

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 5×10^{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 natūraliai cirkuliuojančio AAV naudojant rekombinantinės DNR technikas.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

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

Kiekviename vienos dozės 2 ml tūrio Luxturna flakone yra 0,5 ml tūrio ištraukiamo koncentrato, kurį prieš vartojant reikia praskiesti santykiu 1:10 (žr. 6.6 skyrių).

Praskiedus koncentratą kiekvienoje Luxturna dozėje yra $1,5 \times 10^{11}$ vg 0,3 ml tūrio suleidžiamo tirpalo.

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 gydyti suaugusiesiems ir vaikams, kuriems pasireiškia regos susilpnėjimas dėl patvirtintos bialelinės RPE65 mutacijos sukeltos paveldimosios tinklainės distrofijos ir kuriems yra išlikęs pakankamas kiekis gyvybingų tinklainės ląstelių.

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 $1,5 \times 10^{11}$ vg 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 Luxturna, 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 Luxturna 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 ekvivalentiška dozė) 1 mg/kg per parą (daugiausia 40 mg per parą)
Pooperacinis gydymas	4 dienos (įskaitant Luxturna suleidimo dieną)	Prednizonas (arba ekvivalentiška dozė) 1 mg/kg per parą (daugiausia 40 mg per parą)
	Toliau 5 dienos	Prednizonas (arba ekvivalentiška dozė) 0,5 mg/kg per parą (daugiausia 20 mg per parą)
	Toliau 5 dienos skiriant po vieną dozę kas antrą dieną	Prednizonas (arba ekvivalentiška dozė) 0,5 mg/kg kas antrą dieną (daugiausia 20 mg per parą)

Specialios pacientų grupės

Senyvi asmenys

Voretigeno neparovoko saugumas ir veiksmingumas ≥ 65 metų pacientams neištirti. Tačiau senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Kepenų ir inkstų veiklos sutrikimas

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

Vaikų populiacija

Voretigeno neparovoko saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 4 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra. 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 neparvoveko 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.

Atsargumo priemonės prieš manipuliuojant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų. Ruošiant ir leidžiant voretigeno neparvoveko sveikatos priežiūros specialistai turi dėvėti asmenines apsaugines priemones (dėvėti laboratorinį apsiaustą, užsidėti akinius ir mūvėti pirštines) (žr. 6.6 skyrių).

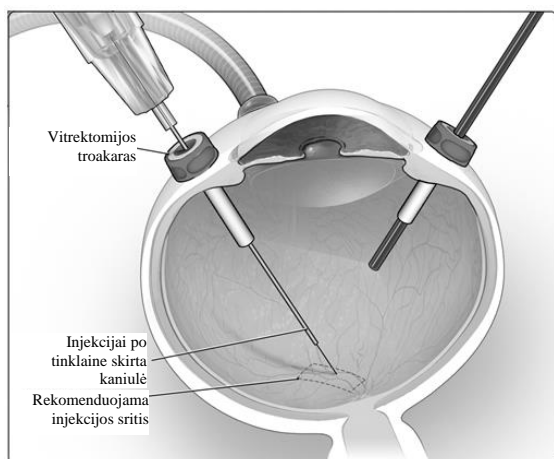
Luxturna ruošimo ir atliekų tvarkymo instrukcijos bei nurodymai, kaip elgtis patyrus atsitiktinę ekspoziciją, pateikiami 6.6 skyriuje.

Vaistinio preparato skyrimas

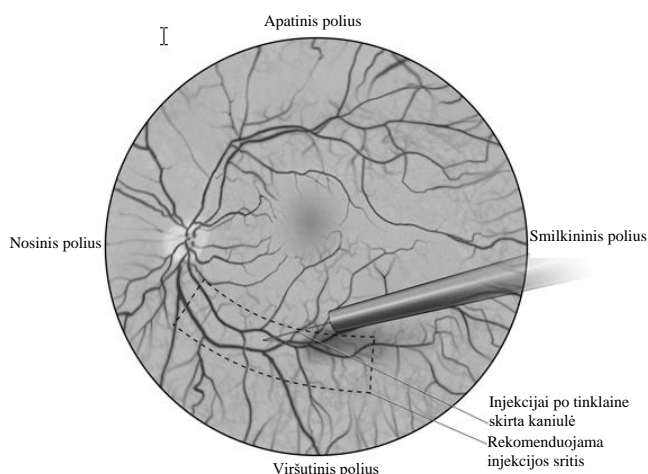
Pacientams skirdami voretigeno neparvoveko laikykitės toliau nurodytų veiksmų.

- 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 mikrokaniule. Vaistinis preparatas lėtai suleidžiamas per vamzdelį ir mikrokaniulę, 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 prigludžiamas 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 pūslėlė 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 nesuvargotą vaistinį preparatą būtina išmesti. Pakaitinio švirkšto išsaugoti negalima. Išmetant šį vaistinį preparatą reikia laikytis atitinkamų vietinių biologinių medžiagų saugumo užtikrinimo gairių.
- 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 aplink akį esančių sričių (periokulinė) infekcija.

Aktyvus akies obuolio (intraokulinis) uždegimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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 (epiretininės membranos, 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 aukštyn, kol oro burbuliukas vis dar yra, gali sukelti akispūdžio padidėjimą ir negrįžtamą apakimą.

Keletą savaičių po vaistinio preparato suleidimo gali pasireikšti praeinančių regėjimo sutrikimų, pavyzdžiui, neryškus matymas ir fotofobija. 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 pasiteiravę savo sveikatos priežiūros specialisto.

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 mūvėtų pirštines, ypatingai tuomet, jei globėjos yra nėščios, žindo kūdikį ar globėjams yra imunodeficito būklė.

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] vektorių) arba prieš transgeno preparatą (tinklainės pigmentinio epitelio 65 kDa baltymą [RPE65]).

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y., 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, nesitikima, kad su AAV vektoriais būtų galima netyčia perduoti užkratą.

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 voretigeno neparvoveko 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 voretigenu neparvoveku.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

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 tinklaine žemiau injekcijos vietos, jų pasireiškė praėjus 1-6 dienoms po injekcijos ir jos išnyko be pasekmių.

Klinikinių tyrimų programos metu 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 pasireiškusios endoftalmito gydymu ir dėl kurio išsivystė regos nervo atrofija; kitam 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 pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis buvo $\geq 5\%$), kurios buvo susijusios su vaistinio preparato suleidimo procedūra, buvo junginės hiperemija, katarakta, padidėjęs akispūdis, tinklainės įplėša, 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 neparvoveko vartojimu

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

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

Organų sistemų klasė / Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	Nerimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnas	Galvos skausmas, svaigulys
Akių sutrikimai	
Labai dažnas	Junginės hiperemija, katarakta
Dažnas	Tinklainės įplėša, 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
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 bangos inversija
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažnas	Endotrachėjinės intubacijos komplikacija, žaizdos žiojėjimas

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. 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 – {dar nepriskirta}, ATC kodas – {dar nepriskirtas}.

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 susilpnėjimas, įskaitant sutrikusius regos funkcijos rodiklius, tokius kaip regėjimo aštrumas ir akipročio 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 tinklaine; 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 tinklaine. 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 tinklaine. Į kiekvieną akį buvo skiriama viena $1,5 \times 10^{11}$ vg voretigeno neparovoko injekcija po tinklaine, iš viso suleidžiant 300 μ l tūrio tirpalo. Kiekvienam tiriamajam asmeniui intervalai tarp injekcijų į skirtingas akis buvo nuo 6 iki 18 dienų.

Pagrindinė 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, akipročio ir vištakumo (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 liukso (tai atitinka, pavyzdžiui, ryškiai apšviestą biuro patalpą iki vasaros nakties be mėnesienos apšvietimą). 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.

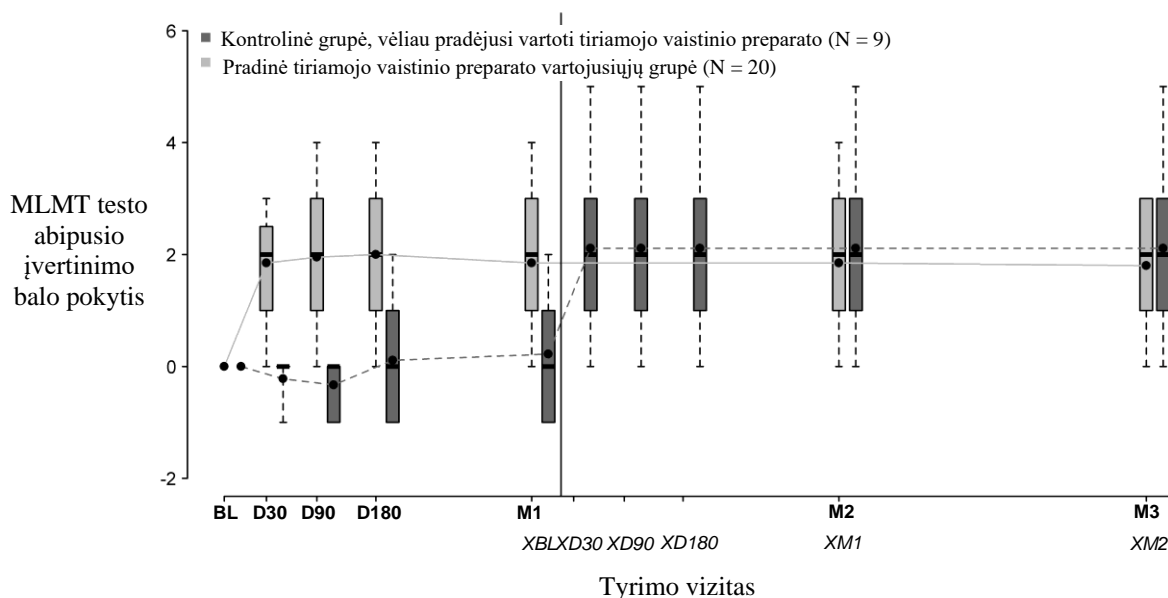
4 lentelė. MLMT testo įvertinimo balo pokytis: po 1 metų, lyginant su pradinėmis reikšmėmis (ITT populiacija: n = 21 tiriamoji grupėje, n = 10 kontrolinėje grupėje)

MLMT testo įvertinimo balo pokytis	Skirtumas (95 % PI) Tiriamoji-kontrolinė grupė	p reikšmė
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 vartojusiųjų 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 vartojusiųjų 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 šios 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. Išsistinė 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

Viso akiplėčio jautrumo šviesai nustatymo testas – Pirmoji priskirta akis (ITT)			
	Tiriamoji grupė, N = 21		
	Tyrimo pradžia	1-ieji metai	Pokytis
N	20	20	19
Vidurkis (SP)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Kontrolinė grupė, N = 10		
N	9	9	9
Vidurkis (SP)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Skirtumas (95 % PI) (Tiriamoji-Kontrolinė grupė) -2,33 (-3,44; -1,22), $p < 0,001$		
Viso akiplėčio jautrumo šviesai nustatymo testas – Antroji priskirta akis (ITT)			
	Tiriamoji grupė, N = 21		
	Tyrimo pradžia	1-ieji metai	Pokytis
N	20	20	19
Vidurkis (SP)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Kontrolinė grupė, N = 10		
N	9	9	9
Vidurkis (SP)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Skirtumas (95 % PI) (Tiriamoji-Kontrolinė grupė) -1,89 (-3,03; -0,75), $p = 0,002$		
Viso akiplėčio jautrumo šviesai nustatymo testas – Suvidurkintas tarp abiejų akių (ITT)			
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 Luxturna pasiskirstymas buvo tirtas tris mėnesius po vaistinio preparato suleidimo po tinklaine 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 $7,5 \times 10^{11}$ vg Luxturna 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, Luxturna vektoriaus DNR sekų buvo aptikta ašarų mėginiuose; daugeliui šių asmenų praėjus 1 dienai po injekcijos paimituose 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, paimituose 14 iš 29 (48 %) tiriamųjų asmenų, kurie dalyvavo III fazės tyrime.

Specialioms pacientų grupėms būdinga farmakokinetika

Farmakokinetinių voretigeno neparovoko savybių tyrimų su specialiomis pacientų grupėmis neatlikta.

Kepenų ir inkstų veiklos 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 veiklos 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 nežymius pokyčius, kurie daugiausia buvo susiję su chirurginės pažaidos gijimu. Anksčiau nurodyto toksinio poveikio tyrimo duomenimis, šunims po tinklainės 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 vienkartinei, 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

2 metai

Atšildžius ir praskiedus

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

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 ≤ -65 °C temperatūroje.

Atšildyto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

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 koncentrato ir 2 flakonai tirpiklio.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kiekvienoje dėžutėje esantys 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.

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 mūvėti pirštines).
- Reikia vengti atsitiktinės ekspozicijos voretigenu 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 preparatą, pavyzdžiui 1 % natrio hipochlorito tirpalą, ir išvalyti naudojant absorbuojančiąją medžiagą.
- Visas medžiagas, kurios galėjo kontaktuoti su voretigenu neparvoveku (pvz., flakonus, švirksštą, adatą, tamponus, pirštines, kaukes ar tvarsliaivą), būtina išmesti laikantis vietinių biologinių medžiagų saugumo užtikrinimo gairių.

Atsitiktinė ekspozicija

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

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų. Nesuvertotą vaistinį preparatą ir atliekas reikia tvarkyti laikantis atitinkamų vietinių biologinių medžiagų saugumo užtikrinimo gairių.

Paruošimas

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. 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 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 švirkšto, 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 ją nunešti į operacinę.

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

2018 m. lapkričio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-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**

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

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI 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 atliekantys 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 paveldimą tinklainės distrofiją sergančius pacientus, buvimą;
2. tinklainės chirurgų, kurie turi patirties atliekant chirurgines manipuliacijas po tinklaine ir gebės suleisti LUXTURNA, buvimą;
3. ligoninės 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 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.

Aprašymas	Terminas
SPKRPE-EUPASS (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 suaugusiesiems 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 5×10^{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 5×10^{12} voretigeno neparvoveko vektoriaus genomų.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas dihidratas, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

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 NEPAŠTEBIMOJE 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 ≤ -65 °C temperatūroje.

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

Nesuvartotą vaistą reikia išmesti.

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.

Nesuvartotą vaistą ir atliekas reikia tvarkyti laikantis atitinkamų vietinių biologinių medžiagų saugumo užtikrinimo 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 5×10^{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 5×10^{12} voretigeno neparvoveko vektoriaus genomų.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas dihidratas, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

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 NEPAŠTEBIMOJE 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 ≤ -65 °C temperatūroje.

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

Nesuvartotą vaistą reikia išmesti.

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.

Nesuvartotą vaistą ir atliekas reikia tvarkyti laikantis atitinkamų vietinių biologinių medžiagų saugumo užtikrinimo 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 5×10^{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 ≤ -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 ≤ -65 °C temperatūroje.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Luxturna 5 x 10¹² 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 susilpnėjimas 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 susilpnėjimą 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 pažeidimo rizika. Po gydymo Luxturna prieš pradėdami sunkią fizinę veiklą pasitarkite su gydytoju;
- kai kuriems pacientams išsivysto katarakta. Katarakta yra natūralaus akies lęšiuko padrumstėjimas, dėl kurio gali būti sunkiau ryškiai matyti. Kataraktos atsiradimas ar paryškėjimas yra žinoma akies srities chirurginės operacijos, kurią reikės atlikti prieš Jums suleidžiant Luxturna, komplikacija. Kataraktos išsivystymo rizika dar labiau padidėja, jeigu akies lęšiukas pažeidžiamas su adata, kuri naudojama vaisto suleidimui už akies obuolio;
- Jums gali laikinai sutrikti regėjimas, pavyzdžiui, pasireikšti padidėjęs jautrumas šviesai ar neryškus matymas. Pasakykite gydytojui apie visus patiriamus regėjimo sutrikimus. Gydytojas galbūt galės palengvinti nemalonius pojūčius, sukeltus šių laikinų sutrikimų;
- nedaug vaisto gali išsiskirti su Jūsų ašaromis. 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;
- Jūs ir Jūsų globėjai keisdami tvarsčius ir išmesdami tvarsčius ar buitines atliekas turėtumėte mūvėti pirštines, ypatingai tuomet, jeigu Jūs ar Jūsų globėja esate nėščia ar žindote kūdikį arba Jūsų ar Jūsų globėjų imuninė sistema yra susilpnėjusi. Šių atsargumo priemonių laikykitės 14 dienų nuo gydymo pabaigos;
- Po gydymo Luxturna Jums negalima būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorais transplantacijai. Taip yra todėl, nes Luxturna yra genų terapijos vaistas.

Vaikams ir paaugliams

Luxturna poveikis nebuvo ištirtas jaunesniems kaip keturių metų amžiaus vaikams.

Kiti vaistai ir Luxturna

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, prašytume apie tai pasakyti 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. Pasitarkite su gydytoju, ar turėtumėte nutraukti žindymą po Luxturna vartojimo.

Neturima informacijos apie galimą Luxturna poveikį vyrų ar moterų vaisingumui.

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.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Luxturna medžiagas

Luxturna dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y., 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 pradėdant gydymą Luxturna, gydytojas gali paskirti 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 ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- nuosėdos po tinklainę.

Toliau nurodytų šalutinių reiškinių gali pasireikšti dėl injekcijos procedūros.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 asmenų)

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

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- tinklainės įplėša;
- akies skausmas;
- akies patinimas;
- tinklainės atšoka;
- 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.

Akies audinių pažeidimas 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 $\leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Atšildyto vaisto negalima vėl užšaldyti, jį reikia laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip $25\text{ }^{\circ}\text{C}$). 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 5×10^{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. 2 skyriaus pabaigą), 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.

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 koncentrato ir 2 flakonai tirpiklio.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-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

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

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

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

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

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

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Šis lapelis pateikiamas kaip garsinis failas arba atspausdintas dideliu šriftu tinklalapyje
<http://www.voretigeneneparvovec.support>

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.**Instrukcijos, kaip paruošti ir išmesti Luxturna bei elgtis atsitiktinės ekspozicijos atveju**

Kiekvienoje dėžutėje esantys 1 flakonas koncentrato ir 2 flakonai tirpiklio skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Būtina vengti atsitiktinės ekspozicijos. Ruošiant, leidžiant ir tvarkant Luxturna, 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 Luxturna, jį būtina neutralizuoti naudojant priešvirusinį vaistinį preparatą, pavyzdžiui 1 % natrio hipochlorito tirpalą, ir išvalyti naudojant absorbuojančiąją medžiagą.
- Visas medžiagas, kurios galėjo kontaktuoti su Luxturna (pvz., flakonus, švirkštą, adatą, tamponus, pirštines, kaukes ar tvarsliaivą), 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.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų. Nesuvertotą vaistinį preparatą ir atliekas reikia tvarkyti laikantis atitinkamų vietinių biologinių medžiagų saugumo užtikrinimo gairių.

Paruošimas

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. Švelniai pavartykite flakonus penkis kartus, kad jų turinys susimaišytų.

Apžiūrėkite, ar flakonuose nėra matomų dalelių. 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 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 10 ml tūrio stiklinį flakoną bent penkis kartus, kad jo turinys tinkamai susimaišytų. Paženklinkite 10 ml tūrio stiklinį flakoną, kuriame yra praskiesto koncentrato, taip: „Praskiestas Luxturna“.

Nepradėkite ruošti švirkšto, jeigu flakonas yra pažeistas arba jeigu jame matoma dalelių. Paruoškite injekcijai skirtus švirkštus, įtraukdami 0,8 ml tūrio praskiesto tirpalo į kiekvieną iš sterilių 1 ml tūrio švirkštų. Preparatu užpildytus švirkštus tuomet reikia įdėti į specialiai tam skirtą talpyklę ir ją nunešti į operacinę.

Dozavimas

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

Luxturna tiekiamas kaip vienkartinis flakonas, skirtas vaistiniam preparatui suleisti vienkartinai tik į vieną akį. Bus skiriama po vieną $1,5 \times 10^{11}$ vg dozę, į kiekvienos akies po tinklaine esančią sritį suleidžiant iš viso 0,3 ml tūrio tirpalo. Atskira vaistinio preparato suleidimo procedūra į kiekvieną akį turi būti 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 Luxturna, 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 Luxturna 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 ekvivalentiška dozė) 1 mg/kg per parą (daugiausia 40 mg per parą)
Pooperacinis gydymas	4 dienos (įskaitant Luxturna suleidimo dieną)	Prednizonas (arba ekvivalentiška dozė) 1 mg/kg per parą (daugiausia 40 mg per parą)
	Toliau 5 dienos	Prednizonas (arba ekvivalentiška dozė) 0,5 mg/kg per parą (daugiausia 20 mg per parą)
	Toliau 5 dienos skiriant po vieną dozę kas antrą dieną	Prednizonas (arba ekvivalentiška dozė) 0,5 mg/kg kas antrą dieną (daugiausia 20 mg per parą)

Specialios pacientų grupės

Senyvi asmenys

Voretigeno neparovoko saugumas ir veiksmingumas ≥ 65 metų pacientams neištirti. Tačiau senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Kepenų ir inkstų veiklos sutrikimas

Voretigeno neparovoko saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra kepenų ar inkstų veiklos 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. Duomenų nėra. Vaikams dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Leisti po tinklaine.

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

Šio vaistinio preparato negalima leisti į stiklakūnį.

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 vietiškai skirti plataus veikimo spektro antimikrobinio preparato, atsižvelgiant į įprastinės klinikinės praktikos reikalavimus.

Atsargumo priemonės prieš manipuluojant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Ruošiant ir leidžiant voretigeno neparovoko reikia dėvėti asmenines apsaugines priemones (dėvėti laboratorinį apsiaustą, užsidėti akinius ir mūvėti pirštines).

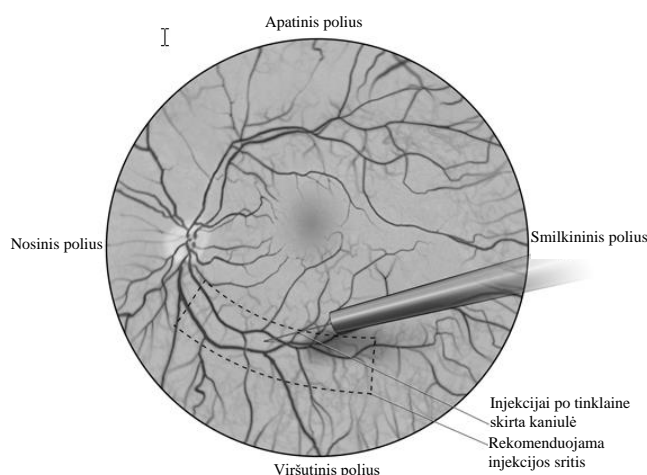
Prieš vaistinio preparato skyrimą ir po to reikia išmatuoti akispūdį bei prireikus atitinkamai gydyti.

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

Pacientams skirdami Luxturna 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 rinkoje esančią 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 turėtų 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 injekcijos sritį (gydytojo chirurgo matomas vaizdas)



- Baigus vaistinio preparato leidimą, injekcijai po tinklaine skirta kaniulė ištraukiama iš akies.
- 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 kaip galima ilgiau bent 24 valandas po operacijos. Baigus injekciją nesuvartotą vaistinį preparatą būtina išmesti. Pakaitinio švirkšto išsaugoti negalima. Išmetant šį vaistinį preparatą reikia laikytis atitinkamų vietinių biologinių medžiagų saugumo užtikrinimo gairių.