

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vektoriaus genomų/ml koncentratas ir tirpiklis injekciniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### 2.1 Bendras aprašymas

Voretigenas neparvovekas yra geno perkėlimo vektorius, kurį sudaro adeno-asocijuoto viruso vektoriaus 2 serotipo (AAV2) kapsidė, kaip perdavimo priemonė žmogaus tinklainės pigmentinio epitelio 65 kDa baltymo (hRPE65) cDNR perkeliant į tinklainę. Voretigenas neparvovekas gaminamas iš laukinio tipo AAV2 naudojant rekombinantinės DNR technikas.

### 2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename koncentrato mililitre yra  $5 \times 10^{12}$  vektoriaus genomų (vg) (*voretigenum neparvovecum*).

Kiekviename Luxturna flakone yra 0,5 ml tūrio ištraukiamo koncentrato (atitinkančio  $2,5 \times 10^{12}$  vektoriaus genomų, kurį prieš vartojant reikia praskiesti santykiu 1:10 (žr. 6.6 skyrių).

Praskiedus 0,3 ml koncentratą 2,7 ml tirpikliu, kiekviename ml yra  $5 \times 10^{11}$  vektoriaus genomų. Kiekvienoje 0,3 ml Luxturna dozėje yra  $1,5 \times 10^{11}$  vektoriaus genomų.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Užšaldytus komponentus atšildžius, tiek koncentratas, tiek ir tirpiklis yra skaidrūs bespalviai tirpalai, kurių pH lygus 7,3.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Luxturna skirtas suaugusiųjų ir vaikų, kuriems pasireiškia regos netekimas dėl patvirtintos bialelinės RPE65 mutacijos sukeltos paveldimosios tinklainės distrofijos ir kuriems yra išlikęs pakankamas kiekis gyvybingų tinklainės ląstelių, gydymui.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi paskirti ir vaistinio preparato suleisti akių ligų gydytojas chirurgas, turintis patirties atliekant tinklainės geltonosios dėmės chirurgines operacijas.

### Dozavimas

Pacientams bus skiriama po vieną  $1,5 \times 10^{11}$  vektoriaus genomų voretigeno neparvoveko dozę į kiekvieną akį. Kiekviena dozė bus suleidžiama į po tinklainę esančią sritį, iš viso suleidžiant 0,3 ml tūrio tirpalo. Atskira vaistinio preparato suleidimo procedūra į kiekvieną akį atliekama skirtingomis dienomis kaip galima trumpesniu intervalu, tačiau ne anksčiau kaip kas 6 dienas.

### Imunomoduliuojančiojo gydymo schema

Prieš pradėdant skirti imunomoduliuojančiojo gydymo schemą ir prieš suleidžiant voretigeno neparvoveko, pacientą būtina iširti dėl galimų bet kokios kilmės aktyvios infekcinės ligos simptomų pasireiškimo; jeigu nustatoma tokia infekcija, gydymo pradžią būtina atidėti iki kol pacientas visiškai pasveiks.

Likus 3 dienoms iki voretigeno neparvoveko suleidimo į pirmąją akį, pacientams rekomenduojama pradėti skirti imunomoduliuojančiojo gydymo schemą pagal toliau nurodytą planą (žr. 1 lentelę). Prieš vaistinio preparato pradėdant leisti į antrąją akį, reikia skirti tokią pat imunomoduliuojančiojo gydymo schemą pagal tą patį planą, kartu nutraukiant pirmajai akiai skirtą imunomoduliuojančiojo gydymo schemą.

### **1 lentelė. Priešoperacinio ir pooperacinio imunomoduliuojančiojo gydymo schema kiekvienai akiai**

Priešoperacinis gydymas	3 dienos prieš Luxturna suleidimą	Prednizonas (arba ekvivalentas) 1 mg/kg per parą (daugiausia 40 mg per parą)
Pooperacinis gydymas	4 dienos (įskaitant Luxturna suleidimo dieną)	Prednizonas (arba ekvivalentas) 1 mg/kg per parą (daugiausia 40 mg per parą)
	Toliau 5 dienos	Prednizonas (arba ekvivalentas) 0,5 mg/kg per parą (daugiausia 20 mg per parą)
	Toliau 5 dienos skiriant po vieną dozę kas antrą dieną	Prednizonas (arba ekvivalentas) 0,5 mg/kg kas antrą dieną (daugiausia 20 mg per parą)

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Voretigeno neparvoveko saugumas ir veiksmingumas  $\geq 65$  metų pacientams neištirti. Duomenys riboti. Tačiau senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

#### *Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas*

Voretigeno neparvoveko saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas, neištirti. Šiems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Voretigeno neparvoveko saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 4 metų vaikams neištirti. Duomenys riboti. Vaikams dozės koreguoti nereikia.

## Vartojimo metodas

Leisti po tinklaine.

Luxturna yra sterilus koncentruotas tirpalas, skirtas leisti po tinklaine. Prieš koncentrato suleidimą jį reikia atšildyti ir praskiesti (žr. 6.6 skyrių).

Šio vaistinio preparato negalima leisti į stiklakūnį.

Luxturna tiekiamas kaip vienkartinis flakonas, skirtas vaistiniam preparatui suleisti vienkartinai tik į vieną akį. Vaistinis preparatas suleidžiamas po tinklaine į kiekvieną akį po vitrektomijos. Jo negalima leisti netoli duobės (*fovea*), siekiant išlaikyti centrinės duobės srities vientisumą (žr. 4.4 skyrių).

Voretigeno neparovoko reikia suleisti chirurginėje operacinėje laikantis kontroliuojamų aseptikos sąlygų. Prieš procedūrą pacientui reikia skirti tinkamą anesteziją. Akies, į kurią bus leidžiama vaistinio preparato, vyzdį būtina išplėsti, o prieš chirurginę operaciją reikia vietiskai skirti plataus veikimo spektro antimikrobinio vaistinio preparato, atsižvelgiant į įprastinės klinikinės praktikos reikalavimus.

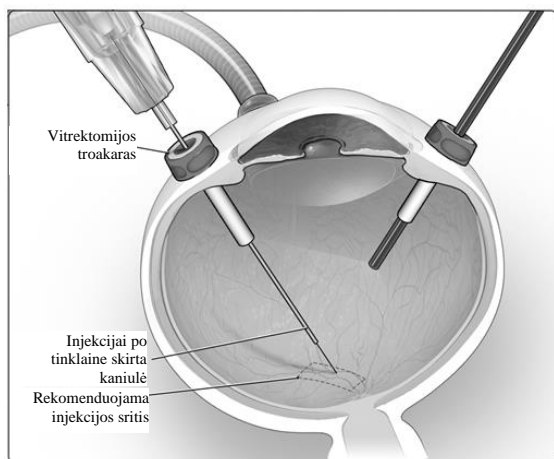
Luxturna ruošimo ir atliekų tvarkymo instrukcijos bei nurodymai, kaip elgtis patyrus atsitiktinę ekspoziciją, pateikiami 6.6 skyriuje.

## Vartojimas

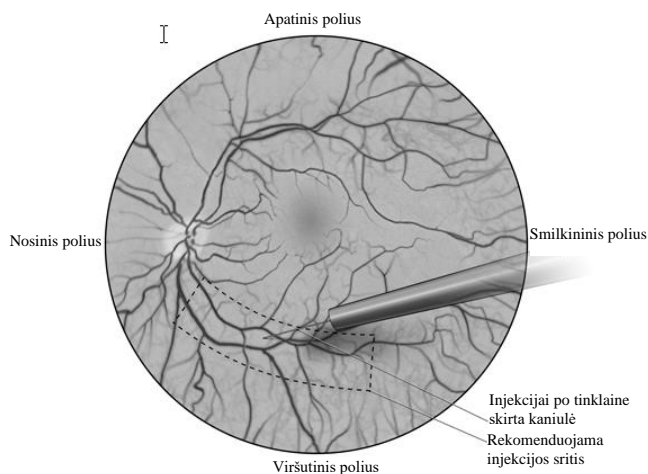
Pacientams skirdami voretigeno neparovoko laikykitės toliau nurodytų veiksmų.

- Praskiestą Luxturna tirpalą prieš suleidžiant reikia apžiūrėti. Jeigu jame matoma dalelių, jeigu tirpalas drumstas ar pakitusi jo spalva, vaistinio preparato vartoti draudžiama.
- Švirkštą, kuriame yra praskiesto tirpalo, sujunkite su vamzdeliu ir injekcijai po tinklaine skirta kaniule. Vaistinis preparatas lėtai suleidžiamas per vamzdelį ir injekcijai po tinklaine skirtą kaniulę, iš sistemos eliminuojant visus oro burbuliukus.
- Suleisti skirtas vaistinio preparato tūris nustatomas švirkšto stūmoklio viršūnę sulyginus su žyme, rodančia 0,3 ml.
- Atlikus vitrektomiją, Luxturna suleidžiamas po tinklaine naudojant injekcijai po tinklaine skirtą kaniulę, kuri įvedama per gyslainės pamatinį sluoksnį (*pars plana*) (žr. 1A pav.).
- Kontroliuojant akimis, injekcijai po tinklaine skirtos kaniulės galiukas priglaudžiamas prie tinklainės paviršiaus. Rekomenduojama injekcijos sritis turėtų būti lokalizuota išilgai viršutinio kraujagyslių lanko (angl. *superior vascular arcade*) bent 2 mm distaliau nuo centrinės duobės (*fovea*) centro (žr. 1B pav.). Iš pradžių lėtai suleidžiamas nedidelis vaistinio preparato kiekis, kol pastebima susidariusi pradinė pūslelė po tinklaine, tuomet lėtai suleidžiamas likęs tirpalas, kol suleidžiamas visas 0,3 ml tūrio tirpalas.

**1A pav. Injekcijai po tinklaine skirta kaniulė įvesta per gyslainės pamatinį sluoksnį (*pars plana*)**



**1B pav. Injekcijai po tinklaine skirtos kaniulės galas įvestas į rekomenduojamą injekcijos sritį (gydytojo chirurgo matomas vaizdas)**



- Baigus vaistinio preparato leidimą, injekcijai po tinklaine skirta kaniulė ištraukiama iš akies.
- Baigus injekciją nesuvalytą vaistinį preparatą būtina išmesti. Pakaitinio švirkšto išsaugoti negalima.
- Naudojama skysčio-oro apsikeitimo procedūra, stengiantis kruopščiai išvengti skysčio pratekėjimo šalia retinotomijos, kuri atliekama injekcijai po tinklaine suleisti.
- Pooperaciniu laikotarpiu paciento galva turi būti nedelsiant atlošiama ir gulimoje padėtyje pacientas turi būti 24 valandas po operacijos.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Akies ar periokulinės srities infekcija.

Aktyvus intraokulinis uždegimas.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

### Su injekcijomis po tinklaine susijusios reakcijos

Ruošiant ir suleidžiant Luxturna visada reikia laikytis tinkamų aseptikos metodų.

Vaistinio preparato suleidimo procedūros metu pastebėta toliau nurodytų nepageidaujamų reakcijų:

- akies uždegimas (įskaitant endoftalmitą), tinklainės įplėša ir tinklainės atšoka. Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami praneštų bet kokius patiriamus simptomus, kurie gali rodyti endoftalmitą ar tinklainės atšoką; tokius pacientus reikia tinkamai gydyti;
- tinklainės sutrikimai (centrinės duobės srities suplonėjimas, centrinės duobės funkcijos susilpnėjimas), geltonosios dėmės defektas, makulopatija (epiretinių membranų, geltonosios dėmės susiraukšlėjimas) ir akių sutrikimai (centrinės duobės žiojėjimas);
- padidėjęs akispūdis. Akispūdį reikia išmatuoti prieš vaistinio preparato skyrimą ir po to bei prireikus atitinkamai gydyti. Pacientams reikia nurodyti, kad vengtų kelionių lėktuvu ar kitokių kelionių aukštumose, kol po Luxturna suleidimo susiformavęs oro burbuliukas akyje visiškai rezorbuosis. Oro burbuliukui rezorbuotis gali prireikti iki vienos savaitės trukmės ar ilgesnio laikotarpio nuo vaistinio preparato suleidimo; tai turi būti patvirtinta atlikus oftalmologinį ištyrimą. Greitas kilimas aukštyne, kol oro burbuliukas vis dar yra, gali sukelti akispūdžio padidėjimą ir negrįžtamą regos netekimą.

Keletą savaičių po vaistinio preparato suleidimo gali pasireikšti laikinų regėjimo sutrikimų, pavyzdžiui, neryškus matymas ir fotofobija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia nurodyti, kad kreiptųsi į sveikatos priežiūros specialistą, jeigu regėjimo sutrikimai užsitęsia. Dėl padidėjusios akies infekcijos pasireiškimo rizikos pacientai turėtų vengti plaukioti. Pacientai taip pat turėtų vengti sunkios fizinės veiklos, kadangi gali padidėti akies pažaidos rizika. Pacientai gali pradėti plaukioti ar užsiimti sunkia fizine veikla praėjus ne mažiau kaip 1-2 savaitėms ir prieš tai pasitarę su savo sveikatos priežiūros specialistu.

### Išsiskyrimas

Su paciento ašaromis laikinai ir nedideliais kiekiais gali išsiskirti vaistinio preparato vektorius (žr. 5.2 skyrių). Pacientams ir jų globėjams reikia nurodyti, kad tinkamai elgtųsi su buitinėmis atliekomis, kuriose yra tvarsčių, ašarų ir nosies išskyrių, įskaitant tai, kad buitines atliekas reikia laikyti sandariuose maišuose prieš išmetant. Šių atsargumo tvarkymo priemonių reikia laikytis 14 dienų nuo voretigeno neparvoveko suleidimo. Rekomenduojama, kad pacientai ir jų globėjai keisdami tvarsčius ir išmesdami buitines atliekas mėvėtų pirštines, ypatingai tuomet, jei globėjos yra nėščios, žindo kūdikį ar globėjams yra imunodeficito būklė.

### Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Luxturna gydyti pacientai negali būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorais transplantacijai.

### Imunogeniškumas

Siekiant sumažinti imunogeniškumo pasireiškimo galimybę, prieš voretigeno neparvoveko suleidimą į kiekvieną akį ir po injekcijos pacientams reikia skirti sisteminio poveikio kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių). Kortikosteroidai gali sumažinti imuninės reakcijos pasireiškimo galimybę prieš vektoriaus kapsidę (adeno-asocijuoto viruso 2 serotipo [AAV2] vektorius) arba prieš transgeno vaistinį preparatą (tinklainės pigmentinio epitelio 65 kDa baltymą [RPE65]).

## Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, tai yra, jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Kliniškai reikšmingos sąveikos nežinoma. Sąveikos tyrimų neatlikta.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Remiantis AAV2 vektorių ikiklinikinių tyrimų ir klinikinių tyrimų duomenimis bei atsižvelgiant į Luxturna skyrimo būdą suleidžiant po tinklainę, netyčinis perdavimas gemalui naudojant AAV vektorių yra labai mažai tikėtinas.

## Nėštumas

Duomenų apie voretigeno neparvoveko vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Dėl atsargumo, nėštumo metu Luxturna geriau nevartoti.

## Žindymas

Luxturna poveikis žindymo laikotarpiu neištirtas. Nežinoma, ar voretigenas neparvovekas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo voretigeno neparvoveku.

## Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie galimą vaistinio preparato poveikį vaisingumui nėra. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu vaistinio preparato poveikis patelių vislumui netirtas.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Voretigenas neparvovekas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Po Luxturna suleidimo po tinklainę pacientams laikinai gali pasireikšti regėjimo sutrikimų. Pacientai neturi vairuoti ar valdyti sudėtingų mechanizmų, kol jų regėjimas visiškai neatsistatys, o prieš tai turi pasitarti su gydytoju okulistu.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

## Saugumo savybių santrauka

I ir III fazės klinikinių tyrimų metu nustatyti trys nuosėdų tinklainėje atvejai kaip nesunkios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė trims iš 41 (7 %) tiriamojo asmens grupės ir kurios buvo siejamos su voretigeno neparvoveko vartojimu. Visais šiais trimis atvejais buvo nustatyta laikinų ir simptomų nesukėlusiu nuosėdų po tinklainę žemiau injekcijos vietos, jų pasireiškė praėjus 1-6 dienoms po injekcijos ir jos išnyko be pasekmių.

Trims tiriamiesiems asmenims buvo nustatyta sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su vaistinio preparato suleidimo procedūra. Vienam iš 41 (2 %) tiriamojo asmens grupės pasireiškė sunkus padidėjusio akispūdžio atvejis (reiškinys buvo antrinis dėl steroido depo formos skyrimo), kuris buvo susijęs su dėl vaistinio preparato suleidimo procedūra pasireiškusių endoftalmito gydymu ir dėl kurio išsivystė regos nervo atrofija; vienam asmeniui iš 41 (2 %) nustatytas sunkus tinklainės sutrikimas (centrinės duobės funkcijos praradimas), kuris buvo įvertintas kaip susijęs su vaistinio preparato suleidimo procedūra. Vienam asmeniui iš 41 (2 %) nustatytas sunkus tinklainės atšokos atvejis, kuris buvo įvertintas kaip susijęs su vaistinio preparato suleidimo procedūra.

Dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų (kurių dažnis buvo  $\geq 5\%$ ), kurios buvo susijusios su vaistinio preparato suleidimo procedūra, buvo junginės hiperemija, katarakta, padidėjęs akispūdis, tinklainės išplėša, ragenos įdubimas, geltonosios dėmės defektas, nuosėdos po tinklaine, akies uždegimas, akies sudirginimas, akies skausmas ir makulopatija (geltonosios dėmės paviršiaus susiraukšlėjimas).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

#### **2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su voretigeno neparovoko vartojimu**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamos reakcijos</b>
Akių sutrikimai	Dažnas	Nuosėdos tinklainėje

#### **3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su vaistinio preparato suleidimo procedūra**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamos reakcijos</b>
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nerimas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas, svaigulys
Akių sutrikimai	Labai dažnas	Junginės hiperemija, katarakta
	Dažnas	Tinklainės išplėša, ragenos įdubimas, geltonosios dėmės defektas, akies uždegimas, akies sudirginimas, akies skausmas, makulopatija, kraujosruva gyslainėje, junginės cista, akių sutrikimas, akies paburkimas, svetimkūnio jausmas akyje, geltonosios dėmės degeneracija, endoftalmitas, tinklainės atšoka, tinklainės sutrikimas, kraujosruva tinklainėje
	Dažnis nežinomas	Stiklakūnio drumstys, gyslainės ir tinklainės atrofija*
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas, vėmimas, viršutinės dalies pilvo skausmas, lūpos skausmas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas, veido patinimas
Tyrimai	Labai dažnas	Padidėjęs akispūdis
	Dažnas	Elektrokardiogramos T dantelio inversija
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Endotrachėjinės intubacijos komplikacija, žaizdos žiojėjimas
*Įskaitant tinklainės degeneraciją, tinklainės depigmentaciją ir injekcijos vietos atrofiją.		



## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### Gyslainės ir tinklainės atrofija

Gauta pranešimų apie kai kuriems pacientams progresuojančios gyslainės ir tinklainės atrofijos atvejus. Atvejai buvo laikinai susiję su gydymu ir pasireiškė apytikriai gydomoje srityje pūslės vietoje ir už pūslės srities ribų. Gauta pranešimų apie pavienius tinklainės atrofijos, besitęsiančios iki centrinės duobės (*fovea*) ir regėjimo sutrikimų, atvejus.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas [naudodamiesi V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Klinikinės patirties apie voretigeno neparovoko perdozavimo atvejus neturima. Perdozavimo atveju rekomenduojama skirti simptominių gydymą ir palaikomąsias priemones, kurie būtini gydančio gydytojo sprendimu.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – oftalmologiniai ir kiti oftalmologiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – S01XA27.

#### Veikimo mechanizmas

Tinklainės pigmentiniam epiteliui specifinis 65 kilodaltonų baltymas (angl. *retinal pigment epithelium-specific 65 kilodalton protein – RPE65*) aptinkamas tinklainės pigmentinio epitelio ląstelėse ir jis konvertuoja visų-trans(padėčių)-retinolį į 11-cis-retinolį, kuris vėliau regos (tinklainės) ciklo metu formuoja chromoforą, 11-cis-retinalį. Šie etapai yra labai svarbūs vykstant biologinei konversijai iš šviesos fotono į elektrinį tinklainės signalą. Dėl *RPE65* geno mutacijų sumažėja ar išnyksta *RPE65* visų-trans(padėčių)-retinil-izomerazės aktyvumas, todėl blokuojamas regos ciklas ir susilpnėja rega. Ilgainiui dėl toksinių pirmtakų susikaupimo žūsta tinklainės pigmentinio epitelio ląstelės, o vėliau pasireiškia progresuojanti fotoreceptorių ląstelių žūtis. Asmenims, kuriems nustatoma su bialeline *RPE65* mutacija susijusi tinklainės distrofija, dažnai vaikystėje ar paauglystėje pasireiškia regos netekimas, įskaitant sutrikusius regos funkcijos rodiklius, tokius kaip regėjimo aštrumas ir akipločio defektai; šis regos susilpnėjimas galiausiai progresuoja iki visiško aklumo.

Voretigeno neparovoko suleidus po tinklaine, į tinklainės pigmentinio epitelio ląsteles įterpiama normalų žmogaus *RPE65* baltymą koduojanti cDNR (geno augmentacijos terapija) ir tokiu būdu suteikiama galimybė atstatyti regos ciklą.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Luxturna ilgalaikio poveikio saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti atlikus I fazės saugumo ir dozės didinimo tyrimą (tyrimą 101), kurio metu 12 tiriamųjų asmenų į vieną akį buvo skirtos voretigeno neparovoko injekcijos po tinklainę; tolesnio stebėjimo tyrimą (tyrimą 102), kurio metu voretigeno neparovoko buvo skiriama į kitą akį 11 iš 12 tiriamųjų asmenų, dalyvavusių dozės didinimo tyrime; vienerių metų trukmės, atvirąjį, III fazės, kontroliuojamąjį tyrimą (tyrimą 301), kurio metu dviejuose tyrimo centruose atsitiktiniu būdu buvo įtrauktas 31 tiriamasis asmuo; bei tęstinį III fazės tyrimą, kurio metu 9 kontrolinės grupės tiriamieji asmenys buvo pervesti į kitą tiriamąją grupę ir jiems buvo paskirta tiriamojo vaistinio preparato. Klinikinių tyrimų programoje dalyvavo iš viso 41 tiriamasis asmuo (injekcijos atliktos į 81 akį [vienas tiriamasis asmuo I fazės tyrimo metu neatitiko tinkamumo kriterijų antrajai injekcijai atlikti]). Visiems tiriamiesiems asmenims buvo nustatyta klinikinė įgimtos *Leber* amaurozės diagnozė, o kai kuriems pacientams anksčiau taip pat galėjo būti nustatyta papildomų klinikinių diagnozių, įskaitant pigmentinio retinito diagnozę. Visiems tiriamiesiems asmenims buvo patvirtinta bialelinė *RPE65* mutacija ir pakankamo gyvybingų tinklainės ląstelių kiekio buvimas (užpakalinio tinklainės poliaus sritis turėjo būti > 100 mikrometrų storio, patvirtinus atliekant optinę koherentinę tomografiją [OKT]).

### III fazės tyrimas

Tyrimas 301 buvo atvirasis, atsitiktinių imčių, kontroliuojamasis tyrimas. Į jį buvo įtrauktas 31 tiriamasis asmuo (13 vyriškosios lyties ir 18 moteriškosios lyties asmenų). Vidutinis amžius buvo 15 metų (svyravo nuo 4 iki 44 metų), įskaitant 64 % vaikų (n = 20, jų amžius svyravo nuo 4 iki 17 metų) ir 36 % suaugusiųjų (n = 11). Visiems tiriamiesiems asmenims buvo nustatyta įgimtos *Leber* amaurozės diagnozė dėl *RPE65* mutacijų, kurios buvo patvirtintos atlikus genetinius tyrimus sertifikuotoje laboratorijoje.

21 tiriamajam asmeniui atsitiktine tvarka buvo paskirtos voretigeno neparovoko injekcijos po tinklainę. Šių tiriamųjų asmenų pirmosios akies regėjimo aštrumas (*LogMAR*) prieš pradėdant tyrimą buvo 1,18 (0,14), vidurkis (SP). Vienas tiriamasis asmuo nutraukė dalyvavimą tyrime prieš pradėdant skirti gydymą. 10 tiriamųjų asmenų atsitiktine tvarka buvo priskirti kontrolinei grupei (jiems nebuvo skiriama tiriamojo vaistinio preparato). Šių tiriamųjų asmenų pirmosios akies regėjimo aštrumas (*LogMAR*) prieš pradėdant tyrimą buvo 1,29 (0,21), vidurkis (SP). Vienas kontrolinės grupės tiriamasis asmuo atšaukė savo sutikimą ir nutraukė dalyvavimą tyrime. Po vienerių metų trukmės stebėjimo laikotarpio atsitiktine tvarka kontrolinei grupei priskirti devyni tiriamieji asmenys buvo pervesti į kitą tiriamąją grupę ir jiems buvo paskirtos voretigeno neparovoko injekcijos po tinklainę. Į kiekvieną akį buvo skiriama viena  $1,5 \times 10^{11}$  vektoriaus genomų voretigeno neparovoko injekcija po tinklainę, iš viso suleidžiant 300  $\mu$ l tūrio tirpalo. Kiekvienam tiriamajam asmeniui intervalai tarp injekcijų į skirtingas akis buvo nuo 6 iki 18 dienų.

Pirminė šio III fazės tyrimo vertinamoji baigtis buvo mobilumo įvairaus apšvietimo lauke testo (angl. *multi-luminance mobility testing – MLMT*) naudojant binokulinį regėjimą įvertinimo pokyčio nuo pradinių reikšmių iki po vienerių metų nustatytų reikšmių vidurkis, lyginant tiriamąją ir kontrolinę grupes. MLMT testas buvo sukurtas, siekiant įvertinti funkcinio regėjimo pokytį, pacientų gebėjimą tiksliai judėti reikiama kryptimi ir tinkamu greičiu esant skirtingam aplinkos apšvietimui. Šis gebėjimas priklauso nuo paciento regėjimo aštrumo, akipločio ir niktalopijos (sumažėjusios gebos suvokti ir (arba) matyti blankią šviesą) laipsnio; kiekvieną iš šių funkcijų specifiskai pažeidžia su *RPE65* mutacijomis susijusi tinklainės liga. III fazės tyrimo metu atliekant MLMT testą naudoti septyni apšvietimo lygiai nuo 400 liuksų iki 1 liuksa (tai atitinka, pavyzdžiui, nuo ryškiai apšviestos biuro patalpos iki vasaros nakties be mėnulio apšvietimo). Testo atlikimas kiekvienam asmeniui buvo nufilmuotas ir įvertintas nepriklausomo vertintojo. Teigiamas pokyčio balas atspindi MLMT testo atlikimą esant mažesniai apšvietimo lygiui, o 6 liuksų balas atspindi didžiausią įmanomą MLMT testo atlikimo pagerėjimą. Taip pat buvo įvertintos trys antrinės vertinamosios baigtys: viso akipločio jautrumo šviesai slenksčio (angl. *full-field light sensitivity threshold – FST*) nustatymo testas naudojant baltą šviesą; MLMT įvertinimo balo pokytis pirmajai priskirtai akiai; bei regėjimo aštrumo (RA) testas.

Prieš pradėdant tyrimą tiriamiesiems asmenims nustatytos ribinės mobilumo testo reikšmės buvo tarp 4 ir 400 aplinkos apšvietimo liuksų.

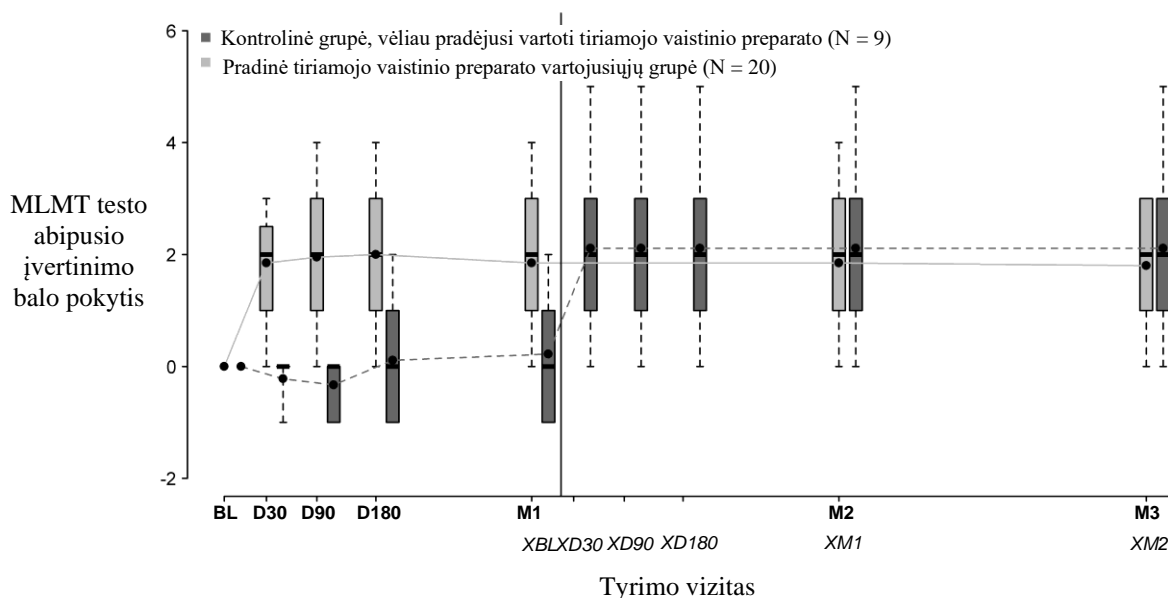
**4 lentelė. MLMT testo įvertinimo balo pokytis: po 1 metų, lyginant su pradinėmis reikšmėmis (ITT populiacija: n = 21 tiriamojame grupėje, n = 10 kontrolinėje grupėje)**

<b>MLMT testo įvertinimo balo pokytis</b>	<b>Skirtumas (95 % PI) Tiriamoji-kontrolinė grupė</b>	<b>p reikšmė</b>
naudojant binokulinį regėjimą	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
naudojant tik pirmąją priskirtą akį	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
naudojant tik antrąją priskirtą akį	2,0 (1,14; 2,85)	< 0,001

Tiriamosios grupės asmenims reikšmingai pagerėjo naudojant vieną akį atlikto MLMT testo įvertinimo balo pokytis ir šis rodmuo buvo panašus į naudojant binokulinį regėjimą nustatytus MLMT testo rezultatus (žr. 4 lentelę).

2 pav. pavaizduotas vaistinio preparato poveikis per trejų metų trukmės laikotarpį voretigeno neparovoko vartojusių grupėje, o taip pat vaistinio preparato poveikis kontrolinės grupės asmenims, kurie buvo pervesti į tiriamąją grupę ir jiems buvo paskirtos voretigeno neparovoko injekcijos po tinklaine. Voretigeno neparovoko vartojusių grupėje jau po 30 dienų nustatyti reikšmingi naudojant binokulinį regėjimą atlikto MLMT testo rodiklių skirtumai ir šie skirtumai išliko visų likusių stebėjimo vizitų metu per trejų metų trukmės tyrimo laikotarpį, lyginant su nenustatytu pokyčiu kontrolinės grupės asmenims. Tačiau po to, kai kontrolinės grupės asmenys buvo pervesti į tiriamąją grupę ir jiems buvo paskirtos voretigeno neparovoko injekcijos po tinklaine, šiems asmenims buvo nustatytas panašus atsakas į gydymą voretigenu neparovoku, lyginant su nuo pat pradžių voretigeno neparovoko vartojusiais tiriamaisiais asmenimis.

**2 pav. Naudojant binokulinį regėjimą atlikto MLMT testo įvertinimo balo pokytis laiko atžvilgiu prieš ekspoziciją voretigenui neparvovekui ir po ekspozicijos**



Kiekvienas stačiakampis nurodo vidutinių 50 % MLMT įvertinimo balo pokyčio reikšmių pasiskirstymą. Vertikali punktyrinė linija atspindi papildomus 25 % reikšmių virš ir žemiau stačiakampio reikšmių. Horizontalus brūkšnys kiekviename stačiakampyje atspindi medianą. Taškas kiekviename stačiakampyje atspindi vidurkį. Ištinė linija jungia MLMT testo įvertinimo balo pokyčių vidurkių reikšmes, nustatytas vizitų metu tiriamojoje grupėje. Horizontali punktyrinė linija jungia MLMT testo įvertinimo balo pokyčių vidurkių reikšmes, nustatytas vizitų metu kontrolinėje grupėje, įskaitant penkis vizitus per pirmuosius tyrimo metus, kai nebuvo skiriama voretigeno neparvoveko. Kontrolinės grupės asmenims voretigeno neparvoveko buvo paskirta praėjus vienerių metų trukmės stebėjimo laikotarpiui.

BL (Baseline) = tyrimo pradžia;

D30, D90, D180 – 30, 90 ir 180 dienų nuo tyrimo pradžios;

M1, M2, M3 – vieneri, dveji ir treji metai nuo tyrimo pradžios;

XBL; XD30; XD90; XD180 – tyrimo pradžia, 30, 90 ir 180 dienų nuo tyrimo pradžios kontrolinėje grupėje, kurios pacientai buvo pervesti į tiriamąją grupę;

XM1; XM2 – vieneri ir dveji metai nuo tyrimo pradžios kontrolinėje grupėje, kurios pacientai buvo pervesti į tiriamąją grupę.

Toliau pateiktoje 5 lentelėje nurodyti viso akiplėčio jautrumo baltai šviesai nustatymo testo rezultatai po pirmųjų tyrimo metų [ $\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ].

**5 lentelė. Viso akiplėčio jautrumo šviesai nustatymo testo rezultatai**

<b>Viso akiplėčio jautrumo šviesai nustatymo testas – Pirmoji priskirta akis (ITT)</b>			
	<b>Tiriamoji grupė, N = 21</b>		
	<b>Tyrimo pradžia</b>	<b>1-ieji metai</b>	<b>Pokytis</b>
<b>N</b>	20	20	19
<b>Vidurkis (SP)</b>	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	<b>Kontrolinė grupė, N = 10</b>		
<b>N</b>	9	9	9
<b>Vidurkis (SP)</b>	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Skirtumas (95 % PI) (Tiriamoji-Kontrolinė grupė) -2,33 (-3,44; -1,22), $p < 0,001$		
<b>Viso akiplėčio jautrumo šviesai nustatymo testas – Antroji priskirta akis (ITT)</b>			
	<b>Tiriamoji grupė, N = 21</b>		
	<b>Tyrimo pradžia</b>	<b>1-ieji metai</b>	<b>Pokytis</b>
<b>N</b>	20	20	19
<b>Vidurkis (SP)</b>	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	<b>Kontrolinė grupė, N = 10</b>		
<b>N</b>	9	9	9
<b>Vidurkis (SP)</b>	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Skirtumas (95 % PI) (Tiriamoji-Kontrolinė grupė) -1,89 (-3,03; -0,75), $p = 0,002$		
<b>Viso akiplėčio jautrumo šviesai nustatymo testas – Suvidurkintas tarp abiejų akių (ITT)</b>			
Skirtumas (95 % PI) (Tiriamoji-Kontrolinė grupė): -2,11 (-3,19; -1,04), $p < 0,001$			

Viso akiplėčio jautrumo šviesai nustatymo testo reikšmių pagerėjimas išliko visu iki 3 metų trukmės laikotarpiu po ekspozicijos voretigenui neparvovekui.

Po vienerių metų nuo ekspozicijos voretigenui neparvovekui regėjimo aštrumo pagerėjimas bent 0,3 *LogMAR* nustatytas 11 iš 20 (55 %) pirmųjų gydytų akių ir 4 iš 20 (20 %) antrųjų gydytų akių tiriamosios grupės asmenims; tuo tarpu nė vienas kontrolinės grupės asmeniui nebuvo nustatyta tokio regėjimo aštrumo pagerėjimo nei pirmojoje, nei antrojoje akyje.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Tikėtina, kad ląstelės įsisavins voretigeną neparvoveką per heparino sulfato proteoglikano receptorius, o šį vaistinį preparatą suardys endogeniniai baltymai ir DNR katabolizmo mechanizmai.

### Ikiklinikiniai biologinio pasiskirstymo duomenys

Biologinis voretigeno neparvoveko pasiskirstymas buvo tirtas tris mėnesius po vaistinio preparato suleidimo po tinklainė nežmoginiams primatams. Didžiausias vektoriaus DNR sekų kiekis buvo aptinkamas akies, į kurią buvo suleista vektoriaus, obuolio skysčiuose (priekinės kameros skystyje ir stiklakūnyje). Nedideli vektoriaus DNR sekų kiekiai taip pat buvo aptinkami akies, į kurią buvo suleista vektoriaus, regos nerve, regos kryžmėje, blužnyje ir kepenyse bei pavieniais atvejais skrandyje ir limfmazgiuose. Vienam gyvūnui, kuriam buvo suleista  $7,5 \times 10^{11}$  vektoriaus genomų voretigeno neparvoveko dozė (5 kartus viršijanti rekomenduojamą dozę akiai), vektoriaus DNR sekų buvo aptikta gaubtinėje žarnoje, dvylikapirštėje žarnoje ir trachėjoje. Vektoriaus DNR sekų nebuvo aptinkama lytinėse liaukose.

## Klinikinės farmakokinetinės savybės ir išsiskyrimas

III fazės klinikiniame tyrime dalyvavusiems asmenims buvo tiriamas vektoriaus išsiskyrimas ir biologinis pasiskirstymas abiejų akių ašarose, serume ir kraujyje. 13 iš 29 (45 %) tiriamųjų asmenų, kuriems vaistinio preparato buvo suleista į abi akis, voretigeno neparovoko vektoriaus DNR sekų buvo aptikta ašarų mėginiuose; daugeliui šių asmenų praėjus 1 dienai po injekcijos paimtuose ašarų mėginiuose DNR sekų jau nebuvo aptinkama, tačiau keturiems iš šių asmenų DNR sekų buvo nustatoma mėginiuose praėjus daugiau kaip vienai dienai, o vienam asmeniui – praėjus iki 14 dienų po injekcijos į antrąją akį. Vektoriaus DNR sekų buvo aptikta 3 iš 29 (10 %) tiriamųjų asmenų serumo mėginiuose, įskaitant du asmenis, kuriems DNR sekų taip pat buvo aptikta ir ašarų mėginiuose, tačiau DNR sekų serume buvo aptinkama tik iki 3 dienų po kiekvienos injekcijos. Apibendrinant gautus duomenis nustatyta, kad vektoriaus DNR sekų buvo aptinkama tik laikinai ir nedideliais kiekiais ašarų mėginiuose ir retkarčiais serumo mėginiuose, paimtuose 14 iš 29 (48 %) tiriamųjų asmenų, kurie dalyvavo III fazės tyrime.

## Ypatingų populiacijų farmakokinetika

Farmakokinetinių voretigeno neparovoko savybių tyrimų su ypatingomis populiacijomis neatlikta.

## Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas

Luxturna leidžiamas tiesiai į akį. Nesitikima, kad kepenų ir inkstų funkcija, citochromo P450 polimorfizmas ar amžius galėtų įtakoti vaistinio preparato klinikinį veiksmingumą ar saugumą. Todėl pacientams, kuriems yra kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

## **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Šunų ir nežmoginių primatų, kuriems buvo skirta voretigeno neparovoko, akių histopatologijos tyrimai parodė tik neįrežymius pokyčius, kurie daugiausia buvo susiję su chirurginės pažaidos gijimu. Anksčiau nurodyto toksinio poveikio tyrimo duomenimis, šunims po tinklaine suleidus panašaus AAV2 vektoriaus, kurio dozė 10 kartų viršijo žmonėms rekomenduojamą dozę, pasireiškė vietinis toksinis poveikis tinklainei, o vektoriaus paveiktose srityse histologiškai buvo nustatyti uždegiminių ląstelių infiltratai. Kitų atliktų iki klinikinių voretigeno neparovoko tyrimų duomenimis, retais atvejais tinklainėje buvo nustatyta pavienių uždegiminių ląstelių, tačiau nebuvo nustatyta tinklainės degeneracijos. Vektoriaus suleidus vienkartinai, šunims susidarė antikūnų prieš AAV2 vektoriaus kapsidę, tačiau tokių antikūnų nenustatyta vaistinio preparato negavusiems nežmoginiams primatams.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Koncentratas

Natrio chloridas  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (pH reguliuoti)  
Dinatrio fosfatas dihidratas (pH reguliuoti)  
Poloksameras 188  
Injekcinis vanduo

#### Tirpiklis

Natrio chloridas  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (pH reguliuoti)  
Dinatrio fosfatas dihidratas (pH reguliuoti)  
Poloksameras 188  
Injekcinis vanduo

## 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

## 6.3 Tinkamumo laikas

### Neatidaryti užšaldyti flakonai

3 metai

### Atšildžius

Atšildyto vaistinio preparato negalima vėl užšaldyti, jį reikia laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C).

### Praskiedus

Praskiedus aseptinėmis sąlygomis, tirpalą būtina nedelsiant suvartoti; jeigu tirpalas iškart nesuvartojamas, jį galima laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C) ne ilgiau kaip 4 valandas.

## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Koncentratą ir tirpiklį būtina laikyti bei transportuoti užšaldytus  $\leq -65$  °C temperatūroje.

Atšildyto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

### Koncentratas

0,5 ml tūrio ištraukiamas koncentratas tiekiamas 2 ml tūrio ciklinio olefino polimero flakone su chlorbutilo gumos kamščiu, užsandarintu nuplėšiamu aliuminio uždoriu.

### Tirpiklis

1,7 ml tūrio ištraukiamas tirpiklis tiekiamas 2 ml tūrio ciklinio olefino polimero flakone su chlorbutilo gumos kamščiu, užsandarintu nuplėšiamu aliuminio uždoriu.

Kiekviename folijos maišiuke yra dėžutė, kurioje yra 1 flakonas 0,5 ml koncentrato ir 2 flakonai tirpiklio (kurių kiekviename yra 1,7 ml).

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

### Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų. Ruošiant ar vartojant voretigeno neparvoveko, reikia dėvėti asmenines apsaugines priemones (dėvėti laboratorinį apsiaustą, užsidėti akinius ir mūvėti pirštines).

### Paruošimas prieš vartojimą

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas koncentrato ir 2 flakonai tirpiklio skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą Luxturna reikia apžiūrėti. Jeigu jame matoma dalelių, jeigu tirpalas drumstas ar pakitusi jo spalva, vienkartinės dozės flakoną vartoti draudžiama.

Luxturna reikia paruošti likus ne daugiau kaip 4 valandoms iki vaistinio preparato suleidimo procedūros pradžios, laikantis toliau nurodytų rekomenduojamų procedūrų bei aseptikos sąlygų.

Atšildykite kambario temperatūroje vieną vienkartinės dozės flakoną su koncentratu ir du flakonus su tirpikliu. Atšildžius visus 3 flakonus (1 flakoną koncentrato ir 2 flakonus tirpiklio), reikia pradėti skiedimą. Švelniai pavartykite flakonus penkis kartus, kad jų turinys susimaišytų.

Apžiūrėkite, ar flakonuose nėra matomų dalelių ar kitokių pokyčių. Jeigu pastebėtumėte pokyčių ar matomų dalelių, apie tai praneškite Registruotojui; tokiu atveju vaistinio preparato vartoti negalima.

Iš dviejų atšildytų flakonų įtraukite 2,7 ml tūrio tirpiklio ir jį suleiskite į sterilų tuščią 10 ml tūrio stiklinį flakoną, naudodami 3 ml tūrio švirkštą.

Norint praskiesti vaistinį preparatą, įtraukite 0,3 ml tūrio atšildyto koncentrato į 1 ml tūrio švirkštą ir jį suleiskite į 10 ml tūrio sterilų flakoną, kuriame yra tirpiklio. Švelniai pavartykite flakoną bent penkis kartus, kad jo turinys tinkamai susimaišytų. Apžiūrėkite, ar flakone nėra matomų dalelių. Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis. Paženklinkite 10 ml tūrio stiklinį flakoną, kuriame yra praskiesto koncentrato, taip: „Praskiestas Luxturna“.

Nepradėkite ruošti švirkštų, jeigu flakonas yra pažeistas arba jeigu jame matoma dalelių. Paruoškite injekcijai skirtus švirkštus, įtraukdami 0,8 ml tūrio praskiesto tirpalo į sterilų 1 ml tūrio švirkštą. Pakartokite tokią pat procedūrą ir paruoškite atsarginį švirkštą. Vaistiniu preparatu užpildyti švirkštai turi būti įdėti į specialiai tam skirtą talpyklę ir nunešti į operacinę.

#### Priemonės, kurių reikia imtis patyrus atsitiktinę ekspoziciją

Būtina vengti atsitiktinės ekspozicijos. Ruošiant, leidžiant ir tvarkant voretigeną neparvoveką, reikia laikytis vietinių biologinių medžiagų saugumo užtikrinimo gairių.

- Ruošiant ar leidžiant voretigeno neparvoveko, reikia dėvėti asmenines apsaugines priemones (dėvėti laboratorinį apsiaustą, užsidėti akinius ir mėvėti pirštines).
- Reikia vengti atsitiktinės ekspozicijos voretigeno neparvoveku, įskaitant patekimo ant odos, į akis ir ant gleivinių. Prieš ruošiant vaistinį preparatą reikia sutvarstyti visas atviras žaizdas.
- Išliejus voretigeną neparvoveką, jį būtina neutralizuoti naudojant priešvirusinį vaistinį preparatą, pavyzdžiui 1 % natrio hipochlorito tirpalą, ir išvalyti naudojant absorbuojančiąją medžiagą.
- Visas medžiagas, kurios galėjo kontaktuoti su voretigeno neparvoveku (pvz., flakonus, švirkštą, adatą, tamponus, pirštines, kaukes ar tvarsliavą), būtina išmesti laikantis vietinių biologinių medžiagų saugumo užtikrinimo gairių.

#### Atsitiktinė ekspozicija

- Jeigu medicinos personalas atsitiktinai būtų paveikti šio vaistinio preparato (pvz., jo užtiškus į akis ar ant gleivinių), vaistinį preparatą reikia nuplauti švairiu vandeniu mažiausiai 5 minutes.
- Jeigu vaistinio preparato patektų ant pažeistos odos ar įsidūrus adata, pažeistą sritį kruopščiai nuplaukite vandeniu su muilu ir (arba) dezinfektantu.

#### Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų. Nesuvartotą vaistinį preparatą arba atliekas reikia tvarkyti laikantis atitinkamų vietinių vaistiniams preparatams taikomų reikalavimų.



## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1331/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2018 m. lapkričio 22 d.  
Paskutinio perregistravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Spark Therapeutics Inc.  
3737 Market Street, Suite 1300  
Philadelphia  
PA19104  
Jungtinės Valstijos

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Vokietija

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš tiekiant Luxturna kiekvienos valstybės narės rinkai Registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką bus tiekiamas Luxturna, šis vaistinis preparatas būtų platinamas per asmens sveikatos priežiūros įstaigas, kurių kvalifikuotas personalas (t. y., stiklakūnio ir tinklainės operacijas atliekantis chirurgai bei vaistininkai) dalyvavo privalomoje mokomojoje programoje apie šio vaistinio preparato vartojimą bei vaistininkų mokymuose. Tai reikalinga, siekiant užtikrinti teisingą Luxturna vartojimą bei tokiu būdu sumažinti su vaistinio preparato skyrimu ir (arba) skyrimo procedūromis susijusią (pvz., padidėjusio akispūdžio, tinklainės įplėšos, geltonosios dėmės sutrikimų, kataraktos, su procedūra susijusio akies obuolio uždegimo ir (arba) infekcijos bei tinklainės atšokos pasireiškimo ar trečiųjų asmenų užkrėtimo) riziką.

Tyrimo centrų ar gydymo centrų atrankos kriterijai turėtų apimti:

1. specialistų oftalmologų, kurie turi patirties teikiant pagalbą ir gydant paveldimąją tinklainės distrofiją sergančius pacientus, buvimą;
2. tinklainės chirurgų, kurie turi patirties atliekant chirurgines manipuliacijas po tinklaine ir gebės suleisti Luxturna, buvimą;
3. liginės vaistinės, kuri gebės paruošti ir tvarkyti AAV vektoriaus tipo genų terapijos vaistinius preparatus, buvimą.

Reikia apmokyti bei pateikti nurodymus, kaip saugiai tvarkyti ir išmesti vaistinio preparato paveiktas priemones ir kad tą reikia daryti 14 dienų po vaistinio preparato skyrimo. Taip pat reikia pateikti informaciją, kad po Luxturna suleidimo pacientas negali būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių donoru transplantacijai.

Gydymo centrų kvalifikuotam personalui (t. y., stiklakūnio ir tinklainės operacijas atliekantiems chirurgams bei vaistininkams) reikia pateikti mokomąją medžiagą, įskaitant:

- Preparato charakteristikų santrauką (PCS);
  - chirurginę mokomąją medžiagą apie Luxturna skyrimą, įskaitant Luxturna injekcijai po tinklaine atlikti reikiamų priemonių ir procedūrų aprašymą;
- arba
- Vaistininko mokomąjį vadovą, įskaitant informaciją apie Luxturna paruošimą ir saugojimą.

Pacientams ir jų globėjams reikia pateikti Informacinę paciento pakuotę, įskaitant:

- Pakuotės lapelį, kuris taip pat turi būti prieinamas kitokiu formatu (pvz., atspausdintas dideliu šriftu arba kaip garsinė laikmena);
- Paciento kortelę, kurioje:
  - pabrėžiama stebėjimo vizitų ir šalutinio poveikio pranešimo gydančiam gydytojui svarba,
  - nurodoma, kad reikia informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie tai, jog pacientui buvo skirta genų terapija, bei pabrėžiama nepageidaujamų reiškinių pranešimo svarba,
  - pateikiama kontaktinė informacija nepageidaujamų reiškinių pranešimui,
  - nurodoma, kad Paciento kortelė bus prieinama ir kitokiu formatu (pvz., atspausdinta dideliu šriftu arba kaip garsinė laikmena). Paciento kortelėje bus pateikiama informacija apie tai, kaip gauti kitokiu formatu išleistą šią kortelę.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
CLTW888A12401 (Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST)): siekiant geriau apibūdinti vaistinio preparato saugumą, įskaitant ilgalaikius Luxturna saugumo duomenis, pareiškėjas turi atlikti tyrimą pagal pacientų, kuriems nustatytas regėjimo susilpnėjimas dėl patvirtintos bialelinės <i>RPE65</i> mutacijos sukeltos paveldimosios tinklainės distrofijos, ligos registro duomenis ir pateikti šio tyrimo rezultatus.	2030 m. birželio 30 d.
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: siekiant geriau įvertinti ilgalaikius Luxturna veiksmingumo ir saugumo duomenis suaugusiems ir vaikams, kuriems nustatytas regėjimo susilpnėjimas dėl patvirtintos bialelinės <i>RPE65</i> mutacijos sukeltos paveldimosios tinklainės distrofijos, pareiškėjas turi pateikti ilgalaikio veiksmingumo ir saugumo stebėjimo tyrimo duomenis tiriamiesiems asmenims, kuriems klinikinių tyrimų programos metu buvo skirtas Luxturna (15 metų trukmės stebėjimo duomenis).	2031 m. gruodžio 31 d.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### MAIŠIUKAS

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vektoriaus genomų/ml koncentratas ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
*voretigenum neparvovecum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename koncentrato mililitre yra  $5 \times 10^{12}$  vektoriaus genomų.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas dihidratas, poloksameras 188, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 flakonas koncentrato

2 flakonai tirpiklio

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam leidimui po tinklaine į vieną (1) akį.

Prieš vartojimą praskiesti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Praskiedus leisti po tinklaine.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti užšaldytą  $\leq -65$  °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.  
Atliekas tvarkykite laikantis atitinkamų vietinių farmacinių atliekų gairių.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1331/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vektoriaus genomų/ml koncentratas ir tirpiklis injekciniam tirpalui  
*voretigenum neparvovecum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename koncentrato mililitre yra  $5 \times 10^{12}$  vektoriaus genomų.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas dihidratas, poloksameras 188, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 flakonas koncentrato

2 flakonai tirpiklio

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam leidimui po tinklaine į vieną (1) akį.

Prieš vartojimą praskiesti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Praskiedus leisti po tinklaine.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ir transportuoti užšaldytą  $\leq -65$  °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.  
Atliekas tvarkykite laikantis atitinkamų vietinių farmacinių atliekų gairių.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1331/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
FLAKONO ETIKETĖ (KONCENTRATAS)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vektoriaus genomų/ml koncentratas injekciniam tirpalui  
*voretigenum neparvovecum*  
Leisti po tinklaine

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

Vienkartinės dozės flakonas, 0,5 ml ištraukiamo tūrio

**6. KITA**

Prieš vartojimą praskiesti.  
Nesuvartotą vaistą reikia išmesti.  
Laikyti  $\leq -65$  °C temperatūroje.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
FLAKONO ETIKETĖ (TIRPIKLIS)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Luxturna tirpiklis

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1,7 ml ištraukiamo tūrio

**6. KITA**

Laikyti  $\leq -65$  °C temperatūroje.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Luxturna $5 \times 10^{12}$ vektoriaus genomų/ml koncentratas ir tirpiklis injekciniam tirpalui voretigenas neparvovekas (*voretigenum neparvovecum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant šio vaisto, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Luxturna ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums paskiriant Luxturna
3. Kaip Jums bus skiriamas Luxturna
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikomas Luxturna
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Luxturna ir kam jis vartojamas

Luxturna yra genų terapijos vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos voretigeno neparvoveko.

Luxturna vartojamas gydyti suaugusiuosius ir vaikus, kuriems pasireiškia regos netekimas dėl *RPE65* geno mutacijų sukeltos paveldimosios tinklainės distrofijos. Dėl šių geno mutacijų organizmas negamina baltymo, reikalingo regėjimo funkcijai užtikrinti, todėl rega silpnėja ir galiausiai apankama.

Veiklioji Luxturna medžiaga, voretigenas neparvovekas, yra modifikuotas virusas, kurio sudėtyje yra veikli *RPE65* geno kopija. Suleidus vaisto virusas perneša šį geną į tinklainės ląsteles; tinklainė yra šviesai jautrus vidinis akies obuolio dangalas. Visa tai įgalina tinklainės ląsteles gaminti baltymus, reikalingus regėjimo funkcijai užtikrinti. Šio geno pernešimui naudojamas virusas žmonėms nesukelia jokių ligų.

Luxturna Jums bus skiriamas tik tuomet, jeigu genetiniais tyrimais bus nustatyta, jog Jūsų regėjimo netekimą lėmė *RPE65* geno mutacijos.

#### 2. Kas žinotina prieš Jums paskiriant Luxturna

##### Luxturna Jums nebus skiriamas

- jeigu yra alergija voretigenui neparvovekui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra akies infekcija;
- jeigu Jums yra akies uždegimas.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų arba dėl to nesate tikri, pasitarkite su gydytoju prieš Jums paskiriant Luxturna.

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš Jums paskiriant gydymą Luxturna:

- pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra akies infekcijos arba akies uždegimo požymių, pavyzdžiui, jeigu Jums yra akies paraudimas, padidėjęs jautrumas šviesai, akies patinimas ar akies skausmas;
- pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra aktyvi bet kurio pobūdžio infekcija. Gydytojas gali atidėti gydymo pradžią iki kol infekcijos požymiai išnyks, kadangi šis vaistas gali apsunkinti Jūsų organizmo gebėjimą kovoti su infekcija. Taip pat žr. 3 skyrių.

Po Luxturna suleidimo:

- nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos į gydytoją, jeigu Jūsų akis ar abi akys paraudo, tapo skausmingos, jautrios šviesai, jeigu regėjimo lauke matote blykčiojimus ar „museles“ arba jeigu Jūsų regėjimas pablogėjo ar tapo neryškus;
- turėtumėte vengti kelionių lėktuvu ar kitokių kelionių aukštumose, kol to neleis Jūsų gydytojas. Gydymo šiuo vaistu procedūros metu gydytojas į akį suleidžia oro burbuliuką, kurį Jūsų organizmas lėtai rezorbuoja. Kol šis burbuliukas visiškai nesirezorbuos, keliaujant lėktuvu ar aukštumose burbuliukas gali padidėti ir pažeisti akį, įskaitant apakimą. Prieš keliaudami pasitarkite su gydytoju;
- turėtumėte vengti plaukti, kadangi po gydymo yra padidėjusi akies infekcijos pasireiškimo rizika. Po gydymo Luxturna prieš eidami plaukioti pasitarkite su gydytoju;
- turėtumėte vengti sunkios fizinės veiklos, kadangi gali padidėti akies pažaidos rizika. Po gydymo Luxturna prieš pradėdami sunkią fizinę veiklą pasitarkite su gydytoju;
- Jums gali laikinai sutrikti regėjimas, pavyzdžiui, pasireikšti padidėjęs jautrumas šviesai ar neryškus matymas. Pasakykite gydytojui apie visus patiriamus regėjimo sutrikimus. Gydytojas galbūt galės palengvinti nemalonus pojūčius, sukeltus šių laikinų sutrikimų;
- Veiklioji Luxturna medžiaga gali laikinai išsiskirti per Jūsų ašaras. Jūs ir Jūsų globėjai turėtumėte visus panaudotus tvarsčius bei atliekas, kuriuose gali būti ašarų ar nosies sekreto, supakuoti į sandarius maišus prieš išmesdami. Turėtumėte šių atsargumo priemonių laikytis 14 dienų;
- Po gydymo Luxturna Jūs galimai negalėsite būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorais transplantacijai.

## **Vaikams ir paaugliams**

Luxturna poveikis nebuvo ištirtas jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams. Duomenys riboti.

## **Kiti vaistai ir Luxturna**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

## **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums paskiriant gydymą Luxturna pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Šio vaisto galimas poveikis nėščiosioms ir negimusiam kūdikiui nežinomas. Laikantis atsargumo priemonių, Luxturna negali būti skiriamas nėštumo metu.

Luxturna poveikis žندانčioms moterims netirtas. Nežinoma, ar vaistas išsiskiria į motinos pieną. Pasakykite gydytojui, jeigu žindote arba planuojate žindyti. Gydytojas padės Jums nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar Luxturna vartojimą, atsižvelgdamas į žindymo naudą Jūsų kūdikiui ir Luxturna naudą Jums.



### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Po Luxturna suleidimo Jums gali atsirasti laikinas regėjimo sutrikimas. Nevairuokite ir nevaldykite sudėtingų mechanizmų, kol Jūsų regėjimas visiškai neatsistatys. Prieš pradėdami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

### **Luxturna sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, tai yra, jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip Jums bus skiriamas Luxturna**

Luxturna bus skiriamas operacinėje, o vaisto suleis akių chirurgijos srityje patirties turintys gydytojai chirurgai.

Luxturna leidžiamas neįtautos sąlygomis. Gydytojas aptars su Jumis neįtautos sąlygas ir tai, kaip ji Jums bus skiriama.

Gydytojas atliks akies chirurginę operaciją ir pašalins akies obuolio viduje esantį stiklakūnį, o tuomet suleis Luxturna tiesiogiai po tinklainę (po plonu šviesai jautriu vidiniu tos akies obuolio dugno dangalu). Vėliau, bent po 6 dienų, ši procedūra bus atlikta į kitą akį. Po kiekvienos procedūros Jūsų būklė bus stebima kelias valandas, kuomet bus stebimas Jūsų atsistatymas po operacijos ar neįtautos ir galimų nepageidaujamų reiškinių pasireiškimas.

Prieš pradėdamas gydymą Luxturna, gydytojas gali paskirti Jums imuninę sistemą (natūralią Jūsų organizmo apsaugos sistemą) slopinančio vaisto, kad ši sistema nebandytų kovoti prieš Luxturna po to, kai jis bus suleistas. Svarbu, kad šio vaisto vartotumėte taip, kaip buvo nurodyta. Nenutraukite šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

### **Ką daryti, jeigu Jums buvo skirta per didelė Luxturna dozė?**

Kadangi ši vaistą Jums suleis gydytojas, mažai tikėtina, jog Jums bus skirta per didelė jo dozė. Jeigu taip atsitiktų, gydytojas prireikus paskirs simptominių gydymą. Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums atsirado kokių nors regėjimo sutrikimų.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Suleidus Luxturna gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

### **Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- nuosėdos po tinklainę.

Toliau nurodytų šalutinių reiškinių gali pasireikšti dėl injekcijos procedūros.

### **Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- akies paraudimas;
- katarakta (akies lęšiuko padrumstėjimas);
- padidėjęs akispūdis.

**Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- tinklainės įplėša;
- akies skausmas;
- akies patinimas;
- tinklainės atšoka;
- kraujavimas užpakalinėje akies dalyje;
- skausmas ar padidėjęs diskomfortas akyje;
- neryškus centrinis matymas dėl defekto tinklainės centre;
- akies paviršiaus išplonėjimas (ragenos įdubimas);
- akies sudirginimas;
- akies uždegimas;
- svetimkūnio pojūtis akyje;
- akies diskomfortas;
- pakitimai užpakalinėje akies dalyje;
- pykinimas (šleikštulys), vėmimas, pilvo (skrandžio) skausmas, lūpos skausmas;
- širdies elektrinės veiklos pokyčiai;
- galvos skausmas, svaigulys;
- išbėrimas, veido patinimas;
- nerimas;
- komplikacijos, susijusios su intubacinio vamzdelio įvedimu į trachėją;
- chirurginės žaizdos žiojėjimas.

**Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):**

- drumstys gelio pavidalo medžiaga akies viduje (stiklakūnio drumstys);
- gyslainės ir tinklainės atrofija.

Akies audinių pažeidimai gali sukelti kraujavimą ir patinimą bei padidėjusią infekcijos pasireiškimo riziką. Keletą dienų po chirurginės operacijos pablogėja regėjimas, kuris paprastai atsistato; pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų regėjimas nepagerėja.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikomas Luxturna**

Luxturna laikys sveikatos priežiūros specialistai asmens sveikatos priežiūros įstaigoje. Koncentratą ir tirpiklį būtina laikyti bei transportuoti užšaldytus  $\leq -65$  °C temperatūroje. Atšildyto vaisto negalima vėl užšaldyti, jį reikia laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C). Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Luxturna sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra voretigenas neparvovekas. Kiekviename koncentrato mililitre yra  $5 \times 10^{12}$  vektoriaus genomų (vg). Koncentratą (0,5 ml ištraukiamo tūrio vienkartinės dozės 2 ml tūrio flakone) prieš vartojimą reikia praskiesti santykiu 1:10.
- Kiekvienoje praskiesto tirpalo dozėje yra  $1,5 \times 10^{11}$  voretigeno neparvoveko vektoriaus genomų 0,3 ml tūrio suleidžiamo tirpalo.
- Pagalbinės koncentrato medžiagos yra natrio chloridas (žr. šio pakuotės lapelio 2 skyrių „Luxturna sudėtyje yra natrio“), natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (pH reguliuoti), dinatrio fosfatas dihidratas (pH reguliuoti), poloksameras 188 ir injekcinis vanduo.
- Tirpiklio sudėtyje yra natrio chloridas (žr. 2 skyriaus pabaigą), natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (pH reguliuoti), dinatrio fosfatas dihidratas (pH reguliuoti), poloksameras 188 ir injekcinis vanduo.

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.

### Luxturna išvaizda ir kiekis pakuotėje

Luxturna yra skaidrus bespalvis koncentratas injekciniam tirpalui, skirtam leisti po tinklainę. Vaistas tiekiamas skaidriame plastikiniame flakone. Tirpiklis yra skaidrus bespalvis tirpalas, tiekiamas skaidriame plastikiniame flakone.

Kiekviename folijos maišiuke yra dėžutė, kurioje yra 1 flakonas 0,5 ml koncentrato ir 2 flakonai tirpiklio (kurių kiekviename yra 1,7 ml).

### Registruotojas

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

### Gamintojas

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Lietuva

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

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

#### Malta

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Šis lapelis pateikiamas kaip garsinė laikmena arba atspausdintas dideliu šriftu tinklalapyje  
<http://www.voretigeneparvovec.support>

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

## **Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.**

### Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų. Ruošiant ar vartojant voretigeno neparvoveko, reikia dėvėti asmenines apsaugines priemones (dėvėti laboratorinį apsiaustą, užsidėti akinius ir mūvėti pirštines).

Prieš vaistinio preparato skyrimą ir po to reikia išmatuoti akispūdį bei prireikus atitinkamai gydyti.

Po vaistinio preparato suleidimo pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami praneštų bet kokius patiriamus simptomus, kurie gali rodyti endoftalmitą ar tinklainės atšoką; tokius pacientus reikia tinkamai gydyti.

### Paruošimas prieš vartojimą

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas koncentrato ir 2 flakonai tirpiklio skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą Luxturna reikia apžiūrėti. Jeigu jame matoma dalelių, jeigu tirpalas drumstas ar pakitusi jo spalva, vienkartinės dozės flakoną vartoti draudžiama.

Luxturna reikia paruošti likus ne daugiau kaip 4 valandoms iki vaistinio preparato suleidimo procedūros pradžios, laikantis toliau nurodytų rekomenduojamų procedūrų bei aseptikos sąlygų.

Atšildykite kambario temperatūroje vieną vienkartinės dozės flakoną su koncentratu ir du flakonus su tirpikliu. Atšildžius visus 3 flakonus (1 flakoną koncentrato ir 2 flakonus tirpiklio), reikia pradėti skiedimą. Švelniai pavartykite flakonus penkis kartus, kad jų turinys susimaišytų.

Apžiūrėkite, ar flakonuose nėra matomų dalelių ar kitokių pokyčių. Jeigu pastebėtumėte pokyčių ar matomų dalelių, apie tai praneškite Registruotojui; tokiu atveju vaistinio preparato vartoti negalima.

Iš dviejų atšildytų flakonų įtraukite 2,7 ml tūrio tirpiklio ir jį suleiskite į sterilų tuščią 10 ml tūrio stiklinį flakoną, naudodami 3 ml tūrio švirkštą.

Norint praskiesti vaistinį preparatą, įtraukite 0,3 ml tūrio atšildyto koncentrato į 1 ml tūrio švirkštą ir jį suleiskite į 10 ml tūrio sterilų flakoną, kuriame yra tirpiklio. Švelniai pavartykite flakoną bent penkis kartus, kad jo turinys tinkamai susimaišytų. Apžiūrėkite, ar flakone nėra matomų dalelių. Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ar nedaug opalinis. Paženklinkite 10 ml tūrio stiklinį flakoną, kuriame yra praskiesto koncentrato, taip: „Praskiestas Luxturna“.

Nepradėkite ruošti švirkštų, jeigu flakonas yra pažeistas arba jeigu jame matoma dalelių. Paruoškite injekcijai skirtus švirkštus, įtraukdami 0,8 ml tūrio praskiesto tirpalo į sterilų 1 ml tūrio švirkštą. Pakartokite tokią pat procedūrą ir paruoškite atsarginį švirkštą. Vaistiniu preparatu užpildyti švirkštai turi būti įdėti į specialiai tam skirtą talpyklę ir nunešti į operacinę.

### Priemonės, kurių reikia imtis patyrus atsitiktinę ekspoziciją

Būtina vengti atsitiktinės ekspozicijos. Ruošiant, leidžiant ir tvarkant voretigeno neparvoveką, reikia laikytis vietinių biologinių medžiagų saugumo užtikrinimo gairių.

- Ruošiant ar leidžiant voretigeno neparvoveko, reikia dėvėti asmenines apsaugines priemones (dėvėti laboratorinį apsiaustą, užsidėti akinius ir mūvėti pirštines).
- Reikia vengti atsitiktinės ekspozicijos voretigeno neparvoveku, įskaitant patekimo ant odos, į akis ir ant gleivinių. Prieš ruošiant vaistinį preparatą reikia sutvarstyti visas atviras žaizdas.
- Išliejus visą voretigeno neparvoveką, jį būtina neutralizuoti naudojant priešvirusinį vaistinį preparatą, pavyzdžiui 1 % natrio hipochlorito tirpalą, ir išvalyti naudojant absorbuojančiąją medžiagą.
- Visas medžiagas, kurios galėjo kontaktuoti su voretigeno neparvoveku (pvz., flakonus, švirksštą, adatą, tamponus, pirštines, kaukes ar tvarsliavą), būtina išmesti laikantis vietinių biologinių medžiagų saugumo užtikrinimo gairių.

### Atsitiktinė ekspozicija

- Jeigu medicinos personalas atsitiktinai būtų paveikti šio vaistinio preparato (pvz., jo užtiškus į akis ar ant gleivinių), vaistinio preparato reikia nuplauti švariu vandeniu mažiausiai 5 minutes.
- Jeigu vaistinio preparato patektų ant pažeistos odos ar įsidūrus adata, pažeistą sritį kruopščiai nuplaukite vandeniu su muilu ir (arba) dezinfektantu.

### Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų. Nesuvertotą vaistinį preparatą arba atliekas reikia tvarkyti laikantis atitinkamų vietinių vaistiniams preparatams taikomų reikalavimų.

### Dozavimas

Gydymą turi paskirti ir vaistinio preparato suleisti akių ligų gydytojas chirurgas, turintis patirties atliekant tinklainės geltonosios dėmės chirurgines operacijas.

Pacientams bus skiriama po vieną  $1,5 \times 10^{11}$  vektoriaus genomų voretigeno neparvoveko dozė į kiekvieną akį. Kiekviena dozė bus skiriama į akies po tinklaine esančią sritį suleidžiant iš viso 0,3 ml tūrio tirpalo. Atskira vaistinio preparato suleidimo procedūra į kiekvieną akį bus atliekama skirtingomis dienomis kaip galima trumpesniu intervalu, tačiau ne anksčiau kaip kas 6 dienas.

### Imunomoduliuojančiojo gydymo schema

Prieš pradėdant skirti imunomoduliuojančiojo gydymo schemą ir prieš suleidžiant voretigeno neparvoveko, pacientą būtina iširti dėl galimų bet kokios kilmės aktyvios infekcinės ligos simptomų pasireiškimo; jeigu nustatoma tokia infekcija, gydymo pradžią būtina atidėti iki kol pacientas visiškai pasveiks.

Likus 3 dienoms iki voretigeno neparvoveko suleidimo į pirmąją akį, pacientams rekomenduojama pradėti skirti imunomoduliuojančiojo gydymo schemą pagal toliau nurodytą planą (žr. 1 lentelę). Prieš vaistinio preparato pradėdant leisti į antrąją akį, reikia skirti tokią pat imunomoduliuojančiojo gydymo schemą pagal tą patį planą, kartu nutraukiant pirmajai akiai skirtą imunomoduliuojančiojo gydymo schemą.

**1 lentelė. Priešoperacinio ir pooperacinio imunomoduliuojančiojo gydymo schema kiekvienai akiai**

Priešoperacinis gydymas	3 dienos prieš Luxturna suleidimą	Prednizonas (arba ekvivalentas) 1 mg/kg per parą (daugiausia 40 mg per parą)
Pooperacinis gydymas	4 dienos (įskaitant Luxturna suleidimo dieną)	Prednizonas (arba ekvivalentas) 1 mg/kg per parą (daugiausia 40 mg per parą)
	Toliau 5 dienos	Prednizonas (arba ekvivalentas) 0,5 mg/kg per parą (daugiausia 20 mg per parą)
	Toliau 5 dienos skiriant po vieną dozę kas antrą dieną	Prednizonas (arba ekvivalentas) 0,5 mg/kg kas antrą dieną (daugiausia 20 mg per parą)

Ypatingos populiacijos

*Senyvi pacientai*

Voretigeno neparovoko saugumas ir veiksmingumas  $\geq 65$  metų pacientams neištirti. Duomenys riboti. Tačiau senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

*Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas*

Voretigeno neparovoko saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas, neištirti. Šiems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

*Vaikų populiacija*

Voretigeno neparovoko saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams neištirti. Duomenys riboti. Vaikams dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Leisti po tinklaine.

Luxturna yra sterilus koncentruotas tirpalas, skirtas leisti po tinklaine. Prieš koncentrato suleidimą jį reikia atšildyti ir praskiesti.

Šio vaistinio preparato negalima leisti į stiklakūnį.

Luxturna tiekiamas kaip vienkartinis flakonas, skirtas vaistiniam preparatui suleisti vienkartinai tik į vieną akį. Vaistinis preparatas suleidžiamas po tinklaine į kiekvieną akį po vitrektomijos. Jo negalima leisti netoli duobės (*fovea*), siekiant išlaikyti centrinės duobės srities vientisumą.

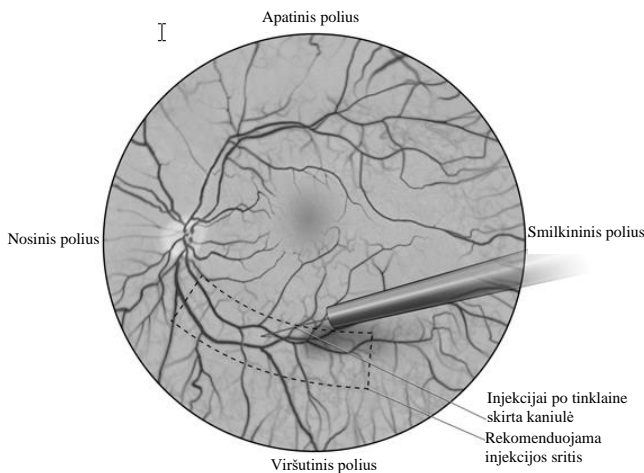
Voretigeno neparovoko reikia suleisti chirurginėje operacinėje laikantis kontroliuojamų aseptikos sąlygų. Prieš procedūrą pacientui reikia skirti tinkamą anesteziją. Akies, į kurią bus leidžiama vaistinio preparato, vyzdį būtina išplėsti, o prieš chirurginę operaciją reikia vietiskai skirti plataus veikimo spektro antimikrobinio vaistinio preparato, atsižvelgiant į įprastinės klinikinės praktikos reikalavimus.

### Vartojimas

Pacientams skirdami voretigeno neparovokeo laikykitės toliau nurodytų veiksmų:

- Praskiestą Luxturna tirpalą prieš suleidžiant reikia apžiūrėti. Jeigu jame matoma dalelių, jeigu tirpalas drumstas ar pakitusi jo spalva, vaistinio preparato vartoti draudžiama.
- Švirkštą, kuriame yra praskiesto tirpalo, sujunkite su vamzdeliu ir injekcijai po tinklaine skirta kaniule. Vaistinis preparatas lėtai suleidžiamas per vamzdelį ir injekcijai po tinklaine skirtą kaniulę, iš sistemos eliminuojant visus oro burbuliukus.
- Suleisti skirtas vaistinio preparato tūris nustatomas švirkšto stūmoklio viršūnę sulyginus su žyme, rodančia 0,3 ml.
- Atlikus vitrektomiją, Luxturna suleidžiamas po tinklaine naudojant injekcijai po tinklaine skirtą kaniulę, kuri įvedama per gyslainės pamatinį sluoksnį (*pars plana*).
- Kontroliuojant akimis, injekcijai po tinklaine skirtos kaniulės galiukas priglaudžiamas prie tinklainės paviršiaus. Rekomenduojama injekcijos sritis turi būti lokalizuota išilgai viršutinio kraujagyslių lanko (angl. *superior vascular arcade*) bent 2 mm distaliau nuo centrinės duobės (*fovea*) centro. Iš pradžių lėtai suleidžiamas nedidelis vaistinio preparato kiekis, kol pastebima susidariusi pradinė pūslelė po tinklaine, tuomet lėtai suleidžiamas likęs tirpalas, kol suleidžiamas visas 0,3 ml tūrio tirpalas (žr. 1 pav.).

### **1 pav. Injekcijai po tinklaine skirtos kaniulės galiukas įvestas į rekomenduojamą sritį, skirtą injekcijai (gydytojo chirurgo matomas vaizdas)**



- Baigus vaistinio preparato leidimą, injekcijai po tinklaine skirta kaniulė ištraukiama iš akies.
- Baigus injekciją nesuvarotą vaistinį preparatą būtina išmesti. Pakaitinio švirkšto išsaugoti negalima.
- Naudojama skysčio-oro apsikeitimo procedūra, stengiantis kruopščiai išvengti skysčio pratekėjimo šalia retinotomijos, kuri atliekama injekcijai po tinklaine suleisti.
- Pooperaciniu laikotarpiu paciento galva turi būti nedelsiant atlošiama ir gulimoje padėtyje pacientas turi būti 24 valandas po operacijos.