

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Luxturna 5×10^{12} vektora genomi/ml koncentrāts un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Voretigēna neparvoveks ir gēnu pārnese vektors, kas kā cilvēka tīklenes pigmenta epitēlija 65 kDa proteīna (hRPE65) cDNS piegādes līdzekli tīklei izmanto ar adeno-saistīta vīrusu vektora 2. serotipa (AAV2) kapsīdu. Voretigēna neparvoveks ir atvasināts no savvaļas tipa AAV2, izmantojot rekombinantās DNS metodes.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs ml koncentrāta satur 5×10^{12} vektora genomu (vg) (*voretigenum neparvovecum*).

Katrs Luxturna flakons satur 0,5 ml ekstrahējama koncentrāta (atbilst $2,5 \times 10^{12}$ vektora genomiem), kas pirms lietošanas jāatšķaida attiecībā 1:10, skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pēc 0,3 ml koncentrāta atšķaidīšanas ar 2,7 ml šķīdinātāja katrs ml satur 5×10^{11} vektora genomu. Katra 0,3 ml Luxturna deva satur $1,5 \times 10^{11}$ vektora genomu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pēc atkausēšanas no sasaldētā stāvokļa gan koncentrāts, gan šķīdinātājs ir dzidri, bezkrāsaini šķidrumi ar pH 7,3.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Luxturna ir paredzēta lietošanai tādu pieaugušu un pediatrisku pacientu ārstēšanai, kuriem ir redzes zudums iedzimtas tīklenes distrofijas dēļ, ko izraisa apstiprinātas *RPE65* mutācijas abās alēlēs un kuriem ir pietiekami dzīvotspējīgas tīklenes šūnas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāveic tīklenes ķirurģam, kuram ir pieredze makulas operāciju veikšanā.

Devas

Pacienti saņems vienreizēju devu ar $1,5 \times 10^{11}$ vektora genomu voretigēna neparoveka katrā acī. Katra deva ar kopējo tilpumu 0,3 ml tiks ievadīta subretinālajā telpā. Individuālā ievadīšanas procedūra katrā acī jāveic atsevišķās dienās ar nelielu intervālu, bet ne mazāk kā 6 dienu starplaiku.

Imūnmodulatorā shēma

Pirms imūnmodulatorā shēmas uzsākšanas un pirms voretigēna neparoveka ievadīšanas pacientam ir jāpārbauda jebkāda veida aktīvas infekciju slimības simptomi, un šādas infekcijas gadījumā ārstēšanas sākums jāatliek līdz brīdim, kad pacients ir atveseļojies.

Sākot ar 3. dienu pirms voretigēna neparoveka ievadīšanas pirmajā acī, ieteicams uzsākt imūnmodulatoro shēmu saskaņā ar zemāk norādīto grafiku (1. tabula). Otrās acs imūnmodulatorā shēmas uzsākšanai vajadzētu ievērot to pašu grafiku un apsteigt pirmās acs imūnmodulatorā shēmas pabeigšanu.

1. tabula Pirms- un pēcoperācijas imūnmodulatorā shēma katrai acij

Pirms operācijas	3 dienas pirms Luxturna ievadīšanas	Prednizons (vai tā ekvivalents) 1 mg/kg/dienā (maksimāli 40 mg/dienā)
Pēc operācijas	4 dienas (ieskaitot ievadīšanas dienu)	Prednizons (vai tā ekvivalents) 1 mg/kg/dienā (maksimāli 40 mg/dienā)
	Seko 5 dienas	Prednizons (vai tā ekvivalents) 0,5 mg/kg/dienā (maksimāli 20 mg/dienā)
	Seko 5 dienas, kad jāievada viena deva katru otro dienu	Prednizons (vai tā ekvivalents) 0,5 mg/kg katru otro dienu (maksimāli 20 mg/dienā)

Īpašas populācijas

Vecāka gadagājuma pacienti

Voretigēna neparoveka drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ≥ 65 gadu vecumā, nav pierādīta. Dati ir ierobežoti. Tomēr devas pielāgošana vecāka gadagājuma pacientiem nav nepieciešama.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Voretigēna neparoveka drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, nav pierādīta. Šiem pacientiem devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Voretigēna neparoveka drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 4 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati ir ierobežoti. Pediatriskajiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošanas veids

Subretinālai lietošanai.

Luxturna ir sterils koncentrāts subretināla injekciju šķīduma pagatavošanai, kas pirms lietošanas ir jāatkausē un jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Šīs zāles nedrīkst ievadīt intravitreālas injekcijas veidā.

Luxturna ir vienreizējas lietošanas flakons vienreizējai ievadīšanai tikai vienā acī. Šīs zāles tiek ievadītas subretinālās injekcijas veidā katrā acī pēc vitrektomijas. Tās nevajadzētu ievadīt tiešā *fovea* tuvumā, lai nodrošinātu *fovea* veseluma saglabāšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Voretigēna neparovoka ievadīšana jāveic operāciju blokā kontrolētos aseptiskos apstākļos. Pirms manipulācijas pacientam jāievada piemērota anestēzija. Acs, kurā tiks veikta injekcija, zīlīte ir jāpaplašina, un pirms operācijas lokāli jālieto plaša spektra mikrobiocīds saskaņā ar standarta medicīnisko praksi.

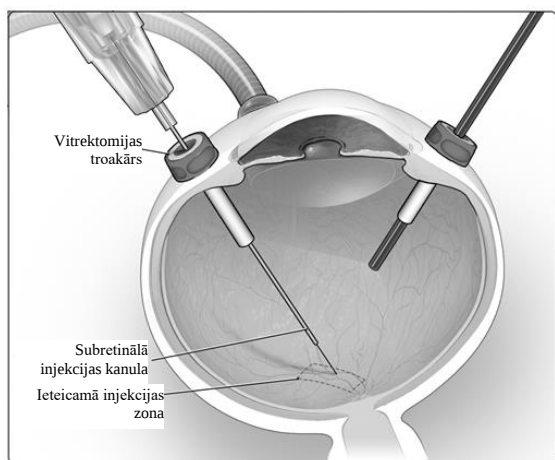
Norādījumus sagatavošanai, nejausai saskarei ar Luxturna un iznīcināšanai skatīt 6.6. apakšpunktā.

Ievadīšana

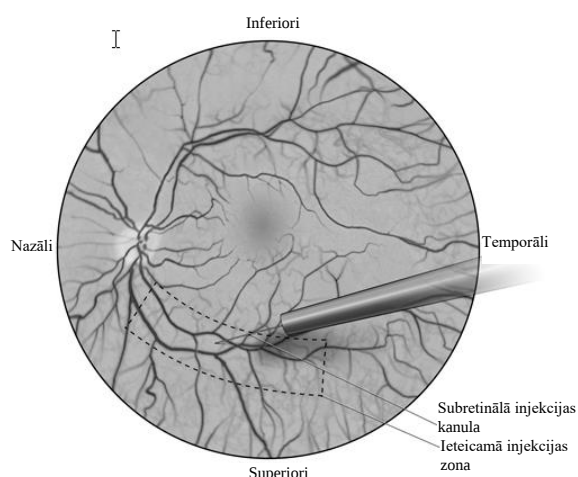
Ievadot voretigēna neparovoku pacientiem, sekojiet zemāk norādītajiem soļiem:

- Pirms ievadīšanas atšķaidītā Luxturna jāpārbauda vizuāli. Ja ir redzamas daļiņas, duļķainība vai krāsas maiņa, zāles nedrīkst lietot.
- Savienojiet šļirci, kurā ir atšķaidītās zāles, ar pagarinājuma cauruli un subretinālās injekcijas kanulu. Zāles tiek lēni injicētas caur pagarinājuma cauruli un subretinālās injekcijas kanulu, lai novērstu gaisa burbuļus sistēmā.
- Injicējamais zāļu tilpums tiek noteikts šļircē, izlīdzinot virzuļa galu ar līniju, kas iezīmē 0,3 ml.
- Pēc vitrektomijas pabeigšanas Luxturna tiek ievadīta subretinālās injekcijas veidā, izmantojot subretinālās injekcijas kanulu, kas ievadīta caur *pars plana* (1.A attēls).
- Tiešā vizualizācijā subretinālās injekcijas kanulas gals tiek novietots saskarē ar tīklenes virsmu. Ieteicamā injekcijas vieta atrodas gar augšējo asinsvadu arkādi, vismaz 2 mm distāli no *fovea* centra (1.B attēls). Tiek lēni injicēts neliels zāļu daudzums, līdz tiek novērots sākotnējais subretinālais pūslītis, un tad atlikušo tilpumu lēni injicē, līdz ir ievadīti kopā 0,3 ml.

1.A attēls Subretinālā injekcijas kanula ievadīta caur *pars plana*



1.B attēls Subretinālās injekcijas kanulas gals ievietots ieteicamajā injekcijas vietā (ķirurgam redzamā aina)



- Pēc injekcijas pabeigšanas subretinālā injekcijas kanula tiek izņemta no acs.
- Pēc injekcijas jebkuras neizlietotās zāles jāiznīcina. Rezerves šļirci nedrīkst paturēt.
- Tiek veikta šķidruma-gaisa apmaiņa, rūpīgi izvairoties no šķidruma noplūdes pie retinotomijas, kas izveidota subretinālai injicēšanai.
- Pēcoperācijas periodā uzreiz jāatrodas pozā guļus uz muguras, un pēc izrakstīšanas no slimnīcas pacientiem tā jāievēro vēl 24 stundas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ājām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Okulāra vai periokulāra infekcija.

Aktīvs intraokulārs iekaisums.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar subretinālu injekciju saistītas reakcijas

Luxturna sagatavošanai un ievadīšanai vienmēr jāizmanto atbilstošas aseptikas metodes.

Saistībā ar lietošanas procedūru novērotas šādas blakusparādības:

- Acu iekaisums (ieskaitot endoftalmītu), tīklenes plīsums un tīklenes atslāņošanās. Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem, kas varētu liecināt par endoftalmītu vai tīklenes atslāņošanos, un jāveic atbilstoša ārstēšana.
- Tīklenes traucējumi (*fovea* sarūkšana, *fovea* funkcijas zudums), caurums makulā, makulopātija (epiretināla membrāna, makulas savilkums) un acu slimība (*fovea* pārplīšana).
- Intraokulārā spiediena palielināšanās. Intraokulārs spiediens jākontrolē pirms un pēc zāļu ievadīšanas un atbilstoši jāārstē. Pacientiem jānorāda, ka ir jāizvairās no lidojumiem vai citiem ceļojumiem ar augstu pacēlumu, līdz Luxturna ievadīšanas rezultātā izveidotais gaisa burbulis acī nav pilnīgi izklienējis. Līdz gaisa burbuļa izklienēšanai var būt vajadzīgs laika periods līdz vienai nedēļai vai vairāk pēc injicēšanas; tas ir jāpārbauda, veicot oftalmoloģisko pārbaudi. Straujš augstuma palielinājums, kamēr vēl ir gaisa burbulis, var izraisīt acs spiediena palielināšanos un neatgriezenisku redzes zudumu.

Īslaicīgi redzes traucējumi, piemēram, neskaidra redze un fotofobija (skatīt 4.8. apakšpunktu), var rasties nedēļās pēc ārstēšanas. Pacienti jānorāda, ka jāsaazinās ar veselības aprūpes speciālistu, ja saglabājas redzes traucējumi. Palielināta acu infekcijas riska dēļ pacientiem jāizvairās no peldēšanas. Palielināta acu traumas riska dēļ pacientiem jāizvairās no intensīvām fiziskām aktivitātēm. Pacienti var atsākt peldēšanu un intensīvas fiziskās aktivitātes pēc vismaz vienas vai divām nedēļām saskaņā ar veselības aprūpes speciālista ieteikumiem.

Izdalījumi

Pacientu asarās var novērot īslaicīgu un zemas koncentrācijas vektoru izdalīšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti/aprūpes sniedzējiem jāiesaka atbilstoši apstrādāt atkritumus, kas radušies ar pārsējiem, asarām un deguna izdalījumiem, un tas var ietvert atkritumu materiālu uzglabāšanu noslēgtos maisos līdz iznīcināšanai. Šie piesardzības pasākumi jāievēro 14 dienas pēc voretigēna neparovoka ievadīšanas. Ieteicams pacientiem/aprūpes sniedzējiem lietot cimdus pārsēju maiņas un atkritumu iznīcināšanas laikā, it īpaši aprūpes sniedzēju grūtniecības, barošanas ar krūti un imūndeficīta gadījumā.

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Ar Luxturna ārstētie pacienti nedrīkst kļūt par asinis, orgānu, audu un šūnas transplantātu donoriem.

Imūngenitāte

Lai samazinātu imūngenitātes potenciālu, pacientiem jāsaņem sistēmiski kortikosteroīdi pirms un pēc voretigēna neparovoka subretinālās injekcijas katrā acī (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kortikosteroīdi var samazināt potenciālo imūnreakciju pret vektora kapsīdu (adeno-saistītā vīrusa 2. serotipa [AAV2] vektors) vai transgēna produktu (tīklenes pigmenta epitēlija 65 kDa proteīns [RPE65]).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav zināmas klīniski nozīmīgas mijiedarbības. Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Pamatojoties uz neklīniskajiem pētījumiem un klīniskajiem datiem no AAV2 vektoru pētījumiem un ņemot vērā Luxturna ievadīšanas subretinālo ceļu, neparedzēta cilmes līniju pārņemšana ar AAV vektoriem ir ļoti maz ticama.

Grūtniecība

Dati par voretigēna neparovoka lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Luxturna lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Luxturna nav pētīta sievietēm, kas baro bērnu ar krūti. Nav zināms, vai voretigēna neparovoks izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar voretigēna neparovoku, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Klīniskie dati par zāļu ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Voretigēna neparovēks maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Luxturna subretinālās injekcijas pacientiem var rasties īslaicīgi redzes traucējumi. Pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot smagos mehānismus, kamēr vizuālā funkcija nav pietiekami uzlabojusies, kā to noteicis oftalmologs.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

I fāzes un III fāzes klīniskajos pētījumos trīs nebūtiskas nevēlamās blakusparādības – izgulsnējumi tīklenē – radās trim no 41 (7%) pacienta, un tās tika uzskatītas par saistītām ar voretigēna neparovēku. Visi trīs no šiem gadījumiem bija īslaicīga asimptomātisku subretinālo nogulšņu parādīšanās zem tīkles injekcijas vietas, 1-6 dienas pēc injekcijas, un izzuda bez sekām.

Trīs dalībniekiem tika ziņots par smagām blakusparādībām, kas saistītas ar ievadīšanas procedūru. Vienam no 41 (2%) dalībnieka tika ziņots par smagu paaugstinātu intraokulāro spiedienu (sekundāri depo-steroīda lietošanai), kas bija saistīts ar ievadīšanas procedūras izraisīta endoftalmīta ārstēšanu, un rezultātā radās optiskā nerva atrofija; un vienam no 41 (2%) pacienta tika ziņots par smagu tīkles traucējumu (*fovea* funkcijas zudumu), kas tika novērtēts kā saistīts ar ievadīšanas procedūru. Vienam no 41 (2%) pacienta tika ziņots par smagu tīkles atslāņošanās gadījumu, kas tika novērtēts kā saistīts ar ievadīšanas procedūru.

Visbiežāk sastopamās blakusparādības (incidence $\geq 5\%$) saistībā ar ievadīšanas procedūru bija konjunktīvas hiperēmija, katarakta, paaugstināts intraokulārais spiediens, tīkles plīsums, radzenes iedobumi, makulas caurums, subretinālas nogulsnes, acu iekaisums, acu kairinājums, sāpes acī un makulopātija (nelīdzena makulas virsma).

Blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamības biežumu, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1\,000$), ļoti reti ($<1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula Ar voretigēna neparovēku saistītās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādības
Acu bojājumi	Bieži	Nogulsnes tīklenē
	Nav zināms	Horioretināla atrofija*
*Ietver tīkles degenerāciju, tīkles depigmentāciju un injekcijas vietas atrofiju.		

3. tabula Ar ievadīšanas manipulāciju saistītās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādības
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes, reibonis
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Konjunktīvas hiperēmija, katarakta
	Bieži	Tīklenes plīsums, radzenes iedobumi (<i>dellen</i>), makulas caurums, acs iekaisums, acs kairinājums, acs sāpes, makulopātija, dzīslenes asiņošana, konjunktīvas cista, acs bojājums, acs pietūkums, svešķermeņa sajūta acīs, makulas deģenerācija, endoftalmīts, tīklenes atslāņošanās, tīklenes traucējumi, tīklenes asinsizplūdums
	Nav zināms	Stiklveida ķermeņa apduļķojumi, horioretināla atrofija*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša, vemšana, sāpes vēdera augšdaļā, lūpu sāpes
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, sejas pietūkums
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Palielināts intraokulārais spiediens
	Bieži	T viļņu inversija elektrokardiogrammā
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Endotraheālās intubācijas komplikācijas, brūces plīsums
* Ietver tīklenes deģenerāciju, tīklenes depigmentāciju un atrofiju injekcijas vietā		

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Horioiretināla atrofija

Pēcregistrācijas periodā ziņots par horioiretinālu atrofiju kā nevēlamu blakusparādību un dažiem pacientiem par to ziņots kā par progresējošu. Notikumi bija laika ziņā saistīti ar ārstēšanu un radās noteiktajā ievadīšanas zonā pūslīša vietā un ārpus tās. Tīklenes atrofija var ietvert *fovea* ar iespējamu negatīvu ietekmi uz centrālo redzi.

Pēc ziņojumiem par horioiretinālu atrofiju pēcregistrācijas periodā tika veikts 39 no 41 klīniskajos pētījumos iesaistītā pacienta acu dibena fotogrāfiju retrospektīvs pārskats.

III fāzes pētījumā ārstēto acu makulas horioiretinālā atrofija tika konstatēta 15,4% pirms ārstēšanas, 42,6% 1. gadā un 55,6% pēc 1. gada. I fāzes pētījumā makulas horioiretinālā atrofija tika konstatēta 35% pirms ārstēšanas, 66,7% 1. gadā un 73,9% pēc 1. gada. Neārstētās kontroles acīs tika konstatēti šādi horioiretinālās atrofijas rādītāji: III fāzes pētījumā 5,9% sākumā un 11,1% 1. gadā; I fāzes pētījumā 40% sākumā, 42,9% 1. gadā un 41,7% pēc 1. gada.

Dažas no šīm atrofijām skāra *fovea*. III fāzes pētījumā *fovea* bija skarta 1,9% ārstēto acu pirms ārstēšanas, kā arī 1. gadā un 5,6% pēc 1. gada. I fāzes pētījumā *fovea* bija skarta 30% ārstēto acu pirms ārstēšanas, 38,9% 1. gadā un 47,8% pēc 1. gada. III fāzes pētījumā atrofijas neārstētajās kontroles acīs neskāra *fovea*. I fāzes pētījumā 40% neārstētajās kontroles acīs atrofija ietvēra *fovea* sākotnēji, 42,9% 1. gadā un 33,3% pēc 1. gada.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav klīniskās pieredzes par voretigēna neparovoveka pārdozēšanu. Pārdozēšanas gadījumā ir ieteicama simptomātiska un atbalstoša terapija, ko ārstējošais ārsts uzskata par nepieciešamu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Oftalmoloģiskie līdzekļi, citi oftalmoloģiskie līdzekļi, ATĶ kods: S01XA27.

Darbības mehānisms

Tīklenes pigmentepitēlija specifisks 65 kilodaltonu proteīns (RPE65) atrodas tīklenes pigmentepitēlija šūnās un pārveido all-trans-retinolu 11-cis-retinolā, kas sekojoši veido hromoforu, 11-cis-retinālu, redzes (retinoīdā) cikla laikā. Šīs darbības ir nepieciešamas gaismas fotona bioloģiskajai konversijai par elektrisko signālu tīklenē. Mutācijas RPE65 gēnā rezultātā RPE65 all-trans retinilīzomerāze ir neaktīva vai tās aktivitāte ir samazināta, kas bloķē redzes ciklu un rada redzes zudumu. Laika gaitā toksisku prekursoru uzkrāšanās izraisa tīklenes pigmentepitēlija šūnu nāvi un sekojošu pakāpenisku fotoreceptoru šūnu nāvi. Individīdi ar bialēlisku RPE65 mutāciju saistītu tīklenes distrofiju zaudē redzi, tai skaitā ir traucēti tādi redzes funkcijas parametri kā redzes asums un redzes lauki, bieži bērnībā vai pusaudža vecumā; redzes zudums progresē līdz pilnīgam aklumam.

Voretigēna neparovoveka injekcija subretinālajā telpā izraisa tīklenes pigmentepitēlija šūnu transdukciju ar cDNS, kas kodē normālu cilvēka RPE65 proteīnu (gēnu augmentācijas terapija), nodrošinot iespēju atjaunot redzes ciklu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Luxturna ilgtermiņa drošums un efektivitāte tika novērtēta I fāzes drošuma un devas palielināšanas pētījumā (101), kurā 12 pacienti saņēma vienas devas voretigēna neparovoveka subretinālas injekcijas; papildu pētījums (102), kurā 11 no 12 pacientiem, kas piedalījās devas palielināšanas pētījumā, saņēma voretigēna neparovoveku kontralaterālā acī; vienu gadu ilgā, atklātā III fāzes kontrolētā pētījumā (301), kurā 31 pacients tika randomizēts divās grupās pēc injekciju vietas; un III fāzes pētījuma turpinājumā, kurā notika pārmija - 9 kontroles pacienti pārgāja otrā grupā un saņēma ārstēšanu. Kopā 41 pacients (81 acs, kurās tika veikta injekcijas [viens no I fāzes pacientiem neatbilda kritērijiem, lai saņemtu otru injekciju]) piedalījās klīniskajā programmā. Visiem dalībniekiem bija klīniska Lēbera pārmantotās amaurozes diagnoze, un daži pacientiem bija arī iepriekšējas vai papildu klīniskas diagnozes, ieskaitot *retinitis pigmentosa*. Visiem dalībniekiem bija apstiprinātas bialēliskas RPE65 mutācijas un pietiekams dzīvotspējīgu tīklenes šūnu skaits (laukums tīklenes aizmugurējā polā ar >100 mikronu biezumu, aprēķināts ar optiskās koherences tomogrāfijas [OCT] palīdzību).

III fāzes pētījums

Pētījums 301 bija atklāts, randomizēts, kontrolēts pētījums. Tika iekļauts 31 pacients, 13 vīrieši un 18 sievietes. Vidējais vecums bija 15 gadi (no 4 līdz 44 gadiem), ieskaitot 64% pediatrijas pacientu (n=20, vecumā no 4 līdz 17 gadiem) un 36% pieaugušo (n=11). Visiem pacientiem bija Lēbera pārmantotās amaurozes diagnoze RPE65 mutāciju dēļ, kuras bija apstiprinātas ar ģenētisko analīzi sertificētā laboratorijā.

21 pacients tika randomizēts, lai saņemtu voretigēna neparovveka subretinālu injekciju. Šo pacientu pirmās acs redzes asums (LogMAR) sākotnējā stāvoklī bija 1,18 (0,14), vidējais (SE). Viens pacients pārtrauca dalību pētījumā pirms ārstēšanas uzsākšanas. 10 pacienti tika randomizēti kontroles (bez ievadīšanas) grupā. Šo pacientu pirmās acs redzes asums (LogMAR) sākotnējā stāvoklī bija 1,29 (0,21), vidējais (SE). Viens kontroles grupas pacients atsaucās piekrišanu un pārtrauca dalību pētījumā. Devīni pacienti, kuri tika randomizēti kontroles grupā, pēc viena gada novērošanas tika pārvesti otrā grupā (pārmija), lai saņemtu voretigēna neparovveka subretinālu injekciju. Katrā acī tika ievadīta viena subretināla injekcija ar $1,5 \times 10^{11}$ vektora genomu voretigēna neparovveku ar kopējo tilpumu 300 µL. Intervāls starp injekcijām acīs katram pacientam bija no 6 līdz 18 dienām.

III fāzes pētījuma primārais mērķa kritērijs bija vidējās izmaiņas binokulārajā dažāda apgaismojuma mobilitātes testā (MLMT) no sākotnējā stāvokļa līdz vienam gadam starp grupu, kurai veica ievadīšanu, un kontroles grupu. MLMT ir izstrādāts, lai novērtētu funkcionālās redzes izmaiņas, konkrēti - pacienta spēju iziet pārbaudi precīzi un saprātīgā tempā dažādos vides apgaismojuma apstākļos. Šī spēja ir atkarīga no pacienta redzes asuma, redzes lauka un niktalopijas (samazinātas spējas uztvert un/vai redzēt vājā apgaismojumā) pakāpes; tās visas ir funkcijas, kuras tieši skar tīklenes slimība, kas saistīta ar RPE65 mutācijām. III fāzes pētījumā MLMT izmantoja septiņus apgaismojuma līmeņus no 400 lux līdz 1 lux (kas atbilst, piemēram, no spilgti apgaismota biroja līdz vasaras naktij bez mēness). Katra pacienta pārbaude tika filmēta un to analizēja neatkarīgi vērtētāji. Pozitīvs maiņas rādītājs nozīmē MLMT izpildīšanu vājāka apgaismojuma līmenī un lux vērtējums 6 atspoguļo maksimāli iespējamo MLMT uzlabojumu. Tika pārbaudīti arī trīs sekundārie mērķa kritēriji: pilna lauka gaismas jutīguma sliekšnis (FST), izmantojot balto gaismu; MLMT rādītāja izmaiņas pirmajā noteiktajā acī; un redzes asuma (RA) pārbaude.

Sākotnējā stāvoklī pacienti ieguva pieņemamus mobilitātes testa rezultātus no 4 līdz 400 apkārtējās vides lux.

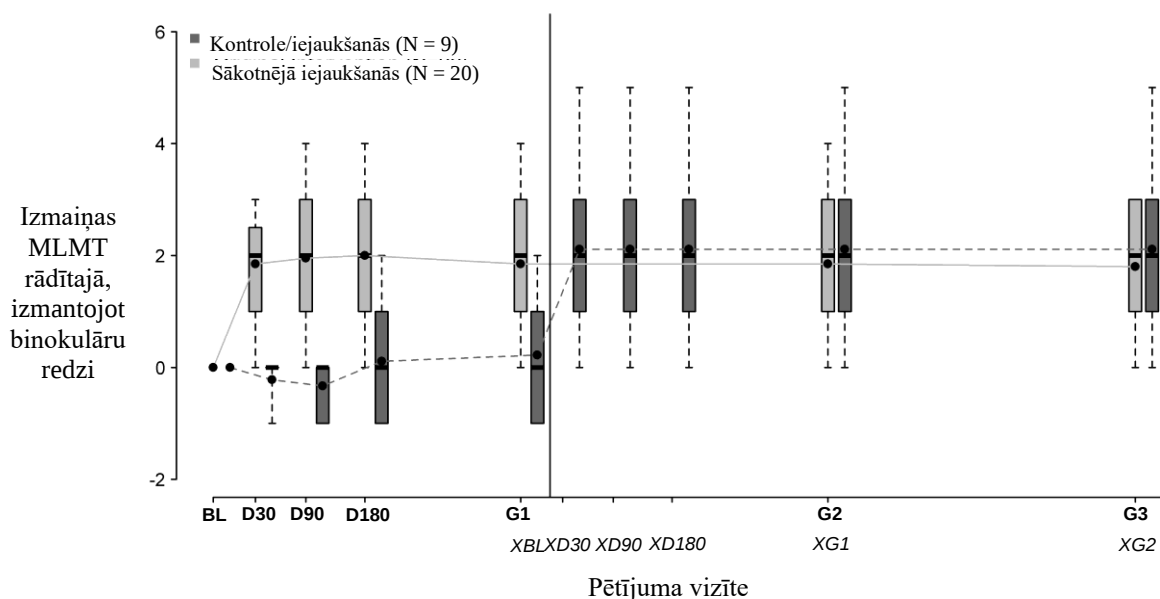
4. tabula Izmaiņas MLMT rādītājā: 1. gads, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (ITT populācija: n=21 saņēma ievadīšanu, n=10 kontrole)

Izmaiņas MLMT rādītājā	Starpība (95% TI) Ievadīšanās-Kontrole	p-vērtība
izmantojot binokulāru redzi	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
izmantojot tikai pirmo noteikto aci	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
izmantojot tikai otro noteikto aci	2,0 (1,14; 2,85)	< 0,001

Izmaiņas monokulārajā MLMT rādītājā ievērojami uzlabojās ārstēšanas grupā un bija līdzīgi binokulāriem MLMT rezultātiem (skatīt 4. tabulu).

2. attēlā parādīts zāļu efekts trīs gadu periodā voretigēna neparoveka terapijas grupā, kā arī efekts kontroles grupā pēc pāriešanas ārstēšanas grupā voretigēna neparoveka subretinālas injekcijas saņemšanai. Voretigēna neparoveka terapijas grupā tika novērota būtiska starpība binokulārajā MLMT sniegumā 30. dienā, un tā tika saglabāta novērošanas vizītēs trīs gadu laikā, salīdzinot ar rezultātu bez izmaiņām kontroles grupā. Tomēr pēc pārmijas voretigēna neparoveka subretinālas injekcijas saņemšanai, kontroles grupas pacientiem bija līdzīga atbildes reakcija uz voretigēna neparoveku, salīdzinot ar voretigēna neparoveka terapijas grupā esošajiem pacientiem.

2. attēls Izmaiņas MLMT rādītājā, izmantojot binokulāru redzi, salīdzinājumā ar laiku pirms/pēc voretigēna neparoveka injekcijas



Katra aile parāda MLMT rādītāja izmaiņu vidējo 50% izplatību. Vertikālās pārtrauktās līnijas norāda papildu 25% virs un zem ailes. Horizontālā josla katrā ailē attēlo mediānu. Punkts katrā ailē norāda vidējo vērtību. Nepārtrauktā līnija savieno vidējās MLMT rādītāja izmaiņas ārstēšanas grupas vizīšu laikā. Pārtrauktā līnija savieno vidējās MLMT rādītāja izmaiņas kontroles grupas vizīšu laikā, ieskaitot piecas vizītes pirmajā gadā bez voretigēna neparoveka saņemšanas. Kontroles grupa saņēma voretigēna neparoveku pēc viena novērošanas gada.

BL (baseline) = sākotnējais stāvoklis

D30, D90, D180: 30, 90 un 180 dienas no pētījuma sākuma;

G1, G2, G3: viens, divi un trīs gadi no pētījuma sākuma;

XBL; XD30; XD90; XD180: sākotnējais stāvoklis, 30, 90 un 180 dienas no pētījuma sākuma krusteniskai kontrolei;

XG1; XG2: viens un divi gadi no pētījuma sākuma krusteniskai kontrolei.

Pilna lauka gaismas jutīguma testēšanas rezultāti pirmajā pētījuma gadā: balta gaisma [Log10(cd.s/m²)] ir parādīti 5. tabulā.

5. tabula Pilna lauka gaismas jutīguma testēšana

Pilna lauka gaismas jutīguma testēšana – Pirmā noteiktā acs (ITT)			
	Iejaukšanās, N = 21		
	Sākotnējais stāvoklis	1. gads	Izmaiņas
N	20	20	19
Vidējais (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Kontrole, N = 10		
N	9	9	9
Vidējais (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Starpība (95% TI) (Iejaukšanās-Kontrole) -2,33 (-3,44; -1,22), p<0,001		
Pilna lauka gaismas jutīguma testēšana – Otrā noteiktā acs (ITT)			
	Iejaukšanās, N = 21		
	Sākotnējais stāvoklis	1. gads	Izmaiņas
N	20	20	19
Vidējais (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Kontrole, N = 10		
N	9	9	9
Vidējais (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Starpība (95% TI) (Iejaukšanās-Kontrole) -1,89 (-3,03, -0,75), p=0,002		
Pilna lauka gaismas jutīguma testēšana-vidēji ar abām acīm (ITT)			
Starpība (95% TI) (Iejaukšanās-Kontrole): -2,11 (-3,19; -1,04), p<0,001			

Uzlabojums pilna lauka gaismas jutībā saglabājās līdz 3 gadiem pēc voretigēna neparovoka saņemšanas.

Vienu gadu pēc voretigēna neparovoka saņemšanas redzes asuma uzlabošanās vismaz par 0,3 LogMAR tika novērota 11/20 (55%) pirmajās ārstētajās acīs un 4/20 (20%) otrajās ārstētajās acīs iejaukšanās grupā; nevienam kontroles grupā netika novērota šāda redzes asuma uzlabošanās ne pirmajā, ne otrajā acī.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sagaidāms, ka šūnas uzņems voretigēna neparovoku, izmantojot heparīna sulfāta proteoglikāna receptorus, un to sadalīs endogēnās olbaltumvielas un DNS katabolisma ceļi.

Neklīniskā bioizklīde

Voretigēna neparovoka bioizklīde tika izvērtēta trīs mēnešus pēc subretinālas ievadīšanas ne-cilvēkveidīgiem pērtiķiem. Visaugstākais vektora DNS sekvenču līmenis tika konstatēts acs intraokulārajos šķidrums (priekšējās kameras un stiklveida šķidrums) pēc vektora injekcijas. Zems vektora DNS sekvenču līmenis tika noteikts acs redzes nervā pēc vektora injekcijas, *chiasma optica*, liesā un aknās, un sporādiski kuņģī un limfmezglos. Vienam dzīvniekam, kuram ievadīta voretigēna neparovoka $7,5 \times 10^{11}$ vektora genomi (5 reizes pārsniedz ieteicamo devu acīs), vektora DNS sekvences noteiktas resnajā zarnā, divpadsmitpirkstu zarnā un trahejā. Vektora DNS sekvences netika konstatētas gonādās.

Klīniskā farmakokinētika un izdalīšanās

Vektoru izdalīšanās un bioloģiskā izkļiede tika izvērtēta abu acu asarās, serumā un asinīs pacientiem III fāzes klīniskajā pētījumā. 13/29 (45%) pacientiem, kas saņēma abpusējas injekcijas, voretigēna neparvoveka vektora DNS sekvences tika konstatētas asaru paraugos; lielākai daļa šo pacientu rezultāti bija negatīvi pirmās pēcinjekcijas dienas vizītē, tomēr četriem no šiem pacientiem pozitīvi asaru paraugi bija arī pēc pirmās dienas, vienam pacientam - līdz 14. dienai pēc injekcijas otrajā acī. Vektoru DNS sekvences tika noteiktas serumā 3/29 (10%) pacientiem, tai skaitā diviem ar pozitīviem asaru paraugiem un tikai līdz 3. dienai pēc katras injekcijas. Kopumā III fāzes pētījumā 14/29 (48%) pacientiem bija konstatēti pārejoši un zemi vektora DNS līmeņi asaru un dažos seruma paraugos.

Farmakokinētika īpašās populācijās

Nav veikti farmakokinētikas pētījumi ar voretigēna neparvoveku īpašās populācijās.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Luxturna injicē tieši acī. Paredzams, ka aknu un nieru funkcija, citohroma P450 polimorfismi un novecošana neietekmēs zāļu klīnisko efektivitāti vai drošumu. Tādēļ pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Voretigēna neparvoveka iedarbībai pakļauto suņu un ne-cilvēkveidīgo primātu acu histopatoloģija parādīja tikai nelielas izmaiņas, kas galvenokārt bija saistītas ar ķirurģiskā ievainojuma dzīšanas procesu. Iepriekšējā toksikoloģijas pētījumā līdzīgs AAV2 vektors, ko lietoja subretināli suņiem devā, kas 10 reizes pārsniedza ieteicamo devu, izraisīja lokālu tīklenes toksicitāti un histoloģiski iekaisuma šūnu infiltrātus reģionos, kuri pakļauti vektora iedarbībai. Citi secinājumi, kas iegūti no voretigēna neparvoveka neklīniskajiem pētījumiem, ietvēra gadījuma rakstura un izolētas iekaisuma šūnas tīklenē, bez redzamas tīklenes deģenerācijas. Pēc vienas vektoru ievadīšanas suņiem attīstījās antivielas pret AAV2 vektora kapsīdu, kas netika novērotas ārstēšanu nesaņēmušiem ne-cilvēkveidīgajiem primātiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Koncentrāts

Nātrijs hlorīds
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts (pH korekcijai)
Nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts (pH korekcijai)
Poloksamērs 188
Ūdens injekcijām

Šķīdinātājs

Nātrijs hlorīds
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts (pH korekcijai)
Nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts (pH korekcijai)
Poloksamērs 188
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti sasaldēti flakoni

3 gadi

Pēc atkausēšanas

Ja atkausētas, zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt, un tās jāatstāj istabas temperatūrā (zem 25 °C).

Pēc atšķaidīšanas

Pēc atšķaidīšanas aseptiskos apstākļos šķīdums jāizlieto nekavējoties; ja to nelieto nekavējoties, uzglabāšanas laiks istabas temperatūrā (zem 25 °C) nedrīkst būt ilgāks par 4 stundām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Koncentrāts un šķīdinātājs jāuzglabā un jātransportē sasaldēti ≤ -65 °C.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Koncentrāts

0,5 ml koncentrāta ekstrahējamā tilpuma 2 ml cikliskā olefīna polimēra flakonā ar hlorbutilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar noņemamu alumīnija vāciņu.

Šķīdinātājs

1,7 ml šķīdinātāja ekstrahējamā tilpuma 2 ml cikliskā olefīna polimēra flakonā ar hlorbutilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar noņemamu alumīnija vāciņu.

Katrā folijas maisiņā ir kastīte, kas satur 1 koncentrāta flakonu ar 0,5 ml un 2 šķīdinātāja flakonus (katrs satur 1,7 ml).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piesardzības pasākumi pirms zāļu ievadīšanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus. Rīkojoties ar voretigēna neparovveku vai to ievadot, jāvalkā individuālie aizsardzības līdzekļi (tostarp medicīniskais halāts, aizsargbrilles un cimdi).

Sagatavošana pirms ievadīšanas

Katrs iepakojums, kas satur 1 flakonu koncentrāta un 2 flakonus šķīdinātāja, paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms ievadīšanas Luxturna jāpārbauda vizuāli. Ja ir redzamas daļiņas, duļķainība vai krāsas maiņa, vienreizējās devas flakonu nedrīkst lietot.

Luxturna sagatavošana jāveic 4 stundu periodā pirms ievadīšanas procedūras sākšanas saskaņā ar šādām ieteicamajām procedūrām, kas veiktas aseptiskos apstākļos.

Atkausējiet vienu vienreizējās devas koncentrāta flakonu un divus flakonus ar šķīdinātāju istabas temperatūrā. Kad atkausēti visi 3 flakoni (1 koncentrāta flakons un 2 šķīdinātāja flakoni), jāuzsāk atšķaidīšana. Atkausētos flakonus uzmanīgi apgrieziet uz augšu-leju piecas reizes, lai samaisītu saturu.

Pārbaudiet, vai ir redzamas jebkādas daļiņas vai jebkādas anomālijas. Par jebkādām anomālijām vai redzamu daļiņu parādīšanos jāziņo reģistrācijas apliecības īpašniekam, un zāles nedrīkst lietot.

Pārnēsiet 2,7 ml šķīdinātāja, kas ņemts no diviem atkausētajiem flakoniem, un ielejiet sterilā 10 ml tukšā stikla flakonā, izmantojot 3 ml šļirci.

Atšķaidīšanai ievielciet 0,3 ml atkausētā koncentrāta 1 ml šļircē un pievienojiet to 10 ml sterilajam flakonam, kurā ir šķīdinātājs. Uzmanīgi apgrieziet flakonu uz augšu-leju vismaz piecas reizes, lai kārtīgi samaisītu. Pārbaudiet, vai ir redzamas jebkādas daļiņas. Atšķaidītam šķīdumam jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam. Marķējiet 10 ml stikla flakonu, kas satur atšķaidīto koncentrātu, šādi: “Atšķaidīta Luxturna”.

Nesagatavojiet šļirces, ja flakoniem ir bojājumi vai ja tajos ir redzamas daļiņas. Sagatavojiet šļirces injekcijai, ievielkot 0,8 ml atšķaidītā šķīduma sterilā 1 ml šļircē. Rezerves šļirces sagatavošanai atkārtojiet to pašu procedūru. Pēc tam ar zālēm pildītās šļirces atbilstošā transportēšanas konteinerā jānogādā uz operāciju bloku.

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Jāizvairās no nejaušas saskares. Jāievēro vietējās bioloģiskā drošuma vadlīnijas voretigēna neparovoka sagatavošanai, ievadīšanai un lietošanai.

- Rīkojoties ar voretigēna neparovoku vai tā ievadīšanas laikā jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi (tai skaitā medicīniskais halāts, aizsargbrilles un cimdi).
- Jānovērš nejauša saskare ar voretigēna neparovoku, tai skaitā saskare ar ādu, acīm un gļotādām. Pirms apstrādes jāpārklāj visas eksponētās brūces.
- Visas voretigēna neparovoka noplūdes apstrādājiet ar virucīdu līdzekli, piemēram, 1% nātrija hipohlorītu, un nosusiniet ar absorbējošu materiālu.
- Visi materiāli, kas var būt nonākuši saskarē ar voretigēna neparovoku (piemēram, flakons, šļirce, adata, kokvilnas marle, cimdi, maskas vai pārsēji), jāiznīcina saskaņā ar vietējām bioloģiskā drošuma vadlīnijām.

Nejauša saskare

- Gadījumā, ja notiek nejauša arodekspozīcija (piemēram, uzšļakstoties acīm vai gļotādām), skalojiet ar tīru ūdeni vismaz 5 minūtes.
- Ja rodas saskare ar bojātu ādu vai adatas dūriena vietu, rūpīgi notīriet skarto zonu ar ziepēm un ūdeni un/vai dezinfekcijas līdzekli.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām farmaceitisko atkritumu prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1331/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 22. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 24. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvo vielu ražotāju nosaukums un adrese

Spark Therapeutics Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia
PA19104
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotājs, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Luxturna laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar nacionālo kompetento iestādi (NKI) jāsaskaņo izglītojošo materiālu saturs un formāts, tostarp saziņas līdzekļi, izplatīšanas kārtība un jebkuri citi programmas aspekti.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur tirgo Luxturna, zāles izplata ārstniecības centri, kuru kvalificētais personāls (t.i., stiklveida ķermeņa un tīklenes ķirurgi un farmaceiti) ir piedalījies obligātajā izglītojošā programmā par zāļu lietošanu un aptiekas apmācībā, lai nodrošinātu Luxturna pareizu lietošanu, tādējādi mazinot riskus, kas saistīti ar zāļu lietošanu un/vai lietošanas procedūru (palielināts intraokulārais spiediens, tīklenes plīsums, makulas bojājumi, katarakta, intraokulārs iekaisums un/vai infekcija, kas saistīta ar procedūru un tīklenes atslāņošanu, zāļu nejauša saskare ar citām daļām).

Pētījumu centru/ ārstniecības centru kritēriji ietver:

1. Ir ārsts oftalmologs ar aprūpes un ārstēšanas pieredzi pacientiem, kuriem ir iedzimta tīklenes distrofija (ITD);
2. Ir vai ir pieejams tīklenes ķirurgs ar pieredzi subretinālā ķirurģijā un spēj ievadīt Luxturna;
3. Ir klīniskais farmaceits, kas spēj rīkoties un pagatavot uz AAV vektora bāzes veidotus gēnu terapijas produktus.

Apmācība un norādes par drošu rīkošanos un atkritumu iznīcināšanu 14 dienas pēc zāļu ievadīšanas jānodrošina līdztekus informācijai par aizliegumu kļūt par asins, orgānu, audu un šūnu donoru pēc Luxturna lietošanas.

Kvalificētais personāls (t.i., stiklveida ķermeņa un tīklenes ķirurgi un farmaceiti) ārstniecības centros jānodrošina ar izglītojošiem materiāliem, kas ietver:

- Zāļu aprakstu (ZA);
 - Izglītojošo materiālu ķirurgam par Luxturna lietošanu, tajā skaitā materiālu un procedūru aprakstu, kas nepieciešams, lai veiktu Luxturna subretinālu injekciju
- vai
- Apmācību rokasgrāmatu aptiekai, ietverot informāciju par Luxturna pagatavošanu un uzglabāšanu.

Pacienti un viņu aprūpētāji jānodrošina ar informācijas paketi pacientiem, tajā skaitā:

- Lietošanas instrukciju (LI), kam jābūt pieejamai arī citos formātos (tostarp, drukātai ar lielākiem burtiem un kā audio failam);
- Pacienta kartīte
 - atspoguļo novērošanas vizīšu un ziņošanu par nevēlamām blakusparādībām pacienta ārstam nozīmīgumu,
 - informē veselības aprūpes speciālistus, ka pacients ir saņēmis gēnu terapiju un par nevēlamu blakusparādību ziņošanas nozīmīgumu,
 - kontaktinformācija nevēlamu blakusparādību ziņošanai,
 - pacienta kartīte būs pieejama dažādos formātos, tostarp drukāta ar lielākiem burtiem un kā audio fails. Informācija par īpašu formātu iegūšanu būs iekļauta pacienta kartītē.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
CLTW888A12401: neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): lai papildus raksturotu drošumu, tai skaitā ilgtermiņa Luxturna drošumu, pieteikuma iesniedzējam jāveic un jāiesniedz pētījums, kas pamatojas uz reģistra datiem par pacientiem ar redzes zudumu dēļ iedzimtas tīklenes distrofijas, ko izraisījusi apstiprināta RPE65 mutācija abās alēlēs.	2030. gada 30. jūnijs
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: lai papildus raksturotu Luxturna ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar redzes zudumu dēļ iedzimtas tīklenes distrofijas, ko izraisījusi apstiprināta RPE65 mutācija abās alēlēs, pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz ilgtermiņa efektivitātes un drošuma noverojuma pētījums pacientiem, kuri saņēma Luxturna klīniskajā programmā (15 gadu novērojums).	2031. gada 31. decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MAISIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Luxturna 5×10^{12} vektora genomi/ml koncentrāts un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
voretigenum neparvovecum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml koncentrāta satur 5×10^{12} vektora genomu.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hlorīds, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar koncentrātu

2 flakoni ar šķīdinātāju

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreizējai ievadīšanai subretinālas injekcijas veidā vienā (1) acī.

Pirms lietošanas atšķaidīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subretinālai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt sasaldētu ≤ -65 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.
Iznīcināt atbilstoši vietējām farmaceitisko atkritumu vadlīnijām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1331/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Luxturna 5×10^{12} vektora genomi/ml koncentrāts un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
voretigenum neparvovecum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml koncentrāta satur 5×10^{12} vektora genomu.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hlorīds, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar koncentrātu

2 flakoni ar šķīdinātāju

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreizējai ievadīšanai subretinālas injekcijas veidā vienā (1) acī.

Pirms lietošanas atšķaidīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subretinālai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt sasaldētu $\leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Iznīcināt atbilstoši vietējām farmaceitisko atkritumu vadlīnijām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1331/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS (KONCENTRĀTS)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Luxturna 5×10^{12} vektora genomi/ml koncentrāts un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
voretigenum neparvovecum
Subretinālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Vienas devas flakons, 0,5 ml ekstrahējamais tilpums

6. CITA

Pirms lietošanas atšķaidīt.
Neizlietotās zāles iznīcināt.
Uzglabāt ≤ -65 °C.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS (ŠĶĪDINĀTĀJS)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Luxturna šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,7 ml ekstrahējamais tilpums

6. CITA

Uzglabāt ≤ -65 °C.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Luxturna 5×10^{12} vektora genomi/ml koncentrāts un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai *voretigenum neparvovecum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Luxturna un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Luxturna lietošanas
3. Kā lietot Luxturna
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā Luxturna tiek uzglabāta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Luxturna un kādam nolūkam to lieto

Luxturna ir gēnu terapijas līdzeklis, kas satur aktīvo vielu voretigēna neparvoveku.

Luxturna lieto pieaugušo un bērnu ārstēšanai, kuriem ir redzes zudums iedzimtas tīklenes distrofijas dēļ, ko izraisa mutācijas *RPE65* gēnā. Šīs mutācijas neļauj organismam radīt redzei nepieciešamu proteīnu, tādējādi radot redzes zudumu un iespējamu aklumu.

Luxturna aktīvā viela, voretigēna neparvoveks, ir modificēts vīruss, kas satur *RPE65* gēna aktīvu kopiju. Pēc injekcijas šis gēns tiek ievadīts tīklenes šūnās - acs aizmugurē esošajā slānī, kas uztver gaismu. Tas ļauj tīklei veidot redzei nepieciešamos proteīnus. Vīruss, ko izmanto, lai piegādātu gēnu, neizraisa slimības cilvēkiem.

Luxturna Jums tiks ievadīta tikai tad, ja ģenētiskajā pārbaudē tiks noteikts, ka Jūsu redzes zudumu izraisa mutācijas *RPE65* gēnā.

2. Kas Jums jāzina pirms Luxturna lietošanas

Jums neievadīs Luxturna šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret voretigēna neparvoveku vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir acu infekcija;
- ja Jums ir acu iekaisums.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai ja neesat pārliecināts par kaut ko no iepriekš minētā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, pirms saņemat Luxturna.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms saņemam terapiju ar Luxturna:

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir acu infekcijas pazīmes vai acu iekaisums, piemēram, ja Jums ir acs apsārtums, jutība pret gaismu, acu pietūkums vai sāpes acīs.
- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir jebkāda veida aktīva infekcija. Jūsu ārsts var atlikt ārstēšanu, kamēr infekcija nav pagājusi, jo šīs zāles var apgrūtināt organisma cīņu ar infekciju. Skatīt arī 3. punktu.

Pēc Luxturna saņemšanas:

- Ja acs vai acis kļūst sarkanas, sāpīgas, jutīgas pret gaismu, redzat zibšņus vai peldošus objektus vai ja pamanāt redzes pasliktināšanos vai neskaidru redzi, nekavējoties nepieciešama ārsta aprūpe.
- Jums vajadzētu izvairīties no lidojumiem vai citiem ceļojumiem ar augstu pacēlumu līdz ārsta norādītajam laikam. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm ārsts ievieto acī gaisa pūslīti, ko organisms lēnām uzsūc. Līdz brīdim, kad pūslītis ir pilnībā uzsūcies, lidojumi vai citi ceļojumi ar augstu pacēlumu var izraisīt pūslīša izplešanos un radīt acs bojājumu, ieskaitot redzes zudumu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms ceļošanas.
- Jums vajadzētu izvairīties no peldēšanas, jo palielinās acu infekcijas risks. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms iešanas peldēt pēc Luxturna terapijas saņemšanas.
- Jums vajadzētu izvairīties no intensīvām fiziskām aktivitātēm, jo palielinās acu traumas risks. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, pirms uzsākat smagas fiziskas aktivitātes pēc Luxturna terapijas saņemšanas.
- Jums var būt īslaicīgi redzes traucējumi, piemēram, jutība pret gaismu un neskaidra redze. Pastāstiet ārstam par jebkādiem redzes traucējumiem, kas Jums rodas. Jūsu ārsts var palīdzēt samazināt diskomfortu, ko izraisa šie īslaicīgie traucējumi.
- Luxturna aktīvā viela var īslaicīgi izdalīties ar asarām. Jums un Jūsu aprūpes sniedzējam pirms izmešanas ir jāievieto izlietotie pārsēji un atkritumi ar asarām un deguna izdalījumiem noslēgtos maisos. Jums jāievēro šie piesardzības pasākumi 14 dienas.
- Pēc terapijas ar Luxturna saņemšanas Jūs nevarēsiet ziedot asinis, orgānus, audus un šūnas transplantācijai.

Bērni un pusaudži

Luxturna nav pētīta bērniem līdz 4 gadu vecumam. Dati ir ierobežoti.

Citas zāles un Luxturna

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms ārstēšanas ar Luxturna konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Šo zāļu ietekme uz grūtniecību un vēl nedzimušo bērnu nav zināma. Piesardzības nolūkā Jums nevajadzētu saņemt Luxturna grūtniecības laikā.

Luxturna nav pētīta sievietēm, kas baro bērnu ar krūti. Nav zināms, vai tas nonāk mātes pienā. Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Pēc tam ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai nesaņemt Luxturna, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu Jūsu bērnam un Luxturna ieguvumu Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc Luxturna saņemšanas Jums var būt īslaicīgi redzes traucējumi. Nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet sarežģītus mehānismus, līdz redze nav atgūta. Pirms atsākat šīs darbības, konsultējieties ar ārstu.

Luxturna satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Luxturna

Luxturna Jums ievadīs operāciju zālē ķirurgi, kuriem ir pieredze acu operāciju veikšanā.

Luxturna tiek ievadīta anestēzijā. Jūsu ārsts ar Jums apspriedīsies par anestēziju un to, kā tā tiks veikta.

Ārsts veiks acu operāciju, lai izņemtu caurspīdīgo želejveida masu acs iekšienē, un tad injicēs Luxturna tieši zem tīklenes – plānā, gaismas jutīgā slāņā tās acs aizmugurē. To atkārtos Jūsu otrai acij vismaz pēc 6 dienām. Jums būs jāpaliek uz pēcoperācijas novērošanu dažas stundas pēc katras procedūras, lai uzraudzītu atgūšanos un novērotu jebkādas operācijas vai anestēzijas izraisītās blakusparādības.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Luxturna ārsts var likt lietot zāles, kas nomāc Jūsu imūnsistēmu (organisma dabīgais aizsardzības mehānisms), lai tā necenstos cīnīties ar Luxturna, kad to ievadīs. Svarīgi, lai Jūs lietotu šīs zāles saskaņā ar norādījumiem. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums Luxturna ievadīta vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles Jums ievada ārsts, ir maz ticams, ka tiks ievadīts pārāk liels daudzums. Ja tā notiek, ārsts pēc nepieciešamības ārstēs simptomus. Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja Jums ir jebkādas redzes problēmas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ar Luxturna var rasties šādas blakusparādības:

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Izgulsnējumi zem tīklenes

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Tīklenes un dzīslenes (horioretināla) atrofija

Veicot injekcijas procedūru, var rasties šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Acs apsārtums
- Katarakta (lēcas apduļķošanās)
- Paaugstināts spiediens acī

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Tiklenes ieplīsums
- Sāpes acīs
- Acu pietūkums
- Tiklenes atslāņošanās
- Asiņošana acs aizmugurējā daļā
- Sāpes vai palielināts diskomforts acī
- Centrālās redzes miglošanās cauruma tīklenes centrā dēļ
- Acs ārējās virsmas plānums (*dellen*)
- Acs kairinājums
- Acs iekaisums
- Svešķermeņa sajūta acī
- Diskomforts acī
- Patoloģiskas izmaiņas acs mugurējā daļā
- Slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, lūpu sāpes
- Sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas
- Galvassāpes, reibonis
- Izsitumi, sejas pietūkums
- Trauksme
- Problēmas, kas saistītas ar elpošanas caurules ievietošanu trahejā
- Operācijas rētas plīsums

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Želejveida vielas, kas atrodas acī, apduļķošanās (stiklveida ķermeņa apduļķošanās)
- Tiklenes un dzīslenes (horioretināla) atrofija

Acu audu bojājums var būt saistīts ar asiņošanu un pietūkumu, un palielinātu infekcijas risku. Dienās pēc operācijas ir pasliktināta redze, kas parasti uzlabojas; pastāstiet ārstam, ja redze neatgriežas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā Luxturna tiek uzglabāta

Luxturna veselības aprūpes speciālisti uzglabās Jūsu veselības aprūpes iestādē.

Koncentrāts un šķīdinātājs jāuzglabā un jātransportē sasaldēti $\leq -65\text{ °C}$. Pēc atkausēšanas zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt un tās jāatstāj istabas temperatūrā (zem 25 °C).

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc EXP.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Luxturna satur

- Aktīvā viela ir voretigēna neparovorks. Katrs ml koncentrāta satur 5×10^{12} vektora genomu (vg). Pirms lietošanas koncentrāts (0,5 ml ekstrahējamā tilpuma vienas devas 2 ml flakonā) jāatšķaida attiecībā 1:10.
- Katra atšķaidītā šķiduma deva satur $1,5 \times 10^{11}$ voretigēna neparovorka vektora genomu ievadāmajā tilpumā pa 0,3 ml.
- Citas koncentrāta sastāvdaļas ir nātrija hlorīds (skatīt "Luxturna satur nātriju" šīs instrukcijas 2. punktā), nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (pH korekcijai), nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts (pH korekcijai), poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.
- Šķīdinātāja sastāvā ir nātrija hlorīds (skatīt 2. punkta beigās), nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (pH korekcijai), nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts (pH korekcijai), poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Luxturna ārējais izskats un iepakojums

Luxturna ir dzidrs, bezkrāsains koncentrāts subretinālu injekciju šķiduma pagatavošanai, pieejams caurspīdīgā plastmasas flakonā. Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums, pieejams caurspīdīgā plastmasas flakonā.

Katrā folijas maiņā ir kastīte, kas satur 1 koncentrāta flakonu ar 0,5 ml un 2 šķīdinātāja flakonus (katrs satur 1,7 ml).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Šī lietošanas instrukcija kā audio fails un lielā drukā ir pieejama tīmekļa vietnē:

<http://www.voretigeneneparvovec.support>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Piesardzības pasākumi pirms zāļu ievadīšanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus. Rīkojoties ar voretigēna neparvoveku vai to ievadot, jāvalkā individuālie aizsardzības līdzekļi (tostarp medicīniskais halāts, aizsargbrilles un cimdi).

Intraokulārs spiediens jākontrolē pirms un pēc zāļu ievadīšanas un atbilstoši jāārstē.

Pēc ievadīšanas pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem, kas varētu liecināt par endoftalmītu vai tīklenes atslāņošanos, un jāveic atbilstoša ārstēšana.

Sagatavošana pirms ievadīšanas

Katrs iepakojums, kas satur 1 flakonu koncentrāta un 2 flakonus šķīdinātāja, paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms ievadīšanas Luxturna jāpārbauda vizuāli. Ja ir redzamas daļiņas, duļķainība vai krāsas maiņa, vienreizējās devas flakonu nedrīkst lietot.

Luxturna sagatavošana jāveic 4 stundu periodā pirms ievadīšanas procedūras sākšanas saskaņā ar šādām ieteicamajām procedūrām, kas veiktas aseptiskos apstākļos.

Atkausējiet vienu vienreizējas devas koncentrāta flakonu un divus flakonus ar šķīdinātāju istabas temperatūrā. Kad atkausēti visi 3 flakoni (1 koncentrāta flakons un 2 šķīdinātāja flakoni), jāuzsāk atšķaidīšana. Atkausētos flakonus uzmanīgi apgrieziet uz augšu-leju piecas reizes, lai samaisītu saturu.

Pārbaudiet, vai ir redzamas jebkādas daļiņas vai jebkādas anomālijas. Par jebkādam anomālijām vai redzamu daļiņu parādīšanos jāziņo reģistrācijas apliecības īpašniekam, un zāles nedrīkst lietot.

Pārnēsiet 2,7 ml šķīdinātāja, kas ņemts no diviem atkausētajiem flakoniem, un ielejiet sterilā 10 ml tukšā stikla flakonā, izmantojot 3 ml šļirci.

Atšķaidīšanai ielieciet 0,3 ml atkausētā koncentrāta 1 ml šļircē un pievienojiet to 10 ml sterilajam flakonam, kurā ir šķīdinātājs. Uzmanīgi apgrieziet flakonu uz augšu-leju vismaz piecas reizes, lai kārtīgi samaisītu. Pārbaudiet, vai ir redzamas jebkādas daļiņas. Atšķaidītam šķīdumam jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam. Marķējiet 10 ml stikla flakonu, kas satur atšķaidīto koncentrātu, šādi: "Atšķaidīta Luxturna".

Nesagatavojiet šļirci, ja flakoniem ir bojājumi vai ja tajos ir redzamas daļiņas. Sagatavojiet šļirci injekcijai, ievielkot 0,8 ml atšķaidītā šķīduma sterilā 1 ml šļircē. Rezerves šļirci sagatavošanai atkārtojiet to pašu procedūru. Pēc tam ar zālēm pildītās šļirci atbilstošā transportēšanas konteinerā jānogādā uz operāciju bloku.

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Jāizvairās no nejaušas saskares. Jāievēro vietējās bioloģiskā drošuma vadlīnijas voretigēna neparvoveka sagatavošanai, ievadīšanai un lietošanai.

- Rīkojoties ar voretigēna neparvoveku vai tā ievadīšanas laikā jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi (tai skaitā medicīniskais halāts, aizsargbrilles un cimdi).
- Jānovērš nejauša saskare ar voretigēna neparvoveku, tai skaitā saskare ar ādu, acīm un gļotādām. Pirms apstrādes jāpārklāj visas eksponētās brūces
- Visas voretigēna neparvoveka noplūdes jāapstrādā ar virucīdu līdzekli, piemēram, 1% nātrija hipohlorīdu, un jānosusina ar absorbējošu materiālu.
- Visi materiāli, kas var būt nonākuši saskarē ar voretigēna neparvoveku (piemēram, flakons, šļirce, adata, kokvilnas marle, cimdi, maskas vai pārsēji), jāiznīcina saskaņā ar vietējām bioloģiskā drošuma vadlīnijām.

Nejauša saskare

- Gadījumā, ja notiek nejauša arodekspozīcija (piemēram, uzšļakstoties acīm vai gļotādām), skalojiet ar tīru ūdeni vismaz 5 minūtes.
- Ja rodas saskare ar bojātu ādu vai adatas dūriena vietu, rūpīgi notīriet skarto zonu ar ziepēm un ūdeni un/vai dezinfekcijas līdzekli.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām farmaceitisko atkritumu vadlīnijām.

Devas

Ārstēšana jāuzsāk un jāveic tīklenes ķirurgam, kuram ir pieredze makulas operāciju veikšanā.

Pacienti saņems vienreizēju devu ar $1,5 \times 10^{11}$ vektora genomu voretigēna neparvoveka katrā acī. Katra deva ar kopējo tilpumu 0,3 ml tiks ievadīta subretinālajā telpā. Individuālā ievadīšanas procedūra katrā acī jāveic atsevišķās dienās ar nelielu intervālu, bet ne mazāk kā 6 dienu starplaiku.

Imūnmodulatorā shēma

Pirms imūnmodulatorās shēmas uzsākšanas un pirms voretigēna neparvoveka ievadīšanas pacientam ir jāpārbauda jebkāda veida aktīvas infekciju slimības simptomi, un šādas infekcijas gadījumā ārstēšanas sākums jāatliek līdz brīdim, kad pacients ir atveseļojies.

Sākot ar 3. dienu pirms voretigēna neparvoveka ievadīšanas pirmajā acī, ieteicams uzsākt imūnmodulatoro shēmu saskaņā ar zemāk norādīto grafiku (1. tabula). Otrās acs imūnmodulatorās shēmas uzsākšanai vajadzētu ievērot to pašu grafiku un apsteigt pirmās acs imūnmodulatorās shēmas pabeigšanu.

1. tabula Pirms- un pēcoperācijas imūnmodulatorā shēma katrai acij

Pirms operācijas	3 dienas pirms Luxturna ievadīšanas	Prednizons (vai tā ekvivalents) 1 mg/kg/dienā (maksimāli 40 mg/dienā)
Pēc operācijas	4 dienas (ieskaitot ievadīšanas dienu)	Prednizons (vai tā ekvivalents) 1 mg/kg/dienā (maksimāli 40 mg/dienā)
	Seko 5 dienas	Prednizons (vai tā ekvivalents) 0,5 mg/kg/day (maksimāli 20 mg/dienā)
	Seko 5 dienas, kad jāievada viena deva katru otro dienu	Prednizons (vai tā ekvivalents) 0,5 mg/kg katru otro dienu (maksimāli 20 mg/dienā)

Īpašas populācijas

Vecāka gadagājuma pacienti

Voretigēna neparoveka drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ≥ 65 gadu vecumā, nav pierādīta. Dati ir ierobežoti. Tomēr devas pielāgošana vecāka gadagājuma pacientiem nav nepieciešama.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Voretigēna neparoveka drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, nav pierādīta. Šiem pacientiem devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Voretigēna neparoveka drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 4 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati ir ierobežoti. Pediātriskajiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošanas veids

Subretinālai lietošanai.

Luxturna ir sterils koncentrāts šķīduma subretinālai injekcijai pagatavošanai, kas pirms lietošanas ir jāatkausē un jāatšķaida.

Šīs zāles nedrīkst ievadīt intravitreālas injekcijas veidā.

Luxturna ir vienreizējas lietošanas flakons vienreizējai ievadīšanai tikai vienā acī. Šīs zāles tiek ievadītas subretinālas injekcijas veidā katrā acī pēc vitrektomijas. Tās nevajadzētu ievadīt tieši *fovea* tuvumā, lai nodrošinātu *fovea* veseluma saglabāšanu.

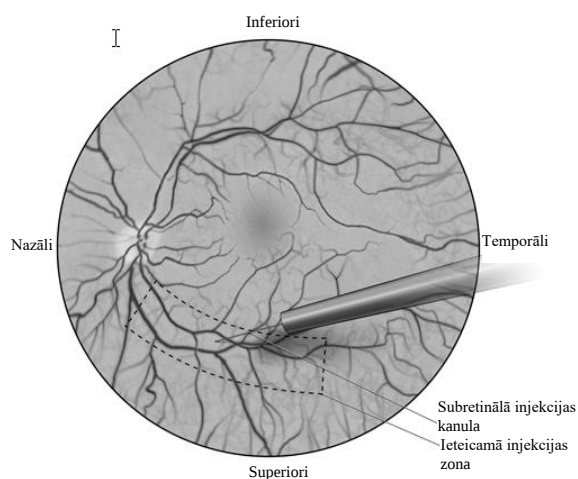
Voretigēna neparoveka ievadīšana jāveic operāciju blokā kontrolētos aseptiskos apstākļos. Pirms manipulācijas pacientam jāievada piemērota anestēzija. Acs, kurā tiks veikta injekcija, zīlīte ir jāpaplašina, un pirms operācijas lokāli jālieto plaša spektra mikrobiocīds saskaņā ar standarta medicīnisko praksi.

Ievadīšana

Ievadot voretigēna neparovoku pacientiem, sekojiet zemāk norādītajiem soļiem:

- Pirms ievadīšanas atšķaidītā Luxturna jāpārbauda vizuāli. Ja ir redzamas daļiņas, duļķainība vai krāsas maiņa, zāles nedrīkst lietot.
- Savienojiet šļirci, kurā ir atšķaidītās zāles, ar pagarinājuma cauruli un subretinālās injekcijas kanulu. Zāles tiek lēni injicētas caur pagarinājuma cauruli un subretinālās injekcijas kanulu, lai novērstu gaisa burbuļus sistēmā.
- Injicējamais zāļu tilpums tiek noteikts šļircē, izlīdzinot virzuļa galu ar līniju, kas iezīmē 0,3 ml.
- Pēc vitrektomijas pabeigšanas Luxturna tiek ievadīta subretinālās injekcijas veidā, izmantojot subretinālās injekcijas kanulu, kas ievadīta caur *pars plana*.
- Tiešā vizualizācijā subretinālās injekcijas kanulas gals tiek novietots saskarē ar tīklenes virsmu. Ieteicamā injekcijas vieta atrodas gar augšējo asinsvadu arkādi, vismaz 2 mm distāli no *fovea* centra. Tiek lēni injicēts neliels zāļu daudzums, līdz tiek novērots sākotnējais subretinālais pūslītis, un tad atlikušo tilpumu lēni injicē, līdz ir ievadīti kopā 0,3 ml (1. attēls).

1. attēls Subretinālās injekcijas kanulas gals ievietots ieteicamajā injekcijas vietā (ķirurgam redzamā aina)



- Pēc injekcijas pabeigšanas subretinālā injekcijas kanula tiek izņemta no acs.
- Pēc injekcijas jebkuras neizlietotās zāles jāiznīcina. Rezerves šļirci nedrīkst paturēt.
- Tiek veikta šķidruma-gaisa apmaiņa, rūpīgi izvairoties no šķidruma noplūdes pie retinotomijas, kas izveidota subretinālai injicēšanai.
- Pēcoperācijas periodā uzreiz jāatrodas pozā guļus uz muguras, un pēc izrakstīšanas no slimnīcas pacientiem tā jāievēro vēl 24 stundas.