

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Luxturna 5×10^{12} vektor genom/ml koncentrátum és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A voretigen neparvovek egy olyan géntranszfer vektor, ami egy 2-es szerotípusú adeno-asszociált vírus vektor (AAV2) kapszidot alkalmaz a humán retinalis pigmenthám 65 kDa-os protein (hRPE65) cDNS-ének retinára történő vivőanyagaként. A voretigen neparvovek vad típusú AAV2-ből származik, amit rekombináns DNS-technikák alkalmazásával állítanak elő.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

A koncentrátum 5×10^{12} vektor genomot (vg) tartalmaz milliliterenként.

A Luxturna injekciós üvegenként 0,5 ml kinyerhető koncentrátumot tartalmaz (ez $2,5 \times 10^{12}$ vektor genomnak felel meg), amit a beadás előtt 1:10 arányban hígítani kell, lásd 6.6 pont.

Miután 0,3 ml koncentrátumot 2,7 ml oldószerrel hígítottak, az oldat 5×10^{11} vektor genomot tartalmaz milliliterenként. A Luxturna minden egyes 0,3 ml-es dózisa $1,5 \times 10^{11}$ vektor genomot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum és oldószer oldatos injekcióhoz.

Fagyasztott állapotukból történő kiolvadásukat követően mind a koncentrátum, mind az oldószer tiszta, színtelen folyadék, pH-juk 7,3.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Luxturna igazolt kétalléles *RPE65* mutációk okozta öröklött retina dystrophia miatti látásvesztés kezelésére javallott olyan felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegeknél, akiknek elegendő életképes retinasejtje van.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést olyan retinasebésznek kell kezdeményeznie és alkalmaznia, aki jártas a maculaműtétek elvégzésében.

Adagolás

A betegek egyetlen dózis $1,5 \times 10^{11}$ vektor genom voretigen neparvoveket fognak kapni szemenként. Minden egyes dózist a subretinalis térbe kell bejuttatni, 0,3 ml-es ösztérfogatban. A szemenként végzett beadási procedúrát egymáshoz közel eső, külön napokon kell elvégezni, legalább 6 nap különbséggel.

Immunmodulátor protokoll

Az immunmodulátor protokoll elkezdése előtt és a voretigen neparvovek beadása előtt a betegnél ellenőrizni kell, hogy fennállnak-e bármilyen természetű aktív fertőző betegség tünetei, és ilyen fertőzés esetén a kezelés elkezdését a beteg gyógyulásáig el kell halasztani.

A voretigen neparvovek első szemén történő alkalmazása előtti harmadik naptól kezdve egy immunmodulátor kezelés elkezdése javasolt, az alábbi táblázatot követve (1. táblázat). Az immunmodulátor protokoll elkezdésének a másik szem esetén is ugyanezt az ütemezést kell követnie, felváltva az első szemén alkalmazott immunmodulátor kezelés befejezését.

1. táblázat Pre- és posztoperatív immunmodulátor protokoll mindegyik szemben

Műtét előtt	3 napig a Luxturna alkalmazása előtt	Prednizon (vagy azzal egyenértékű) 1 mg/ttkg/nap (maximum 40 mg/nap)
Műtét után	4 napig (beleértve az alkalmazás napját is)	Prednizon (vagy azzal egyenértékű) 1 mg/ttkg/nap (maximum 40 mg/nap)
	Ezután 5 napig	Prednizon (vagy azzal egyenértékű) 0,5 mg/ttkg/nap (maximum 20 mg/nap)
	Ezt követően 5 napig másnaponként egy dózis	Prednizon (vagy azzal egyenértékű) 0,5 mg/ttkg minden másnap (maximum 20 mg/nap)

Különleges betegcsoportok

Idősek

A voretigen neparvovek biztonságosságát és hatásosságát ≥ 65 éves betegek esetében nem állapították meg. A rendelkezésre álló adatok korlátozottak. Ugyanakkor a dózis módosítása idős betegeknél nem szükséges.

Májkárosodás és vesekárosodás

A voretigen neparvovek biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban vagy vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem állapították meg. Ezeknél a betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A voretigen neparvovek biztonságosságát és hatásosságát 4 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A rendelkezésre álló adatok korlátozottak. Gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges a dózis módosítása.

Az alkalmazás módja

Subretinalis alkalmazás.

A Luxturna egy steril, subretinalis alkalmazásra való koncentrátum oldatos injekcióhoz, amit a beadás előtt fel kell olvasztani és hígítani kell (lásd 6.6 pont).

A gyógyszert tilos intravitrealis injekcióként alkalmazni!

A Luxturna egy egyszer használatos termék injekciós üvegben, kizárólag egy szembe történő, egyszeri beadásra. A készítmény subretinalis injekcióként kerül alkalmazásra vitrectomiát követően, szemenként. A fovea integritásának megőrzése érdekében nem szabad a fovea közvetlen közelében alkalmazni (lásd 4.4 pont).

A voretigen neparvovek kezelést műtőben, ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni. A beavatkozás előtt a betegnél megfelelő anesztéziát kell alkalmazni. A műtét előtt a beinjekciózott szemén a pupillát ki kell tágitani, és a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, lokálisan, széles spektrumú, mikrobicid hatóanyagot kell alkalmazni.

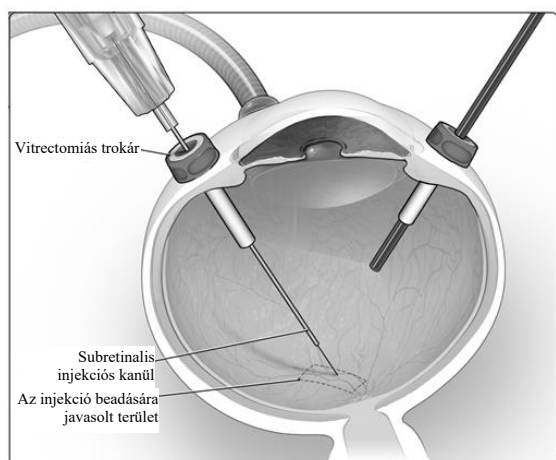
Az elkészítésre, a véletlen expozícióra és a Luxturna megsemmisítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Alkalmazás

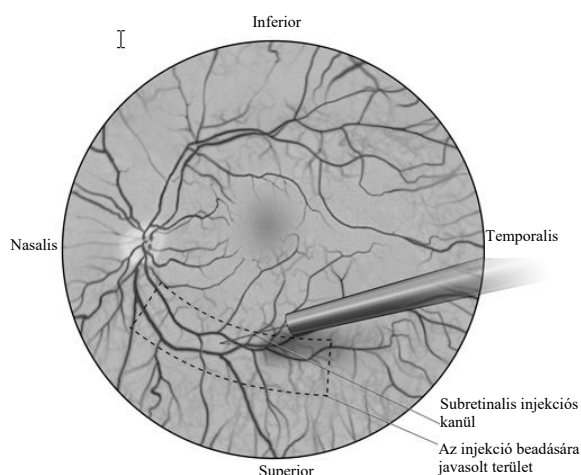
A voretigen neparvovek betegeknek történő beadása során az alábbi lépéseket kell követni:

- A hígított Luxturna-t a beadás előtt meg kell nézni. Ha részecskék, zavarosság vagy elszíneződés látható, akkor a gyógyszert tilos felhasználni!
- Csatlakoztassa a hígított készítményt tartalmazó fecskendőt a hosszabbító cső szerelékéhez és a subretinalis injekciós kanülhöz. A készítményt lassan fecskendezze át a hosszabbító cső szereléken és a subretinalis injekciós kanülon keresztül, hogy a rendszerben lévő összes légbuborékot eltávolítsa.
- Állítsa be a fecskendőben lévő, beadásra rendelkezésre álló készítmény térfogatát azzal, hogy a dugattyú végét egy szintbe hozza a 0,3 ml-t jelző vonallal.
- A vitrectomia befejezése után a Luxturna-t subretinalis injekcióként kell beadni, a pars planán keresztül bevezetett subretinalis injekciós kanülon keresztül (1A ábra).
- Szem ellenőrzése mellett a subretinalis injekciós kanül hegyét úgy kell bevezetni, hogy érintkezzen a retinalis felszínnel. Az injekció beadásának javasolt helye a felső vascularis árkád mentén van, legalább 2 mm-re disztálisan a fovea középpontjától (1B ábra). A készítmény egy kis mennyiségét lassan be kell fecskendezni, amíg egy első, subretinalis buborék nem észlelhető, majd ezt követően a fennmaradó térfogatot lassan be kell fecskendezni, amíg a teljes 0,3 ml beadásra nem kerül.

1A ábra A pars planán keresztül bevezetett subretinalis injekciós kanül



1B ábra Az injekció javasolt helyére bevezetett subretinalis injekciós kanül hegye (a sebész nézőpontjából)



- Az injekció befejezésekor a subretinalis injekciós kanül eltávolításra kerül a szemből.
- Az injekció beadása után minden fel nem használt készítményt meg kell semmisíteni! A pótfecskendő nem tehető félre!
- Folyadék-levegő csere végzendő, miközben a subretinalis injekció érdekében végzett retinotomia közelében a folyadékszivárgást gondosan kerülni kell.
- A műtét utáni időszakban a fejet azonnal hanyattfekvő helyzetbe kell pozícionálni, és elbocsátást követően a betegnek ezt 24 órán keresztül fent kell tartania.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagá(i)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ocularis vagy periocularis fertőzés.

Aktív intraocularis gyulladás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A subretinalis injekcióval összefüggő reakciók

A Luxturna elkészítése és beadása esetén mindig megfelelő aszeptikus technikát kell alkalmazni.

A beadás kapcsán az alábbi mellékhatásokat figyelték meg:

- Szemgyulladás (beleértve az endophthalmitist is), retinaszakadás és retinaleválás. A betegeknek útmutatást kell adni arra vonatkozóan, hogy késlekedés nélkül jelentsenek minden endophthalmitisre vagy retinaleválásra utaló tünetet, és azokat megfelelő módon kezelni kell.
- Retinalis eltérések (fovea elvékonyodás, a fovealis funkció elvesztése), macula lyuk, maculopathia (epiretinalis membrán, macula gyűrődés) és szembetegségek (fovea dehiscencia).
- Az intraocularis nyomás emelkedése. Az intraocularis nyomást a gyógyszer alkalmazása előtt és azt követően monitorozni kell, és azt megfelelően kezelni kell. A betegeket arra kell utasítani, hogy kerüljék a repülést vagy az egyéb, nagy magasságokba történő utazást, amíg a Luxturna alkalmazásának következtében kialakult légbuborék teljesen el nem tűnik a szemből. Az injekciót követően akár egy hetes, vagy még hosszabb időszakra is szükség lehet, mielőtt a légbuborék eltűnik. Ezt szemészeti vizsgálattal meg kell erősíteni. A légbuborék jelenléte esetén

a gyors magasba emelkedés a szembelnyomás növekedését és irreverzibilis látásvesztést okozhat.

A kezelést követő hetekben átmeneti látászavarok – például homályos látás és photophobia – jelentkezhetnek (lásd 4.8 pont). A betegeket fel kell szólítani, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz, ha a látászavarok perzisztálnak. A szemfertőzés emelkedett kockázata miatt a betegeknek kerülniük kell az úszást. A szemkárosodás emelkedett kockázata miatt a betegeknek kerülniük kell a nagy erőfeszítéssel járó fizikai aktivitást. A betegek minimum egy - két hét után, kezelőorvosuk tanácsára kezdenek el újra az úszást és a nagy erőfeszítéssel járó aktivitást.

Szóródás

A beteg könnyében átmeneti és kismértékű vektorszóródás fordulhat elő (lásd 5.2 pont). A betegeknek/gondozóiknak azt kell tanácsolni, hogy a kötszereket, könnyet és orrváladékot tartalmazó hulladékot megfelelő módon kezeljék, amelybe az is beletartozik, hogy a hulladékot a kidobás előtt lezárt zsákokban tárolják. Ezeket a kezelésre vonatkozó óvintézkedéseket a voretigen neparvovek alkalmazását követő 14 napban kell betartani. Javasolt, hogy a betegek/gondozók a kötőscserék és a hulladék eldobása közben viseljenek kesztyűt, különösen a gondozó terhessége esetén, ha szoptat, vagy ha immundeficienciában szenved.

Vér-, szerv-, szövet- és sejttranszplantáció

A Luxturna-val kezelt betegek nem adhatnak vért, szerveket, szöveteket és sejteket transzplantáció céljából.

Immunogenitás

Az immunogenitás lehetőségének csökkentése érdekében a betegeknek szisztemásan adott kortikoszteroidokat kell kapniuk a voretigen neparvovek minden egyes szembe történő subretinalis injekciója előtt és után (lásd 4.2 pont). A kortikoszteroidok csökkenthetik akár a vektor kapsziddal (2-es szerotípusú adeno-asszociált vírus [AAV2] vektor) akár a transzgén készítménnyel (retinalis pigmenthám 65 kDa-os protein [RPE65]) szembeni immunreakció lehetőségét.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nincsenek ismert, klinikailag jelentős kölcsönhatások. Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Nem klinikai vizsgálatok és az AAV2-vektorokkal végzett vizsgálatok klinikai adatai alapján, és mérlegelve a Luxturna subretinalis alkalmazási módját, az AAV-vektorok véletlenszerű csíravonal-transzmissziója egyáltalán nem valószínű.

Terhesség

A voretigen neparvovek terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ (kevesebb mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Luxturna alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

A Luxturna-t szoptató nőknél nem vizsgálták. Nem ismert, hogy a voretigen neparvovek kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A voretigen neparvovek alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A gyógyszer fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan nincsenek klinikai adatok. A hím és nőstény fertilitásra gyakorolt hatásait állatkísérletekben nem vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A voretigen neparvovek kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek átmeneti látászavarokat észlelhetnek a Luxturna subretinalis injekció megkapása után. A betegeknek a szemészorvosuk által javasoltak szerint nem szabad gépjárművet vezetniük vagy nehéz gépeket kezelniük, amíg látásuk megfelelő mértékben vissza nem tér.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az I. fázisú és a III. fázisú klinikai vizsgálatokban három nem súlyos retinalis depositum mellékhatás volt 41 beteg közül háromnál (7%), amit a voretigen neparvovekkel összefüggőnek gondoltak. Mindhárom esemény tünetmentes subretinalis precipitátumok formájában jelentkezett az injekció retinalis beadási helytől lefelé, 1–6 nappal az injekció után, és következmény nélkül elmúlt.

A beadási eljárással összefüggő súlyos mellékhatásokról három betegnél számoltak be. A 41 beteg közül egynél (2%) számoltak be az intraocularis nyomás emelkedésével járó súlyos eseményről (a depó szteroid beadása következtében), ami a beadási eljárással összefüggő endophthalmitis kezeléséhez társult, és nervus opticus atrophíát eredményezett, és a 41 beteg közül egynél (2%) számoltak be retinalis eltéréssel (a fovealis funkció elvesztése) járó súlyos eseményről, amit a beadási eljárással összefüggőnek értékeltek. A 41 beteg közül egynél (2%) számoltak be retinaleválással járó súlyos eseményről, amit a beadási eljárással összefüggőnek értékeltek.

A beadási eljárással összefüggő leggyakoribb mellékhatások (előfordulási gyakoriság $\geq 5\%$) a conjunctivalis hyperaemia, a cataracta, az emelkedett intraocularis nyomás, a retinaszakadás, a dellen, a macula lyuk, a subretinalis depositumok, a szemgyulladás, a szemirritáció, a szemfájdalom és a maculopathia (a macula felszínének meggyűrődése) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra, az alábbi megegyezés szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat A voretigen neparvovekkel összefüggő mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Retinalis depositumok
	Nem ismert	Chorioretinalis atrophia*
*Beleértve a retina degenerációt, retina depigmentációt és az atrophíát az injekció beadásának helyén.		

3. táblázat A beadási eljárással összefüggő mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás, szédülés
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori	Conjunctivalis hyperaemia, cataracta
	Gyakori	Retinaszakadás, dellenszék, macula lyuk, szemgyulladás, szemirritáció, szemfájdalom, maculopathia, chorioidea vérzés, conjunctivalis cysta, szembetegség, szemduzzanat, idegentestérzés a szemekben, maculadegeneratio, endophthalmitis, retinaleválás, retinalis eltérés, retinalis vérzés
	Nem ismert	Üvegtesti homályok, chorioretinalis atrophia*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hányinger, hányás, gyomortáji fájdalom, ajakfájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés, arcduzzanat
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Emelkedett intraocularis nyomás
	Gyakori	T-hullám-inverzió az elektrokardiogramon
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Endotrachealis intubációs szövődmény, sebszétválás
*Beleértve a retina degenerációt, retina depigmentációt és az atrophia az injekció beadásának helyén.		

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Chorioretinalis atrophia

A forgalomba hozatal követő adatgyűjtés során chorioretinalis atrophia-ról számoltak be mellékhatásként, néhány betegnél progresszív formában. Az események időbeli összefüggésben álltak a kezeléssel és a buborék kialakulásának helyén, a becsült kezelési területen belül és a buborék területén kívül következtek be. A retinaatrophia a foveát is érintheti és a centrális látásra is kedvezőtlen hatásokat fejthet ki.

A forgalomba hozatal követően chorioretinalis atrophia-ról tett bejelentések nyomán elvégezték a klinikai vizsgálatokba bevont betegek fundusáról készített fényképek retrospektív áttekintését, amelyek 41-ből 39 beteg esetében álltak rendelkezésre.

A III. fázisú vizsgálatban a kezelés előtt 15,4%-ban találtak a kezelt szem maculáját érintő chorioretinalis atrophia-t, míg ennek aránya 42,6% volt 1 év elteltével és 55,6% volt az 1. évet követően. Az I. fázisú vizsgálatban a macula chorioretinalis atrophia 35%-ban volt jelen a kezelés előtt, 66,7%-ban 1 év elteltével és 73,9%-ban az 1. évet követően. A nem kezelt, kontroll szemek érintő chorioretinalis atrophia aránya a következők szerint alakult: 5,9% kiinduláskor és 11,1% 1 év elteltével a III. fázisú vizsgálatban; 40% kiinduláskor, 42,9% 1 év elteltével és 41,7% az 1. évet követően az I. fázisú vizsgálatban.

Ez az atrophia néhány esetben a foveát is érintette. A III. fázisú vizsgálatban a kezelt szemek 1,9%-ánál állt fenn a fovea érintettsége a kezelés előtt, majd ennek aránya változatlan maradt 1 év elteltével és 5,6% volt az 1. évet követően. Az I. fázisú vizsgálatban a kezelt szemek 30%-ánál állt fenn a fovea érintettsége a kezelés előtt, majd ennek aránya 38,9% volt 1 év elteltével és 47,8% volt az 1. évet követően. A III. fázisú vizsgálatban a nem kezelt, kontroll szemek atrophia 40%-a érintette a foveát. Az I. fázisú vizsgálatban a nem kezelt, kontroll szemek atrophia 40%-a érintette a foveát kiinduláskor, míg ennek aránya 42,9% volt 1 év elteltével és 33,3% volt az 1. évet követően.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A voretigen neparvovek túladagolásával nincs klinikai tapasztalat. Túladagolás esetén, ha azt a kezelőorvos szükségesnek tartja, tüneti és szupportív kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szemészeti készítmények, egyéb szemészeti készítmények, ATC kód: S01XA27.

Hatásmechanizmus

A retinalis pigmenthám-specifikus, 65 kilodaltonos protein (RPE65) a retinalis pigment hámsejtjeiben található, és a csupa-transz-retinolt 11-cisz-retinollá alakítja át, ami ezt követően, a látási (retinoid) ciklus alatt a chromophort, a 11-cisz-retinolt alkotja. Ezek a lépések kritikusak a retinán belül zajló, a fény fotonját elektromos jellé történő biológiai átalakítás szempontjából. Az *RPE65* génben bekövetkező mutációk az *RPE65* csupa-transz-retinil izomeráz aktivitásának csökkenéséhez vagy elvesztéséhez vezetnek, ami blokkolja a látási ciklust, és ami látásvesztést eredményez. Idővel a toxikus prekursorok akkumulációja a retinalis pigment hámsejtek pusztulásához, és ezt követően progresszív fotoreceptorsejt pusztuláshoz vezetnek. A kétalléles *RPE65*-mutációhoz társuló retina dystrophiában szenvedőknél látásvesztés következik be, beleértve a vizuális funkció paramétereinek, például a látásélességnek és a látótérnek a gyakran gyermekkorban vagy serdülőkorban kialakuló károsodását. Ez a látásvesztés végül teljes vaksághoz vezet.

A voretigen neparvovek subretinalis térbe történő befecskendezése a retinalis pigment hámsejtek egy egészséges humán *RPE65* proteint kódoló cDNS-sel történő transzdukcióját eredményezi (génaugmentációs terápia), ami a látási ciklus potenciális helyreállítását szolgálja.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Luxturna hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát értékelték egy I. fázisú biztonságossági és dózis eszkalációs vizsgálatban (101), amelyben 12 beteg kapott egyoldali subretinalis voretigen neparvovek injekciót; egy követő vizsgálatban (102), amelyben a voretigen neparvoveket a dózis eszkalációs vizsgálatban résztvevő 12 beteg közül 11 beteg ellenoldali szemébe adták be; egy egyéves nyílt elrendezésű III. fázisú, kontrollos vizsgálatban (301), amelyben 31 beteget randomizáltak két vizsgálati helyen; valamint a III. fázisú vizsgálat folytatásában, amelyben a 9 kontroll beteg keresztezett elrendezésben részesült a beavatkozásban. Összesen 41 beteg (81 kezelt szem [egy I. fázisú vizsgálati beteg nem felelt meg a második injekció alkalmassági kritériumainak]) vett részt a klinikai programban. Minden résztvevőnél a Leber-féle kongenitális amaurosis diagnózisa állt fenn, és némelyikükönél korábbi vagy kiegészítő klinikai diagnózisok is fennálltak, beleértve a retinitis pigmentosát is. Bizonyított kétalléles *RPE65*-mutációkat és elegendő mennyiségű, életképes retinasejtet (a posterior póluson belül a retina egy területének > 100 mikronos vastagsága, amit optikai koherencia tomográfiával [OCT] értékelték) igazoltak az összes résztvevőnél.

III. fázisú vizsgálat

A 301-es vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált, kontrollos vizsgálat volt. 31 beteget vontak be, 13 férfit és 18 nőt. Az átlagéletkor 15 év volt (szélső értékek: 4–44 év), beleértve 64% gyermek- és serdülőkorú beteget (n = 20, életkor: 4–17 év) és 36% felnőttet (n = 11). Minden beteg diagnózisa Leber-féle kongenitális amaurosis volt, az *RPE65*-mutációnak köszönhetően, amit egy tanúsítvánnyal rendelkező laboratóriumban végzett genetikai analízissel igazoltak.

21 beteget randomizáltak subretinalis voretigen neparvovek injekcióra. Ezeknél a betegeknél a vizsgálat megkezdésekor az első szem látásélessége (LogMAR) 1,18 (0,14) volt, átlag (SE). Egy beteg a kezelés előtt abbahagyta a vizsgálatot. Tíz (10) beteget randomizáltak a kontroll- (nem intervenció) csoportba. Ezeknél a betegeknél a vizsgálat megkezdésekor az első szem látásélessége (LogMAR) 1,29 (0,21) volt, átlag (SE). A kontrollcsoport egy betege visszavonta a beleegyezését, és abbahagyta a vizsgálatot. A kontrollcsoportba randomizált 9 beteg egy éves obszerváció után keresztezett elrendezésben megkapta a subretinalis voretigen neparvovek injekciót. Mindkét szembe 300 µl ösztérfogatban $1,5 \times 10^{11}$ vektor genom voretigen neparvoveket adtak egyetlen subretinalis injekcióban. A szemekbe adott injekciók közötti időszak minden betegnél 6–18 nap között volt.

A III. fázisú vizsgálat elsődleges végpontja a vizsgálat megkezdésétől a binocularis multi-luminancia mobilitási vizsgálatban (*binocular multi-luminance mobility testing* – MLMT) egy év alatt bekövetkezett átlagos változást mérte az intervenció és a kontrollcsoportok között. Az MLMT-t úgy tervezték meg, hogy a funkcionális látásban bekövetkező változásokat mérje, specifikusan egy betegnek azt a képességét, hogy pontosan és elfogadható sebességgel navigáljon egy pályán, a környezet különböző szintű megvilágítása mellett. Ez a képesség függ a beteg látásélességétől, látótérétől, a nyctalopia (gyenge megvilágítás melletti csökkent észlelési és/vagy látási képesség) mértékétől, amelyek mindegyike olyan funkció, amit specifikusan érint az *RPE65*-mutációkkal járó retinabetegség. A III. fázisú vizsgálatban az MLMT-t hét, 400 luxtól 1 luxig terjedő megvilágítási szint mellett alkalmazták (ami megfelel például egy fényesen megvilágított irodának, illetve egy holdfény nélküli nyári éjszakának). Minden beteg vizsgálatát videón rögzítették, és független osztályozók által értékelték. A pontszám pozitív változása azt tükrözi, hogy az MLMT egy gyengébb megvilágítási szint mellett is sikeres volt, illetve a 6-os lux pontszám az MLMT maximális lehetséges javulását tükrözi. Három másodlagos végpontot is vizsgáltak: teljes látótérre kiterjedő fényérzékelési küszöbérték (full-field light sensitivity threshold – FST) vizsgálat fehér fény alkalmazása mellett, az MLMT-pontszámában az első kezelt szem esetén bekövetkezett változás és a látásélesség vizsgálat.

A vizsgálat megkezdésekor a mobilitási vizsgálat során 4 és 400 környezeti lux mellett érték el elégséges osztályzatot.

4. táblázat Az MLMT-pontszámában bekövetkezett változás: 1 év, a kiindulási értékhez képest (beválasztás szerint [ITT] populáció: n = 21 intervenció-, n = 10 kontrollcsoport)

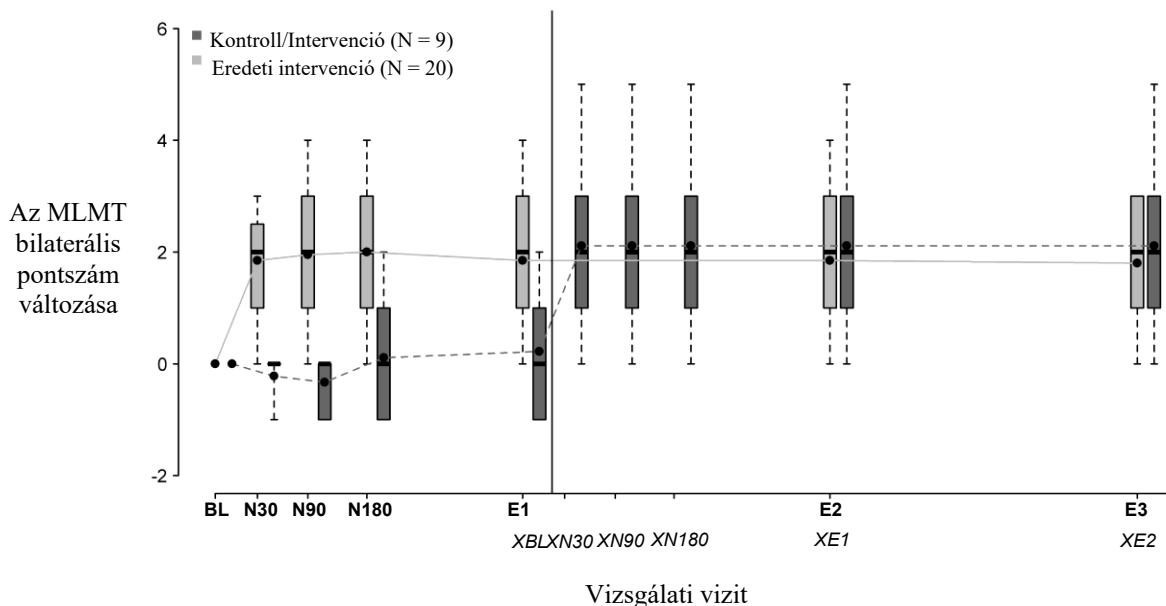
Az MLMT-pontszámában bekövetkezett változás	Különbség (95%-os CI) Intervenció-Kontroll	p-érték
binocularis látással	1,6 (0,72, 2,41)	0,001
csak az elsőnek kijelölt szemmel	1,7 (0,89, 2,52)	0,001
csak a másodiknak kijelölt szemmel	2,0 (1,14, 2,85)	< 0,001

A monocularis MLMT-pontszámában bekövetkezett változás jelentősen javult a terápiás csoportban, és a binocularis MLMT eredményekhez hasonló volt (lásd 4. táblázat).

A 2. ábra a gyógyszer hároméves periódus alatti hatását mutatja a voretigen neparvovek terápiás csoportban, valamint a kontrollcsoportban észlelt hatását a subretinalis voretigen neparvovek injekció keresztezett elrendezésben történő beadása után. A binocularis MLMT teljesítményben mutatkozó jelentős különbségeket figyeltek meg a voretigen neparvovek terápiás csoport esetén a 30. napon, ami a három éves időszak hátralévő kontrollvizsgálatait alatt mindvégig fennmaradt, szemben azzal, hogy a kontrollcsoportban nem volt változás. Ugyanakkor azt követően, hogy keresztezett elrendezésben subretinalis voretigen neparvovek injekciót kaptak, a kontrollcsoport betegei is hasonló válaszreakciót

mutattak a voretigen neparvovekre, mint azok a betegek, akik a voretigen neparvovek terápiás csoportban voltak.

2. ábra Az MLMT biliaterális változás pontszáma, a voretigen neparvovek-expozíció előtti/utáni időszakot összehasonlítva



Minden egyes téglalap az MLMT-pontszámokban bekövetkezett változás eloszlásának középső 50%-át jelzi. A függőleges szaggatott vonalak a téglalap feletti és alatti további 25%-ot jelzik. Az egyes téglalapokon belüli vízszintes csík a mediánt mutatja. Az egyes téglalapokon belüli pont az átlagot jelzi. A folytonos vonal a kontrollvizsgálatok alkalmával az MLMT-pontszámokban észlelt változás átlagát köti össze a terápiás csoport esetén. A szaggatott vonal a kontrollvizsgálatok alkalmával az MLMT-pontszámokban észlelt változás átlagát köti össze a kontrollcsoport esetén, beleértve az első év alatti öt kontrollvizsgálatot is, amikor még nem kaptak voretigen neparvoveket. A kontrollcsoport 1 éves obszerváció után kapott voretigen neparvoveket.

BL (Baseline) = kiindulási érték;

N30, N90, N180: 30, 90 és 180 nappal a vizsgálat elkezdése után;

E1, E2, E3: egy, kettő és három évvel a vizsgálat elkezdése után.

XBL; XN30; XN90; XN180: a vizsgálat megkezdésekor, 30, 90 és 180 nappal a vizsgálat megkezdése után, a keresztezett elrendezésű kontrollcsoport esetén;

XE1; XE2: egy és két évvel a vizsgálat megkezdése után, a keresztezett elrendezésű kontrollcsoport esetén.

A teljes látótérre kiterjedő fényérzékelés vizsgálat eredményeit a vizsgálat első évében: fehér fény [Log10(cd.s/m²)] az alábbi, 5. táblázat mutatja:

5. táblázat Teljes látótérre kiterjedő fényérzékelés vizsgálat

Teljes látótérre kiterjedő fényérzékelés vizsgálat – elsőnek kijelölt szem (ITT)			
	Intervenció, N = 21		
	A vizsgálat megkezdésekor	1. év	Változás
N	20	20	19
Átlag (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Kontroll, (N = 10)		
N	9	9	9
Átlag (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Különbség (95%-os CI) (Intervenció-Kontroll) -2,33 (-3,44, -1,22), p < 0,001		
Teljes látótérre kiterjedő fényérzékelés vizsgálat – másodikként kijelölt szem (ITT)			
	Intervenció, N = 21		
	A vizsgálat megkezdésekor	1. év	Változás
N	20	20	19
Átlag (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Kontroll, (N = 10)		
N	9	9	9
Átlag (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Különbség (95%-os CI) (Intervenció-Kontroll) -1,89 (-3,03, -0,75), p = 0,002		
Teljes látótérre kiterjedő fényérzékelés vizsgálat – a két szemre átlagolva (ITT)			
Különbség (95%-os CI) (Intervenció-Kontroll): -2,11 (-3,19, -1,04), p < 0,001			

A teljes látótérre kiterjedő fényérzékelés javulása a voretigen neparvovek-expozíció után akár 3 évig is fennmaradt.

Egy évvel a voretigen neparvovek-expozíció után a látásélességben bekövetkező, legalább 0,3 LogMAR javulás 11/20 esetben (55%) jelent meg az első kezelt szem esetén, és 4/20 esetben (20%) jelent meg a második kezelt szem esetén az intervenció csoportban. A kontrollcsoport egyetlen betege sem mutatott ilyen látásélesség javulást, sem az első, sem a másik szem esetén.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A voretigen neparvoveket a sejtek várhatóan a heparin-szulfát proteoglikán-receptorokon keresztül veszik fel, és az endogén protein- és DNS-katabolikus útvonalakon keresztül bomlik le.

Nem klinikai biológiai eloszlás

A voretigen neparvovek biológiai eloszlását a subretinalis alkalmazást követően három hónappal értékelték nem humán főemlősöknél. A legmagasabb vektor DNS szekvencia-szintet a vektorral injektált szemek intraocularis folyadékában (elülső csarnokvíz és üvegtest) mutatták ki. Alacsony vektor DNS szekvencia-szintet mutattak ki a vektorral injektált szem nervus opticusában, a látóideg-kereszteződésben, a lépben és a májban, és sporadikusan a gyomorban és a nyirokcsomókban. Egy állatnál, aminek $7,5 \times 10^{11}$ vektor genom voretigen neparvoveket adtak (a szemenként javasolt dózis 5-szöröse), vektor DNS szekvenciákat mutattak ki a colonban, a duodenumban és a tracheában. Vektor DNS szekvenciákat nem mutattak ki a gonádokban.

Klinikai farmakokinetikai tulajdonságok és szóródás

A vektorszóródást és a biológiai eloszlást a betegek mindkét szeméből származó könnyben, a szérumban és a teljes vérben értékelték a III. fázisú klinikai vizsgálatban. A 29, kétoldali alkalmazásban részesült beteg közül 13-nál (45%) voretigen neparvovek vektor DNS szekvenciákat mutattak ki a könnyből származó mintákban. Ezen betegek közül a többség negatív volt az injekciót követő 1. napi kontrollvizsgálaton, ugyanakkor ezen betegek közül négyenél pozitív volt a könnyből származó minta az 1. nap után, és egy betegnél legfeljebb 14 napig a másik szembe adott injekció után. Vektor DNS szekvenciákat mutattak ki a szérumban 29 beteg közül 3-nál (10%), közülük kettőnél pozitív volt a könnyből származó minta, és csak legfeljebb 3 napig az egyes injekciók után. Összességében átmeneti jellegű és alacsony vektor DNS-szintet mutattak ki a könnyben és alkalmanként a szérumból származó mintákban 29 beteg közül 14-nél (48%) a III. fázisú vizsgálatban.

Farmakokinetikai tulajdonságok speciális populációkban

Speciális populációkban nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat a voretigen neparvovekkel.

Májkárosodás és vesekárosodás

A Luxturna-t közvetlenül a szembe injekciózzák be. A máj- és vesefunkció, a citokróom P450 polimorfizmus és az öregedés várhatóan nem befolyásolja a készítmény klinikai hatásosságát vagy biztonságosságát. Ezért májkárosodásban vagy vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a dózis módosítása.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A voretigen neparvovek-expozíciónak kitett kutya- és nem főemlős szemek ocularis kórszövettani vizsgálata csak enyhe elváltozásokat mutatott, amelyek főként a műtéti sérülés gyógyulásával függtek össze. Egy korábbi toxikológia vizsgálatban egy hasonló AAV2 vektort adtak kutyáknak subretinalisan, a javasolt dózis 10-szeresének megfelelő dózisban, ami fokális retinalis toxicitást és szövettanilag gyulladásos sejt infiltrátumokat okozott a vektor expozíciónak kitett régiókban. A voretigen neparvovek nem klinikai vizsgálataiból származó további vizsgálati eredmények közé tartoztak az alkalmanként és izoláltan észlelt gyulladásos sejtek a retinában, nyilvánvaló retinalis degeneratio nélkül. Egyszeri vektor beadást követően kutyáknál antitestek alakultak ki az AAV2 vektor kapszid ellen, amelyek hiányoztak a korábban nem kezelt, nem humán főemlősöknél.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Koncentrátum

nátrium-klorid
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (a pH beállításához)
dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát (a pH beállításához)
poloxamer 188
injekcióhoz való víz

Oldószer

nátrium-klorid
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (a pH beállításához)
dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát (a pH beállításához)
poloxamer 188
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan, fagyasztott injekciós üveg

3 év

Kiolvasztás után

Kiolvasztás után a gyógyszert nem szabad visszafagyasztani, és szobahőmérsékleten (25 °C alatti hőmérsékleten) kell hagyni.

Hígítás után

Aszeptikus körülmények között történt hígítást követően az oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a szobahőmérsékleten (25 °C alatti hőmérsékleten) történő tárolás időtartama nem lehet hosszabb mint 4 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

A koncentrátum és az oldószer mélyhűtve, $\leq -65^{\circ}\text{C}$ -on tárolandó és szállítandó.

A gyógyszer kiolvasztás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Koncentrátum

0,5 ml kinyerhető térfogatú koncentrátum 2 ml-es ciklikus olefin polimer injekciós üvegben, klórbutil gumidugóval, lepattintható alumínium védőlappal lezárva.

Oldószer

1,7 ml kinyerhető térfogatú oldószer 2 ml-es ciklikus olefin polimer injekciós üvegben, klórbutil gumidugóval, lepattintható alumínium védőlappal lezárva.

Minden egyes fóliatásak tartalmaz egy dobozt, amiben 1 db, 0,5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg és 2 db, egyenként 1,7 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg van.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz. Egyéni védőfelszerelést (laboratóriumi köpeny, laboratóriumi szemvédő és kesztyű) kell viselni a voretigen neparvovekkel történő munkavégzés, illetve a voretigen neparvovek beadása közben.

Előkészítés az alkalmazás előtt

Minden egyes csomag 1 db, koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget és 2 db, oldószert tartalmazó injekciós üveget tartalmaz, kizárólag egyszeri alkalmazásra.

A Luxturna-t a beadás előtt meg kell nézni. Ha részecskék, zavarosság vagy elszíneződés látható, akkor az egyadagos injekciós üveget tilos felhasználni!

A Luxturna elkészítését a beadási eljárás elkezdése előtti 4 órában, az alább javasolt eljárás szerint, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Szobahőmérsékleten olvasszon fel egy egyadagos injekciós üveg koncentrátumot és két injekciós üveg oldószert. Miután mindhárom injekciós üveg (1 db, koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg és 2 injekciós üveg hígítószer) kiolvadt, meg kell kezdeni a hígítást. A tartalmuk összekeverése érdekében öt alkalommal óvatosan fordítsa fel és le az injekciós üvegeket.

Nézze meg, hogy tartalmaz-e bármilyen látható részecskét, vagy mutat-e bármilyen eltérést. Minden eltérést vagy látható részecskék megjelenését jelenteni kell a forgalomba hozatali engedély jogosultjának, és a készítményt nem szabad felhasználni.

A két, kiolvasztott oldószert tartalmazó injekciós üvegből szívjon ki egy 3 ml-es fecskendővel 2,7 ml oldószert, és juttassa be egy 10 ml-es steril, üres injekciós üvegbe.

A hígításhoz szívjon fel 0,3 ml kiolvasztott koncentrátumot egy 1 ml-es fecskendőbe, és juttassa be az oldószert tartalmazó, 10 ml-es steril injekciós üvegbe. A megfelelő összekeverés érdekében legalább öt alkalommal óvatosan fordítsa meg az injekciós üveget. Nézze meg, hogy tartalmaz-e bármilyen látható részecskét. A hígított oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak kell lennie. Címkézze fel a hígított koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget az alábbiak szerint: „Hígított Luxturna”.

Ne készítse elő a fecskendőket, ha az injekciós üveg bármilyen károsodást mutat, vagy ha bármilyen látható részecske észlelhető benne. Egy 1 ml-es steril fecskendőbe 0,8 ml hígított oldatot felszívva készítse elő az injekcióhoz a fecskendőt. Egy pótfecskendő előkészítéséhez ismételje meg ugyanezt az eljárást. Ezt követően a készítménnyel feltöltött fecskendőket egy arra kijelölt szállító tartályban szállítsák a műtőbe.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

A véletlen expozíciót kerülni kell! A voretigen neparvovek elkészítése, beadása és a készítménnyel való munkavégzés során a biológiai készítményekkel kapcsolatos biztonságosságra vonatkozó helyi irányelveket kell követni.

- Egyéni védőfelszerelést (laboratóriumi köpeny, laboratóriumi szemvédő és kesztyű) kell viselni a voretigen neparvovekkel történő munkavégzés, illetve a voretigen neparvovek beadása közben.
- A véletlen voretigen neparvovek-expozíció, beleértve a bőrrel, szemmel és nyálkahártyákkal való érintkezést is, kerülendő. A készítménnyel való munkavégzés előtt minden esetleges expozíciónak kitett sebet be kell fedni.
- Minden kifröccsent voretigen neparvoveket virucid szerrel, például 1%-os nátrium-hipoklorittal kell lekezelni, és nedvszívó anyaggal kell felitatni.
- Minden anyagot, ami érintkezhetett a voretigen neparvovekkel (például injekciós üveg, fecskendő, tű, vatta, géz, kesztyűk, maszkok vagy kötszerek), a biológiai készítményekkel kapcsolatos biztonságosságra vonatkozó helyi irányelvek betartásával kell megsemmisíteni.

Véletlen expozíció

- Munka közbeni véletlen expozíció esetén (például szemekbe vagy nyálkahártyára történő fröccsenés esetén) az adott területet legalább 5 percen át tiszta vízzel kell öblíteni.
- Sérült bőrön vagy tűszúrásos sérülésen keresztüli expozíció esetén az érintett területet szappannal és vízzel és/vagy fertőtlenítőszerrel alaposan meg kell tisztítani.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerhulladéokra vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1331/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. november 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. július 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Spark Therapeutics Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia
PA19104
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Luxturna tagállamokban történő bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia az ország illetékes hatóságával (National Competent Authority, NCA) az oktatási program tartalmát és formátumát illetően, beleértve a kommunikációs médiát, a terjesztési modulokat és a program egyéb vonatkozásait is.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy azokban a tagállamokban, ahol a Luxturna bevezetésre kerül, a készítmény forgalmazása a kezelési központokon keresztül történik, ahol a szakképzett munkatársak (azaz a vitreoretinalis sebészek és a gyógyszerészek) részt vettek a készítmény alkalmazásával kapcsolatos kötelező képzési programban és a gyógyszerészeti képzésben a Luxturna helyes alkalmazásának biztosítása érdekében, ezzel minimálisra csökkentve a készítmény alkalmazásával és/vagy a beadási eljárással összefüggő kockázatokat (emelkedett szemelnyomás, retinaszakadás, macula-problémák, szürkehályog, az eljárással összefüggő intraocularis gyulladás és/vagy fertőzés és retinaleválás, harmadik fél fertőződése).

A vizsgálóhelyekre/kezelési központokra vonatkozó kritériumok a következők:

1. Az örökletes retina dystrophiás (IRD) betegek ellátásában és kezelésében jártas szemész szakorvos jelenléte;
2. A subretinalis műtétekben jártas, és a Luxturna beadására képes retinasebész jelenléte vagy asszisztálása;
3. Az AAV vektor alapú génterápiás készítmények kezelésére és elkészítésére képes klinikai gyógyszerértár megléte;

Képzést és tájékoztatást kell biztosítani a készítmény beadását követő 14 napban az érintett anyagok biztonságos kezelésére és megsemmisítésére vonatkozóan, valamint felvilágosítást kell adni arról, hogy a Luxturna beadását követően nem adható vér, és nem végezhető szerv-, szövet- vagy sejtátültetés.

A kezelési központok szakképzett munkatársai (azaz a vitreoretinalis sebészek és a gyógyszerészek) számára oktatási anyagokat kell biztosítani, amelyek az alábbiakat foglalják magukban:

- Alkalmazási előírás;
 - Műteti oktatás a Luxturna beadásával kapcsolatosan, beleértve a Luxturna subretinalis injekció beadásához szükséges anyagok és eljárások leírását
- vagy
- Gyógyszerészeti képzési kézikönyv, amely tartalmazza a Luxturna elkészítésére és tárolására vonatkozó információkat;

A betegeknek és gondozóiknak át kell adni egy betegtájékoztató csomagot, amely az alábbiakat tartalmazza:

- Betegtájékoztató, amelynek alternatív formátumban is rendelkezésre kell állnia (például nagyméretű betűkkel nyomtatva vagy hangfájlbán);
- Betegkártya
 - Kiemeli, hogy mennyire fontosak a kontrollvizsgálatok és az, hogy a beteg jelentse a mellékhatásokat a kezelőorvosának.
 - Tájékoztatja az egészségügyi szakembereket, hogy a beteg génterápiában részesült, és a nemkívánatos események jelentése fontos.
 - Kapcsolatfelvételi adatokat tartalmaz a nemkívánatos események jelentéséhez.
 - A betegkártya alternatív formátumokban is rendelkezésre áll majd, így nagyméretű betűkkel nyomtatva és hangfájlok formájában. A speciális formátumok beszerzésével kapcsolatos információk szerepelni fognak a betegkártyán.

- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
CLTW888A12401: Forgalomba hozatali engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (post-authorisation safety study, PASS): A Luxturna biztonságosságának, így hosszú távú biztonságosságának további jellemzése érdekében a kérelmezőnek el kell végeznie, és be kell nyújtania egy vizsgálatot egy olyan betegregiszterből származó adatok alapján, amelyben igazolt kétalléles RPE65-mutációk okozta öröklött retina dystrophia miatti látásvesztésben szenvedő betegek szerepelnek.	2030. június 30.
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: A Luxturna hosszú távú hatásossági és biztonságossági hatásmutatóinak további értékelése érdekében igazolt kétalléles RPE65-mutációk okozta öröklött retina dystrophia miatti látásvesztésben szenvedő felnőttek és gyermekek esetében, a kérelmezőnek be kell nyújtania egy hosszú távú hatásossági és biztonságossági követéses klinikai vizsgálatot olyan résztvevőkkel, akik a klinikai programban Luxturna-t kaptak (15 éves követés).	2031. december 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Luxturna 5×10^{12} vektor genom/ml koncentrátum és oldószer oldatos injekcióhoz
voretigen neparvovek

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 5×10^{12} vektor genomot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, poloxamer 188, injekcióhoz való víz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum és oldószer oldatos injekcióhoz.

1 db, koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg
2 db, oldószeret tartalmazó injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subretinalis injekcióként történő egyszeri alkalmazásra, egy (1) szembe.
Alkalmazás előtt hígítandó.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás után subretinalis alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Mélyhűtve, $\leq -65^{\circ}\text{C}$ -on tárolandó és szállítandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

A megsemmisítést a gyógyszerhulladékokra vonatkozó helyi előírások szerint kell végezni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1331/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Luxturna 5×10^{12} vektor genom/ml koncentrátum és oldószer oldatos injekcióhoz
voretigen neparvovek

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 5×10^{12} vektor genomot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, poloxamer 188, injekcióhoz való víz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum és oldószer oldatos injekcióhoz.

1 db, koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg
2 db, oldószeret tartalmazó injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subretinalis injekcióként történő egyszeri alkalmazásra, egy (1) szembe.
Alkalmazás előtt hígítandó.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás után subretinalis alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Mélyhűtve, $\leq -65^{\circ}\text{C}$ -on tárolandó és szállítandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

A megsemmisítést a gyógyszerhulladékokra vonatkozó helyi előírások szerint kell végezni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1331/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE (KONCENTRÁTUM)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Luxturna 5×10^{12} vektor genom/ml koncentrátum oldatos injekcióhoz
voretigen neparvovek
Subretinalis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Egyadagos injekciós üveg, 0,5 ml kinyerhető térfogat

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Alkalmazás előtt hígítandó.
A fel nem használt készítményt meg kell semmisíteni.
 $\leq -65^{\circ}\text{C}$ -on tárolandó.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE (OLDÓSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A Luxturna oldószere

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1,7 ml kinyerhető térfogat

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

$\leq -65^{\circ}\text{C}$ -on tárolandó.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Luxturna 5×10^{12} vektor genom/ml koncentrátum és oldószer oldatos injekcióhoz voretigen neparvovek

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdzi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Luxturna és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Luxturna alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Luxturna-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Luxturna-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Luxturna és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Luxturna egy génterápiás készítmény, ami a voretigen neparvovek nevű hatóanyagot tartalmazza.

A Luxturna-t az *RPE65*-génben bekövetkezett mutációk által okozott, öröklött retina disztrófia miatt látásvesztésben szenvedő felnőttek és gyermekek kezelésére alkalmazzák. Ezek a mutációk meggátolják, hogy a szervezet egy, a látáshoz szükséges fehérjét termeljen, ami így látáscsökkenéshez, és végül vaksághoz vezet.

A Luxturna-ban lévő hatóanyag, a voretigen neparvovek egy módosított vírus, amely az *RPE65*-gén működőképes másolatát tartalmazza. Az injekció után ez bejuttatja a szemfenéken lévő, fényt érzékelő rétegbe, az ideghártya (retina) sejtjeibe ezt a gént. Ez képessé teszi a retinát arra, hogy termelje a látáshoz szükséges fehérjét. A gén bejuttatásához felhasznált vírus embereknél nem okoz betegséget.

A Luxturna-t csak akkor adják be Önnek, ha a genetikai vizsgálat kimutatja, hogy az Ön látásvesztését az *RPE65*-génben bekövetkezett mutációk okozzák.

2. Tudnivalók a Luxturna alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Luxturna-t

- ha allergiás a voretigen neparvovekre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha Önnek szemfertőzése van
- ha Önnek szemgyulladása van

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, vagy nem biztos ezekben, akkor kérjük, a Luxturna beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Luxturna-kezelés előtt:

- Mondja el kezelőorvosának, ha a szemfertőzés vagy szemgyulladás jeleit észleli, például ha vörös a szeme, fényérzékenysége van, a szeme duzzadt vagy fájdalmas.
- Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek bármilyen típusú aktív fertőzése van. Kezelőorvosa késleltetheti az Ön kezelését, amíg a fertőzés el nem múlik, mert ez a gyógyszer megnehezítheti az Ön fertőzéssel szembeni küzdelmét. Lásd még 3. pont.

A Luxturna beadása után:

- Azonnal kérjen segítséget kezelőorvosától, ha szeme vagy szemei kivörösödnek, fájdalmassá, fényérzékennyé válnak, ha a látóterében fényfelvillanásokat vagy lebegő homályokat lát, illetve ha bármilyen látásromlást vagy homályos látást észlel.
- Kerülnie kell a légi utazást vagy egyéb, nagy magasságokba történő utazást, amíg a kezelőorvosa azt javasolja. Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés alatt az orvos egy légbuborékot juttat a szembe, ami lassan felszívódik majd a szervezetébe. Amíg a buborék teljesen felszívódik, addig a légi utazás vagy egyéb, nagy magasságokba történő utazás határása a buborék megnőhet, ami szemkárosodáshoz és akár látásvesztéshez is vezethet. Kérjük, utazás előtt beszéljen kezelőorvosával.
- A szemfertőzés emelkedett kockázata miatt Önnek kerülnie kell az úszást. A Luxturna-kezelés alkalmazása után kérjük beszéljen kezelőorvosával, mielőtt úszni menne.
- A szemkárosodás emelkedett kockázata miatt Önnek kerülnie kell a nagy erőfeszítéssel járó fizikai aktivitást. A Luxturna alkalmazása után kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt nagy erőfeszítéssel járó fizikai aktivitásba kezd.
- Átmeneti látászavarai lehetnek, például fényérzékenységet és homályos látást. Beszéljen kezelőorvosának minden látászavarról, amit észlel. Kezelőorvosa segíthet csökkenteni a kellemetlenséget, amit ezek az átmeneti zavarok előidéznek.
- A Luxturna hatóanyaga átmenetileg bejuthat az Ön könnyeibe. Önnek és gondozójának minden használt kötszert, illetve könnyel vagy orrváladékkal szennyezett hulladékot egy lezárt zacskóba kell helyezni, mielőtt eldobják azokat. Ezeket az óvintézkedéseket 14 napig kell követniük.
- Előfordulhat, hogy a Luxturna-kezelést követően nem adhat majd vért, szerveket, szöveteket és sejteket transzplantációhoz.

Gyermekek és serdülők

A Luxturna-t 4 év alatti gyermekeknél nem vizsgálták. A rendelkezésre álló adatok korlátozottak.

Egyéb gyógyszerek és a Luxturna

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Luxturna-kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ennek a gyógyszernek a terhességre és a meg nem született gyermekre gyakorolt hatása nem ismert. Elővigyázatosságból terhesség alatt nem alkalmazhatnak Önnél Luxturna-t.

A Luxturna-t szoptató nőknél nem vizsgálták. Nem ismert, hogy bejut-e az anyatejbe. Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat vagy szoptatni tervez. Ezt követően kezelőorvosa segít Önnek eldönteni, hogy a szoptatást hagyja abba, vagy inkább ne kapjon Luxturna-t, figyelembe véve, milyen előnyökkel jár a szoptatás gyermekének és a Luxturna alkalmazása Önnek.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Átmeneti látászavarai lehetnek miután megkapta a Luxturna-t. Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen nehézgépeket, amíg a látása nem rendeződik. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt újra elkezdi ezeket a tevékenységeket.

A Luxturna nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Luxturna-t?

A Luxturna-t műtőben fogja beadni Önnek egy, a szemműtétek végzésében jártas sebész.

A Luxturna-t anesztéziában fogják beadni. Kezelőorvosa beszél majd Önnel az anesztéziáról, és arról, hogy azt hogyan fogják elvégezni Önnél.

Kezelőorvosa egy szemműtétet fog elvégezni, mely során eltávolítja a szem belsejében lévő átlátszó kocsonyás anyagot, és ezután közvetlenül a szemfenéken lévő vékony fényérzékelő réteg, a retina alá fogja beadni a Luxturna injekciót. Ezt a másik szemében is megismétlik legalább 6 nap elteltével. Mindegyik beavatkozást követően néhány órát maradnia kell műtét utáni megfigyelésre, hogy ellenőrizték az állapota rendeződését, és megfigyeljenek minden, a műtétből vagy az anesztéziából eredő mellékhatást.

A Luxturna-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa egy olyan gyógyszer szedésére kérheti Önt, ami elnyomja az immunrendszerét (a szervezet természetes védekező rendszerét), így az nem próbál meg küzdeni a Luxturna ellen, amikor azt beadják Önnek. Fontos, hogy a kapott utasítások szerint szedje ezt a gyógyszert. Ne hagyja abba úgy a gyógyszer szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Ha az előírtnál több Luxturna-t kapott

Mivel ezt a gyógyszert orvos adja be Önnek, nem valószínű, hogy túl sokat kapna. Ha ez mégis előfordul, kezelőorvosa szükség szerint kezelni fogja a tüneteket. Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha bármilyen látásproblémája van.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Luxturna mellett az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Lerakódások a retina alatt

Nem ismert (a gyakoriság rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg)

- Az érhártya és az ideghártya sorvadása

Az injekció beadása kapcsán az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- A szem vörössége
- Szürkehályog (a szemlencse elhomályosodása)
- Emelkedett nyomás a szem belsejében

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A retina szakadása
- Szemfájdalom
- Szemduzzanat
- A retina leválása
- Vérzés a szem hátsó részében
- Fájdalom vagy fokozott kellemetlen érzés a szemben
- Homályos látás a látómező központi részén a retina középpontjának kilyukadása miatt
- A szem felszínének elvékonyodása (dellen)
- Szemirritáció
- Szemgyulladás
- Idegentestérzés a szemben
- Kellemetlen érzés a szemben
- Rendellenességek a szem hátsó részében
- Hányinger (émelygés), hányás, hasi fájdalom, ajakfájdalom
- A szív elektromos tevékenységében bekövetkezett változások
- Fejfájás, szédülés
- Bőrkiütés, arcduzzanat
- Szorongás
- A lélegeztető cső légcsőbe történő bevezetésével összefüggő problémák
- A műtéti seb szétnyílása

Nem ismert (a gyakoriság rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg)

- A szemben lévő zselészerű anyag homályosodása (üvegtesti homályok)
- Az érhártya és az ideghártya sorvadása

A szem szöveteinek károsodását vérzés, vizenyő és a fertőzések fokozott kockázata kísérheti. A műtétet követő napokban a látásélesség csökken, ami rendszerint elmúlik. Mondja el kezelőorvosának, ha a látása nem javul.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Luxturna-t tárolni?

A Luxturna-t az egészségügyi szakemberek fogják tárolni, az egészségügyi ellátást nyújtó intézetben. A koncentrátum és az oldószer mélyhűtve, $\leq -65^{\circ}\text{C}$ -on tárolandó és szállítandó. Kiolvasztást követően a gyógyszert nem szabad visszafagyasztani, és szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C -on) kell hagyni. A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Luxturna?

- A készítmény hatóanyaga a voretigen neparvovek. A koncentrátum 5×10^{12} vektor genomot (vg) tartalmaz milliliterenként. A koncentrátumot (0,5 ml kinyerhető térfogat egy egyadagos 2 ml-es injekciós üvegben) a beadás előtt 1:10 arányban fel kell hígítani.
- A hígított oldat minden egyes adagja $1,5 \times 10^{11}$ vektor genom voretigen neparvoveket tartalmaz a beadható 0,3 ml-es térfogatban.

- A koncentrátum egyéb összetevői a nátrium-klorid (lásd „A Luxturna nátriumot tartalmaz” a betegájékoztató 2. pontjában), a nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (a pH beállításához), a dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát (a pH beállításához), a poloxamer 188 és az injekcióhoz való víz.
- Az oldószer nátrium-kloridot (lásd a 2. pont végét), a nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrátot (a pH beállításához), dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrátot (a pH beállításához), poloxamer 188-at és injekcióhoz való vizet tartalmaz.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

Milyen a Luxturna külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Luxturna tiszta, színtelen, a retina alá történő beadásra szolgáló koncentrátum oldatos injekcióhoz, ami egy átlátszó műanyag injekciós üvegben kerül forgalomba. Az oldószer tiszta, színtelen folyadék, ami egy átlátszó műanyag injekciós üvegben kerül forgalomba.

Minden egyes fóliatasak tartalmaz egy dobozt, amiben 1 db, 0,5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg és 2 db, egyenként 1,7 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg van.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

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

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:**Egyéb információforrások**

Ez a betegtájékoztató hangfájl és nagyméretű nyomat formájában is rendelkezésre áll az alábbi honlapon: <http://www.voretigeneneparvovec.support>

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz. Egyéni védőfelszerelést (laboratóriumi köpeny, laboratóriumi szemvédő és kesztyű) kell viselni a voretigen neparvovekkel történő munkavégzés, illetve a voretigen neparvovek beadása közben.

Az intraocularis nyomást a gyógyszer alkalmazása előtt és azt követően monitorozni kell, és azt megfelelően kezelni kell.

A gyógyszer alkalmazása után a betegeknek útmutatást kell adni arra vonatkozóan, hogy késlekedés nélkül jelentsenek minden endophthalmitisre vagy retinaleválásra utaló tünetet, és azokat megfelelő módon kezelni kell.

Előkészítés az alkalmazás előtt

Minden egyes csomag 1 db, koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget és 2 db, oldószert tartalmazó injekciós üveget tartalmaz, kizárólag egyszeri alkalmazásra.

A Luxturna-t a beadás előtt meg kell nézni. Ha részecskék, zavarosság vagy elszíneződés látható, akkor az egyadagos injekciós üveget tilos felhasználni!

A Luxturna elkészítését a beadási eljárás elkezdése előtti 4 órában, az alább javasolt eljárás szerint, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Szobahőmérsékleten olvasszon fel egy egyadagos injekciós üveg koncentrátumot és két injekciós üveg oldószert. Miután mindhárom injekciós üveg (1 db, koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg és 2 injekciós üveg hígítószer) kiolvadt, meg kell kezdeni a hígítást. A tartalmuk összekeverése érdekében öt alkalommal óvatosan fordítsa fel és le az injekciós üvegeket.

Nézze meg, hogy tartalmaz-e bármilyen látható részecskét, vagy mutat-e bármilyen eltérést. Minden eltérést vagy látható részecskék megjelenését jelenteni kell a forgalomba hozatali engedély jogosultjának, és a készítményt nem szabad felhasználni.

A két kiolvasztott oldószert tartalmazó injekciós üvegből szívjon ki egy 3 ml-es fecskendővel 2,7 ml oldószert, és juttassa be egy 10 ml-es steril, üres injekciós üvegbe.

A hígításhoz szívjon fel 0,3 ml kiolvasztott koncentrátumot egy 1 ml-es fecskendőbe, és juttassa be az oldószert tartalmazó, 10 ml-es steril injekciós üvegbe. A megfelelő összekeverés érdekében legalább öt alkalommal óvatosan fordítsa meg az injekciós üveget. Nézze meg, hogy tartalmaz-e bármilyen látható részecskét. A hígított oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak kell lennie. Címkézze fel a hígított koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget az alábbiak szerint: „Hígított Luxturna”.

Ne készítse elő a fecskendőket, ha az injekciós üveg bármilyen károsodást mutat, vagy ha bármilyen látható részecske észlelhető benne. Egy 1 ml-es steril fecskendőbe 0,8 ml hígított oldatot felszívva készítse elő az injekcióhoz a fecskendőt. Egy pótfecskendő előkészítéséhez ismételje meg ugyanezt az eljárást. Ezt követően a készítménnyel feltöltött fecskendőket egy arra kijelölt szállító tartályban szállítsák a műtőbe.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

A véletlen expozíciót kerülni kell! A voretigen neparvovek elkészítése, beadása és a készítménnyel való munkavégzés során a biológiai készítményekkel kapcsolatos biztonságosságra vonatkozó helyi irányelveket kell követni.

- Egyéni védőfelszerelést (laboratóriumi köpeny, laboratóriumi szemvédő és kesztyű) kell viselni a voretigen neparvovekkel történő munkavégzés, illetve a voretigen neparvovek beadása közben.
- A véletlen voretigen neparvovek-expozíció, beleértve a bőrrel, szemmel és nyálkahártyákkal való érintkezést is, kerülendő. A készítménnyel való munkavégzés előtt minden esetleges expozíciónak kitett sebet be kell fedni.
- Minden kifröccsent voretigen neparvoveket virucid szerrel, például 1%-os nátrium-hipoklorittal kell lekezelni, és nedvszívó anyaggal kell felitatni.
- Minden anyagot, ami érintkezhetett a voretigen neparvovekkel (például injekciós üveg, fecskendő, tű, vatta, géz, kesztyűk, maszkok vagy kötszerek), a biológiai készítményekkel kapcsolatos biztonságosságra vonatkozó helyi irányelvek betartásával kell megsemmisíteni.

Véletlen expozíció

- Munka közbeni véletlen expozíció esetén (például szemekbe vagy nyálkahártyára történő fröccsenés esetén) az adott területet legalább 5 percen át tiszta vízzel kell öblíteni.
- Sérült bőrön vagy tűszúrásos sérülésen keresztüli expozíció esetén az érintett területet szappannal és vízzel és/vagy fertőtlenítőszerrel alaposan meg kell tisztítani.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerhulladéokra vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Adagolás

A kezelést olyan retinasebésznek kell kezdeményeznie és alkalmaznia, aki jártas a maculaműtétek elvégzésében.

A betegek egyetlen dózis $1,5 \times 10^{11}$ vektor genom voretigen neparvoveket fognak kapni szemenként. Minden egyes dózist a subretinalis térbe kell bejuttatni, 0,3 ml-es ösztérfogatban. A szemenként végzett beadási procedúrát egymáshoz közel eső, külön napokon kell elvégezni, legalább 6 nap különbséggel.

Immunmodulátor protokoll

Az immunmodulátor protokoll elkezdése előtt és a voretigen neparvovek beadása előtt a betegnél ellenőrizni kell, hogy fennállnak-e bármilyen természetű aktív fertőző betegség tünetei, és ilyen fertőzés esetén a kezelés elkezdését a beteg gyógyulásáig el kell halasztani.

A voretigen neparvovek első szemén történő alkalmazása előtti harmadik naptól kezdve egy immunmodulátor kezelés elkezdése javasolt, az alábbi táblázatot követve (1. táblázat). Az immunmodulátor protokoll elkezdésének a másik szem esetén is ugyanezt az ütemezést kell követnie, felváltva az első szemén alkalmazott immunmodulátor kezelés befejezését.

1. táblázat Pre- és posztoperatív immunmodulátor protokoll mindegyik szemben

Műtét előtt	3 napig a Luxturna alkalmazása előtt	Prednizon (vagy azzal egyenértékű) 1 mg/ttkg/nap (maximum 40 mg/nap)
Műtét után	4 napig (beleértve az alkalmazás napját is)	Prednizon (vagy azzal egyenértékű) 1 mg/ttkg/nap (maximum 40 mg/nap)
	Ezután 5 napig	Prednizon (vagy azzal egyenértékű) 0,5 mg/ttkg/nap (maximum 20 mg/nap)
	Ezt követően 5 napig másnaponként egy dózis	Prednizon (vagy azzal egyenértékű) 0,5 mg/ttkg minden másnap (maximum 20 mg/nap)

Különleges betegcsoportok

Idősek

A voretigen neparvovek biztonságosságát és hatásosságát ≥ 65 éves betegek esetében nem állapították meg. A rendelkezésre álló adatok korlátozottak. Ugyanakkor a dózis módosítása idős betegeknél nem szükséges.

Májkárosodás és vesekárosodás

A voretigen neparvovek biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban vagy vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem állapították meg. Ezeknél a betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd Alkalmazási előírás 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A voretigen neparvovek biztonságosságát és hatásosságát 4 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A rendelkezésre álló adatok korlátozottak. Gyermekeknél és serdülőknél nem szükséges a dózis módosítása.

Az alkalmazás módja

Subretinalis alkalmazás.

A Luxturna egy steril, subretinalis alkalmazásra való koncentrátum oldatos injekcióhoz, amit a beadás előtt fel kell olvasztani és hígítani kell.

A gyógyszer tilos intravitrealis injekcióként alkalmazni!

A Luxturna egy egyszer használatos termék injekciós üvegben, kizárólag egy szembe történő, egyszeri beadásra. A készítmény subretinalis injekcióként kerül alkalmazásra vitrectomiát követően, szemenként. A fovea integritásának megőrzése érdekében nem szabad a fovea közvetlen közelében alkalmazni.

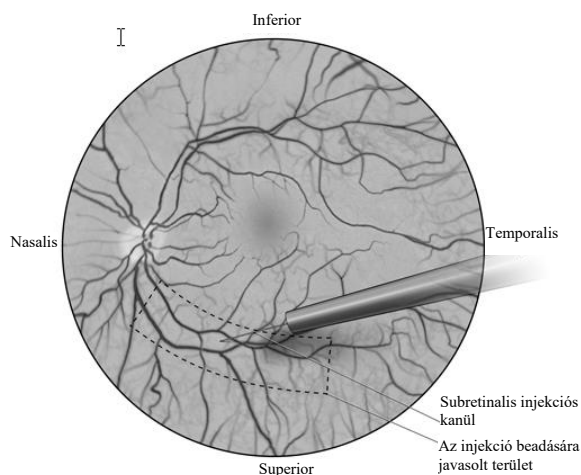
A voretigen neparvovek kezelést műtőben, ellenőrzött, aszeptikus körülmények között kell elvégezni. A beavatkozás előtt a betegnél megfelelő anesztéziát kell alkalmazni. A műtét előtt a beinjektált szembe a pupillát ki kell tágitani, és a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően, lokálisan, széles spektrumú, mikrobicid hatóanyagot kell alkalmazni.

Alkalmazás

A voretigen neparvovek betegeknek történő beadása során az alábbi lépéseket kell követni:

- A hígított Luxturna-t a beadás előtt meg kell nézni. Ha részecskék, zavarosság vagy elszíneződés látható, akkor a gyógyszert tilos felhasználni!
- Csatlakoztassa a hígított készítményt tartalmazó fecskendőt a hosszabbító cső szerelékéhez és a subretinalis injekciós kanülhöz. A készítményt lassan fecskendezze át a hosszabbító cső szereléken és a subretinalis injekciós kanülon keresztül, hogy a rendszerben lévő összes légbuborékot eltávolítsa.
- Állítsa be a fecskendőben lévő, beadásra rendelkezésre álló készítmény térfogatát azzal, hogy a dugattyú végét egy szintbe hozza a 0,3 ml-t jelző vonallal.
- A vitrectomia befejezése után a Luxturna-t subretinalis injekcióként kell beadni, a pars planán keresztül bevezetett subretinalis injekciós kanülon keresztül.
- Szem ellenőrzése mellett a subretinalis injekciós kanül hegyét úgy kell bevezetni, hogy érintkezzen a retinalis felszínnel. Az injekció beadásának javasolt helye a felső vascularis írkád mentén van, legalább 2 mm-re disztálisan a fovea középpontjától. A készítmény egy kis mennyiségét lassan be kell fecskendezni, amíg egy első, subretinalis buborék nem észlelhető, majd ezt követően a fennmaradó térfogatot lassan be kell fecskendezni, amíg a teljes 0,3 ml beadásra nem kerül (1. ábra).

1. ábra Az injekció javasolt helyére bevezetett subretinalis injekciós kanül hegye (a sebész nézőpontjából)



- Az injekció befejezésekor a subretinalis injekciós kanül eltávolításra kerül a szemből.
- Az injekció beadása után minden fel nem használt készítményt meg kell semmisíteni! A pótfecskendő nem tehető félre!
- Folyadék-levegő csere végzendő, miközben a subretinalis injekció érdekében végzett retinotomia közelében a folyadékszivárgást gondosan kerülni kell.
- A műtét utáni időszakban a fejet azonnal hanyattfekvő helyzetbe kell pozícionálni, és elbocsátást követően a betegnek ezt 24 órán keresztül fent kell tartania.