

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Luxturna 5×10^{12} genomów wektora/ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Woretygen neparwówek jest wektorem transferu genów, który wykorzystuje kapsyd wirusa zależnego od adenowirusów o serotypie 2 (AAV2), jako nośnik cDNA ludzkiego białka nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kDa (hRPE65) do siatkówki. Woretygen neparwówek jest otrzymywany z AAV2 typu dzikiego z zastosowaniem technik rekombinacji DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy ml koncentratu zawiera 5×10^{12} genomów wektora (vg).

Każda fiolka produktu leczniczego Luxturna zawiera 0,5 ml ekstrahowalnego koncentratu (co odpowiada $2,5 \times 10^{12}$ genomów wektora), który wymaga rozcieńczenia w proporcji 1:10 przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Po rozcieńczeniu 0,3 ml koncentratu przy użyciu 2,7 ml rozpuszczalnika, każdy ml zawiera 5×10^{11} genomów wektora. Każda dawka 0,3 ml produktu leczniczego Luxturna zawiera $1,5 \times 10^{11}$ genomów wektora.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Po rozmrożeniu, zarówno koncentrat jak i rozpuszczalnik są przezroczystymi, bezbarwnymi płynami, których pH wynosi 7,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Luxturna jest wskazany w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65* oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i podawane przez chirurga witreoretinalnego z doświadczeniem w przeprowadzaniu zabiegów chirurgicznych w obrębie plamki.

Dawkowanie

Pacjenci otrzymają pojedynczą dawkę $1,5 \times 10^{11}$ genomów wektora woretygen neparwówek do każdego oka. Każda dawka o całkowitej objętości 0,3 ml zostanie podana do przestrzeni podsiatkówkowej. Procedura podania dawki do każdego oka jest wykonywana w różne dni w krótkim odstępie czasu, nie krótszym niż 6 dni.

Schemat leczenia immunomodulującego

Przed rozpoczęciem stosowania schematu leczenia immunomodulującego i przed podaniem woretygen neparwówek, należy sprawdzić stan pacjenta pod kątem czynnych chorób zakaźnych wszelkiego rodzaju, a w przypadku wykrycia takiego zakażenia rozpoczęcie leczenia musi zostać odłożone do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

Zaleca się, aby 3 dni przed podaniem woretygen neparwówek do pierwszego oka rozpocząć leczenie immunomodulujące według schematu przedstawionego poniżej (tabela 1). Rozpoczęcie leczenia immunomodulującego dla drugiego oka powinno przebiegać według tego samego schematu i powinno nastąpić po zakończeniu leczenia immunomodulującego pierwszego oka.

Tabela 1 Schemat leczenia immunomodulującego w okresie przed- i pooperacyjnym do każdego oka

Okres przedoperacyjny	3 dni przed podaniem produktu leczniczego Luxturna	Prednizon (lub jego odpowiednik) 1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę)
Okres pooperacyjny	4 dni (z dniem podania włącznie)	Prednizon (lub jego odpowiednik) 1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę)
	Kontynuowany przez 5 dni	Prednizon (lub jego odpowiednik) 0,5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 20 mg/dobę)
	Kontynuowany przez 5 dni, jedna dawka co drugi dzień	Prednizon (lub jego odpowiednik) 0,5 mg/kg mc. co drugi dzień (maksymalnie 20 mg/dobę)

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności woretygen neparwówek u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Dane są ograniczone. Jednak dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności woretygen neparwówek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z tej grupy (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności woretygen neparwówek u dzieci w wieku poniżej 4 lat. Dane są ograniczone. Dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży nie jest wymagane.

Sposób podawania

Podanie podsiatkówkowe.

Produkt leczniczy Luxturna to jałowy koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podsiatkówkowych, który wymaga rozmrożenia i rozcieńczenia przed podaniem (patrz punkt 6.6).

Tego produktu leczniczego nie wolno podawać we wstrzyknięciu do ciała szklistego.

Produkt leczniczy Luxturna to fiolka jednorazowego użytku do jednorazowego podania tylko do jednego oka. Produkt podaje się we wstrzyknięciu podsiatkówkowym po przeprowadzeniu witrektomii w każdym oku. Nie należy podawać produktu leczniczego do bezpośredniego sąsiedztwa dołka siatkówki, aby zachować ciągłość dołka siatkówki (patrz punkt 4.4).

Podanie woretygeny neparwówek należy przeprowadzać w sali operacyjnej w kontrolowanych warunkach aseptycznych. Przed zabiegiem należy zastosować odpowiednie znieczulenie. Żrenica oka, w którym przeprowadzane jest wstrzyknięcie musi być rozszerzona; przed zabiegiem należy zastosować miejscowo produkt bakteriobójczy o szerokim spektrum działania, zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

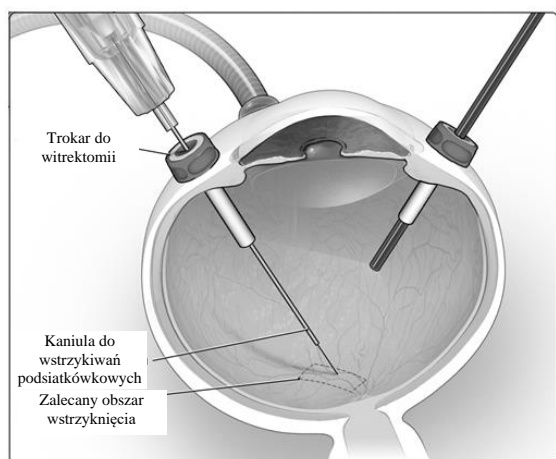
Informacje dotyczące przygotowania, przypadkowej ekspozycji na lek i usuwania produktu leczniczego Luxturna, patrz punkt 6.6.

Podanie

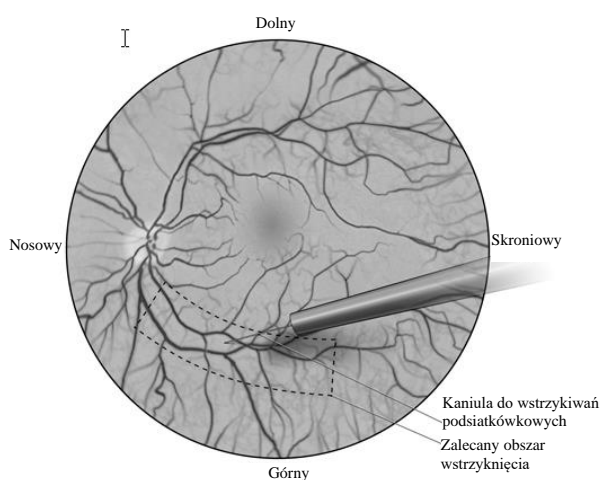
W celu podania pacjentom woretygeny neparwówek należy stosować się do niżej wymienionych kroków:

- Należy sprawdzić wzrokowo rozcieńczony produkt leczniczy Luxturna przed podaniem. Jeżeli widoczne są cząstki, zmętnienie lub przebarwienia, nie należy stosować produktu leczniczego.
- Podłączyć strzykawkę zawierającą rozcieńczony produkt leczniczy do rurki pośredniej i kaniuli do wstrzykiwań podsiatkówkowych. Produkt jest powoli wstrzykiwany przez rurkę pośrednią i kaniulę do wstrzykiwań podsiatkówkowych, aby wyeliminować wszystkie pęcherzyki powietrza z zestawu.
- Objętość produktu dostępna do wstrzyknięcia jest potwierdzona w strzykawce poprzez ustawienie końcówki tłoka w linii z oznaczeniem objętości 0,3 ml.
- Po zakończeniu witrektomii produkt leczniczy Luxturna podaje się we wstrzyknięciu podsiatkówkowym za pomocą kaniuli do wstrzykiwań podsiatkówkowych wprowadzonej przez część płaską ciała rzęskowego (pars plana) (rycina 1A).
- Stosując bezpośrednie obrazowanie koniec kaniuli do wstrzykiwań podsiatkówkowych umieszcza się tak, aby miał styczność z powierzchnią siatkówki. Zalecane miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się wzdłuż górnej arkady naczyniowej, przynajmniej 2 mm dystalnie od środka dołka (rycina 1B). Niewielką ilość produktu wstrzykuje się powoli do czasu zaobserwowania początkowego pęcherzyka podsiatkówkowego, a następnie powoli wstrzykuje się pozostałą ilość, aż do podania łącznej objętości 0,3 ml produktu.

Rycina 1A Kaniula do wstrzykiwań podsiatkówkowych wprowadzana przez pars plana



Rycina 1B Koniec kaniuli do wstrzykiwań podsiatkówkowych umieszczony w zalecanym miejscu wstrzyknięcia (widok z perspektywy chirurga)



- Po zakończeniu wstrzyknięcia kaniula do wstrzykiwań podsiatkówkowych jest usuwana z oka.
- Po wstrzyknięciu wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy wyrzucić. Nie należy zachowywać zapasowej strzykawki.
- Przeprowadza się wymianę płynu na powietrze, ostrożnie unikając przesięku płynu w pobliżu miejsca retinotomii powstałej na potrzeby wstrzyknięcia podsiatkówkowego.
- W okresie bezpośrednio po zabiegu głowę pacjenta należy utrzymywać w pozycji leżącej na wznak; pozycja leżąca na wznak powinna zostać zachowana przez pacjenta przez 24 godziny od wypisu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zakażenie wewnątrz gałki ocznej lub zakażenie okołogałkowe.

Czynne zapalenie wewnątrzgałkowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Reakcje związane ze wstrzyknięciem podsiatkówkowym

Przygotowując i podając produkt leczniczy Luxturna należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas zabiegu podania produktu:

- Zapalenie struktur oka (w tym zapalenie wnętrza gałki ocznej), przedarcie siatkówki i odwarstwienie siatkówki. Należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszystkie objawy mogące sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej lub odwarstwienie siatkówki; należy wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Choroba siatkówki (ścieńczenie dołka siatkówki, utrata funkcji dołka siatkówki), otwór w plamce, makulopatia (błona nasiatkówkowa, zespół pomarszczenia plamki żółtej) i choroba oka (rozejście się dołka).
- Wzrost ciśnienia śródgałkowego. Należy monitorować ciśnienie śródgałkowe przed i po podaniu produktu leczniczego oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy poinstruować pacjentów, aby unikali podróży samolotem lub innych podróży na dużej wysokości do czasu, gdy pęcherzyk powietrza, który powstał w wyniku podania produktu leczniczego Luxturna, rozproszy się całkowicie w oku. Rozproszenie się pęcherzyka może potrwać do jednego tygodnia lub dłużej od momentu wstrzyknięcia; rozproszenie pęcherzyka należy zweryfikować w badaniu okulistycznym. Szybki wzrost wysokości w czasie, gdy pęcherzyk powietrza jest nadal obecny może powodować wzrost ciśnienia w oku i nieodwracalną utratę wzroku.

W ciągu kilku tygodni po podaniu produktu mogą wystąpić czasowo zaburzenia widzenia, takie jak niewyraźne widzenie i światłowstręt (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinstruować, aby skontaktowali się z przedstawicielem fachowego personelu medycznego, jeżeli zaburzenia widzenia będą się utrzymywać. Pacjenci powinni unikać pływania z powodu zwiększonego ryzyka rozwoju zakażenia oka. Pacjenci powinni unikać forsownej aktywności fizycznej z powodu zwiększonego ryzyka urazu oka. Pacjenci mogą powrócić do pływania i forsownej aktywności po upływie przynajmniej jednego do dwóch tygodni, w zależności od zaleceń przedstawiciela fachowego personelu medycznego.

Wydalanie wirusa

We łzach pacjentów może wystąpić przejściowo wydalenie wektora o małym nasileniu (patrz punkt 5.2). Pacjentów/opiekunów należy poinstruować, aby odpowiednio obchodzili się z odpadami z opatrunków, łez i wydzielin z nosa, co może obejmować przechowywanie odpadów w szczelnie zamykanych torebkach przed ich usunięciem. Wymienione środki ostrożności związane z obchodzeniem się z odpadami należy zachowywać przez 14 dni po podaniu woretygeny neparwowej. Zaleca się, aby pacjenci/opiekunowie zakładali rękawiczki na czas zmiany opatrunku i usuwania odpadów, zwłaszcza w przypadku trwającej ciąży, karmienia piersią lub niedoboru odporności u opiekuna.

Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Luxturna nie mogą zostawać dawcami krwi, narządów, tkanek i komórek do celów transplantacyjnych.

Immunogenność

W celu redukcji potencjalnej immunogenności pacjentom należy podawać kortykosteroidy ogólnoustrojowo przed oraz po wstrzyknięciu podsiatkówkowym woretygeny neparwowej do każdego oka (patrz punkt 4.2). Kortykosteroidy mogą zmniejszyć nasilenie potencjalnych reakcji immunologicznych na kapsyd wektora (wirus zależny od adenowirusów o serotypie 2 [AAV2] jako wektor) lub na produkt transgeniczny (białko nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kDa [RPE65]).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jest znanych, klinicznie istotnych interakcji. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Na podstawie danych pochodzących z badań nieklinicznych i klinicznych nad wektorami AAV2 oraz biorąc pod uwagę podsiatkówkową drogę podania produktu leczniczego Luxturna, przypadkowe przeniesienie do linii zarodkowej z wektorami AAV jest wysoce mało prawdopodobne.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 przypadków ciąży) dotyczące stosowania woretygeny neparwówek u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Luxturna w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Luxturna u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy woretygen neparwówek przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub czy przerwać podawanie woretygeny neparwówek, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych na temat wpływu produktu leczniczego na płodność. Nie przeprowadzono badań płodności samców i samic w badaniach na zwierzętach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Woretygen neparwówek wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci mogą doświadczać przejściowo zaburzeń widzenia po otrzymaniu wstrzyknięcia podsiatkówkowego produktu leczniczego Luxturna. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać ciężkich urządzeń mechanicznych do czasu powrotu prawidłowego widzenia, zgodnie z zaleceniami okulisty.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych fazy I i fazy III wystąpiły trzy, nieciężkie działania niepożądane w postaci złogów w siatkówce u trzech spośród 41 (7%) uczestników badania, które uznano za związane z woretygenem neparwówek. Wszystkie trzy zdarzenia były przejściowym wystąpieniem bezobjawowych złogów w siatkówce poniżej miejsca wstrzyknięcia w siatkówce, 1-6 dni po wstrzyknięciu i które ustąpiły bez następstw.

Ciężkie działania niepożądane związane z procedurą podania produktu zgłoszono u trzech pacjentów. U jednego (2%) spośród 41 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (wtórne do podania steroidów o przedłużonym uwalnianiu) w przebiegu leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej związanego z procedurą podania produktu i które doprowadziło do zaniku nerwu wzrokowego; u jednego (2%) spośród 41 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane dotyczące zaburzeń siatkówki (utrata czynności dołka siatkówki), które oceniono jako związane z procedurą podania produktu. U jednego (2%) spośród 41 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci odwarstwienia siatkówki, które oceniono jako związane z procedurą podania produktu.

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 5\%$) związanymi z procedurą podania leku były: przekrwienie spojówki, zaćma, podwyższone ciśnienie śródgałkowe, przedarcie siatkówki, dellen, otwór w plamce, złogi podsiatkówkowe, zapalenie struktur oka, podrażnienie oka, ból oka i makulopatia (zmarszczenie powierzchni plamki).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane związane z woretygenem neparwówek

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia oka	Często	Złogi siatkówkowe

Tabela 3 Działania niepożądane związane z procedurą podania produktu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Przekrwienie spojówek, zaćma
	Często	Przedarcie siatkówki, dellen, otwór w plamce, zapalenie oka, podrażnienie oka, ból oka, makulopatia, krwotok naczyniówkowy, torbiel spojówki, choroba oka, opuchnięcie oka, uczucie obecności ciała obcego w oczach, degeneracja plamki żółtej, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, choroba siatkówki, krwotok siatkówkowy
	Nieznana	Zmętnienia w ciele szklistym, zanik naczyniówkowo-siatkówkowy*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, ból wargi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, opuchnięcie twarzy
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Wzrost ciśnienia śródgałkowego
	Często	Odwrócenie załamka T w badaniu elektrokardiograficznym
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Powikłanie intubacji dotchawiczej, rozejście się brzegów rany
*Obejmuje zwyrodnienie siatkówki, depigmentację siatkówki i zanik w miejscu wstrzyknięcia		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zanik naczyńniówkowo-siatkówkowy

U niektórych pacjentów opisywano postępujący zanik naczyńniówkowo-siatkówkowy. Zdarzenia były czasowo związane z leczeniem i występowały w przewidywanym obszarze miejsca pęcherzyka i poza jego obszarem. Zgłaszano pojedyncze przypadki atrofi siatkówki sięgającej do dołka z zaburzeniami widzenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego przedawkowania woretygeny neparwówek. W przypadku przedawkowania zaleca się wdrożenie leczenia objawowego i wspomagającego, w zależności od oceny lekarza prowadzącego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki okulistyczne, inne leki okulistyczne, kod ATC: S01XA27.

Mechanizm działania

Białko nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kilodaltonów (RPE65) znajduje się w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki i przekształca all-trans-retinol w 11-cis-retinol, który następnie tworzy chromofor, 11-cis-retinal, podczas cyklu widzenia (retinoidowego). Te etapy mają krytyczne znaczenie dla biologicznej konwersji fotonu światła w sygnał elektryczny w obrębie siatkówki. Mutacje genu *RPE65* prowadzą do zmniejszonej aktywności lub braku aktywności izomerazy RPE65 all-trans-retinyłowej, blokując cykl widzenia i skutkując utratą wzroku. Wraz z upływem czasu akumulacja toksycznych prekursorów prowadzi do obumierania komórek nabłonka barwnikowego siatkówki, a w konsekwencji do postępującego obumierania fotoreceptorów. Osoby z dystrofią siatkówki spowodowaną przez białe mutacje genu *RPE65* przejawiają utratę wzroku, w tym pogorszenie parametrów widzenia, takich jak ostrość wzroku i pole widzenia, które często występuje w dzieciństwie lub okresie dorastania; utrata wzroku postępuje aż do ostatecznej całkowitej utraty wzroku.

Wstrzyknięcie woretygeny neparwówek do przestrzeni podsiatkówkowej skutkuje transdukcją cDNA kodującego prawidłowe ludzkie białko RPE65 do komórek nabłonka barwnikowego w siatkówce (uzupełniająca terapia genowa), zapewniając możliwość przywrócenia cyklu widzenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Długookresowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Luxturna oceniono w badaniu I fazy nad bezpieczeństwem stosowania i eskalacją dawki (101), w którym 12 pacjentów otrzymywało jednostronne podsiatkówkowe wstrzyknięcia woretygeny neparwówek; w badaniu obejmującym okres obserwacji (102), w którym woretygen neparwówek podawano do drugiego oka u 11 spośród 12 pacjentów uczestniczących w badaniu z eskalacją dawki; jednorocznym, otwartym, kontrolowanym badaniem klinicznym III fazy (301), w którym 31 pacjentów zostało poddanych randomizacji w dwóch ośrodkach badawczych; oraz w kontynuacji badania klinicznego III fazy, w którym 9 osób z grupy kontrolnej zmieniło grupę i poddanych zostało zabiegowi. W programie klinicznym wzięło udział łącznie 41 pacjentów (wstrzyknięcia do 81 oczu [jedna osoba badana z I fazy nie spełniła kryteriów kwalifikacyjnych do drugiego wstrzyknięcia]). Wszyscy uczestnicy mieli rozpoznanie wrodzonej ślepoty Lebera, a niektórzy mieli także wcześniejsze lub dodatkowe rozpoznania kliniczne, w tym retinopatię barwnikową. Potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65* i obecność wystarczającej liczby żywych komórek siatkówki (obszar siatkówki w obrębie tylnego bieguna > 100 mikronów grubości, co oszacowano w optycznej tomografii koherencyjnej [OCT]) zostały ustalone dla wszystkich uczestników.

Badanie III fazy

Badanie 301 było otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym. Do badania włączono 31 osób, 13 mężczyzn i 18 kobiet. Średni wiek wyniósł 15 lat (zakres od 4 do 44 lat), w tym 64% stanowiły dzieci i młodzież (n=20, w wieku od 4 do 17 lat), a 36% dorośli (n=11). Wszystkie osoby badane miały rozpoznanie wrodzonej ślepoty Lebera z mutacjami genu *RPE65* potwierdzonymi w badaniach genetycznych przeprowadzonych w certyfikowanym laboratorium.

Dwadzieścia jeden osób badanych zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej podsiatkówkowe wstrzyknięcia woretygeny neparwówek. Wyjściowa ostrość wzroku (tablica LogMAR) pierwszego oka u tych osób wyniosła 1,18 (0,14), średnia (SE). Jedna osoba badana przerwała udział w badaniu przed leczeniem. Dziesięć osób zostało losowo przydzielonych do grupy kontrolnej (brak interwencji). Wyjściowa ostrość wzroku (tablica LogMAR) pierwszego oka u tych osób wyniosła 1,29 (0,21), średnia (SE). Jedna osoba w grupie kontrolnej wycofała zgodę i przerwała swój udział. Dziewięć osób badanych, które zostały losowo przydzielone do grupy kontrolnej przeszło do innej grupy i otrzymywało podsiatkówkowe wstrzyknięcia woretygeny neparwówek po roku obserwacji. Do każdego oka podano jedno wstrzyknięcie podsiatkówkowe $1,5 \times 10^{11}$ genomów wirusa woretygen neparwówek o całkowitej objętości 300 μ l. Przerwa pomiędzy wstrzyknięciami do oczu u każdego pacjenta wyniosła od 6 do 18 dni.

W ramach pierwszorzędnego punktu końcowego badania klinicznego III fazy mierzono średnią zmianę od wartości wyjściowej do jednego roku w obuocznej teście mobilności multiluminacji (ang. multi-luminance mobility testing, MLMT) pomiędzy grupą z interwencją a grupą kontrolną. MLMT opracowano w celu pomiaru zmian widzenia funkcjonalnego, a w szczególności zdolności osoby badanej do utrzymywania kierunku precyzyjnie i w rozsądnym tempie w różnie oświetlonym otoczeniu. Taka zdolność zależy od ostrości wzroku osoby badanej, pola widzenia i zakresu ślepoty zmierzchowej (obniżona zdolność do odbierania i (lub) widzenia w przyćmionym świetle), przy czym każda z tych funkcji zmienia się pod wpływem chorób siatkówki związanych z mutacjami *RPE65*. W badaniu klinicznym III fazy w MLMT stosowano siedem stopni oświetlenia w zakresie od 400 luksów do 1 luksa (co odpowiada, przykładowo, od jasno oświetlonego biura do bezksiężycowej letniej nocy). Badanie każdej osoby nagrywano na taśmie wideo, która była oceniana przez niezależnych weryfikatorów. Wynik dodatni zmiany oznacza przejście MLMT przy niższym poziomie oświetlenia, a wynik 6 luksów oznacza maksymalną możliwą poprawę MLMT. Sprawdzono także trzy drugorzędowe punkty końcowe: badanie progu czułości na światło w pełnym polu (FST) z wykorzystaniem białego światła; zmiana wyniku MLMT dla oka wyznaczonego jako pierwsze; oraz badanie ostrości wzroku (VA).

W pomiarze wyjściowym, osoby badane osiągnęły oceny pozytywne w teście mobilności pomiędzy 4 a 400 luksów w otoczeniu.

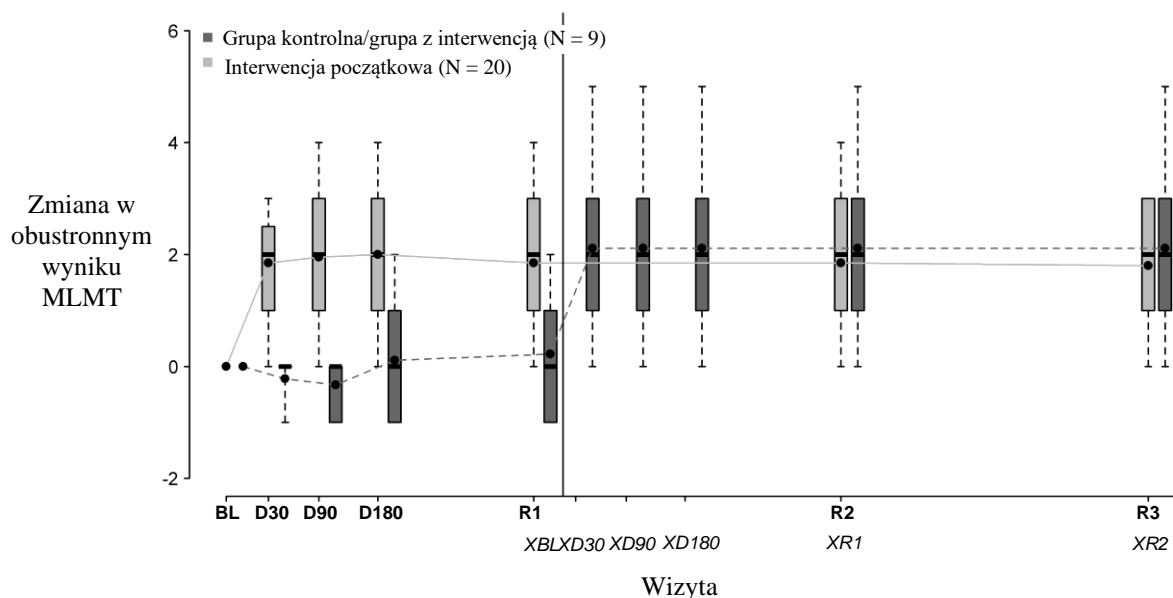
Tabela 4 Zmiany wyniku MLMT: rok 1., w porównaniu z wartościami wyjściowymi (populacja ITT: n=21 grupa z interwencją, n=10 grupa kontrolna)

Zmiana wyniku MLMT	Różnica (95% CI) interwencja – grupa kontrolna	Wartość p
z widzeniem obuocznym	1,6 (0,72, 2,41)	0,001
tylko oko wyznaczone jako pierwsze	1,7 (0,89, 2,52)	0,001
tylko oko wyznaczone jako drugie	2,0 (1,14, 2,85)	< 0,001

Zmiana wyniku MLMT w widzeniu jednym okiem znacząco poprawiła się w grupie leczonej i była podobna do wyników MLMT dla widzenia obuocznego (patrz Tabela 4).

Na rycinie 2 pokazano działanie produktu leczniczego przez okres trzech lat w grupie leczonej woretygenem neparwówek, jak również wyniki w grupie kontrolnej po przejściu do grupy otrzymującej wstrzyknięcia podsiatkówkowe woretygenu neparwówek. Znamienne różnice wyniku MLMT w widzeniu obuocznym obserwowano w grupie leczonej woretygenem neparwówek w dniu 30.; wyniki te utrzymywały się na pozostałych wizytach w okresie obserwacji przez 3 lata, w porównaniu z brakiem zmian w grupie kontrolnej. Jednak po przejściu do grupy otrzymującej woretygen neparwówek we wstrzyknięciu podsiatkówkowym, osoby badane z grupy kontrolnej wykazywały podobną odpowiedź na leczenie woretygenem neparwówek jak osoby w grupie leczonej woretygenem neparwówek.

Rycina 2 Zmiana wyniku MLMT z zastosowaniem widzenia obuocznego w porównaniu z czasem przed / po ekspozycji na woretygen neparwówek



Każda ramka przedstawia środek 50% rozkładu zmiany wyniku MLMT. Pionowe linie przerywane przedstawiają dodatkowe 25% powyżej i poniżej ramki. Poziomy pasek w każdej ramce przedstawia medianę. Kropka w każdej ramce przedstawia średnią wartość. Linia ciągła łączy zmiany średniego wyniku MLMT na kolejnych wizytach dla grupy leczonej. Linia przerywana łączy zmianę średnich wyników MLMT na kolejnych wizytach dla grupy kontrolnej, w tym na pięciu wizytach w pierwszym roku, w którym nie podawano woretygenu neparwówek. Grupa kontrolna otrzymała woretygen neparwówek po 1 roku obserwacji.

BL (Baseline): wartość wyjściowa;

D30, D90, D180: 30, 90 i 180 dni od rozpoczęcia badania;

R1, R2, R3: jeden rok, dwa i trzy lata od rozpoczęcia badania.

XBL; XD30; XD90; XD180: wartość wyjściowa, 30, 90 i 180 dni od rozpoczęcia badania dla grupy kontrolnej po zmianie grupy;

XR1; XR2: jeden rok, dwa lata od rozpoczęcia badania dla grupy kontrolnej po zmianie grupy.

Wyniki badania progu czułości na światło w pełnym polu w pierwszym roku trwania badania klinicznego: światło białe [$\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] pokazano w Tabeli 5 poniżej.

Tabela 5 Badanie progu czułości na światło w pełnym polu

Badanie progu czułości na światło w pełnym polu – Oko wyznaczone jako pierwsze (ITT)			
	Interwencja, N = 21		
	Wartość wyjściowa	Rok 1	Zmiana
N	20	20	19
Średnia (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Grupa kontrolna, N = 10		
N	9	9	9
Średnia (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Różnica (95% CI) (interwencja–grupa kontrolna) -2,33 (-3,44, -1,22), $p < 0,001$		
Badanie progu czułości na światło w pełnym polu – Oko wyznaczone jako drugie (ITT)			
	Interwencja, N = 21		
	Wartość wyjściowa	Rok 1	Zmiana
N	20	20	19
Średnia (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Grupa kontrolna, N = 10		
N	9	9	9
Średnia (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Różnica (95% CI) (interwencja–grupa kontrolna) -1,89 (-3,03, -0,75), $p = 0,002$		
Badanie progu czułości na światło w pełnym polu - Wyniki uśrednione dla obojga oczu (ITT)			
Różnica (95% CI) (interwencja–grupa kontrolna): -2,11 (-3,19, -1,04), $p < 0,001$			

Poprawa progu czułości na światło w pełnym polu utrzymywała się przez okres do 3 lat od ekspozycji na woretygen neparwówek.

Po jednym roku od ekspozycji na woretygen neparwówek, poprawa ostrości wzroku o przynajmniej 0,3 LogMAR wystąpiła u 11/20 (55%) oczu leczonych jako pierwsze i 4/20 (20%) oczu leczonych jako drugie w grupie z interwencją; u nikogo z grupy kontrolnej nie obserwowano takiej poprawy ostrości wzroku ani w pierwszym, ani w drugim oku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Oczekuje się, że woretygen neparwówek jest wychwytywany przez komórki za pośrednictwem receptorów proteoglikanu siarczanu heparyny i jest rozkładany przez białka endogenne i szlaki kataboliczne DNA.

Biodystrybucja niekliniczna

Biodystrybucję woretygenu neparwówek oceniano przez trzy miesiące po podsiatkówkowym podaniu produktu zwierzętom naczelnym. Najwyższe poziomy sekwencji wektora DNA wykryto w płynach wewnątrzgałkowych (płyn w komorze przedniej i cieple szklistym) w oczach, do których wstrzyknięto wektor. Niskie poziomy sekwencji DNA wektora wykryto w nerwie wzrokowym oczu, do których wstrzyknięto wektor, skrzyżowaniu wzrokowym, śledzionie i wątrobie, oraz sporadycznie w żołądku i węzłach chłonnych. U jednego ze zwierząt, któremu podano woretygen neparwówek w dawce $7,5 \times 10^{11}$ genomów wirusa (5-krotność zalecanej dawki dla oka), sekwencje DNA wektora wykryto w okrężnicy, dwunastnicy i tchawicy. Sekwencji DNA wektora nie wykryto w gonadach.

Farmakokinetyka kliniczna i wydalanie wirusa

Wydalenie wektora i biodystrybucję oceniono we łzach z obojga oczu, w surowicy i krwi pełnej pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy. U 13/29 (45%) badanych otrzymujących podanie dwustronne, sekwencje DNA wektora w wrotygenie neparwówek wykryto w próbkach łez; u większości badanych wynik był negatywny podczas wizyty po 1 dniu po wstrzyknięciu, jednak u czterech spośród tych osób wynik był dodatni w próbkach łez, później niż w dniu pierwszym, a u jednego badanego do 14 dni po wstrzyknięciu do drugiego oka. Sekwencje DNA wektora wykryto w surowicy u 3/29(10%) badanych, w tym dwa dodatnie wyniki w próbkach łez i tylko do dnia 3 po każdym wstrzyknięciu. Łącznie, przejściowe i niskie poziomy DNA wektora wykryto we łzach i nielicznych próbkach surowicy u 14/29 (48%) uczestników badania klinicznego III fazy.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki wrotygeny neparwówek w szczególnych populacjach pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Produkt leczniczy Luxturna jest wstrzykiwany bezpośrednio do oka. Nie należy spodziewać się, że czynność wątroby i nerek, polimorfizm cytochromu P450 oraz starzenie się wpłyną na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo stosowania produktu. W związku z tym dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek nie jest konieczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badanie histopatologiczne oczu psów i zwierząt naczelnych po ekspozycji na wrotygen neparwówek wykazało jedynie łagodne zmiany, spośród których większość była związana głównie z gojeniem się po urazach wynikających z zabiegu chirurgicznego. W przeprowadzonym wcześniej badaniu nad działaniem toksycznym podobny wektor AAV2 podawano psom podsiatkówkowo w dawce 10-krotnie przewyższającej zalecaną dawkę, co skutkowało miejscowym działaniem toksycznym na siatkówkę i obserwowanymi w badaniach histologicznych naciekami komórek zapalnych w miejscach poddanych ekspozycji na wektor. Do innych wyników nieklinicznych badań wrotygeny neparwówek należało występowanie sporadycznych i izolowanych komórek zapalnych w siatkówce, bez wyraźnej degeneracji siatkówki. Po pojedynczym podaniu wektora u psów powstawały przeciwciała przeciwko kapsydowi wektora AAV2, który był nieobecny u zwierząt naczelnych niepoddanych ekspozycji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Koncentrat

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny (w celu ustalenia pH)
Disodu wodorofosforan dwuwodny (w celu ustalenia pH)
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

Rozpuszczalnik

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny (w celu ustalenia pH)
Disodu wodorofosforan dwuwodny (w celu ustalenia pH)
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwierane zamrożone fiolki

3 lata

Po rozmrożeniu

Po rozmrożeniu produktu leczniczego nie należy zamrażać ponownie i należy pozostawić go w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C).

Po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu w warunkach aseptycznych roztwór należy natychmiast zużyć; jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, nie należy go przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C) dłużej niż przez 4 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Koncentrat i rozpuszczalnik muszą być przechowywane i transportowane zamrożone w temperaturze ≤ -65 °C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu — patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat

0,5 ml ekstrahowalnej objętości koncentratu w fiolce 2 ml z cyklicznego polimeru olefinowego z korkiem z kauczuku chlorobutylowego zabezpieczonego aluminiowym kapslem typu flip-off.

Rozpuszczalnik

1,7 ml ekstrahowalnej objętości rozpuszczalnika w fiolce 2 ml z cyklicznego polimeru olefinowego z korkiem z kauczuku chlorobutylowego zabezpieczonego aluminiowym kapslem typu flip-off.

Każda saszetka foliowa zawiera opakowanie kartonowe zawierające 1 fiolkę koncentratu o objętości 0,5 ml i 2 fiolki rozpuszczalnika (po 1,7 ml każda).

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

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie. Należy założyć odzież ochronną (do której zaliczamy fartuch laboratoryjny, okulary ochronne i rękawiczki) podczas przygotowania i podawania wrotygenu neparwówek.

Przygotowanie przed podaniem

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę koncentratu i 2 fiołki rozpuszczalnika przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy sprawdzić wzrokowo produkt leczniczy Luxturna przed podaniem. Jeżeli widoczne są cząstki, zmętnienie lub przebarwienia, nie wolno stosować fiołki produktu leczniczego przeznaczonej do jednorazowego podania.

Przygotowanie produktu leczniczego Luxturna należy wykonać w ciągu 4 godzin przed rozpoczęciem procedury podawania produktu, zgodnie z poniższymi zalecanymi procedurami przeprowadzanymi w warunkach aseptycznych.

Rozmrozić jedną fiolkę koncentratu z pojedynczą dawką i dwie fiołki rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej. Po rozmrożeniu wszystkich 3 fiołek (1 fiołka koncentratu i 2 fiołki rozpuszczalnika), należy rozpocząć rozcieńczanie. Delikatnie odwrócić fiołki pięć razy w celu wymieszania zawartości.

Sprawdzić wzrokowo, czy produkt nie zawiera widocznych cząstek lub pod kątem wszelkich nieprawidłowości. Wszystkie nieprawidłowości lub obecność widocznych cząstek, należy zgłosić podmiotowi odpowiedzialnemu posiadającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, a produktu nie używać.

Przenieść 2,7 ml rozpuszczalnika pobranego z dwóch rozmrożonych fiołek do pustej jałowej szklanej fiołki o objętości 10 ml, używając strzykawki o objętości 3 ml.

W celu rozcieńczenia, pobrać 0,3 ml rozmrożonego koncentratu do strzykawki o objętości 1 ml i dodać do zawierającej rozpuszczalnik jałowej fiołki o objętości 10 ml. Delikatnie odwrócić fiołkę przynajmniej pięć razy w celu właściwego wymieszania. Sprawdzić wzrokowo czy nie zawiera widocznych cząstek. Rozcieńczony roztwór powinien być przezroczysty do nieznacznie opalizującego. Oznaczyć szklaną fiolkę o objętości 10 ml, która zawiera rozcieńczony koncentrat w następujący sposób: „Rozcieńczony produkt Luxturna”.

Nie przygotowywać strzykawek, jeżeli na fiołce widoczne są ślady uszkodzenia lub jeżeli zaobserwowano widoczne cząstki. Przygotować strzykawki do wstrzyknięcia pobierając 0,8 ml rozcieńzonego roztworu do jałowej strzykawki o objętości 1 ml. Powtórzyć tę samą procedurę, aby przygotować zapasową strzykawkę. Następnie strzykawki wypełnione produktem należy przenieść na salę operacyjną w wyznaczonym do tego celu pojemniku transportowym.

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

Unikać przypadkowej ekspozycji. Należy stosować się do lokalnych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa biologicznego podczas przygotowania, podania i obchodzenia się z woretygenem neparwówek.

- Należy założyć odzież ochronną (obejmującą fartuch laboratoryjny, okulary ochronne i rękawiczki) podczas postępowania z woretygenem neparwówek lub jego podawania.
- Unikać przypadkowej ekspozycji na woretygen neparwówek, w tym kontaktu ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. Wszystkie odsłonięte rany należy zasłonić przed przystąpieniem do postępowania z produktem.
- Wszystkie wycieki woretygeny neparwówek należy poddać działaniu produktu wirusobójczego, takiego jak 1% roztwór podchlorynu sodu i osuszyć absorbentem.
- Wszystkie materiały, które mogły mieć kontakt z woretygenem neparwówek (np. fiołka, strzykawka, igła, gaza, rękawiczki, maski i opatrunki) należy usunąć zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi w zakresie bezpieczeństwa biologicznego.

Przypadkowa ekspozycja

- W sytuacji przypadkowej ekspozycji zawodowej (np. rozprysk do oczu lub na błony śluzowe), spłukiwać produkt czystą wodą przez przynajmniej 5 minut.
- W sytuacji ekspozycji uszkodzonej skóry lub zakłucia igłą, dokładnie wyczyścić takie miejsce mydłem i wodą i (lub) produktem dezynfekującym.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1331/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ
SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI
CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY
(WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Spark Therapeutics Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia
PA19104
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Luxturna na rynek w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z krajowym organem kompetentnym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikowania się, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym kraju członkowskim, w którym produkt Luxturna jest w obrocie, był on rozprowadzany za pośrednictwem ośrodków leczniczych, w których wykwalifikowany personel (tj. chirurdzy witreoretinalni i farmaceuci) uczestniczyli w obowiązkowym programie edukacyjnym dotyczącym stosowania produktu oraz w szkoleniu dla aptek, zapewniającym prawidłowe stosowanie produktu leczniczego Luxturna, mające na celu minimalizację zagrożeń związanych z podawaniem produktu i (lub) procedurą podawania (zwiększone ciśnienie śródgałkowe, przedarcie siatkówki, zaburzenia płamki, zaćma, zapalenie i (lub) zakażenie wnętrza gałki ocznej związane z zabiegiem podania leku oraz odwarstwienie siatkówki, przeniesienie ciała obcego).

Kryteria, jakie powinien spełniać ośrodek badawczy/ośrodek terapeutyczny obejmują:

1. Obecność okulisty z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki (ang. inherited retinal dystrophy; IRD);
2. Obecność lub możliwość zapewnienia obecności chirurga witreoretinalnego posiadającego doświadczenie i zdolność podania produktu leczniczego Luxturna;
3. Obecność apteki mającej możliwość przygotowania i postępowania z produktami terapii genowej zawierającej wektor AAV;

Należy również zapewnić szkolenie i instrukcje dotyczące bezpiecznego postępowania i usuwania zanieczyszczonych materiałów przez 14 dni po podaniu produktu, wraz z informacją dotyczącą zakazu dawstwa krwi, narządów, tkanek i komórek do transplantacji po podaniu produktu leczniczego Luxturna.

Wykwalifikowanemu personelowi (tj. chirurgom witreoretinalnym i farmaceutom) w ośrodkach prowadzących leczenie należy dostarczyć materiały edukacyjne obejmujące:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL)
- Materiały edukacyjne dla chirurgów dotyczące podawania produktu leczniczego Luxturna, w tym opis materiałów i procedur niezbędnych do wykonania podsiatkówkowego wstrzyknięcia produktu leczniczego Luxturna

lub

- Podręcznik szkoleniowy dla aptek zawierający informację o przygotowaniu i przechowywaniu produktu leczniczego Luxturna;

Należy dostarczyć pacjentom i ich opiekunom pakiet informacyjny przeznaczony dla pacjenta, zawierający:

- Ulotkę informacyjną dla pacjenta, która powinna być także dostępna w alternatywnych formatach (w tym jako tekst wydrukowany dużą czcionką lub w postaci pliku audio);
- Kartę pacjenta
 - Podkreślającą znaczenie wizyt kontrolnych i zgłaszania działań niepożądanych lekarzowi prowadzącemu.
 - Informującą fachowy personel medyczny, że pacjent otrzymuje terapię genową oraz o znaczeniu zgłaszania zdarzeń niepożądanych.
 - Zawierającą dane kontaktowe do zgłaszania zdarzeń niepożądanych.
 - Karta pacjenta będzie dostępna w alternatywnych formatach, w tym jako tekst wydrukowany dużą czcionką i jako plik audio. Karta pacjenta będzie zawierać informacje o tym, jak uzyskać informację podaną w tych specjalnych formatach.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
CLTW888A12401 – Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Aby dodatkowo opisać bezpieczeństwo stosowania, w tym bezpieczeństwo długotrwałego stosowania produktu leczniczego Luxturna, wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie na podstawie danych pochodzących z rejestru chorobowego u pacjentów z utratą wzroku w wyniku dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej potwierdzonymi mutacjami biallelicznymi RPE65.	30 czerwca 2030 r.
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Aby dokładnie ocenić długoterminową skuteczność i wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Luxturna u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z utratą wzroku w wyniku dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej potwierdzonymi mutacjami biallelicznymi RPE65, wnioskodawca powinien przedłożyć wyniki długookresowej obserwacji pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u uczestników badania, którzy otrzymywali produkt leczniczy Luxturna w programie badań klinicznych (obserwacja 15-letnia).	31 grudnia 2031 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Luxturna 5×10^{12} genomów wektora/ml, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
woretygen neparwówek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy ml koncentratu zawiera 5×10^{12} genomów wektora.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu wodorofosforan dwuwodny, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka koncentratu
2 fiolki rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODAWANIA

Do jednorazowego podania we wstrzyknięciu podsiatkówkowym do jednego (1) oka.
Rozcieńczyć przed podaniem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podsiatkówkowe po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Produkt przechowywać i transportować zamrożony w temperaturze ≤ -65 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie.
Usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1331/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Luxturna 5×10^{12} genomów wektora/ml, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
woretygen neparwówek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy ml koncentratu zawiera 5×10^{12} genomów wektora.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu wodorofosforan dwuwodny, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka koncentratu
2 fiolki rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do jednorazowego podania we wstrzyknięciu podsiatkówkowym do jednego (1) oka.
Rozcieńczyć przed podaniem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podsiatkówkowe po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Produkt przechowywać i transportować zamrożony w temperaturze ≤ -65 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie.
Usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1331/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (KONCENTRAT)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Luxturna 5×10^{12} genomów wektora/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
woretygen neparwówek
Podanie podsiatkówkowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Fiołka jednodawkowa, 0,5 ml dostępnej objętości

6. INNE

Rozcieńczyć przed podaniem.
Usunąć niewykorzystany produkt.
Przechowywać w temperaturze ≤ -65 °C.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (ROZPUSZCZALNIK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu leczniczego Luxturna

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,7 ml dostępnej objętości

6. INNE

Przechowywać w temperaturze ≤ -65 °C.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Luxturna 5×10^{12} genomów wektora/ml, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań woretygen neparwówek

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Luxturna i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Luxturna
3. Jak podawany jest lek Luxturna
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Luxturna
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Luxturna i w jakim celu się go stosuje

Luxturna to lek stosowany w terapii genowej, który zawiera substancję czynną woretygen neparwówek.

Lek Luxturna stosuje się w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci, którzy stracili wzrok z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez mutacje genu *RPE65*. Te mutacje uniemożliwiają organizmowi wytwarzanie białka potrzebnego w procesie widzenia i tym samym prowadzą do utraty wzroku, a ostatecznie do ślepoty.

Substancja czynna leku Luxturna, woretygen neparwówek to zmodyfikowany wirus, który zawiera prawidłową kopię genu *RPE65*. Lek po wstrzyknięciu, dostarcza ten gen do komórek siatkówki, warstwy w tylnej części oka, która wykrywa światło. To umożliwia siatkówce wytwarzanie białka potrzebnego do widzenia. Wirus stosowany do dostarczenia genu nie powoduje chorób u ludzi.

Lek Luxturna podaje się pacjentowi tylko wtedy, gdy badania genetyczne wykazały, że utrata wzroku u pacjenta jest spowodowana przez mutacje genu *RPE65*.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Luxturna

Kiedy nie przyjmować leku Luxturna

- jeśli pacjent ma uczulenie na woretygen neparwówek lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeżeli pacjent ma zakażenie oka.
- jeżeli pacjent ma zapalenie oka.

Jeżeli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta lub jeżeli pacjent ma wątpliwości związane z powyższymi okolicznościami, powinien powiedzieć o tym lekarzowi przed otrzymaniem leku Luxturna.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Luxturna:

- Należy poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta występują oznaki zakażenia oka lub zapalenia oka, na przykład zaczerwienienie oczu, wrażliwość na światło, opuchnięcie oka lub ból oka.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta występują czynne zakażenia wszelkiego typu. Lekarz może przełożyć rozpoczęcie leczenia na później, do czasu ustąpienia zakażenia, ponieważ ten lek może utrudnić zwalczenie zakażenia. Patrz także punkt 3.

Po otrzymaniu leku Luxturna:

- Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli oko lub oczy pacjenta staną się czerwone, bolesne, wrażliwe na światło, pacjent widzi błyski lub męty lub jeżeli pacjent zauważy pogorszenie widzenia lub niewyraźne widzenie.
- Należy unikać podróży samolotem lub innych podróży na duże wysokości do czasu uzyskania porady od lekarza. W czasie leczenia tym lekiem lekarz umieszcza w oku pęcherzyk powietrza, który jest powoli wchłaniany przez organizm. Do czasu pełnego wchłonięcia pęcherzyka, podróże samolotem lub inne podróże na dużej wysokości mogą spowodować rozprężenie pęcherzyka i mogą doprowadzić do uszkodzenia oka, w tym utraty wzroku. Przed podróżą należy skonsultować się z lekarzem.
- Należy unikać pływania z powodu zwiększonego ryzyka rozwoju zakażenia oka. Po otrzymaniu leku Luxturna, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem zanim rozpocznie pływanie.
- Należy unikać forsownych ćwiczeń fizycznych z powodu zwiększonego ryzyka urazu oka. Po otrzymaniu leku Luxturna, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem zanim wznowi forsowne ćwiczenia fizyczne.
- U pacjenta mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia, takie jak wrażliwość na światło i niewyraźne widzenie. Pacjent powinien powiedzieć lekarzowi o wszystkich zaburzeniach widzenia, których doświadcza. Lekarz może pomóc pacjentowi zredukować dyskomfort spowodowany takimi przemijającymi zaburzeniami widzenia.
- Substancja czynna zawarta w leku Luxturna może być przez pewien czas wydalana z łzami. Pacjent i opiekun pacjenta powinni umieszczać wszystkie zużyte opatrunki i odpady mające kontakt ze łzami i wydzieliną z nosa w zamkniętych torebkach do czasu usunięcia odpadów. Takie środki ostrożności należy stosować przez 14 dni po otrzymaniu leku.
- Pacjent nie może przekazywać krwi, narządów, tkanek i komórek do transplantacji po leczeniu lekiem Luxturna.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Luxturna nie było badane u dzieci w wieku poniżej 4 lat. Dane są ograniczone.

Lek Luxturna a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, jak również przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed leczeniem lekiem Luxturna.

Wpływ tego leku na ciążę i nienarodzone dziecko nie jest znany. Jako środek ostrożności, nie należy przyjmować leku Luxturna w okresie ciąży.

Nie badano stosowania leku Luxturna u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Lekarz pomoże pacjentce podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub nie otrzymać leku Luxturna, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia lekiem Luxturna dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjenta mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia po otrzymaniu leku Luxturna. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn aż do powrotu widzenia do normy. Przed wznowieniem tych czynności należy skonsultować się z lekarzem.

Luxturna zawiera sód

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak podawany jest lek Luxturna

Lek Luxturna zostanie podany pacjentowi w sali operacyjnej przez chirurgów doświadczonych w przeprowadzaniu operacji oczu.

Lek Luxturna podaje się w znieczuleniu. Lekarz porozmawia z pacjentem o znieczuleniu i o tym, jak zostanie podane pacjentowi.

Lekarz przeprowadzi operację oka, podczas której z oka usunięty zostanie przezroczysty żel, a następnie lekarz wstrzyknie lek Luxturna bezpośrednio pod siatkówkę, cienką światłoczułą powłokę w tylnej części oka. Ta procedura zostanie powtórzona w stosunku do drugiego oka po co najmniej 6 dniach. Konieczne będzie, aby pacjent pozostał w szpitalu na obserwację pooperacyjną przez kilka godzin po każdym zabiegu, aby monitorować powrót do zdrowia i obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek działania niepożądane po operacji lub znieczuleniu.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Luxturna lekarz może poprosić pacjenta o przyjęcie leków, które zahamują działanie układu odpornościowego pacjenta (naturalnego układu obronnego organizmu), aby nie próbował on zwalczyć leku Luxturna po jego podaniu. Ważne jest, aby przyjmować ten lek według wskazań. Nie przerywać stosowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Luxturna

Ten lek jest podawany przez lekarza i w związku z tym podanie dawki większej niż zalecana jest mało prawdopodobne. Jeżeli jednak taka sytuacja będzie miała miejsce, lekarz będzie leczył objawy według potrzeb. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli u pacjenta występują jakiegokolwiek problemy ze wzrokiem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania leku Luxturna:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Złogi pod siatkówką

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w związku z procedurą wstrzyknięcia leku:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Zaczerwienienie oka
- Zaćma (zmętnienie soczewki)
- Zwiększone ciśnienie w oku

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Przedarcie siatkówki
- Ból oka
- Opuchnięcie oka
- Odwarstwienie siatkówki
- Krwawienie w tylnej części oka
- Ból lub nasilenie dyskomfortu w oku
- Nieostre widzenie centralne z powodu otworu w środkowej części siatkówki
- Ścieńczenie powierzchni oka (dellen)
- Podrażnienie oka
- Zapalenie oka
- Uczucie obecności ciała obcego w oku
- Dyskomfort w oku
- Nieprawidłowości w tylnej części oka
- Nudności, wymioty, ból brzucha, ból wargi
- Zmiana aktywności elektrycznej serca
- Ból głowy, zawroty głowy
- Wysypka, opuchnięcie twarzy
- Lęk
- Problemy związane z umieszczeniem w tchawicy rurki do oddychania
- Rozejście się rany po operacji

Nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zmętnienie żelopodobnej substancji wewnątrz oka (zmętnienia w ciele szklistym)
- Zanik naczyńówkowo-siatkówkowy

Uszkodzeniu tkanek w oku może towarzyszyć krwawienie i opuchnięcie oraz zwiększone ryzyko zakażenia. W ciągu kilku dni po operacji występuje ograniczenie widzenia, które zazwyczaj ulega poprawie; należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli widzenie nie powróci do normy.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Luxturna

Lek Luxturna będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w ośrodku opieki zdrowotnej, w którym pacjent jest leczony.

Koncentrat i rozpuszczalnik muszą być przechowywane i transportowane w stanie zamrożonym w temperaturze ≤ -65 °C. Po rozmrożeniu leku nie należy zamrażać ponownie i należy pozostawić go w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C).

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu kartonowym po: EXP.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Luxturna

- Substancją czynną leku jest woretygen neparwówek. Każdy ml koncentratu zawiera 5×10^{12} genomów wektora (vg). Koncentrat (0,5 ml dostępnej objętości w jednodawkowej fiolce zawierającej 2 ml leku) wymaga rozcieńczenia w proporcji 1:10 przed podaniem pacjentowi.
- Każda dawka rozcieńczonego roztworu zawiera $1,5 \times 10^{11}$ genomów wektora woretygen neparwówek, w dostępnej objętości 0,3 ml.
- Innymi składnikami koncentratu są sodu chlorek („Luxturna zawiera sól”, patrz punkt 2 ulotki), sodu diwodorofosforan jednowodny (w celu ustalenia pH), disodu wodorofosforan dwuwodny (w celu ustalenia pH), poloksamer 188 i woda do wstrzykiwań.
- Rozpuszczalnik zawiera sodu chlorek (patrz punkt 2), sodu diwodorofosforan jednowodny (w celu ustalenia pH), disodu wodorofosforan dwuwodny (w celu ustalenia pH), poloksamer 188 i wodę do wstrzykiwań.

Lek ten zawiera modyfikowane genetycznie organizmy.

Jak wygląda lek Luxturna i co zawiera opakowanie

Luxturna jest przezroczystym, bezbarwnym koncentratem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podsiatkówkowych, dostarczonym w przezroczystej plastikowej fiolce. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem dostarczonym w przezroczystej plastikowej fiolce.

Każda foliowa saszetka zawiera opakowanie kartonowe, w którym znajduje się 1 fiolka z 0,5 ml koncentratu i 2 fiolki rozpuszczalnika (po 1,7 ml każda).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Ta ulotka jest dostępna w formacie pliku dźwiękowego oraz dużym drukiem do pobrania ze strony internetowej: <http://www.voretigeneparvovec.support>

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie. Należy założyć odzież ochronną (do której zaliczamy fartuch laboratoryjny, okulary ochronne i rękawiczki) podczas przygotowania i podawania wroty genu neparwówek.

Należy monitorować ciśnienie śródgałkowe przed i po podaniu produktu leczniczego oraz wdrożyć odpowiednie leczenie.

Należy poinstruować pacjentów, aby po podaniu leku bezzwłocznie zgłaszali wszystkie objawy mogące sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej lub odwarstwienie siatkówki; należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Przygotowanie przed podaniem

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę koncentratu i 2 fiołki rozpuszczalnika przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy sprawdzić wzrokowo produkt leczniczy Luxturna przed podaniem. Jeżeli widoczne są cząstki, zmętnienie lub przebarwienia, nie wolno stosować fiołki produktu leczniczego przeznaczonej do jednorazowego podania.

Przygotowanie produktu leczniczego Luxturna należy wykonać w ciągu 4 godzin przed rozpoczęciem procedury podawania produktu, zgodnie z poniższymi zalecanymi procedurami przeprowadzanymi w warunkach aseptycznych.

Rozmrozić jedną fiolkę koncentratu z pojedynczą dawką i dwie fiołki rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej. Po rozmrożeniu wszystkich 3 fiołek (1 fiolka koncentratu i 2 fiołki rozpuszczalnika), należy rozpocząć rozcieńczanie. Delikatnie odwrócić fiołki pięć razy w celu wymieszania zawartości.

Sprawdzić wzrokowo, czy produkt nie zawiera widocznych cząstek lub pod kątem wszelkich nieprawidłowości. Wszystkie nieprawidłowości lub obecność widocznych cząstek, należy zgłosić podmiotowi odpowiedzialnemu posiadającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, a produktu nie używać.

Przenieść 2,7 ml rozpuszczalnika pobranego z dwóch rozmrożonych fiołek do pustej jałowej szklanej fiołki o objętości 10 ml, używając strzykawki o objętości 3 ml.

W celu rozcieńczenia, pobrać 0,3 ml rozmrożonego koncentratu do strzykawki o objętości 1 ml i dodać do zawierającej rozpuszczalnik jałowej fiołki o objętości 10 ml. Delikatnie odwrócić fiolkę przynajmniej pięć razy w celu właściwego wymieszania. Sprawdzić wzrokowo czy nie zawiera widocznych cząstek. Rozcieńczony roztwór powinien być przezroczysty do nieznacznie opalizującego. Oznaczyć szklaną fiolkę o objętości 10 ml, która zawiera rozcieńczony koncentrat w następujący sposób: „Rozcieńczony produkt Luxturna”.

Nie przygotowywać strzykawek, jeżeli na fiołce widoczne są ślady uszkodzenia lub jeżeli zaobserwowano widoczne cząstki. Przygotować strzykawki do wstrzyknięcia pobierając 0,8 ml rozcieńczonego roztworu do jałowej strzykawki o objętości 1 ml. Powtórzyć tę samą procedurę, aby przygotować zapasową strzykawkę. Następnie strzykawki wypełnione produktem należy przenieść na salę operacyjną w wyznaczonym do tego celu pojemniku transportowym.

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

Unikać przypadkowej ekspozycji. Należy stosować się do lokalnych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa biologicznego podczas przygotowywania, podania i obchodzenia się z woretygenem neparwówek.

- Należy założyć odzież ochronną (obejmującą fartuch laboratoryjny, okulary ochronne i rękawiczki) podczas postępowania z woretygenem neparwówek lub jego podawania.
- Unikać przypadkowej ekspozycji na woretygen neparwówek, w tym kontaktu ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. Wszystkie odsłonięte rany należy zasłonić przed przystąpieniem do postępowania z produktem.
- Wszystkie wycieki woretygen neparwówek należy poddać działaniu produktu wirusobójczego, takiego jak 1% roztwór podchlorynu sodu i osuszyć absorbentem.
- Wszystkie materiały, które mogły mieć kontakt z woretygenem neparwówek (np. fiolka, strzykawka, igła, gaza, rękawiczki, maski i opatrunki) należy usunąć zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi w zakresie bezpieczeństwa biologicznego.

Przypadkowa ekspozycja

- W sytuacji przypadkowej ekspozycji zawodowej (np. rozprysk do oczu lub na błony śluzowe), spłukiwać produkt czystą wodą przez przynajmniej 5 minut.
- W sytuacji ekspozycji uszkodzonej skóry lub zakłucia igłą, dokładnie wyczyścić takie miejsce mydłem i wodą i (lub) produktem dezynfekującym.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie. Wszystkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

Dawkowanie

Leczenie powinno być rozpoczynane i podawane przez chirurga witreoretinalnego z doświadczeniem w przeprowadzaniu zabiegów chirurgicznych w obrębie plamki.

Pacjenci otrzymają pojedynczą dawkę $1,5 \times 10^{11}$ genomów wektora woretygen neparwówek do każdego oka. Każda dawka o całkowitej objętości 0,3 ml zostanie podana do przestrzeni podsiatkówkowej. Procedura podania dawki do każdego oka jest wykonywana w różne dni w krótkim odstępie czasu, nie krótszym niż 6 dni.

Schemat leczenia immunomodulującego

Przed rozpoczęciem stosowania schematu leczenia immunomodulującego i przed podaniem woretygen neparwówek, należy sprawdzić stan pacjenta pod kątem czynnych chorób zakaźnych wszelkiego rodzaju, a w przypadku wykrycia takiego zakażenia rozpoczęcie leczenia musi zostać odłożone do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

Zaleca się, aby 3 dni przed podaniem woretygen neparwówek do pierwszego oka rozpocząć leczenie immunomodulujące według schematu przedstawionego poniżej (tabela 1). Rozpoczęcie leczenia immunomodulującego dla drugiego oka powinno przebiegać według tego samego schematu i powinno nastąpić po zakończeniu leczenia immunomodulującego pierwszego oka.

Tabela 1 Schemat leczenia immunomodulującego w okresie przed- i pooperacyjnym do każdego oka

Okres przedoperacyjny	3 dni przed podaniem produktu leczniczego Luxturna	Prednizon (lub jego odpowiednik) 1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę)
Okres pooperacyjny	4 dni (z dniem podania włącznie)	Prednizon (lub jego odpowiednik) 1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę)
	Kontynuowany przez 5 dni	Prednizon (lub jego odpowiednik) 0,5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 20 mg/dobę)
	Kontynuowany przez 5 dni, jedna dawka co drugi dzień	Prednizon (lub jego odpowiednik) 0,5 mg/kg mc. co drugi dzień (maksymalnie 20 mg/dobę)

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności woretygenu neparwówek u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Dane są ograniczone. Jednak dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności woretygenu neparwówek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z tej grupy.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności woretygenu neparwówek u dzieci w wieku poniżej do 4 lat. Dane są ograniczone. Dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży nie jest wymagane.

Sposób podawania

Podanie podsiatkówkowe.

Produkt leczniczy Luxturna to jałowy koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podsiatkówkowych, który wymaga rozmrożenia i rozcieńczenia przed podaniem.

Tego produktu leczniczego nie wolno podawać we wstrzyknięciu do ciała szklistego.

Produkt leczniczy Luxturna to fiołka jednorazowego użytku do jednorazowego podania tylko do jednego oka. Produkt podaje się we wstrzyknięciu podsiatkówkowym po przeprowadzeniu witrektomii w każdym oku. Nie należy podawać produktu leczniczego do bezpośredniego sąsiedztwa dołka siatkówki, aby zachować ciągłość dołka siatkówki.

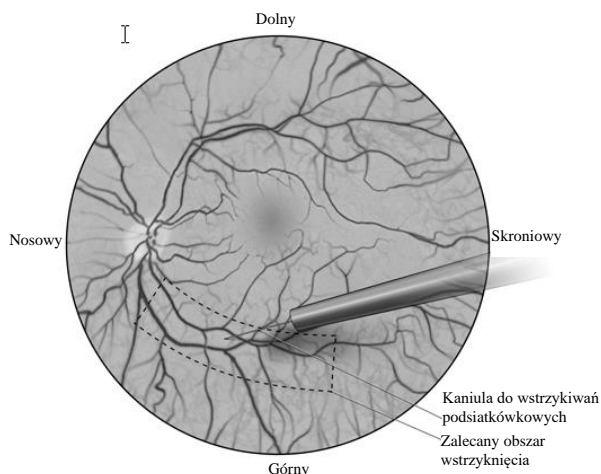
Podanie woretygenu neparwówek należy przeprowadzać w sali operacyjnej w kontrolowanych warunkach aseptycznych. Przed zabiegiem należy zastosować odpowiednie znieczulenie. Żrenica oka, w którym przeprowadzane jest wstrzyknięcie musi być rozszerzona; przed zabiegiem należy zastosować miejscowo produkt bakteriobójczy o szerokim spektrum działania, zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Podanie

W celu podania pacjentom woretygeny neparwówek należy stosować się do niżej wymienionych kroków:

- Należy sprawdzić wzrokowo rozcieńczony produkt leczniczy Luxturna przed podaniem. Jeżeli widoczne są cząstki, zmętnienie lub przebarwienia, nie należy stosować produktu leczniczego.
- Podłączyć strzykawkę zawierającą rozcieńczony produkt leczniczy do rurki pośredniej i kaniuli do wstrzykiwań podsiatkówkowych. Produkt jest powoli wstrzykiwany przez rurkę pośrednią i kaniulę do wstrzykiwań podsiatkówkowych, aby wyeliminować wszystkie pęcherzyki powietrza z zestawu.
- Objętość produktu dostępna do wstrzyknięcia jest potwierdzona w strzykawce poprzez ustawienie końcówki tłoka w linii z oznaczeniem objętości 0,3 ml.
- Po zakończeniu wtrektomii produkt leczniczy Luxturna podaje się we wstrzyknięciu podsiatkówkowym za pomocą kaniuli do wstrzykiwań podsiatkówkowych, wprowadzonej przez część płaską ciała rzęskowego (pars plana).
- Stosując bezpośrednio obrazowanie koniec kaniuli do wstrzykiwań podsiatkówkowych umieszcza się tak, aby miał styczność z powierzchnią siatkówki. Zalecane miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się wzdłuż górnej arkady naczyniowej, przynajmniej 2 mm dystalnie od środka dołka. Niewielką ilość produktu wstrzykuje się powoli do czasu zaobserwowania początkowego pęcherzyka podsiatkówkowego, a następnie powoli wstrzykuje się pozostałą ilość, aż do podania łącznej objętości 0,3 ml produktu (rycina 1).

Rycina 1 Koniec kaniuli do wstrzykiwań podsiatkówkowych umieszczony w zalecanym miejscu wstrzyknięcia (widok z perspektywy chirurga)



- Po zakończeniu wstrzyknięcia, kaniula do wstrzykiwań podsiatkówkowych jest usuwana z oka.
- Po wstrzyknięciu wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy wyrzucić. Nie należy zachowywać zapasowej strzykawki.
- Przeprowadza się wymianę płynu na powietrze, ostrożnie unikając przesięku płynu w pobliżu miejsca retinotomii powstałej dla wstrzyknięcia podsiatkówkowego.
- W okresie bezpośrednio po zabiegu głowę pacjenta należy utrzymywać w pozycji leżącej na wznak; pozycja leżąca na wznak powinna zostać zachowana przez pacjenta przez 24 godziny od wypisu.