετε αυτές τις δραστηριότητες.

Το Luxturna περιέχει νάτριο

Το Luxturna περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς χορηγείται το Luxturna σε εσάς

Το Luxturna θα σας χορηγηθεί σε αίθουσα χειρουργείου από χειρουργούς με εμπειρία στην πραγματοποίηση οφθαλμικής χειρουργικής επέμβασης.

Το Luxturna χορηγείται υπό αναισθησία. Ο γιατρός σας θα σας μιλήσει σχετικά με την αναισθησία και πώς θα σας χορηγηθεί.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει την οφθαλμική χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης της διαυγούς γέλης που βρίσκεται στο εσωτερικό του οφθαλμού σας και μετά θα ενέσει το Luxturna απευθείας κάτω από τον αμφιβληστροειδή σας, τη λεπτή φωτοευαίσθητη μεμβράνη στο πίσω μέρος του ματιού σας. Αυτό θα επαναληφθεί στο άλλο σας μάτι το λιγότερο 6 ημέρες μετά. Θα πρέπει να παραμείνετε για μετεγχειρητική παρακολούθηση για μερικές ώρες μετά από κάθε επέμβαση προκειμένου να ελέγχεται η ανάρρωσή σας και να παρακολουθηθείτε για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χειρουργική επέμβαση ή την αναισθησία.

Πριν ξεκινήσει η θεραπεία με το Luxturna, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να πάρετε ένα φάρμακο που θα καταστείλει το ανοσοποιητικό σύστημα (η φυσική άμυνα του οργανισμού) ώστε αυτό να μην καταπολεμήσει το Luxturna όταν σας χορηγηθεί. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες που σας έχουν δοθεί. Μην σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο χωρίς να έχετε μιλήσει πρώτα στον γιατρό σας.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Luxturna από την κανονική

Δεδομένου ότι αυτό το φάρμακο σας χορηγείται από γιατρό, είναι απίθανο να σας δοθεί υπερβολική δόση. Εάν συμβεί αυτό, ο γιατρός σας θα αντιμετωπίσει τα συμπτώματα κατάλληλα. Ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε προβλήματα όρασης.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με το Luxturna:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Εναποθέσεις κάτω από τον αμφιβληστροειδή

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Ατροφία του (χοριο)αμφιβληστροειδούς

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με τη διαδικασία της ένεσης:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Ερυθρότητα στον οφθαλμό
- Καταρράκτης (θολερότητα του φακού)
- Αυξημένη πίεση στον οφθαλμό

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Ρήξη στον αμφιβληστροειδή
- Πόνος του οφθαλμού
- Οίδημα του οφθαλμού
- Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς
- Αιμορραγία στο πίσω μέρος του οφθαλμού
- Πόνος ή αυξημένη δυσφορία στον οφθαλμό
- Θαμπή κεντρική όραση λόγω τρύπας στο κέντρο του αμφιβληστροειδούς
- Λέπτυνση στην επιφάνεια του οφθαλμού (dellen)
- Ερεθισμός του οφθαλμού
- Φλεγμονή του οφθαλμού
- Αίσθηση ξένου σώματος στον οφθαλμό
- Δυσφορία του οφθαλμού
- Ανωμαλίες στο πίσω μέρος του οφθαλμού
- Ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), έμετος, πόνος κοιλιακής χώρας, πόνος των χειλέων
- Μεταβολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς
- Κεφαλαλγία, ζάλη
- Εξάνθημα, διόγκωση προσώπου
- Άγχος
- Προβλήματα που σχετίζονται με την τοποθέτηση αναπνευστικού σωλήνα στην τραχεία
- Διάνοιξη του χειρουργικού τραύματος

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Θολερότητα στη γέλη-σαν ουσία στο εσωτερικό του οφθαλμού (θολερότητα του υαλοειδούς σώματος)
- Ατροφία του (χοριο)αμφιβληστροειδούς

Η βλάβη των ιστών του οφθαλμού μπορεί να συνοδεύεται από αιμορραγία και οίδημα και αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Υπάρχει μειωμένη όραση κατά τις ημέρες που έπονται της χειρουργικής επέμβασης, η οποία συνήθως βελτιώνεται. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν η όρασή σας δεν επανέλθει.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Luxturna

Το Luxturna θα φυλάσσεται από επαγγελματίες της υγείας στους χώρους της υγειονομικής σας περίθαλψης.

Το πυκνό σκεύασμα και ο διαλύτης πρέπει να φυλάσσονται και να μεταφέρονται κατεψυγμένα στους $\leq -65^{\circ}\text{C}$. Μετά την απόψυξη, το φάρμακο δεν θα πρέπει να επανακαταψύχεται και θα πρέπει να παραμένει σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από τους 25°C).

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά το EXP.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Luxturna

- Η δραστική ουσία είναι το voretigene neparvovect. Κάθε mL πυκνού σκευάσματος περιέχει 5×10^{12} φορείς γονιδιώματος (vg). Το πυκνό σκεύασμα (0,5 mL εξαγωγίμος όγκος σε φιαλίδιο 2 mL μίας δόσης) απαιτεί αραίωση 1:10 πριν τη χορήγηση.
- Κάθε δόση αραιωμένου διαλύματος περιέχει $1,5 \times 10^{11}$ φορείς γονιδιώματος voretigene neparvovect σε παρεχόμενο όγκο 0,3 mL.
- Τα άλλα συστατικά του πυκνού σκευάσματος είναι χλωριούχο νάτριο (βλ. «Το Luxturna περιέχει νάτριο» στην παράγραφο 2 αυτού του φύλλου οδηγιών), μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο (για την προσαρμογή του pH), διένυδρο όξινο φωσφορικό δινάτριο (για τη ρύθμιση του pH), πολοξαμερές 188 και ύδωρ για ενέσιμα.
- Ο διαλύτης περιέχει χλωριούχο νάτριο (βλ. τέλος παραγράφου 2), μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο (για τη ρύθμιση του pH), διένυδρο όξινο φωσφορικό δινάτριο (για τη ρύθμιση του pH), πολοξαμερές 188 και ύδωρ για ενέσιμα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα.

Εμφάνιση του Luxturna και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Luxturna είναι ένα διαυγές, άχρωμο πυκνό σκεύασμα για διάλυμα για υποαμφιβληστροειδική ένεση, το οποίο παρέχεται σε διάφανο πλαστικό φιαλίδιο. Ο διαλύτης είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό που παρέχεται σε διάφανο πλαστικό φιαλίδιο.

Κάθε θύλακας αλουμινίου περιλαμβάνει ένα κουτί που περιέχει 1 φιαλίδιο 0,5 mL πυκνού σκευάσματος και 2 φιαλίδια διαλύτη (καθένα περιέχει 1,7 mL).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Το έντυπο αυτό είναι διαθέσιμο σε ακουστικό αρχείο και σε εκτύπωση με γραμματοσειρά μεγάλου

μεγέθους από την ιστοσελίδα: <http://www.voretigeneparvovect.support>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται ατομικός προστατευτικός εξοπλισμός (περιλαμβάνει ρόμπα εργαστηρίου, γυαλιά ασφαλείας και γάντια) κατά το χειρισμό ή τη χορήγηση του voretigene neparvovect.

Η ενδοφθάλμια πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται πριν και μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και να αντιμετωπίζεται κατάλληλα.

Μετά τη χορήγηση, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες ώστε να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα που υποδεικνύουν ενδοφθαλμίτιδα ή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς χωρίς καθυστέρηση και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος και 2 φιαλίδια διαλύτη μόνο για μία χρήση.

Το Luxturna θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν τη χορήγηση. Εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια, θολρότητα ή αποχρωματισμός, το φιαλίδιο μίας δόσης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Η προετοιμασία του Luxturna πρέπει να πραγματοποιείται εντός 4 ωρών από την έναρξη της διαδικασίας χορήγησης, σύμφωνα με τις ακόλουθες συνιστώμενες διαδικασίες που πραγματοποιούνται υπό άσηπτες συνθήκες.

Αποψύξτε μία εφάπαξ δόση φιαλιδίου πυκνού σκευάσματος και δύο φιαλίδια διαλύτη σε θερμοκρασία δωματίου. Μόλις όλα τα 3 φιαλίδια (1 φιαλίδιο πυκνού σκευάσματος και 2 φιαλίδια διαλύτη) αποψυχθούν, η αραίωση πρέπει να ξεκινήσει αμέσως. Αναστρέψτε με απαλές κινήσεις τα φιαλίδια πέντε φορές ώστε να αναμιχθεί το περιεχόμενο.

Επιθεωρήστε για τυχόν ορατά σωματίδια ή άλλες ανωμαλίες. Τυχόν ανωμαλίες ή εμφάνιση ορατών σωματιδίων θα πρέπει να αναφέρονται στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας και το προϊόν δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Μεταφέρετε 2,7 mL διαλύτη που λαμβάνεται από δύο αποψυγμένα φιαλίδια και διανείμετε σε αποστειρωμένο άδειο γυάλινο φιαλίδιο 10 mL χρησιμοποιώντας σύριγγα 3 mL.

Για την αραίωση, αντλίστε 0,3 mL αποψυγμένου πυκνού σκευάσματος σε μία σύριγγα 1 mL και προσθέστε τα στο αποστειρωμένο φιαλίδιο των 10 mL που περιέχει τον διαλύτη. Αναστρέψτε με απαλές κινήσεις το φιαλίδιο τουλάχιστον πέντε φορές για σωστή ανάμειξη. Επιθεωρήστε για τυχόν ορατά σωματίδια. Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον. Επισημάνετε το γυάλινο φιαλίδιο των 10 mL που περιέχει το αραιωμένο πυκνό σκεύασμα ως: «Αραιωμένο Luxturna».

Μην προετοιμάζετε τις σύριγγες εάν το φιαλίδιο έχει ίχνη φθοράς ή εάν παρατηρείτε ορατά σωματίδια. Προετοιμάστε τις σύριγγες για ένεση αποσύροντας 0,8 mL αραιωμένου διαλύματος σε

αποστειρωμένη σύριγγα 1 mL. Επαναλάβετε την ίδια διαδικασία για την προετοιμασία της εφεδρικής σύριγγας. Οι γεμάτες με προϊόν σύριγγες θα πρέπει να μεταφερθούν στη συνέχεια σε προκαθορισμένο περιέκτη μεταφοράς στη χειρουργική αίθουσα.

Λήψη μέτρων σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Η τυχαία έκθεση πρέπει να αποφεύγεται. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι κατά τόπους οδηγίες βιοασφάλειας για την προετοιμασία, τη χορήγηση και τον χειρισμό του voretigene neparvonec.

- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται ατομικός προστατευτικός εξοπλισμός (περιλαμβάνει ρόμπα εργαστηρίου, γυαλιά ασφαλείας και γάντια) κατά τη διάρκεια του χειρισμού ή της χορήγησης του voretigene neparvonec.
- Η τυχαία έκθεση στο voretigene neparvonec, συμπεριλαμβανομένης της επαφής με το δέρμα, τους οφθαλμούς και τον βλεννογόνο υμένα, πρέπει να αποφεύγεται. Τυχόν εκτεθειμένες πληγές θα πρέπει να καλύπτονται πριν τον χειρισμό.
- Όλες οι διαρροές voretigene neparvonec θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιοκτόνο παράγοντα όπως είναι το 1% υποχλωριώδες νάτριο και blot που χρησιμοποιεί απορροφητικά υλικά.
- Όλα τα υλικά που μπορεί να έχουν έρθει σε επαφή με το voretigene neparvonec (π.χ. φιαλίδιο, σύριγγα, βελόνα, βामβακερή γάζα, γάντια, μάσκες ή επιθέματα) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους οδηγίες βιοασφάλειας.

Τυχαία έκθεση

- Σε περίπτωση τυχαίας επαγγελματικής έκθεσης (π.χ. μέσω πιτσιλίσματος στους οφθαλμούς ή τους βλεννογόνους υμένες), εκπλύνετε με καθαρό νερό για τουλάχιστον 5 λεπτά.
- Σε περίπτωση έκθεσης σε διαρρηγμένο δέρμα ή τραυματισμού από τρύπημα βελόνας, καθαρίστε σχολαστικά την προσβεβλημένη περιοχή με σαπούνι και νερό ή/και απολυμαντικό.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για φαρμακευτικά απορρίματα.

Δοσολογία

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να χορηγείται από χειρουργό αμφιβληστροειδούς με εμπειρία στις επεμβάσεις στην ωχρά κηλίδα.

Οι ασθενείς θα λάβουν μία εφάπαξ δόση των $1,5 \times 10^{11}$ φορείς γονιδιώματος voretigene neparvonec σε κάθε οφθαλμό. Η κάθε δόση θα παρέχεται στον υποαμφιβληστροειδικό χώρο σε συνολικό όγκο 0,3 mL. Η διαδικασία της εξατομικευμένης χορήγησης σε κάθε οφθαλμό πραγματοποιείται σε ξεχωριστές ημέρες με μικρό μεσοδιάστημα, αλλά όχι μικρότερο από αυτό των 6 ημερών.

Ανοσορρυθμιστικό σχήμα

Πριν την έναρξη του ανοσορρυθμιστικού σχήματος και πριν τη χορήγηση του voretigene neparvonec, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται για συμπτώματα ενεργής λοιμώδους νόσου οποιασδήποτε αιτίας και σε περίπτωση τέτοιας λοίμωξης η έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναβάλλεται μέχρι την ανάρρωση του ασθενούς.

Σε διάστημα 3 ημερών πριν τη χορήγηση του voretigene neparvonec στον πρώτο οφθαλμό, συνιστάται η έναρξη ανοσορρυθμιστικού σχήματος σύμφωνα με το πρόγραμμα που ακολουθεί (Πίνακας 1). Η έναρξη του ανοσορρυθμιστικού σχήματος για τον δεύτερο οφθαλμό θα πρέπει να ακολουθεί το ίδιο ανοσορρυθμιστικό σχήμα και να αντικαθιστά την ολοκλήρωση του ανοσορρυθμιστικού σχήματος του πρώτου οφθαλμού.

Πίνακας 1 Προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό ανοσορρυθμιστικό σχήμα για κάθε οφθαλμό

Προεγχειρητικά	3 μέρες πριν τη χορήγηση του Luxturna	Πρεδνιζόνη (ή αντίστοιχο) 1 mg/kg/ημέρα (μέγιστη δόση 40 mg/ημέρα)
Μετεγχειρητικό	4 ημέρες (συμπεριλαμβανομένης της ημέρας της χορήγησης)	Πρεδνιζόνη (ή αντίστοιχο) 1 mg/kg/ημέρα (μέγιστη δόση 40 mg/ημέρα)
	Ακολουθείται από 5 ημέρες	Πρεδνιζόνη (ή αντίστοιχο) 0,5 mg/kg/ημέρα (μέγιστη δόση 20 mg/ημέρα)
	Ακολουθείται από 5 ημέρες μίας δόσης κάθε δεύτερη ημέρα	Πρεδνιζόνη (ή αντίστοιχο) 0,5 mg/kg κάθε δεύτερη ημέρα (μέγιστη δόση 20 mg/ημέρα)

Ειδικοί πληθυσμοίΗλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του voretigene neparvovoc σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Ωστόσο, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του voretigene neparvovoc δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του voretigene neparvovoc σε παιδιά ηλικίας έως 4 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Υποαμφιβληστροειδική χρήση.

Το Luxturna είναι ένα στείρο πυκνό διάλυμα για υποαμφιβληστροειδική ένεση που απαιτεί απόψυξη και αραίωση πριν τη χορήγηση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται με ενδοϋαλοειδική ένεση.

Το Luxturna είναι ένα φιαλίδιο μίας χρήσης για εφάπαξ χορήγηση σε μόνο έναν οφθαλμό. Το προϊόν χορηγείται ως υποαμφιβληστροειδική ένεση μετά από υαλοειδεκτομή σε κάθε οφθαλμό. Δεν θα πρέπει να χορηγείται σε άμεση γειτνίαση με το βοθρίο ώστε να διατηρηθεί η ακεραιότητά του.

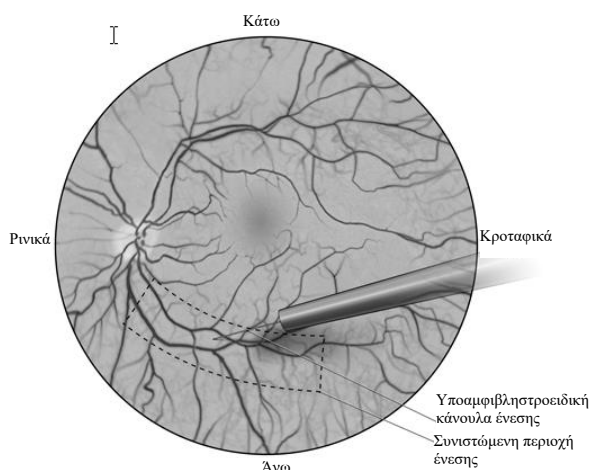
Η χορήγηση του voretigene neparvovoc θα πρέπει να πραγματοποιείται σε χειρουργικές αίθουσες υπό ελεγχόμενες άσηπτες συνθήκες. Θα πρέπει να χορηγηθεί επαρκής αναισθησία στον ασθενή πριν την επέμβαση. Η κόρη του οφθαλμού στον οποίο θα πραγματοποιηθεί η ένεση πρέπει να έχει μυδριάσει και θα πρέπει να έχει χορηγηθεί τοπικά πριν τη χειρουργική επέμβαση, μικροβιοκτόνο ευρέως φάσματος σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική.

Χορήγηση

Ακολουθήστε τα βήματα που ακολουθούν για τη χορήγηση του voretigene neparvovex στους ασθενείς:

- Το αραιωμένο Luxturna θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν τη χορήγηση. Εάν παρατηρούνται ορατά σωματίδια, θολερότητα ή αποχρωματισμός, το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.
- Συνδέστε τη σύριγγα που περιέχει το αραιωμένο προϊόν στο σωλήνα επέκτασης και την υποαμφιβληστροειδική κάνουλα ένεσης. Το προϊόν ενίεται με βραδύ ρυθμό μέσα από το σωλήνα επέκτασης και την υποαμφιβληστροειδική κάνουλα ένεσης προκειμένου να εξαλειφθούν τυχόν φυσαλίδες αέρα μέσα στο σύστημα.
- Ο όγκος του διαθέσιμου προς ένεση προϊόντος επιβεβαιώνεται μέσα στη σύριγγα, ευθυγραμμίζοντας το άκρο του εμβόλου με τη γραμμή σημείωσης των 0,3 mL.
- Αφού ολοκληρωθεί η υαλοειδεκτομή, το Luxturna χορηγείται με υποαμφιβληστροειδική ένεση χρησιμοποιώντας υποαμφιβληστροειδική κάνουλα ένεσης που εισάγεται μέσω του ακτινωτού κύκλου του οφθαλμού (pars plana).
- Υπό άμεση οπτικοποίηση, το άκρο της υποαμφιβληστροειδικής κάνουλας ένεσης τοποθετείται εφαπτόμενα στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς. Η συνιστώμενη θέση ένεσης θα πρέπει να βρίσκεται κατά μήκος της άνω αγγειακής αψίδας, σε απόσταση τουλάχιστον 2 mm από το κέντρο του βοθρίου. Ενίεται με αργό ρυθμό μικρή ποσότητα του προϊόντος μέχρι να παρατηρηθεί μία αρχική υποαμφιβληστροειδική φουσκάλα και στη συνέχεια, ο υπόλοιπος όγκος ενίεται αργά μέχρι να παρασχεθεί συνολική ποσότητα 0,3 mL (Εικόνα 1).

Εικόνα 1 Άκρο της υποαμφιβληστροειδικής κάνουλας ένεσης που τοποθετείται εντός της συνιστώμενης θέσης της ένεσης (οπτική γωνία χειρουργού)



- Κατά την ολοκλήρωση της ένεσης, η υποαμφιβληστροειδική κάνουλα ένεσης αφαιρείται από τον οφθαλμό.
- Μετά την ένεση, τυχόν αχρησιμοποίητο προϊόν πρέπει να απορρίπτεται. Η εφεδρική σύριγγα δεν μπορεί να διατηρηθεί.
- Πραγματοποιείται ανταλλαγή υγρού-αέρα, αποφεύγοντας προσεκτικά την διαφυγή υγρού κοντά στην τομή του αμφιβληστροειδούς, η οποία πραγματοποιείται για την υποαμφιβληστροειδική ένεση.
- Ξεκινά αμέσως τοποθέτηση της κεφαλής σε ύπτια θέση κατά την μετεγχειρητική περίοδο και κατά την έξοδο, η θέση αυτή θα πρέπει να διατηρείται από τον ασθενή για 24 ώρες.