

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vettur tal-ġenomi/mL konċentrat u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### 2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Voretigene neparvec huwa vettur li jittrasferixxi l-ġeni li juża kapsida ta' serotip 2 ta' vettur virali adeno-assoċjat (AAV2) bħala mezz ta' għoti għas-CDNA tal-proteina tal-epitelju tal-pigmenti tar-retina tal-bniedem 65 kDa fir-retina. Voretigene neparvec huwa dderivat minn AAV2 tat-tip selvaġġ-uzù ta' tekniki ta' DNA rikombinanti.

### 2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull mL ta' konċentrat fih  $5 \times 10^{12}$  vettur tal-ġenomi (vg).

Kull kunjett ta' Luxturna fih 0.5 mL li jista' jiġi estratt ta' konċentrat (li jikkorrispondi għal  $2.5 \times 10^{12}$  vettur tal-ġenomi) li għandu bżonn dilwizzjoni ta' 1:10 qabel l-għoti, ara sezzjoni 6.6.

Wara d-dilwizzjoni ta' 0.3 ml ta' konċentrat ma' 2.7 ml ta' solvent, kull mL fiha  $5 \times 10^{11}$  vettur tal-ġenomi. Kull doża ta' 0.3 mL ta' Luxturna fiha  $1.5 \times 10^{11}$  vettur tal-ġenomi.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni.

Wara li jithallew jinhallu mill-istat iffriżat tagħhom, kemm il-konċentrat kif ukoll is-solvent huma likwidi ċari u mingħajr kulur b'pH ta' 7.3.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Luxturna huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi b'telf tal-vista minħabba distrofija retinali ereditarja kkawżata minn mutazzjonijiet *RPE65* bijalleliċi kkonfermati u li għandhom biżżejjed ċelloli retinali vijabbli.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tingħata minn kirurgu retinali esperjenzat fit-twettiq ta' kirurġija makulari.

### Požoloġija

Il-pazjenti se jingħataw doża waħda ta'  $1.5 \times 10^{11}$  vettur tal-ġenomi ta' voretigene neparvovec f'kull għajn. Kull doża se tingħata fl-ispazju taħt ir-retina f'volum totali ta' 0.3 mL. Il-proċedura ta' għoti individwali f'kull għajn se titwettaq f'jiem separati b'intervall ta' ffit żmien, iżda mhux inqas minn 6 jiem bejn waħda u oħra.

### Reġim immunomodulatorju

Qabel jinbeda r-reġim immunomodulatorju u qabel l-għoti ta' voretigene neparvovec, il-pazjent għandu jiġi ċċekkjat għas-sintomi ta' marda infettiva attiva ta' kwalunkwe natura, u f'każ ta' tali infezzjoni, il-bidu tal-kura jrid jiġi pospost sa meta l-pazjent ikun irkupra.

Tlett jiem qabel ma voretigene neparvovec jingħata fl-ewwel għajn, huwa rrakkomandat li jinbeda reġim immunomodulatorju skont l-iskeda ta' hawn taħt (Tabella 1). Il-bidu tar-reġim immunomodulatorju għat-tieni għajn għandu jsegwi l-istess skeda u jieħu post it-tlestija tar-reġim immunomodulatorju tal-ewwel għajn.

**Tabella 1 Reġim immunomodulatorju ta' qabel u wara l-operazzjoni għal kull għajn**

Qabel l-operazzjoni	3 jiem qabel l-għoti ta' Luxturna	Prednisone (jew ekwivalenti) 1 mg/kg/kuljum (massimu ta' 40 mg/kuljum)
Wara l-operazzjoni	4 jiem (inkluż il-jum tal-għoti)	Prednisone (jew ekwivalenti) 1 mg/kg/kuljum (massimu ta' 40 mg/kuljum)
	Segwit minn 5 jiem	Prednisone (jew ekwivalenti) 0.5 mg/kg/kuljum (massimu ta' 20 mg/kuljum)
	Segwit minn 5 jiem ta' doża waħda kull jumejn	Prednisone (jew ekwivalenti) 0.5 mg/kg kull jumejn (massimu ta' 20 mg/kuljum)

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Anzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' voretigene neparvovec f'pazjenti  $\geq 65$  sena ma ġewx determinati s'issa. Hemm data limitata. Madankollu, mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani.

#### Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' voretigene neparvovec ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi. L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' voretigene neparvovec fit-tfal sa 4 snin ma ġewx determinati s'issa. Hemm data limitata. L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ għal pazjenti pedjatriċi.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu taħt ir-retina.

Luxturna huwa konċentrat għal soluzzjoni sterili għal injezzjoni taħt ir-retina li jeħtieġ li jinħall u jithallat qabel l-għoti (ara sezzjoni 6.6).

Dan il-prodott medicinali m'għandux jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vitriju.

Luxturna huwa kunjett li jintuża darba għal għoti ta' darba f'għajn waħda biss. Il-prodott jingħata bħala injezzjoni taħt ir-retina wara vitrektomija f'kull għajn. Dan għandu jingħata qrib eżatt tal-fovea biex tinzamm l-integrità tal-fovea (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti ta' voretigene neparvovec għandu jitwettaq fis-sala kirurgika taħt kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati. Għandu jingħata loppju adegwat lill-pazjent qabel il-proċedura. Il-ħabba tal-għajn li tkun se tiġi injettata trid tkun dilatata, u għandu jingħata b'mod topiku mikrobiċidu bi spettru wiesa' qabel l-operazzjoni skont il-prattika medika standard.

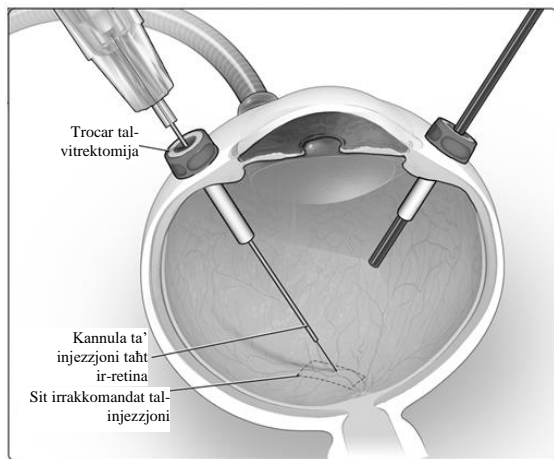
Għall-istruzzjonijiet għall-preparazzjoni, għall-esponiment aċċidentali u r-rimi ta' Luxturna, ara sezzjoni 6.6.

### Għoti

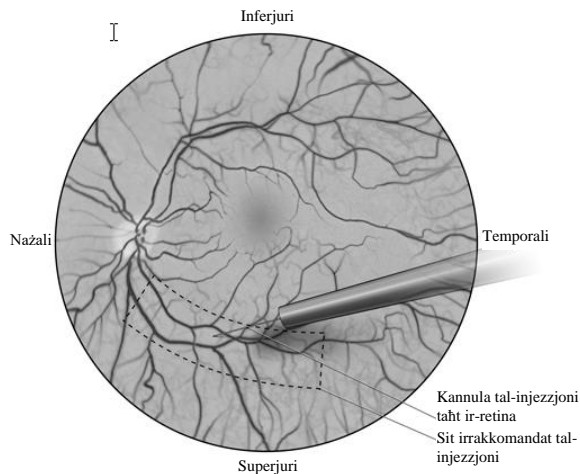
Segwi l-passi ta' hawn taħt biex tagħti voretigene neparvovec lill-pazjenti:

- Luxturna dilwit għandu jiġi spezzjonat viżwalment qabel l-għoti. Jekk il-prodott ikun fih il-frak, ikun imdardar, jew jibdel il-kulur tiegħu, dan m'għandux jintuża.
- Qabbad is-siringa li fiha l-prodott dilwit mat-tubu ta' estensjoni u l-kannula tal-injezzjoni taħt ir-retina. Il-prodott jiġi injettat bil-mod mit-tubu ta' estensjoni u l-kannula tal-injezzjoni taħt ir-retina biex tiġi eliminata kwalunkwe bużżieqa tal-arja mis-sistema.
- Il-volum tal-prodott disponibbli għall-injezzjoni huwa kkonfermat fis-siringa, billi l-ponta tal-plaġer tiġi allinjata mal-linja li timmarka 0.3 mL.
- Wara li titlesta l-vitrektomija, Luxturna jingħata b'injezzjoni taħt ir-retina permezz ta' kannula tal-injezzjonikannula tal-injezzjoni taħt ir-retina introdotta mill-pars plana (Figura 1A).
- Taħt viżwalizzazzjoni diretta, il-ponta tal-kannula tal-injezzjoni taħt ir-retina titqiegħed f'kuntatt ma' wiċċ ir-retina. Is-sit irrakkomandat tal-injezzjoni għandu jinsab tul l-arkata vaskulari superjuri, tal-inqas 2 mm mix-xifer taċ-ċentru tal-fovea (Figura 1B). Ammont żgħir tal-prodott jiġi injettat bil-mod sakemm tiġi osservata bużżieqa żgħira inizjali taħt ir-retina, u mbagħad il-volum li jifdal jiġi injettat bil-mod sakemm jingħata t-total ta' 0.3 mL.

**Figura 1A Kannula tal-injezzjoni** Kannula tal-injezzjoni taht ir-retina introdotta mill-pars plana



**Figura 1B Ponta tal-kannula tal-injezzjoni taht ir-retina mqieghda fis-sit irrakkomandat tal-injezzjoni (dak li jara l-kirurgu)**



- Mat-tlestija tal-injezzjoni, il-kannula tal-injezzjoni taht ir-retina titneħħa mill-għajnejn.
- Wara l-injezzjoni, kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema. Is-siringa ta' rizerva ma tistax tinżamm.
- Jitwettaq skambju tal-fluwidu u l-arja, fejn tigi evitata b'attenzjoni t-tnixxija tal-likwidu qrib ir-retinotomija maħluqa għall-injezzjoni taht ir-retina.
- Mal-ewwel il-pazjent irid joqgħod mimdud fil-perjodu ta' wara l-operazzjoni u mar-rilaxx għandu jibqa' jzomm din il-pożizzjoni għal 24 siegħa.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjoni fl-għajnejn jew madwar l-għajnejn.

Infjammazzjoni attiva għal-għajnejn.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

##### Reazzjonijiet minn injezzjonijiet taħt ir-retina

Għandhom jintużaw dejjem tekniki aseptiċi xierqa għall-preparazzjoni u l-ġhoti ta' Luxturna.

Bil-proċedura tal-ġhoti ġew osservati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin:

- Infjammazzjoni fl-ġhajj (inkluża endoftalmite), tiċrita tar-retina u qluġh tar-retina. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jirrapportaw kwalunkwe sintomu li juru li hemm endoftalmite jew qluġh tar-retina mingħajr dewmien u għandhom jiġu mmaniġġjati kif xieraq.
- Disturb fir-retina (traqqiq tal-fovea, telf tal-funzjoni tal-fovea), toqba makulari, makulopatija (membrana epiretinali, macular pucker), u disturb fl-ġhajnejn (feriti miftuħa fil-fovea).
- Żieda fil-pressjoni ġol-ġhajj. Il-pressjoni ġol-ġhajj għandha tiġi mmonitorjata qabel l-ġhoti tal-prodott mediċinali u waraj, u tiġi mmaniġġjata kif xieraq. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jevitaw ivvjaġġjar bl-ajru jew ivvjaġġjar f'altitudnijiet għoljin sakemm il-bużżieqa tal-arja fformata bħala riżultat tal-ġhoti ta' Luxturna tkun kompletament inħallet mill-ġhajj. Perjodu ta' żmien sa ġimgħa jew aktar wara l-injezzjoni jista' jkun mehtieġ qabel id-dissipazzjoni tal-bużżieqa tal-arja; dan għandu jiġi vverifikat minn eżami oftalmiku. Żieda rapida fl-altitudni waqt li l-bużżieqa tal-arja tkun għadha preżenti tista' tikkawża zieda fil-pressjoni tal-ġhajj u telf tal-vista rreversibbli.

Disturbi viżwali temporanji, bħal vista mċajpra u fotofobija (ara sezzjoni 4.8), jistgħu jseħħu matul il-ġimgħat wara t-trattament. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jikkuntattjaw lill-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk jippersistu disturbi fil-vista. Il-pazjenti għandhom jevitaw li jgħumu minhabba riskju akbar ta' infezzjoni fl-ġhajj. Il-pazjenti għandhom jevitaw attività fiżika strapazzanti minhabba riskju akbar ta' dannu fl-ġhajj. Il-pazjenti jistgħu jkomplu l-ġhaww u attività fiżika strapazzanti, wara tal-inqas ġimgħa sa ġimgħtejn, fuq parir tal-professionist tat-trattament tas-saħħa tagħhom.

##### Tixrid

Tixrid tal-vettur temporanju u ta' livell baxx jista' jseħħ fid-dmugħ tal-pazjent (ara sezzjoni 5.2). Il-pazjenti/dawk li jagħtu t-trattament għandhom jingħataw parir biex jimmaniġġjaw il-materjal tal-iskart iġġenerat minn faxex, dmugħ u sekrezzjoni nażali b'mod xieraq, li jista' jinkludi l-ħażna ta' materjal tal-iskart f'boroż issiġillati qabel ir-rimi. Dawn il-prekawzjonijiet għall-immaniġġjar għandhom jiġu segwiti għal 14-il jum wara l-ġhoti ta' voretigene neparvovec. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti/dawk li jagħtu t-trattament jilbsu ingwanti biex jibdlu l-faxex biex jarmu l-iskart, speċjalment fil-każ ta' tqala, treddiġh u immunodeficijenza ta' dawk li jagħtu t-trattament.

##### Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Pazjenti ttrattati b'Luxturna m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti, u ċelloli għal trapjant.

##### Immunogeniċità

Biex jitnaqqas il-potenzjal għall-immunogeniċità, il-pazjenti għandhom jirċievu kortikosteroidi sistemici qabel u wara l-injezzjoni taħt ir-retina ta' voretigene neparvovec f'kull ġhajj (ara sezzjoni 4.2). Il-kortikosteroidi jistgħu jnaqqsu r-reazzjoni immuni potenzjali għal xi waħda mill-kapsidi tal-vettur (vettur tas-serotip 2 tal-vajrus adeno-assocjat [AAV2]) jew prodott transġene (proteina tal-epitelju tal-pigmenti tar-retina 65 kDa [RPE65]).

## Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

M'hemm l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti. Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

Abbażi tal-istudji mhux kliniċi u data mhux klinika minn provi ta' vetturi AAV2, u filwaqt li titqies ir-rotta ta' amministrazzjoni taħt ir-retina ta' Luxturna, trażmissjoni fil-linja ġerminali involontarja b'vetturi AAV hija improbabbli ħafna.

#### Tqala

M'hemmx data jew hemm data limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' voretigene neparvovec f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni huwa preferribli li Luxturna ma jintużax waqt it-tqala.

#### Treddigh

Luxturna ma gietx studjata f'nisa tqal jew li qed iredgħu. Mhux magħruf jekk voretigene neparvovec jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-ttrattament b'voretigene neparvovec, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-ttrattament għall-mara.

#### Fertilità

M'hemm l-ebda data disponibbli dwar l-effett tal-prodott mediċinali fuq il-fertilità. L-effetti fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa ma ġewx evalwati fi studji fuq l-annimali.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Voretigene neparvovec ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti jistgħu jesperjenzaw disturbi fil-vista temporanji wara li jingħataw injezzjoni taħt ir-retina ta' Luxturna. Il-pazjenti m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni tqal sakemm il-funzjoni viżiva tkun irkuprat b'mod suffiċjenti, kif irrakkomandat mill-ofthalmologu tagħhom.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Waqt studji kliniċi f'fażi 1 u f'fażi 3, kien hemm tliet reazzjonijiet avversi mhux serji ta' depożiti retinali fi tlieta mill-41 (7 %) individwu li kienu kkunsidrati bħala relatati ma' voretigene neparvovec. It-tliet avvenimenti kollha kienu dehra għaddiena ta' preċipitati taħt ir-retina asintomatiċi inferjuri għas-sit tal-injezzjoni tar-retina, 1-6 ijiem wara l-injezzjoni u għaddew mingħajr sekwelli.

Reazzjonijiet avversi serji relatati mal-proċedura ta' għoti kienu rrapportati fi tliet individwi. Wieħed minn 41 (2 %) individwu rrapporta avveniment serju ta' pressjoni aktar għolja gol-għajn (sekondarju għall-għoti ta' depo-sterojde) li kien assoċjat ma' kura għal endoftalmite relatata mal-proċedura tal-għoti u rriżulta f'atrofija ottika, u wieħed minn 41 (2 %) individwu rrapporta avveniment serju ta' disturb fir-retina (telf tal-funzjoni tal-fovea) li kien ivvalutat bħala relatat mal-proċedura tal-għoti.

Wiehed minn 41 (2 %) individwu rrapporta avveniment serju ta' qlugh tar-retina li ġie vvalutat bhala relatat mal-proċedura tal-ġhoti.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (inċidenza ta'  $\geq 5\%$ ) relatati mal-proċedura tal-ġhoti kienu iperimija konguntivali, katarretti, žieda fil-pessjoni ġol-ġhajjn, tiċrita tar-retina, dellen, toqba makulari, depożiti taht ir-retina, infjammazzjoni fl-ġhajjn, irritazzjoni fl-ġhajjn, uġiġh fl-ġhajjn, u makulopatija (tikmix fuq il-wiċċ tal-makula).

#### Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ), rari hafna ( $< 1/10000$ ), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 2 Reazzjonijiet avversi relatati ma' voretigene neparvovec**

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni	Depożiti retinali
	Mhux maghruf	Atrofija korjoretinali*
*Tinkludi deġenerazzjoni retinali, depigmentazzjoni retinali u atrofija fil-post tal-injezzjoni		

**Tabella 3 Reazzjonijiet avversi relatati mal-proċedura ta' ġhoti**

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Uġiġh ta' ras, sturdament
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni hafna	Iperimija konguntivali, katarretti
	Komuni	Tiċrita tar-retina, dellen, toqba makulari, infjammazzjoni fl-ġhajjn, irritazzjoni fl-ġhajjn, uġiġh fl-ġhajnejn, makulopatija, emorraġija korojdali, cista konguntivali, disturbi fl-ġhajnejn, nefha fl-ġhajnejn, sensazzjoni ta' xi frak fl-ġhajnejn, deġenerazzjoni makulari, endoftalmite, qlugh tar-retina, disturbi tar-retina, emorraġija tar-retina
	Mhux maghruf	Opacitajiet tal-vitriju, atrofija korjoretinali*
Disturbi gastrointestinali	Komuni	Dardir, rimettar, uġiġh fl-addome ta' fuq, uġiġh fix-xufftejn
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Raxx, nefha fil-wiċċ
Investigazzjonijiet	Komuni hafna	Žieda fil-pessjoni ġol-ġhajnejn
	Komuni	Inverżjoni tal-mewġa elettrokardjogramma T
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Komplikazzjoni ta' intubazzjoni endotrakeali, qsim tal-ġrieħi
*Tinkludi deġenerazzjoni retinali, depigmentazzjoni retinali u atrofija fis-sit tal-injezzjoni		

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### Atrofija korjoretinali

Atrofija korjoretinali kienet irrappurtata bhala reazzjoni avversa wara li l-prodott tqiegħed fis-suq u kienet irrappurtata bhala progressiva f'xi pazjenti. L-avvenimenti kienu relatati fiż-żmien mat-trattament u sehħew fiż-żona ttrattata smata tas-sit tal-bużżieqa żġhira u barra miż-żona tal-bużżieqa żġhira. L-atrofija retinali tista' tinvolvi l-fovea b'effetti negattivi possibbli fuq il-vista ċentrali.



Wara rapporti ta' atrofiġa korjoretinali wara li t-tqegħid tal-prodott fiq-suq, twettqet analiżi retrospettiva tar-ritratti tal-fundus disponibbli minn fost 39 minn 41 pazjent imsieħba fl-istudji kliniċi.

F'fażi 3 tal-istudju, instabet atrofiġa korjoretinali fil-makula tal-għajnejn ittrattati fost 15.4% tas-suġġetti qabel it-trattament, fi 42.6% fl-ewwel sena u f'55.6% wara l-ewwel sena. F'fażi 1 tal-istudju, l-atrofiġa korjoretinali tal-makula kienet preżenti f'35% qabel it-trattament, f'66.7% fl-ewwel sena u f'73.9% wara l-ewwel sena. L-għajnejn ikkontrollati mhux ittrattati wrew ir-rati ta' atrofiġa korjoretinali li ġejjin: 5.9% fil-linja bażi u 11.1% fl-ewwel sena f'fażi 3 tal-istudju; 40% fil-linja bażi, 42.9% fl-ewwel sena u 41.7% wara l-ewwel sena f'fażi 1 tal-istudju.

Uħud minn dawn l-atrofiġi kienu jinvolvu l-fovea. F'fażi 3 tal-istudju, il-fovea kienet involuta f'1.9% tal-għajnejn ittrattati qabel it-trattament, kif ukoll fl-ewwel sena, u f'5.6% wara l-ewwel sena. F'fażi 1 tal-istudju, il-fovea kienet involuta fi 30% tal-għajnejn ittrattati qabel it-trattament, fi 38.9% fl-ewwel sena u f'47.8% wara l-ewwel sena. F'fażi 3 tal-istudju, l-atrofiġi fl-għajnejn ikkontrollati mhux ittrattati ma kenux jinvolvi l-fovea. F'fażi 1 tal-istudju, 40% tal-atrofiġi fl-għajnejn ikkontrollati mhux ittrattati kienu jinvolvu l-fovea fil-linja bażi, 42.9% fl-ewwel sena u 33.3% wara l-ewwel sena.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tat-trattament tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda esperjenza klinika b'doża eċċessiva ta' mepolizumab. Hija rakkomandata kura sintomatika u ta' appoġġ, kif meqjus meħtieġ mit-tabib kuranti, f'każ ta' doża eċċessiva.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Oftalmoloġiċi, Oftalmoloġiċi oħrajn, Kodiċi ATC: S01XA27.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-proteina 65 kilodalton speċifika għall-epitelju tal-pigmenti tar-retina (RPE65) tinsab fiċ-ċelloli epiteljali tal-pigmenti tar-retina u tikkonverti l-all-trans-retinol għal 11-cis-retinol, li sussegwentement tiffurma l-kromofor, 11-cis-retinal, matul iċ-ċiklu (retinojde) viżiv. Dawn il-passi huma kritiċi fil-konverżjoni bijoloġika ta' raġġ ta' dawl f'sinjal elettriku fir-retina. Il-mutazzjonijiet fil-gene *RPE65* iwasslu għal tnaqqis fl-attività RPE65 all-trans-retinyl isomerase jew l-ebda attività, u dan jimblokka iċ-ċiklu viżiv u jirriżulta f'telf tal-vista. Maż-żmien, l-akkumulazzjoni ta' prekursori tossiċi twassal għall-mewt taċ-ċelloli epiteljali tal-pigmenti tar-retina, u sussegwentement għall-mewt progressiv taċ-ċelloli tal-fotoreċetturi. L-individwi b'distrofiġa retinali assoċjata ma' mutazzjoni *RPE65* bijallelika juru telf fil-vista, inkluż indeboliment tal-parametri tal-funzjoni viżiva bħalma huma l-akutezza viżiva u l-kampi viżivi ħafna drabi waqt it-tfulija jew l-adolozzenza; dan it-telf tal-vista finalment javvanza sakemm il-pazjent ma jibqax jara għal kollox.

L-injezzjoni ta' voretigene neparovec fl-ispazju taħt ir-retina tirriżulta fit-trasduzzjoni taċ-ċelloli epiteljali tal-pigmenti tar-retina bi proteina RPE65 normali tal-bniedem li tikkodifika s-cDNA (terapija ta' awmentazzjoni tal-ġeni), li tipprovdi l-potenzjal biex jitregga' lura iċ-ċiklu viżiv.

## Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Luxturna kienu vvalutati fi studju ta' sigurtà u zieda fid-doża ta' fażi 1 (101), fejn 12-il individwu ngħataw injezzjonijiet unilaterali taht ir-retina ta' voretigene neparvovec; studju ta' segwitu (102) li fih voretigene neparvovec ingħata fl-ghajn kontrolaterali fi 11 mit-12-il individwu li pparteċipaw fl-istudju b'zieda fid-doża; studju kkontrollat ta' fażi 3, b'tikketta miftuħa, ta' sena (301) li fih 31 individwu kienu randomizzati f'zewġ siti; u l-kontinwazzjoni tal-istudju ta' fażi 3, li fih 9 individwi ta' kontroll biddlu u ngħataw l-intervent. Total ta' 41 individwu (81 għajn injettati [individwu wieħed ta' fażi 1 ma ssodisfax il-kriterji ta' eliġibbiltà għal injezzjoni oħra]) ipparteċipaw fil-programm kliniku. Il-parteċipanti kollha kellhom dijanjożi klinika ta' amaurosis kongenitali ta' Leber, u xi wħud jaf kellhom ukoll dijanjożi klinika minn qabel jew addizzjonali, inkluża retinitis pigmentosa. Mutazzjonijiet *PRE65* bijalleliċi kkonfermati u l-preżenza ta' biżżejjed ċelloli retinali vijabbli (parti mir-retina fil-punt ta' wara bi ħxuna ta' > 100 micron, kif stmat mit-tomografija ta' koerenza ottika [OCT]), kienu stabbiliti għall-parteċipanti kollha.

### Studju ta' Fażi 3

Studju 301 kien studju kkontrollat, randomizzat u b'tikketta miftuħa. Wieħed u tletin individwu kienu rreġistrati, 13-il raġel u 18-il mara. L-età medja kienet 15-il sena (firxa ta' bejn 4 u 44 sena) inklużi 64 % tal-individwi pedjatriċi (n=20, età minn 4 sa 17-il sena) u 36 % adulti (n=11). L-individwi kollha dijanjożi ta' amaurosis kongenitali ta' Leber minhabba mutazzjonijiet *RPE65* ikkonfermati minn analiżi ġenetika f'laboratorju ċertifikat.

Wieħed u għoxrin individwu kienu randomizzati biex jingħataw injezzjoni taht ir-retina ta' voretigene neparvovec. L-akutezza viżiva (LogMAR) tal-ewwel għajn ta' dawn l-individwi fil-linja bażi kienet ta' 1.18 (0.14), medja (SE). Individwu wieħed ma komplix jieħu sehem fl-istudju qabel it-trattament. Għaxar individwi kienu randomizzati għall-grupp ta' kontroll (mhux ta' intervent). L-akutezza viżiva (LogMAR) tal-ewwel għajn ta' dawn l-individwi fil-linja bażi kienet ta' 1.29 (0.21), medja (SE). Individwu wieħed fil-grupp ta' kontroll irtira l-kunsens u ma komplix jieħu sehem fl-istudju. Id-disa' individwi li kienu randomizzati għall-grupp ta' kontroll biddlu biex jingħataw injezzjoni taht ir-retina ta' voretigene neparvovec wara sena ta' osservazzjoni. Kull għajn ingħatat injezzjoni waħda taht ir-retina ta'  $1.5 \times 10^{11}$  vettur tal-ġenomi ta' voretigene neparvovec f'volum totali ta' 300  $\mu$ L. L-intervall bejn l-injezzjoni fl-ghajnejn għal kull individwu kien ta' bejn 6 u 18-il jum.

Il-punt ta' tmiem primarju tal-istudju ta' fażi 3 kejjel il-bidla medja mil-linja bażi sa sena f'ittestjar tal-mobbiltà tal-multiluminanza binokulari (MLMT) bejn il-gruppi tal-intervent u tal-kontroll. L-MLMT kien iddisinjat biex ikejjel il-bidliet fil-viżjoni funzjonali, b'mod speċifiku l-abbiltà ta' individwu li jimxi tul perkors b'mod preċiż u b'pass raġonevoli f'livelli differenti ta' illuminazzjoni ambjentali. Din l-abbiltà tiddependi fuq l-akutezza viżiva, il-kamp viżiv, u l-firxa ta' nyctalopia tal-pazjent (tnaqis fl-abbiltà li tipperċepixxi u/jew tara fi ftit dawl), li lkoll huma funzjonijiet affettwati b'mod speċifiku mill-marda tar-retina assoċjata mal-mutazzjonijiet *RPE65*. Fl-istudju ta' fażi 3, l-MLMT uża seba' livelli ta' illuminazzjoni li jvarjaw minn 400 lux sa 1 lux (li jikkorrispondu, pereżempju, għal uffiċċju mdawwal sew sa lejl sajjfi mingħajr qamar). L-ittestjar ta' kull individwu kien irreġistrat fuq vidjow u vvalutat minn gradaturi indipendenti. Punteġġ b'bidla pożittiva jirrifletti l-fatt li pazjent jgħaddi l-MLMT f'livell ta' dawl aktar baxx u punteġġ ta' lux ta' 6 jirrifletti t-titjib massimu possibbli ta' MLMT. Ġew ittestjati wkoll tliet punti ta' tmiem sekondarji: ittestjar tal-livell limitu għas-sensittività tad-dawl f'kamp sħiħ (FST) bl-użu ta' dawl abjad; il-bidla fil-punteġġ ta' MLMT għall-ewwel għajn assenjata; u ttestjar tal-akutezza viżiva (VA).

Fil-linja bażi, l-individwi kisbu l-marki minimi meħtieġa fit-test tal-mobbiltà f'bejn 4 u 400 lux ambjentali.

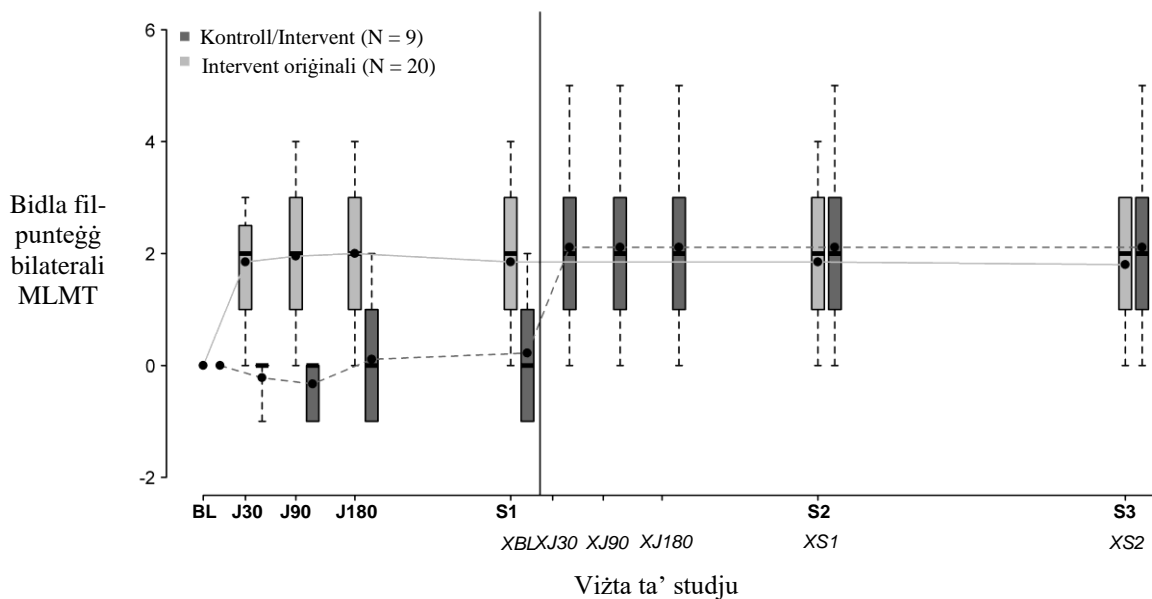
**Tabella 4 Bidliet fil-puntegġ MLMT: meta mqabbel mal-linja baži (popolazzjoni ITT: n=21 intervent, n=10 kontroll)**

Bidla fil-puntegġ MLMT	Differenza (95% CI) Kontroll tal-Intervent	valur-p
permezz tal-viżjoni binokulari	1.6 (0.72, 2.41)	0.001
permezz tal-ewwel għajn assenjata biss	1.7 (0.89, 2.52)	0.001
permezz tat-tieni għajn assenjata biss	2.0 (1.14, 2.85)	< 0.001

Il-puntegġ tal-bidla MLMT monokulari tjeb b'mod sinifikanti fil-grupp ta' kura u kien simili għar-risultati tal-MLMT binokulari (ara t-Tabella 4).

Il-Figura 2 turi l-effett tal-prodott mediċinali matul il-perjodu ta' tliet snin fil-grupp ta' kura ta' voretigene neparvovec, kif ukoll l-effett fil-grupp ta' kontroll wara l-biddla għall-għoti ta' injezzjoni taht ir-retina ta' voretigene neparvovec. Differenzi sinifikanti fil-prestazzjoni MLMT binokulari kienu osservati għall-grupp ta' kura ta' voretigene neparvovec wara 30 jum u nżammu matul il-viżti ta' segwitu li kien jifdal matul il-perjodu kollu ta' tliet snin, meta mqabbel mal-ebda bidla fil-grupp ta' kontroll. Madankollu, wara li nbiddu biex jinghataw injezzjoni taht ir-retina ta' voretigene neparvovec, l-individwi fil-grupp ta' kontroll urew rispons simili għal voretigene neparvovec meta mqabbla ma' individwi fil-grupp ta' kura b'voretigene neparvovec.

**Figura 2 Bidla fil-puntegġ MLMT permezz tal-viżjoni binokulari meta mqabbla maż-żmien ta' qabel / wara l-esponiment għal neparvovec voretigene**



Kull kaxxa tirrappreżenta in-nofs tal-50 % tad-distribuzzjoni tal-bidla fil-puntegġ MLMT. Il-linji maqtugħa vertikali jirrapreżentaw 25 % addizzjonali 'l fuq u taht il-kaxxa. L-iżbarra orizzontali fi hdan kull kaxxa tirrappreżenta l-medjan. It-tikka f'kull kaxxa tirrappreżenta l-medja. Il-linja shiħa tgħaqqad il-bidliet medji fil-puntegġ MLMT matul il-viżti għall-grupp ta' kura. Il-linja maqtugħa tgħaqqad il-bidla medja fil-puntegġ MLMT matul il-viżti għall-grupp ta' kontroll, inklużi hames viżti matul l-ewwel sena mingħajr l-għoti ta' voretigene neparvovec. Il-grupp ta' kontroll inghata voretigene neparvovec wara sena ta' osservazzjoni.

BL (Baseline) = BL (Linja Baži)

J (Jum). J30, J90, J180: 30, 90 u 180 wara l-bidu tal-istudju;

S1, S2, S3: sena, sentejn u tliet snin wara l-bidu tal-istudju;

XBL; XJ30; XJ90; XJ180: linja baži, 30, 90 u 180 jum wara l-bidu tal-istudju għall-grupp ta' kontroll b'bidla fit-treatment waqt l-istudju;

XS1; XS2: sena u sentejn wara l-bidu tal-istudju għall-grupp ta' kontroll b'bidla fit-treatment waqt l-istudju.

Ir-riżultati tal-ittejtjar għal sensitività għad-dawl f'kamp shih fl-ewwel sena ta' studju: dawl abjad [Log10(cd.s/m<sup>2</sup>)] huma murija fit-Tabella 5 hawn taht.

**Tabella 5 Ittejtjar għal sensitività għad-dawl f'kamp shih**

<b>Ittejtjar għal sensitività għad-dawl f'kamp shih - L-ewwel għajn assenjata (ITT)</b>			
	<b>Intervent, N = 21</b>		
	<b>Linja baži</b>	<b>L-Ewwel Sena</b>	<b>Bidla</b>
<b>N</b>	20	20	19
<b>Medjan (SE)</b>	-1.23 (0.10)	-3.44 (0.30)	-2.21 (0.30)
	<b>Kontroll, N = 10</b>		
<b>N</b>	9	9	9
<b>Medjan (SE)</b>	-1.65 (0.14)	-1.54 (0.44)	0.12 (0.45)
	Differenza (95 % CI) (Kontroll tal-Intervent) -2.33 (-3.44, -1.22), p<0.001		
<b>Ittejtjar għal sensitività għad-dawl f'kamp shih - It-tieni għajn assenjata (ITT)</b>			
	<b>Intervent, N = 21</b>		
	<b>Linja baži</b>	<b>L-Ewwel Sena</b>	<b>Bidla</b>
<b>N</b>	20	20	19
<b>Medjan (SE)</b>	-1.35 (0.09)	-3.28 (0.29)	-1.93 (0.31)
	<b>Kontroll, N = 10</b>		
<b>N</b>	9	9	9
<b>Medjan (SE)</b>	-1.64 (0.14)	-1.69 (0.44)	0.04 (0.46)
	Differenza (95 % CI) (Kontroll tal-Intervent) -1.89 (-3.03, -0.75), p=0.002		
<b>Medja tal-ittejtjar għal sensitività għad-dawl f'kamp shih fiż-żewġ għajnejn (ITT)</b>			
Differenza (95 % CI) (Intervent-Kontroll): -2.11 (-3.19, -1.04), p<0.001			

It-titjib fis-sensitivita għad-dawl f'kamp shih inżamm għal sa 3 snin wara l-esponiment għal voretigene neparvovec.

Sena wara l-esponiment għal voretigene neparvovec, titjib fl-akutezza viżiva ta' mill-inqas 0.3 LogMAR sehh fi 11/20 (55 %) tal-għajnejn ikkurati l-ewwel u 4/20 (20 %) tal-għajnejn ikkurati t-tieni fil-grupp ta' intervent; l-ebda wiehed fil-grupp ta' kontroll ma wera dak it-titjib fl-akutezza viżiva la fl-ewwel u lanqas fit-tieni għajn.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Voretigene neparvovec huwa mistenni li jittiehed miċ-ċelloli permezz tar-riċetturi ta' heparin sulphate proteoglycan u jiġi ddegradat minn proteini endoġeni u l-passaġġi kataboliċi tad-DNA.

### Bijodistribuzzjoni mhux klinika

Il-bijodistribuzzjoni ta' voretigene neparvovec kienet evalwata tliet xhur wara l-għoti taht ir-retina fi primati mhux umani. L-oghla livelli tas-sekwenzi tad-DNA tal-vettur instabu fil-fluwidi gol-għajn (il-fluwidu tal-kompartiment anterjuri u l-vitriju) tal-għajnejn injettati bil-vettur. Livelli baxxi ta' sekwenzi tad-DNA tal-vettur nstabu fin-nerv ottiku tal-għajn injettata bil-vettur, il-chiasm ottiku, il-milsa u l-fwied, u sporadikament fl-istonku u n-noduli limfatiċi. F'animal wiehed mogħti voretigene neparvovec f' $7.5 \times 10^{11}$  vettur tal-ġenomi (5 darbiet id-doża rrakkomandata għal kull għajn), sekwenzi tad-DNA tal-vettur instabu fil-kolon, fid-duwodenu u t-trakea. Sekwenzi tad-DNA tal-vettur ma nstabux fil-gonadi.

## Farmakokinetiċi kliniċi u tixrid

It-tixrid u l-bijodistribuzzjoni tal-vettur kienu evalwati fid-dmugħ taż-żewġ għajnejn, is-serum, u d-demm kollu tal-individwi fl-istudju kliniku ta' fażi 3. Fi 13/29 (45 %) tal-individwi li ngħataw għotjiet bilaterali, kienu misjuba sekwenzi tad-DNA tal-vettur ta' voretigene neparvovec fil-kampjuni tad-dmugħ; ħafna minn dawn l-individwi kienu negattivi wara l-viżta ta' wara l-injezzjoni tal-ewwel jum, madankollu, erba' minn dawn l-individwi kellhom kampjuni pożittivi tad-dmugħ wara l-ewwel jum, individwu minnhom sal-14-il jum wara t-tieni injezzjoni tal-għajn. Sekwenzi tad-DNA tal-vettur kienu misjuba fis-serum fi 3/29 (10 %) individwu, inkluż tnejn b'kampjuni ta' dmugħ pożittivi, u sat-tielet jum biss wara kull injezzjoni. Kumplessivament, livelli temporanji u baxxi tad-DNA tal-vettur kienu misjuba fil-kampjuni tad-dmugħ u xi drabi fis-serum minn 14/29 (48 %) individwu fl-istudju ta' fażi 3.

## Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

L-ebda studju tal-farmakokinetika b'voretigene neparvovec ma twettaq f'popolazzjonijiet speċjali.

### Indeboliment tal-fwied u tal-kliwi

Luxturna jiġi injettat direttament fl-għajn. Il-funzjoni tal-fwied u l-kliwi, il-polimorfizmi taċ-ċitokromu P450 u t-tixrijh mhumiex mistennija li jinfluwenzaw l-effikaċja klinika jew is-sigurtà tal-prodott. Għalhekk, mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliwi.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Istopatoloġija okulari tal-għajnejn tal-klieb u tal-primati mhux umani esposti għal voretigene neparvovec uriet biss bidliet ħfief, li ħafna minnhom kienu relatati mal-fejqan minn ferita kirurġika. Fi studju tossikoloġiku li sar qabel, vettur AAV2 simili mogħti taħt ir-retina fi klieb b'doża 10 darbiet aktar mid-doża rakkomandata rriżulta f'tossicità tar-retina fokali u infiltrati taċ-ċelloli infjammatorji istoloġikament f'postijiet esposti għall-vettur. Sejbiet oħra minn studji mhux kliniċi b'voretigene neparvovec kienu jinkludu ċelloli infjammatorji okkażjonali u iżolati fir-retina, b'ebda deġenerazzjoni tar-retina evidenti. Wara għoti ta' vettur wieħed, il-klieb żviluppaw antikorpi għall-kapsida tal-vettur AAV2 li kienu nieqsa fi primati mhux umani li ma kienux ġew ikkurati qabel.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Konċentrat

Sodium chloride  
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (għall-aġġustament tal-pH)  
Disodium hydrogen phosphate dihydrate (għall-aġġustament tal-pH)  
Poloxamer 188  
Ilma għall-injezzjonijiet

#### Solvent

Sodium chloride  
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (għall-aġġustament tal-pH)  
Disodium hydrogen phosphate dihydrate (għall-aġġustament tal-pH)  
Poloxamer 188  
Ilma għall-injezzjonijiet

## 6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

### Kunjetti ffriżati mhux miftuħa

3 snin.

### Wara li jinħall mis-silġ

Ladarba jinħall mis-silġ, il-prodott mediċinali m'għandux jerġa' jiġi ffriżat u għandu jithalla f'temperatura tal-kamra (taħt il-25 °C).

### Wara d-dilwizzjoni

Wara d-dilwizzjoni taħt kundizzjonijiet asettici, s-soluzzjoni għandha tintuża immedjatement; jekk ma tintużax immedjatement, il-ħin għall-ħżin fit-temperatura tal-kamra (taħt il-25 °C) m'għandux ikun itwal minn 4 sigħat.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Il-konċentrat u s-solvent għandhom jinħażnu u jiġu ttrasportati ffriżati f'temperatura ta'  $\leq -65$  °C.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara li jinħall mis-silġ u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

### Konċentrat

0.5 mL ta' volum li jista' jiġi estratt ta' konċentrat f'2 mL ta' kunjett ta' polimeru ta' olefin ċikliku b'tapp tal-lasktu tal-chlorobutyl imwaħħal f'postu b'siġill tal-aluminju li jista' jinqala'.

### Solvent

1.7 mL ta' volum li jista' jiġi estratt ta' solvent f'2 mL ta' kunjett ta' polimeru ta' olefin ċikliku b'tapp tal-lasktu tal-chlorobutyl imwaħħal f'postu b'siġill tal-aluminju li jista' jinqala'.

Kull borża tal-fojl tinkludi kartuna li fiha kunjett wiehed ta' konċentrat ta' 0.5 mL u 2 kunjetti ta' solvent (kull wiehed fih 1.7 mL).

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

### Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss ilprodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Dan il-prodott mediċinali fih organiżmi ġenetikament modifikati. Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali (li għandu jinkludu ġagaga, nuċċali u ingwanti protettivi) waqt li tkun qed tqandel jew tagħti voretigene neparvovec.

## Preparazzjoni qabel l-għoti

Kull pakkett fih kunjett wiehed ta' konċentrat u żewġ kunjetti ta' solvent biex jintużaw darba biss.

Luxturna għandu jiġi spezzjonat viżwalment qabel l-għoti. Jekk il-prodott ikun fih il-frak, ikun imdardar, jew jibdel il-kulur tiegħu, il-kunjett ta' doża waħda m'għandux jintuża.

Il-preparazzjoni ta' Luxturna għandha ssir fi żmien 4 sigħat minn meta tibda l-proċedura tal-għoti, skont il-proċedura rrakkomandata li ġejja mwettqa taht kundizzjonijiet asettici.

Holl mis-silġ kunjett ta' doża waħda ta' konċentrat u żewġ kunjetti ta' solvent f'temperatura tal-kamra. Hekk kif it-3 kunjetti (kunjett wiehed ta' konċentrat u 2 kunjetti ta' dilwent) jkunu nhallu mis-silġ, għandha tinbeda d-dilwizzjoni. Aqleb bil-mod il-kunjetti ħames darbiet biex thallat il-kontenut.

Spezzjona għal kwalunkwe frak viżibbli jew xi anomalija. Kwalunkwe anomalija jew dehra ta' frak viżibbli għandhom jiġu rrapportati lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-prodott m'għandux jintuża.

Itrasferixxi 2.7 mL mis-solvent meħud miż-żewġ kunjetti maħlula u ferrgħu f'kunjett tal-ħġieg vojt sterili ta' 10 mL permezz ta' siringa ta' 3 mL.

Għad-dilwizzjoni, iġbed 0.3 mL ta' konċentrat maħlul f'siringa ta' 1 mL u żidu ma' kunjett sterili ta' 10 mL li fih is-solvent. Aqleb bil-mod il-kunjett tal-inqas ħames darbiet biex thallat kif suppost. Spezzjona għal kwalunkwe frak viżibbli. Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun minn ċara sa ftit opalexenti. Wahħal tikketta mal-kunjett tal-ħġieg ta' 10 mL li fih il-konċentrat dilwit kif ġej: "Luxturna Dilwit".

Tippreparax siringi jekk il-kunjett juri xi ħsara jew jekk jiġu osservati xi frak viżibbli. Ipprepara s-siringi għall-injezzjoni billi tigbed 0.8 mL tas-soluzzjoni dilwita f'siringa sterili ta' 1 mL. Irrepeti l-istess proċedura biex tipprepara siringa bħala riżerva. Is-siringi mimlija tal-prodott għandhom imbagħad jiġu ttrasferiti f'kontenitur għat-trasport iddeżinjat lejn is-sala kirurġika.

## Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

Għandu jiġi evitat esponiment aċċidentali. Għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali għall-bijosikurezza għall-preparazzjoni, l-għoti u t-tqandil ta' voretigene neparvovec.

- Tagħmir protettiv personali (li għandu jinkludi ġigaga tal-laboratorju, nuċċalijiet tas-sigurtà, u ingwanti) għandu jintlibes waqt it-tqandil jew l-għoti ta' voretigene neparvovec.
- Esponiment aċċidentali għal voretigene neparvovec, inkluż kuntatt mal-ġilda, l-għajnejn u l-membrani mukużi, għandu jiġi evitat. Kwalunkwe ferita esposta għandha titgħatta qabel ma tintmiss.
- Kull tixrid ta' voretigene neparvovec għandu jiġi ttrattat b'agent viruċidali bħal 1 % ta' sodium ipokloritu u jitnixxef permezz ta' materjali assorbenti.
- Il-materjali kollha li ġew f'kuntatt ma' voretigene neparvovec (eż. kunjett, siringa, labra, garża tal-qoton, ingwanti, maskli jew medikaturi) għandhom jintremew skont il-linji gwida lokali għall-bijosikurezza.

## Esponiment aċċidentali

- Fil-każ ta' esponiment aċċidentali fuq il-post tax-xogħol (eż. permezz ta' titjir fl-għajnejn jew il-membrani mukużi), laħlaħ b'ilma nadif għal tal-inqas 5 minuti.
- Fil-każ ta' esponiment għal ġilda maqsuma jew tingiża b'labra uzata, naddaf il-parti affettwata sew bis-sapun u l-ilma u/jew diżinfettant.

## Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Dan il-prodott mediċinali fih organiżmi ġenetikament modifikati. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar l-iskart farmaċewtiku.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1331/001

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 Novembru 2018  
Data tal-aħħar tiġdid: 24 Lulju 2023

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Spark Therapeutics Inc.  
3737 Market Street, Suite 1300  
Philadelphia  
PA19104  
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Il-Ġermanja

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2.

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwaris-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel ma jniedi Luxturna f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti (NCA).

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Luxturna jitqiegħed fis-suq, il-prodott jitqassam permezz ta' centri ta' kura fejn persunal ikkwalifikat (jiġifieri kirurgi u spiżjara vetreoretinali) ikunu pparteċipaw fil-programm edukattiv obligatorju dwar l-użu tal-prodott u t-taħriġ lill-ispizjara, sabiex jiġi żgurat l-użu korrett ta' Luxturna sabiex jitnaqqsu kemm jista' jkun ir-riskji assoċjati mal-ġhoti u/jew il-proċedura tal-ġhoti (pressjoni akbar ġol-ġħajn, tiċrita tar-retina, disturbi makulari, katarretti, infjammazzjoni ġol-ġħajn u/jew infezzjoni relatata mal-proċedura u l-qluġ tar-retina, trażmissjoni minn parti terza).

Il-kriterji għas-Siti ta' studju/centri ta' kura għandhom jinkludu:

1. Preżenza ta' oftalmologu speċjalizzat b'kompetenza fil-kura u t-trattament ta' pazjenti b'distrofija tar-retina li tintiret (IRD);
2. Preżenza ta' jew affiljazzjoni ma' kirurgu tar-retina esperjenzat fil-kirurgija taħt ir-retina u li kapaċi jagħti Luxturna;
3. Preżenza ta' spiżerija klinika li tista' timmaniġġa u ttipprepara prodotti ta' terapija ġenetika bbażata fuq il-vettur AAV;

It-taħriġ u l-istruzzjonijiet għall-immaniġġar u r-rimi bla periklu ta' materjali affettwati għal 14-il jum wara l-ġhoti tal-prodott għandhom jiġu pprovduti wkoll flimkien ma' informazzjoni dwar l-esklużjoni minn ġhoti ta' demm, organi, tessuti u ċelloli għal trapjant wara l-ġhoti ta' Luxturna.

Il-persunal ikkwalifikat (jiġifieri kirurgi vitreoretinali u spiżjara) fiċ-ċentri ta' kura għandu jiġi pprovdut b'materjal edukattiv inkluż:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC);
- Edukazzjoni kirurgika għall-ġhoti ta' Luxturna, inkluża deskrizzjoni tal-materjali u l-proċeduri meħtieġa biex titwettagħ l-injezzjoni taħt ir-retina ta' Luxturna

jew

- Manwal tat-taħriġ għall-ispizjeriji, inkluża informazzjoni dwar il-preparazzjoni u l-ħżin ta' Luxturna;

Il-pazjenti u dawk li jieħdu ħsiebhom għandhom jingħataw il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent, inkluż:

- Il-Fuljett ta' Tagħrif (PIL), li għandu jkun disponibbli wkoll f'formati alternattivi (inkluż stampar b'tipa kbira u bħala fajl awdjo);
- Kard tal-pazjent
  - Li tenfasizza l-importanza tal-viżiti ta' segwitu u r-rapportar tal-effetti sekondarji lit-tabib tal-pazjent.
  - Li tinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa li l-pazjent irċieva terapija ġenetika, u l-importanza li jirrapporta avvenimenti avversi.
  - Informazzjoni ta' kuntatt għal rapportar ta' avvenimenti avversi.
  - Il-kard tal-pazjent tkun disponibbli f'formati alternattivi inkluż stampar b'tipa kbira u bħala fajl awdjo. Informazzjoni dwar kif jinkisbu l-formati speċjali se tkun ipprovduta fil-kard tal-pazjent.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
CLTW888A12401: Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Sabiex tiġi kkaratterizzata aktar is-sigurtà inkluża s-sigurtà fit-tul ta' Luxturna, l-applikant għandu jwettaq u jissottometti studju bbażat fuq data minn registru tal-mard f'telf tal-vista tal-pazjenti minhabba distrofija tar-retina li tintiret kkawżata minn mutazzjonijiet RPE65 bijalleliċi kkonfermati.	30 ta' Ġunju 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Sabiex tiġi evalwata aktar l-effikaċja fit-tul u r-riżultati tas-sigurtà ta' Luxturna f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'telf tal-vista minhabba distrofija tar-retina li tintiret kkawżata minn mutazzjonijiet RPE65 bijalleliċi kkonfermati, l-applikant għandu jissottometti l-effikaċja fit-tul u s-segwitu għas-sigurtà ta' parteċipanti fil-prova li rċevew Luxturna fil-programm kliniku (segwitu ta' 15-il sena).	31 ta' Dicembru 2031

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**BORŻA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vettur tal-ġenomi/mL konċentrat u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni voretigene neparvovec

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull mL ta' konċentrat fih  $5 \times 10^{12}$  vettur tal-ġenomi.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate dihydrate, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni

kunjett (1) ta' konċentrat  
2 kunjetti ta' solvent

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal għoti ta' darba minn injezzjoni taħt ir-retina f'għajn waħda (1).  
Iddilwixxi qabel l-użu.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għal użu taħt ir-retina wara d-dilwizzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen u ttrasporta ffriztat f' temperatura ta'  $\leq -65$  °C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-medicina fiha organiżmi ġenetikament modifikati.  
Armi skont kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar l-iskart farmaċewtiku.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1331/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vettur tal-ġenomi/mL konċentrat u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni voretigene neparvovec

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull mL ta' konċentrat fih  $5 \times 10^{12}$  vettur tal-ġenomi.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate dihydrate, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni

kunjett (1) ta' konċentrat  
2 kunjetti ta' solvent

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal għoti ta' darba minn injezzjoni taħt ir-retina f'għajn waħda (1).  
Iddilwixxi qabel l-użu.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għal użu taħt ir-retina wara d-dilwizzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen u ttrasporta ffrizāt f' temperatura ta'  $\leq -65$  °C.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-mediċina fiha organiżmi ġenetikament modifikati.  
Armi skont kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar l-iskart farmaċewtiku.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1331/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT (KONĊENTRAT)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vettur tal-ġenomi/mL konċentrat għal soluzzjoni għal injezzjoni  
voretigene neparvovec  
Għal użu taħt ir-retina

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

Kunjett ta' doża waħda, 0.5 mL ta' volum li jista' jiġi estratt

**6. OHRAJN**

Iddilwixxi qabel l-użu.  
Armi l-prodott mhux użat.  
Aħżen f' temperatura ta'  $\leq -65$  °C.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT (SOLVENT)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Solvent għal Luxturna

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1.7 mL volum li jista' jiġi estratt

**6. OHRAJN**

Aħżen f' temperatura ta'  $\leq -65$  °C.

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Luxturna $5 \times 10^{12}$ vettur tal-ġenomi/mL konċentrat u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni voretigene neparvovec

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Luxturna u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Luxturna
3. Kif għandek tinghata Luxturna
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Luxturna
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Luxturna u għalxiex jintuza

Luxturna huwa prodott ta' terapija ġenetika li fih is-sustanza attiva voretigene neparvovec.

Luxturna jintuza għall-trattament ta' adulti u tfal b'telf tal-vista minhabba distrofija retinali ereditarja kkawżata mill-mutazzjonijiet fil-ġene *RPE65*. Dawn il-mutazzjonijiet jipprevjenu l-ġisem milli jipproduċi proteina meħtieġa għall-vista u b'hekk iwasslu għal nuqqas ta' vista u eventwalment iwasslu biex il-pazjent jgħama.

Is-sustanza attiva f'Luxturna, voretigene neparvovec, huwa vajrus immodifikat li fih kopja funzjonali tal-ġene *RPE65*. Wara l-injezzjoni twassal dan il-ġene fiċ-ċelloli tar-retina, is-saff fuq wara tal-ġhajj li jirrivelewa d-dawl. Dan jippermetti lir-retina tipproduċi l-proteini meħtieġa għall-vista. Il-vajrus li jintuza biex jitwassal il-ġene ma jikkawżax mard fil-bnedmin.

Luxturna se jinghatalek biss jekk l-ittestjar ġenetiku juri li t-telf tal-vista tiegħek huwa kkawżat mill-mutazzjonijiet fil-ġene *RPE65*.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Luxturna

##### M'għandek tinghata Luxturna

- jekk inti allergiku għal voretigene neparvovec jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk għandek infezzjoni fl-ġhajj
- jekk għandek infjammazzjoni fl-ġhajj

Jekk tapplika xi waħda minn dawn ta' hawn fuq għalik, jew jekk m'intix ċert dwar xi waħda minn dawn ta' hawn fuq, jekk jogħġbok kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tirċievi Luxturna.

## **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Qabel tirċievi t-trattament b'Luxturna:

- Ghid lit-tabib tiegħek jekk għandek sinjali ta' infezzjoni fl-għajn jew infjammazzjoni fl-għajn, pereżempju jekk għandek ħmura fl-għajn, sensitività għad-dawl, nefha fl-għajn, jew uġiġh fl-għajn.
- Ghid lit-tabib tiegħek jekk għandek infezzjoni attiva ta' kull xorta. It-tabib tiegħek jista' jdedwem it-trattament tiegħek sakemm l-infezzjoni tkun telqet peress li din il-medicina jaf tagħmilha aktar diffiċli għalik biex tiġġieled infezzjoni. Ara wkoll is-sezzjoni 3.

Wara li tingħata Luxturna:

- Fittex kura immedjata mit-tabib tiegħek jekk waħda minn għajnejk jew it-tnejn li huma jsiru ħomor, jibdeu juġġhaw, ikunu sensitivi għad-dawl, tara dawl iteptep jew forom żgħar fil-kamp viżiv tiegħek, jew jekk tinnota aggravar tal-vista jew vista mċajpra.
- Għandek tevita li tivvjaġġa bl-ajru jew li tivvjaġġa mod ieħor f'altitudnijiet għoljin sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek. Matul it-trattament b'din il-medicina, it-tabib idahħal bużżieqa tal-arja fl-għajn, li tiġi assorbita bil-mod minn ġismek. Sakemm il-bużżieqa tal-arja tiġi assorbita kollha, l-ivvjaġġjar bl-ajru jew ivvjaġġar ieħor f'altitudnijiet għoljin jista' jwassal biex il-bużżieqa tespandi u tikkaguna ħsara fl-għajn, inkluż telf tal-vista. Jekk jogħġbok kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tivvjaġġa.
- Għandek tevita li tgħum minhabba riskju akbar ta' infezzjoni fl-għajn. Jekk jogħġbok kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tmur tgħum wara li tirċievi kura b'Luxturna.
- Għandek tevita attività fiżika qawwija minhabba riskju akbar ta' dannu fl-għajn. Jekk jogħġbok kellew lit-tabib tiegħek qabel tibda ttwettaq attività fiżika strapazzanti wara li tirċievi Luxturna.
- Jista' jkollok disturbi temporanji fil-vista, bħal sensitività għad-dawl u vista mċajpra. Ghid lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe disturb fil-vista li tesperjenza. It-tabib tiegħek jista' jkun f'pożizzjoni li jgħinek tnaqqas kwalunkwe skumdità kkawżata minn dawn id-disturbi temporanji.
- Is-sustanza attiva ta' Luxturna tista' titneħħa temporanjament mad-dmugħ tiegħek. Inti u min jagħtik it-trattament għandu jpoġġi kwalunkwe garża użata u materjal tal-iskart bi dmugħ u sekrezzjonijiet nażali f'boroż issiġillati qabel ma jarmihom. Għandek issegwi dawn il-prekawzjonijiet għal 14-il jum.
- Jista' jkun li ma tkunx tista' tagħti d-demem, organi, tessuti, u ċelloli għal trapjant wara li tkun ġejt ikkurat b'Luxturna.

## **Tfal u adolexxenti**

Luxturna ma ġiex studjat fi tfal taħt l-4 snin. Hemm data limitata.

## **Mediċini oħra u Luxturna**

Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

## **Tqala, treddiġh u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tiegħek qabel tiġi kkurat b'Luxturna.

L-effetti ta' din il-medicina fuq it-tqala u fuq it-tarbija mhix imwielda mhumiex magħrufa. Bħala prekawzjoni, m'għandekx tirċievi Luxturna waqt li tkun tqila.

Luxturna ma ġiex studjat f'nisa li qed ireddgħu. Mhuwiex magħruf jekk jidholx fil-halib tas-sider. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'. It-tabib tiegħek se jgħinek umbagħad tiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tredda' jew tingħatax Luxturna, filwaqt li jitqies il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija tiegħek u l-benefiċċju ta' Luxturna għalik.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Jaf ikollok disturbi fil-vista temporanji wara li tirċievi Luxturna. Issuqx u thaddimx magni tqal sakemm tirkupra l-vista tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tkompli dawn l-attivitajiet.

### **Luxturna fiħ is-sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### **3. Kif jinghata Luxturna**

Luxturna se jinghatalek f'sala kirurgika minn kirurgi b'esperjenza fit-twettiq ta' kirurgija tal-ghajnejn.

Luxturna jinghata taht l-effett tal-loppju. It-tabib tieghek se jikkellem mieghek dwar il-loppju u kif se jinghatalek.

It-tabib tieghek se jwettaq kirurgija tal-ghajn biex inehhi l-gell car gewwa l-ghajn, u jinjetta Luxturna direttament taht ir-retina, is-saff irqiq li jhoss id-dawl fuq wara ta' dik l-ghajn. Dan se jiġi rripetut fuq l-ghajn l-ohra tal-inqas 6 ijiem wara. Se jkollok tibqa' rikoverat ghal osservazzjoni wara l-operazzjoni ghal ftit sigħat wara kull procedura biex tissorvelja l-irkupru tieghek u tara li ma jkun hemm l-ebda effett sekondarju mill-intervent kirurgiku jew il-loppju.

Qabel jinbeda t-trattament b'Luxturna t-tabib tieghek jista' jitolbok tiehu medicina li trazzan is-sistema immunitarja tieghek (id-difizi naturali tal-gisem) biex b'hekk ma tipprovax tiġġieled Luxturna meta jinghata. Huwa importanti li tiehu din il-medicina skont l-istruzzjonijiet mogħtija. Tiqafx tiehu l-medicina mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tieghek.

### **Jekk tinghata Luxturna aktar milli suppost**

Peress li l-medicina tinghatalek minn tabib, huwa improbabbli li se tinghata wisq minnha. Jekk dan isehh, it-tabib tieghek se jikkura s-sintomi kif meħtieġ. Għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek jekk ikollok xi problema bil-vista.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tieghek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsehħu b'Luxturna:

#### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- Depoziti taht ir-retina

#### **Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)**

- Atrofija tal-(korjo)retina

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsehħu bil-procedura ta' injezzjoni:

#### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

- Ħmura tal-ghajn
- Kataretti (tidnis tal-lenti)
- Żieda fil-persjoni fl-ghajn



### **Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- Tiçrita tar-retina
- Uġiġh fl-ġhajnejn
- Nefha fl-ġhajnejn
- Qluġh tar-retina
- Fsada fuq wara tal-ġhajn
- Uġiġh jew skumdità akbar fl-ġhajn
- Vista ċentrali m'cajpra minħabba toqba fiċ-ċentru tar-retina
- Traqqiq tal-wiċċ tal-ġhajn (dellen)
- Irritazzjoni fl-ġhajn
- Infjammazzjoni fl-ġhajn
- Thoss li dahallek xi haġa fl-ġhajn
- Skumdità fl-ġhajn
- Anormalitajiet fuq wara tal-ġhajn
- Dardir (thossok ma tiflaħx), rimettar, uġiġh fl-addome (żaqkek), uġiġh fix-xufftejn
- Bidla fl-attività elettrika tal-qalb
- Uġiġh ta' ras, sturdament
- Raxx, nefha fil-wiċċ
- Ansjetà
- Problemi assoċjati mat-tqegħid ta' tubu tan-nifs fil-pajp tan-nifs
- Ftuh mill-ġdid tal-ferità kirurġika

### **Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)**

- Tidnis fis-sustanza li tixbah ġell ġewwa l-ġhajn (opaċitajiet tal-vitriju)
- Atrofija tal-(korjo)retina

Ħsara fit-tessuti tal-ġhajn tista' tkun akkumpanjata minn fsada u nefha u riskju akbar ta' infezzjoni. Hemm tnaqqis fil-vista fil-jiem wara intervent kirurġiku li ġeneralment jara titjeb; ġħid lit-tabib tiegħek jekk il-vista ma terġax tiġi.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Luxturna**

Luxturna se jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fil-facilità tal-kura tas-saħħa tiegħek. Il-konċentrat u s-solvent għandhom jinħażnu u jiġu ttrasportati ffrizati f' temperatura ta'  $\leq -65$  °C. Ladarba tinħall, il-medicina m'għandhiex terġa' tiġi ffrizata u għandha tithalla fit-temperatura tal-kamra (taħt il-25 °C).

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Luxturna

- Is-sustanza attiva hi voretigene neparvovec. Kull mL ta' konċentrat fih  $5 \times 10^{12}$  vettur tal-ġenomi (vg). Il-konċentrat (0.5 mL ta' volum li jista' jiġi estratt f'kunjett ta' doża waħda ta' 2 mL) jehtieg dilwizzjoni 1:10 qabel l-ġħoti.
- Kull doża ta' soluzzjoni dilwita fiha  $1.5 \times 10^{11}$  vettur tal-ġenomi ta' voretigene neparvovec f'volum li jista' jingħata ta' 0.3 mL.
- Is-sustanzi l-oħra tal-konċentrat huma sodium chloride (ara "Luxturna fih is-sodium" f'sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett), sodium dihydrogen phosphate monohydrate (għall-aġġustament tal-pH), disodium hydrogen phosphate dihydrate (għall-aġġustament tal-pH), poloxamer 188 u ilma għall-injezzjonijiet.
- Is-solvent fih sodium chloride (ara tmiem is-sezzjoni 2), sodium dihydrogen phosphate monohydrate (għall-aġġustament tal-pH), disodium hydrogen phosphate dihydrate (għall-aġġustament tal-pH), poloxamer 188 u ilma għall-injezzjonijiet.

Din il-medicina fiha organiżmi ġenetikament modifikati.

### Kif jidher Luxturna u l-kontenut tal-pakkett

Luxturna huwa konċentrat ċar u mingħajr kulur għal soluzzjoni għal injezzjoni taħt ir-retina, li jiġi f'kunjett tal-plastik ċar. Is-solvent huwa likwidu ċar u mingħajr kulur li jiġi f'kunjett tal-plastik ċar.

Kull borża tal-fojl tinkludi kartuna li fiha kunjett wiehed ta' 0.05 mL konċentrat u 2 kunjetti ta' solvent (kull wiehed fih 1.7 mL).

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

### Manifattur

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Lietuva

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

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

#### Malta

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Dan il-fuljett huwa disponibbli fuq fajl tal-awdjo u b'tipa kbira mis-sit elettroniku:

<http://www.voretigeneparvovec.support>

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## **It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħha:**

### Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss ilprodott tmedicinali jew qabel tagħti l-prodott medicinali

Dan il-prodott medicinali fih organiżmi ġenetikament modifikati. Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali (li għandu jinkludu ġagaga, nuċċali u ingwanti protettivi) waqt li tkun qed tqandel jew tagħti voretigene neparvovec.

Il-persjoni ġol-ġajjn għandha tiġi mmonitorjata qabel l-ġhoti tal-prodott medicinali u wara, u tiġi mmaniġġjata kif xieraq.

Wara li jinghata l-prodott, il-pazjenti għandhom jinghataw struzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomu li juru li jissuġġerixxu endoftalmite jew qluġh tar-retina mingħajr dewmien u għandhom jiġu mmaniġġjati kif xieraq.

### Preparazzjoni qabel l-ġhoti

Kull pakkett fih kunjett wiehed ta' konċentrat u żewġ kunjetti ta' solvent biex jintużaw darba biss.

Luxturna għandu jiġi spezzjonat viżwalment qabel l-ġhoti. Jekk il-prodott ikun fih il-frak, ikun imdardar, jew jibdel il-kulur tiegħu, il-kunjett ta' doża waħda m'għandux jintuża.

Il-preparazzjoni ta' Luxturna għandha ssir fi żmien 4 sigħat minn meta tibda l-proċedura tal-ġhoti, skont il-proċedura rrakkomandata li ġejja mwettqa taħt kundizzjonijiet asettici.

Holl mis-silġ kunjett ta' doża waħda ta' konċentrat u żewġ kunjetti ta' solvent f'temperatura tal-kamra. Hekk kif it-3 kunjetti (kunjett wiehed ta' konċentrat u 2 kunjetti ta' dilwent) jkunu nħallu mis-silġ, għandha tinbeda d-dilwizzjoni. Aqleb bil-mod il-kunjetti hames darbiet biex thallat il-kontenut.

Spezzjona għal kwalunkwe frak viżibbli jew xi anomalija. Kwalunkwe anomalija jew dehra ta' frak viżibbli għandhom jiġu rrapportati lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-prodott m'għandux jintuża.

Ittrasferixxi 2.7 mL mis-solvent meħud miż-żewġ kunjetti maħlula u ferrgħu f'kunjett tal-ħġieġ vojta sterili ta' 10 mL permezz ta' siringa ta' 3 mL.

Għad-dilwizzjoni, iġbed 0.3 mL ta' konċentrat maħlul f'siringa ta' 1 mL u židu ma' kunjett sterili ta' 10 mL li fih is-solvent. Aqleb bil-mod il-kunjett tal-inqas hames darbiet biex thallat kif suppost. Spezzjona għal kwalunkwe frak viżibbli. Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun minn ċara sa ftit opalexenti. Waħħal tikketta mal-kunjett tal-ħġieġ ta' 10 mL li fih il-konċentrat dilwit kif ġej: "Luxturna Dilwit".

Tippreparax siringi jekk il-kunjett juri xi ħsara jew jekk jiġu osservati xi frak viżibbli. Ipprepara s-siringi għall-injezzjoni billi tiġbed 0.8 mL tas-soluzzjoni dilwita f'siringa sterili ta' 1 mL. Irrepeti l-istess proċedura biex tipprepara siringa bħala riżerva. Is-siringi mimlija tal-prodott għandhom imbagħad jiġu ttrasferiti f'kontenitur għat-trasport iddeżinjat lejn is-sala kirurġika.

## Miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

Għandu jiġi evitat esponiment aċċidentali. Għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali għall-bijosikurezza għall-preparazzjoni, l-għoti u t-tqandil ta' voretigene neparvovec.

- Tagħmir protettiv personali (li għandu jinkludi ġigaga tal-laboratorju, nuċċalijiet tas-sigurtà, u ingwanti) għandu jintlibes waqt it-tqandil jew l-għoti ta' voretigene neparvovec.
- Esponiment aċċidentali għal voretigene neparvovec, inkluż kuntatt mal-ġilda, l-għajnejn u l-membrani mukużi għandu jiġi evitat. Kwalunkwe ferita esposta għandha titgħatta qabel ma tintmiss.
- Kull tixrid ta' voretigene neparvovec għandu jiġi ttrattat b'agent viruċidali bħal 1 % ta' kloro tas-sodium u nixxef permezz ta' materjali assorbenti.
- Il-materjali kollha li ġew f'kuntatt ma' voretigene neparvovec (eż. kunjett, siringa, labra, garża tal-qoton, ingwanti, maskli jew medikaturi) għandhom jintremew skont il-linji gwida lokali għall-bijosikurezza.

## Esponiment aċċidentali

- Fil-każ ta' esponiment aċċidentali fuq il-post tax-xogħol (eż. permezz ta' titjir fl-għajnejn jew il-membrani mukużi), laħlaħ b'ilma nadif għal tal-inqas 5 minuti.
- Fil-każ ta' esponiment għal ġilda maqsuma jew tingiża b'labra użata, naddaf il-parti affettwata sew bis-sapun u l-ilma u/jew diżinfettant.

## Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Din il-prodott mediċinali fih organiżmi ġenetikament modifikati. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intua jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar l-iskart farmaċewtiku.

## Požoloġija

It-ttrattament għandu jinbeda u jingħata minn kirurgu retinali esperjenzat fit-twettiq ta' kirurġija makulari.

Il-pazjenti se jingħataw doża waħda ta'  $1.5 \times 10^{11}$  vettur tal-ġenomi ta' voretigene neparvovec f'kull għajn. Kull doża se tingħata fl-ispazju taħt ir-retina f'volum totali ta' 0.3 mL. Il-proċedura ta' għoti individwali f'kull għajn se titwettaq f'jiem separati b'intervall ta' ftit żmien, iżda mhux inqas minn 6 jiem bejn waħda u oħra.

## Reġim immunomodulatorju

Qabel jinbeda r-reġim immunomodulatorju u qabel l-għoti ta' voretigene neparvovec, il-pazjent għandu jiġi ċċekkjat għas-sintomi ta' marda infettiva attiva ta' kwalunkwe natura, u f'każ ta' tali infezzjoni, il-bidu tat-ttrattament jrid jiġi pospost sa meta l-pazjent ikun irkupra.

Tlett jiem qabel ma voretigene neparvovec jingħata fl-ewwel għajn, huwa rrakkomandat li jinbeda reġim immunomodulatorju skont l-iskeda ta' hawn taħt (Tabella 1). Il-bidu tar-reġim immunomodulatorju għat-tieni għajn għandu jsegwi l-istess skeda u jieħu post it-tlestija tar-reġim immunomodulatorju tal-ewwel għajn.

**Tabella 1 Reġim immunomodulatorju ta' qabel u wara l-operazzjoni għal kull għajn**

Qabel l-operazzjoni	3 ijiem qabel l-għoti ta' Luxturna	Prednisone (jew ekwivalenti) 1 mg/kg/kuljum (massimu ta' 40 mg/kuljum)
Wara l-operazzjoni	4 ijiem (inkluż il-jum tal-għoti)	Prednisone (jew ekwivalenti) 1 mg/kg/kuljum (massimu ta' 40 mg/kuljum)
	Segwit minn 5 ijiem	Prednisone (jew ekwivalenti) 0.5 mg/kg/kuljum (massimu ta' 20 mg/kuljum)
	Segwit minn 5 ijiem ta' doża waħda kull jumejn	Prednisone (jew ekwivalenti) 0.5 mg/kg kull jumejn (massimu ta' 20 mg/kuljum)

Popolazzjonijiet speċjaliAnzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' voretigene neparvovec f'pazjenti  $\geq 65$  sena ma ġewx determinati s'issa. Hemm data limitata. Madankollu, mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' voretigene neparvovec ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi. L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' voretigene neparvovec fit-tfal sa 4 snin ma ġewx determinati s'issa. Hemm data limitata. L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ għal pazjenti pedjatriċi.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu taħt ir-retina.

Luxturna huwa konċentrat għal soluzzjoni sterili għal injezzjoni taħt ir-retina li jeħtieġ li jinħall u jithallat qabel l-għoti.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vitriju.

Luxturna huwa kunjett li jintuża darba għal għoti ta' darba f'għajn waħda biss. Il-prodott jingħata bħala injezzjoni taħt ir-retina wara vitrektomija f'kull għajn. Dan għandu jingħata qrib eżatt tal-fovea biex tinżamm l-integrità tal-fovea.

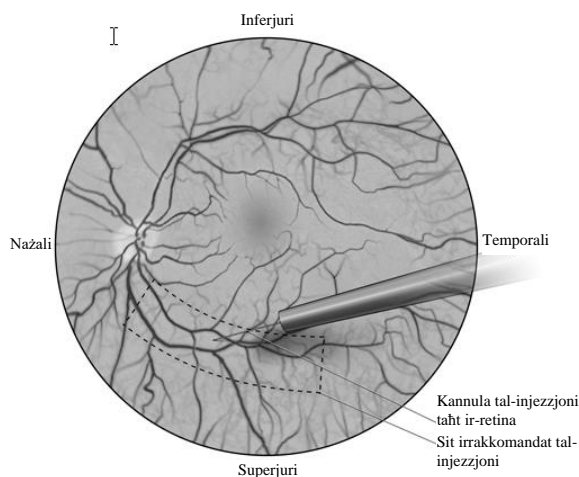
L-għoti ta' voretigene neparvovec għandu jitwettaq fis-sala kirurġika taħt kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati. Għandu jingħata loppju adegwat lill-pazjent qabel il-proċedura. Il-ħabba tal-għajn li tkun se tiġi injetata trid tkun dilatata, u għandu jingħata b'mod topiku mikrobiċidu bi spettru wiesa' qabel l-operazzjoni skont il-prattika medika standard.

### Għoti

Segwi l-passi ta' hawn taht biex tagħti voretigene neparvovec lill-pazjenti:

- Luxturna dilwit għandu jiġi spezzjonat viżwalment qabel l-għoti. Jekk il-prodott ikun fih il-frak, ikun imdardar, jew jibdel il-kulur tiegħu, dan m'għandux jintuża.
- Qabbad is-siringa li fiha l-prodott dilwit mat-tubu ta' estensjoni u l-kannula tal-injezzjoni taht ir-retina. Il-prodott jiġi injettat bil-mod mit-tubu ta' estensjoni u l-kannula tal-injezzjoni taht ir-retina biex tiġi eliminata kwalunkwe bużżieqa tal-arja mis-sistema.
- Il-volum tal-prodott disponibbli għall-injezzjoni huwa kkonfermat fis-siringa, billi l-ponta tal-plaġer tiġi allinjata mal-linja li timmarka 0.3 mL.
- Wara li titlesta l-vitrektomija, Luxturna jingħata b'injezzjoni taht ir-retina permezz ta' kannula tal-injezzjoni taht ir-retina introdotta mill-pars plana.
- Taht viżwalizzazzjoni diretta, il-ponta tal-kannula tal-injezzjoni taht ir-retina titqiegħed f'kuntatt ma' wiċċ ir-retina. Is-sit irrakkomandat tal-injezzjoni għandu jinsab tul l-arkata vaskulari superjuri, tal-inqas 2 mm mix-xifer taċ-ċentru tal-fovea. Ammont żgħir tal-prodott jiġi injettat bil-mod sakemm tiġi osservata bużżieqa żgħira inizjali taht ir-retina, u mbagħad il-volum li jifdal jiġi injettat bil-mod sakemm jingħata t-total ta' 0.3 mL (Figura 1).

**Figura 1** Ponta tal-kannula tal-injezzjoni taht ir-retina mqiegħda fis-sit irrakkomandat tal-injezzjoni rakkomandat (dak li jara l-kirurgu)



- Mat-tlestija tal-injezzjoni, il-kannula tal-injezzjoni taht ir-retina titneħħa mill-għajn.
- Wara l-injezzjoni, kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema. Is-siringa ta' riżerva ma tistax tinżamm.
- Jitwettaq skambju tal-fluwidu u l-arja, fejn tiġi evitata b'attenzjoni t-tnixxija tal-likwidu qrib ir-retinotomija maħluqa għall-injezzjoni taht ir-retina.
- Mal-ewwel il-pazjent irid joqgħod mimdud fil-perjodu ta' wara l-operazzjoni u mar-rilaxx u għandu jibqa' jzomm din il-pożizzjoni għal 24 siegħa.

**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**



## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal voretigene neparvovec, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-data disponibbli dwar l-atrofija korjoretinali, il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom voretigene neparvovec għandha tkun amendata kif jixraq.

Aġġornament tas-sezzjoni 4.8 tal-SmPC biex tiżdied ir-reazzjoni avversa "atrofija korjoretinali" mal-lista ta' dawk relatati ma' voretigene neparvovec bi frekwenza "mhux magħrufa", u dettalji miżjuda dwar l-atrofija korjoretinali fid-Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula. Il-fuljett ta' tagħrif qed jiġi aġġornat kif jixraq.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal voretigene neparvovec is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom voretigene neparvovec huwa favorevoli suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.