

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Luxturna 5×10^{12} vektorskih genomov/ml koncentrat in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Voretigen neparvovek je vektor za prenos genov, ki z uporabo kapside adenoasociacijskega virusnega vektorja serotipa 2 (AAV2) kot nosilca omogoča prenos cDNA za humani 65-kilodaltonski protein pigmentnega epitelija mrežnice (angl. *human retinal pigment epithelium 65 kDa protein*, protein hRPE65) v mrežnico. Voretigen neparvovek je s tehnologijo rekombinantne DNA pridobljen iz divjega tipa adenoasociacijskega virusnega vektorja serotipa 2 (AAV2).

2.2 Kakovostna in količinska sestava

En mililiter koncentrata vsebuje 5×10^{12} vektorskih genomov (vg).

Ena viala zdravila Luxturna vsebuje 0,5 ml ekstraktabilnega volumna koncentrata (kar ustreza $2,5 \times 10^{12}$ vektorskih genomov), ki ga je treba pred odmerjanjem redčiti v razmerju 1:10, glejte poglavje 6.6.

Po redčenju 0,3 ml koncentrata z 2,7 ml vehikla, 1 mililiter vsebuje 5×10^{11} vektorskih genomov. En odmerek 0,3 ml zdravila Luxturna vsebuje $1,5 \times 10^{11}$ vektorskih genomov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat in vehikel za raztopino za injiciranje

Po odtalitvi sta tako koncentrat kot vehikel bistri in brezbarvni tekočini z vrednostjo pH 7,3.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Luxturna je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov z izgubo vida zaradi dedne mrežnične distrofije povzročene s potrjeno bialelno mutacijo gena *RPE65*, ki imajo dovolj viabilnih mrežničnih celic.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in zdravilo odmerjati samo retinalni kirurg, ki ima izkušnje z izvajanjem operacij makule.

Odmerjanje

Bolniki prejmejo en odmerek $1,5 \times 10^{11}$ vektorskih genomov voretigen neparvoveka v vsako oko. Vsak odmerek je treba injicirati v subretinalni prostor v skupnem volumnu 0,3 ml. Postopek dajanja v vsako od obeh oči je treba izvesti v dveh različnih dneh (ne na isti dan) s kratkim časovnim intervalom, ki pa ne sme biti krajši od 6 dni.

Imunomodulatorni režim

Pred uvedbo imunomodulatornega režima in pred dajanjem voretigen neparvoveka je treba preveriti, če ima bolnik simptome kakršne koli aktivne infekcijske bolezni. V primeru, da je pri bolniku prisotna okužba, je treba začetek zdravljenja odložiti, dokler okužba ni pozdravljena.

Tri dni pred dajanjem voretigen neparvoveka v prvo oko je priporočeno začeti z imunomodulatornim režimom zdravljenja po spodaj navedenem razporedu (preglednica 1). Pri drugem očesu je treba z imunomodulatornim režimom začeti po enakem razporedu tako, da drugi režim nadomesti imunomodulatorno zdravljenje prvega očesa.

Preglednica 1 Imunomodulatorni režim pred posegom in po njem za vsako od obeh oči

pred posegom	3 dni pred dajanjem zdravila Luxturna	prednizon (ali ekvivalent) 1 mg/kg/dan (največ 40 mg/dan)
po posegu	4 dni (vključno z dnem dajanja)	prednizon (ali ekvivalent) 1 mg/kg/dan (največ 40 mg/dan)
	nato 5 dni	prednizon (ali ekvivalent) 0,5 mg/kg/dan (največ 20 mg/dan)
	nato 5 dni po en odmerek vsak drugi dan	prednizon (ali ekvivalent) 0,5 mg/kg vsak drugi dan (največ 20 mg/dan)

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Varnost in učinkovitost voretigen neparvoveka pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, nista bili dokazani. Podatki so omejeni. Prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno.

Okvara jeter ali ledvic

Varnost in učinkovitost voretigen neparvoveka pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic nista bili dokazani. Prilagajanje odmerjanja pri teh bolnikih ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost voretigen neparvoveka pri otrocih, starih manj kot 4 leta, nista bili dokazani. Podatki so omejeni. Prilagajanje odmerkov pri pediatričnih bolnikih ni potrebno.

Način uporabe

subretinalna uporaba

Zdravilo Luxturna je sterilna koncentrirana raztopina za subretinalno injiciranje. Zdravilo je treba pred dajanjem odtaliti in razredčiti (glejte poglavje 6.6).

Tega zdravila se ne sme dajati z intravitrealno injekcijo.

Zdravilo Luxturna v viali za enkratno uporabo je namenjeno enkratnemu odmerjanju v eno samo oko. Zdravilo je treba po opravljeni vitrektomiji v posamezno oko injicirati s subretinalno injekcijo. Zdravila se ne sme dati v neposredno bližino fovee, da je ne bi kakorkoli poškodovali (glejte poglavje 4.4).

Dajanje voretigen neparvoveka je treba izvesti v operacijski sobi v nadzorovanih aseptičnih pogojih. Pred izvedbo postopka bolnik prejme ustrezno anestezijo. Pred posegom je treba razširiti zenico očesa, v katero se bo zdravilo injiciralo ter v skladu z običajno medicinsko prakso lokalno uporabiti širokospektralno razkužilo.

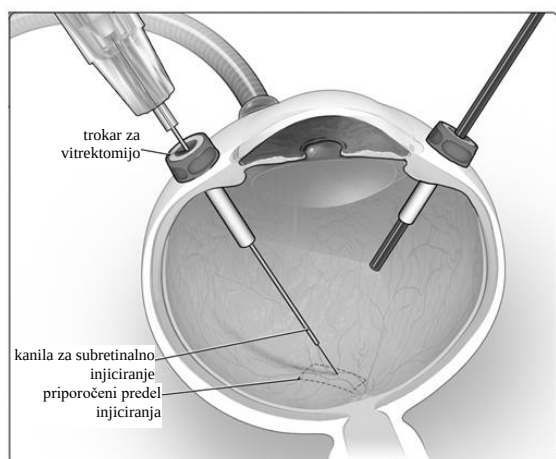
Za navodila za pripravljanje zdravila, ravnanje v primeru nenamerne izpostavljenosti zdravilu in za odstranjevanje zdravila Luxturna glejte poglavje 6.6.

Odmerjanje

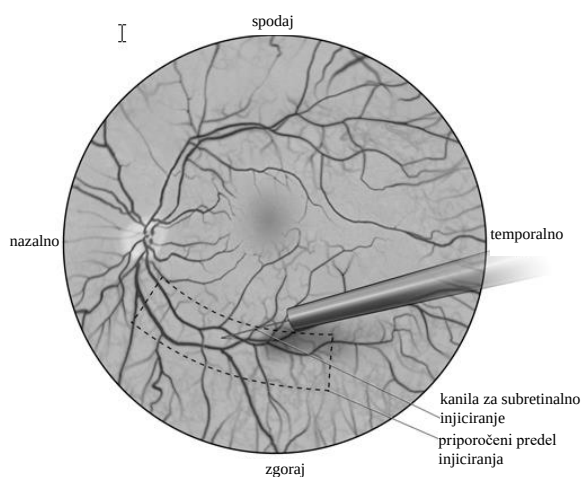
Za dajanje voretigen neparvoveka bolnikom upoštevajte naslednja navodila:

- Razredčeno zdravilo Luxturna je treba pred dajanjem vizualno pregledati. Če so v njem vidni delci ali če je zdravilo motno ali obarvano, ga ne smete uporabiti.
- Brizgo z razredčenim zdravilom priključite na cevni podaljšek in kanilo za subretinalno injiciranje. Injiciranje zdravila skozi cevni podaljšek in kanilo za subretinalno injiciranje je treba izvajati počasi, da se v sistemu ne pojavijo zračni mehurčki.
- Ustreden volumen zdravila, ki je v brizgi na voljo za injiciranje, je zagotovljen, kadar je vrh bata poravnan z oznako za 0,3 ml.
- Po zaključku vitrektomije je treba zdravilo Luxturna dati s subretinalno injekcijo s pomočjo kanile za subretinalno injiciranje vstavljene v oko skozi ravni del ciliarnika (pars plana) (slika 1A).
- Ob neposredni vizualizaciji je treba konico kanile za subretinalno injiciranje namestiti tako, da se dotika površine mrežnice. Priporočeno mesto injiciranja je treba izbrati vzdolž zgornjega žilnega loka, najmanj 2 mm distalno od središča fovee (slika 1B). Najprej je treba počasi injicirati majhno količino zdravila, da se oblikuje začetni subretinalni mehurček, nato pa je treba počasi injicirati še preostalo količino zdravila, dokler ni dan celoten 0,3-mililitrski volumen.

Slika 1A Kanila za subretinalno injiciranje, vstavljena skozi pars plana



Slika 1B Konica kanile za subretinalno injiciranje nastavljen v mejah priporočenega mesta injiciranja (pogled kirurga)



- Po zaključenem injiciranju je treba kanilo za subretinalno injiciranje odstraniti iz očesa.
- Morebiten preostanek zdravila je treba po injiciranju zavreči. Rezervne brizge se ne sme shraniti za kasnejšo uporabo.
- Izvesti je treba izmenjavo tekočine z zrakom in pri tem paziti, da ne pride do drenaže tekočine ob vbojnim mestu, ki je bilo narejeno za subretinalno injekcijo.
- Po posegu je treba bolniku takoj pravilno namestiti glavo v ležečem položaju, bolnik pa mora v takem položaju ostati še 24 ur po odpustu.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Okužba očesa ali periokularna okužba.

Aktivno intraokularno vnetje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije povezane s subretinalnim injiciranjem

Pri pripravljanju in dajanju zdravila Luxturna je treba vedno uporabljati ustrezne aseptične tehnike.

V povezavi s postopkom dajanja zdravila so bili zabeleženi naslednji neželeni učinki:

- vnetje očesa (vključno z endoftalmitisom), raztrganina mrežnice in odstop mrežnice. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj obvestijo zdravnika, če opazijo kakršne koli simptome, ki bi kazali na endoftalmitis ali odstop mrežnice; bolnike je treba v takih primerih ustrezno zdraviti.
- okvare mrežnice (tanjšanje mrežnice v predelu fovee, izguba fovealne funkcije), makularni foramen, makulopatija (epiretinalna membrana, gubanje epiretinalne membrane v makuli ("macular pucker")) in okvare očesa (dehiscenca fovee).
- zvišanje intraokularnega tlaka. Intraokularni tlak je treba spremljati pred dajanjem zdravila in po njem ter ga ustrezno uravnati. Bolnikom je treba naročiti, da se morajo izogibati potovanj z zračnimi prevoznimi sredstvi in potovanj v kraje z visoko nadmorsko višino, dokler se zračni mehurček, ki nastane zaradi injiciranja zdravila Luxturna, povsem ne porazgubi oziroma resorbira iz očesa. Za resorpcijo zračnega mehurčka je potrebno določeno obdobje, ki lahko traja tudi do en teden ali več po injiciranju. Odsotnost mehurčka je treba potrditi pri oftalmološkem pregledu. Hiter dvig na višjo nadmorsko višino v času, ko je zračni mehurček še prisoten v očesu, lahko povzroči zvišanje intraokularnega tlaka in trajno izgubo vida.

V obdobju nekaj tednov po zdravljenju se lahko pojavijo prehodne motnje vida, kot sta zamegljen vid in fotofobija (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da motnje vida ne izzvenijo, o ter obvestijo zdravstvenega delavca. Zaradi povečanega tveganja za okužbo očesa bolniki v času po posegu ne smejo plavati in se morajo izogibati napornim telesnim dejavnostim. S plavanjem in naporno telesno dejavnostjo lahko bolniki, po predhodnem posvetu z zdravstvenim delavcem, spet začnejo po najmanj enem do dveh tednih.

Izločanje s solzami

Vektor prehodno in v majhnih količinah lahko prehaja v bolnikove solze (glejte poglavje 5.2). Bolnikom oziroma njihovim skrbnikom je treba naročiti, naj ustrezno ravnaajo z odpadnim obvezilnim materialom in materialom, ki je bil v stiku s solzami ali nosnim izcedkom, kar lahko vključuje shranjevanje teh odpadkov preden se jih zavrže v dobro zaprtih vrečah. Te previdnostne ukrepe za rokovanje z odpadki je treba upoštevati 14 dni po tem, ko bolnik prejme voretigen neparvovek. Pri prevezovanju oči in odstranjevanju odpadkov je za bolnike oziroma njihove skrbnike priporočena uporaba zaščitnih rokavic, še zlasti za skrbnike v času nosečnosti ali dojenja ter v primeru imunske pomanjkljivosti.

Darovanje krvi, organov, tkiva in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Luxturna, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv in celic za presaditev.

Imunogenost

Da se zmanjša možnost za imunogenost morajo bolniki pred in po subretinalnem injiciranju voretigen neparvoveka prejeti sistemske kortikosteroide (glejte poglavje 4.2). Kortikosteroidi lahko zmanjšajo možnost imunske reakcije na bodisi kapsido vektorja (adenoasociacijskega virusnega vektorja serotipa 2 [AAV2]) ali na transgenski produkt (65-kilodaltonski protein pigmentnega epitelijske mrežnice [protein RPE65]).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S tem zdravilom ni nobenih znanih klinično pomembnih interakcij. Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Na osnovi podatkov iz predkliničnih študij in kliničnih podatkov iz študij virusnega vektorja AAV2 ter ob upoštevanju subretinalnega načina vnosa zdravila Luxturna je nehoten prenos genov z adenoasociacijskim virusnim vektorjem v linijo zarodnih celic malo verjeten.

Nosečnost

Podatkov o uporabi voretigen neparvoveka pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Luxturna bolje izogibati.

Dojenje

Uporabe zdravila Luxturna pri ženskah, ki dojijo, niso proučevali. Ni znano, ali se voretigen neparvovek izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z voretigen neparvovekom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Na voljo ni nobenih kliničnih podatkov o vplivu zdravila na plodnost. V študijah na živalih vpliva zdravila na plodnost pri moških in ženskah niso ocenjevali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Voretigen neparvovek ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po prejemu subretinalne injekcije zdravila Luxturna lahko pri bolnikih pride do prehodnih motenj vida. Bolniki ne smejo voziti in upravljati težkih strojev, dokler se jim vidna funkcija ne povrne v zadostni meri in jim tega ne dovoli njihov oftalmolog.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

V kliničnih študijah faze 1 in faze 3 je pri treh od 41 oseb (7 %) prišlo do treh neželenih učinkov, ki niso bili opredeljeni kot resni, ocenjeni pa so bili v povezavi z voretigen neparvovekom. Šlo je za prisotnost mrežničnih depozitov. Pri vseh treh navedenih dogodkih je šlo za prehodno pojavljanje asimptomatskih subretinalnih precipitativ pod mestom injiciranja na mrežnici, ki so se pojavili 1-6 dni po injiciranju in izzveneli brez posledic.

O resnih neželenih učinkih v povezavi s postopkom dajanja so poročali pri treh osebah. Pri eni od 41 oseb (2 %) so poročali o resnem neželenem dogodku z zvišanjem intraokularnega tlaka (kot posledica odmerjanja dolgodelujočega (depo) steroida) v povezavi z zdravljenjem endoftalmitisa, ki se je pojavil zaradi postopka dajanja zdravila in povzročil atrofijo vidnega živca. Pri eni od 41 oseb (2 %) so poročali o resnem neželenem dogodku z okvaro mrežnice (o izgubi fovealne funkcije), ocenjena kot vzročno povezana s postopkom dajanja. Pri eni od 41 oseb (2 %) so poročali o resnem neželenem dogodku z odstopom mrežnice, ki je bil ocenjen kot vzročno povezan s postopkom dajanja.

Najbolj pogosti neželeni učinki (s pogostnostjo $\geq 5\%$), ki so bili povezani s postopkom dajanja, so bili veznična hiperemija, katarakta, zvišan intraokularni tlak, raztrganina mrežnice, tanjšanje roženične strome, foramen makule, subretinalni depoziti, vnetje v očesu, draženje očesa, bolečine v očesu in makulopatija (gubanje na površini makule).

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2 Neželeni učinki voretigen neparvoveka

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Očesne bolezni	pogosti	mrežnični depoziti
	neznana	horioretinalna atrofija*
*Vključuje degeneracijo mrežnice, depigmentacijo mrežnice in atrofijo na mestu injiciranja.		

Preglednica 3 Neželeni učinki, povezani s postopkom dajanja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, omotičnost
Očesne bolezni	zelo pogosti	veznična hiperemija, katarakta
	pogosti	raztrganina mrežnice, tanjšanje roženične strome, foramen makule, vnetje v očesu, draženje očesa, bolečine v očesu, makulopatija, krvavitev v žilnici, veznična cista, okvara očesa, otekanje očesa, občutek tujka v očeh, degeneracija makule, endoftalmitis, odstop mrežnice, okvara mrežnice, krvavitev v mrežnici
	neznana	motnjave v steklovini, atrofija horioretine*
Bolezni prebavil	pogosti	navzea, bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v ustnicah
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, otekanje obraza
Preiskave	zelo pogosti	zvišanje intraokularnega tlaka
	pogosti	inverzija T vala v elektrokardiogramu
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	zapleti endotrahealne intubacije, dehiscenca rane
*Vključuje degeneracijo mrežnice, depigmentacijo mrežnice in atrofijo na mestu injiciranja.		

Opis izbranih neželenih učinkov

Horioretinalna atrofija

Po prihodu zdravila na trg so poročali o horioretinalni atrofiji, neželenem učinku, ki je imel pri nekaterih bolnikih progresiven potek. Dogodki so bili časovno povezani z zdravljenjem in so se pojavili na območju ocenjenega dosega zdravljenja na mestu mehurčka in zunaj območja mehurčka. Atrofija mrežnice lahko vključuje foveo z možnimi negativnimi učinki na centralni vid.

Po poročilih o horioretinalni atrofiji v obdobju po prihodu zdravila na trg, so opravili retrospektivni pregled fotografij očesnega ozadja, ki so bile na voljo pri 39 od 41 bolnikov, vključenih v klinične študije.

V študiji faze 3 so horioretinalno atrofijo makule zdravljenih oči ugotovili pri 15,4 % pred zdravljenjem, pri 42,6 % v 1. letu zdravljenja in pri 55,6 % po 1. letu zdravljenja. V študiji faze 1 je bila horioretinalna atrofija makule prisotna pri 35 % pred zdravljenjem, pri 66,7 % v 1. letu zdravljenja in pri 73,9 % po 1. letu zdravljenja. Pri kontrolni skupini bolnikov z nezdravljenimi očmi so ugotovili naslednje deleže horioretinalne atrofije: v študiji faze 3 5,9 % v izhodišču in 11,1 % v 1. letu zdravljenja ter v študiji faze 1 40 % v izhodišču, 42,9 % v 1. letu in 41,7 % po 1. letu zdravljenja.

Nekatere od teh atrofij so vključevale foveo. V študiji faze 3 je bila fovea vključena pri 1,9 % zdravljenih oči pred zdravljenjem, enako v 1. letu zdravljenja in pri 5,6 % po 1. letu zdravljenja. V študiji faze 1 je bila fovea vključena pri 30 % zdravljenih oči pred zdravljenjem, pri 38,9 % v 1. letu in pri 47,8 % po 1. letu zdravljenja. V študiji faze 3 atrofije v kontrolni skupini bolnikov z nezdravljenimi očmi niso vključevale fovee. V študiji faze 1 je 40 % atrofij v kontrolni skupini bolnikov z nezdravljenimi očmi vključevalo foveo v izhodišču, 42,9 % v 1. letu zdravljenja in 33,3 % po 1. letu zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem voretigen neparvoveka ni. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočena uvedba simptomatskega in podpornega zdravljenja po presoji lečečega zdravnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za očesne bolezni, druga zdravila za očesne bolezni, oznaka ATC: S01XA27.

Mehanizem delovanja

65-kilodaltonski protein (RPE65), specifičen za pigmentni epitelij mrežnice, je prisoten v celicah pigmentnega epitelija mrežnice in pretvarja vse-trans-retinol v 11-cis-retinol, iz katerega nato v procesu vidnega (retinoidnega) cikla nastane kromoforni 11-cis-retinal. Ti koraki so bistvenega pomena za biološko pretvorbo fotona svetlobe v električni signal v mrežnici. Mutacije gena *RPE65* povzročijo zmanjšanje ali odsotnost aktivnosti encima RPE65 vse-trans-retinil izomeraze, kar zavre potek vidnega cikla in povzroči izgubo vida. Kopičenje toksičnih predstopenj sčasoma povzroči smrt celic pigmentnega epitelija mrežnice in nato progresivno smrt fotoreceptorskih celic. Pri osebah z mrežnično distrofijo zaradi bialelne mutacije gena *RPE65* pride do izgube vida, vključno s poslabšanjem parametrov vidne funkcije, kot sta vidna ostrina in vidno polje, pogosto že v otroštvu ali v mladosti in to slabšanje vida v končni fazi napreduje do popolne slepote.

Injiciranje voretigen neparvoveka v subretinalni prostor omogoči transdukcijo cDNA z zapisom za normalni humani protein RPE65 v celice pigmentnega epitelija (zdravljenje z gensko avgmentacijo), zaradi česar je mogoča ponovna vzpostavitev vidnega cikla.

Klinična učinkovitost in varnost

Dolgoročno varnost in učinkovitost zdravila Luxturna so ocenjevali v študiji faze 1 za oceno varnosti s stopnjevanjem odmerka (študija 101), v kateri je 12 preiskovancev prejelo subretinalno injekcijo voretigen neparvoveka v eno oko, v nadaljevalni študiji (študija 102), v kateri je 11 od 12 preiskovancev, ki so sodelovali v študiji s stopnjevanjem odmerka, prejelo voretigen neparvovek v kontralateralno oko, v enoletni odprti kontrolirani študiji faze 3 (študija 301), v kateri so v dveh študijskih centrih randomizirali 31 preiskovancev, in v nadaljevanju študije faze 3, v katerem je 9 kontrolnih preiskovancev prešlo v drugo študijsko skupino in prejelo intervencijsko zdravljenje. Skupaj je v kliničnem programu sodelovalo 41 preiskovancev (kar pomeni injiciranje v 81 oči [en preiskovanec v študiji faze 1 ni ustrezal kriterijem primernosti za drugo injekcijo]). Vsi preiskovanci so imeli klinično diagnozo Lebrove kongenitalne amavroze, nekateri pa so lahko imeli tudi že prej postavljene oziroma druge klinične diagnoze, med drugim pigmentno retinopatijo. Pri vseh preiskovancih so pridobili izvide o potrjeni bialelni mutaciji gena *RPE65* in prisotnosti zadostne količine viabilnih mrežničnih celic (debelina predela mrežnice na posteriornem polu več kot 100 mikrometrov, ocenjena z uporabo optične koherentne tomografije [OCT]).

Študija faze 3

Študija 301 je bila odprta, randomizirana in kontrolirana študija. Vključenih je bilo 31 preiskovancev, 13 moških in 18 žensk. Povprečna starost preiskovancev je bila 15 let (od 4 do 44 let), pri čemer je bilo 64 % preiskovancev pediatričnih bolnikov (n=20, v starosti od 4 do 17 let), 36 % pa je bilo odraslih (n=11). Vsi preiskovanci so imeli diagnozo Leberjeve kongenitalne amavroze zaradi mutacije gena *RPE65*, potrjenih z genetsko analizo v certificiranem laboratoriju.

21 preiskovancev je bilo randomiziranih na prejem subretinalne injekcije voretigen neparvoveka. Ob izhodišču je bila povprečna vrednost vidne ostrine prvega očesa pri teh preiskovancih 1,18 (v enotah logMAR) s standardno napako 0,14. En preiskovanec je prekinil sodelovanje v študiji, preden je prejel zdravilo. 10 preiskovancev so randomizirali v kontrolno (neintervencijsko) skupino. Ob izhodišču je bila povprečna vrednost vidne ostrine prvega očesa pri teh preiskovancih 1,29 (v enotah logMAR) s standardno napako 0,21. En preiskovanec iz kontrolne skupine je odstopil od privolitve v sodelovanje in je izstopil iz študije. Devet preiskovancev, ki so bili randomizirani v kontrolno skupino, je po enoletnem obdobju opazovanja prešlo na prejem subretinalne injekcije voretigen neparvoveka. V vsako oko so prejeli eno samo subretinalno injekcijo z $1,5 \times 10^{11}$ vektorskih genomov voretigen neparvoveka v skupnem volumnu 300 μ l. Časovni interval med injekcijama v eno in drugo oko pri posameznem preiskovancu je bil od 6 do 18 dni.

V okviru primarnega cilja opazovanja v študiji faze 3 so po enem letu merili povprečno spremembo ocene pri binokularnem testiranju MLMT (*multi-luminance mobility testing*) od izhodišča in jo primerjali med intervencijsko in kontrolno skupino. Testiranje MLMT je namenjeno merjenju sprememb vidne funkcije, zlasti sposobnosti osebe, da ob različnih stopnjah osvetlitve v prostoru z razumno hitrostjo poišče pravo pot mimo ovir. Ta sposobnost je odvisna od preiskovalčeve ostrine vida, obsega vidnega polja in stopnje niktalopije (zmanjšane zmožnosti zaznavanja svetlobe in/ali vida pri šibki svetlobi). Vsaka od navedenih funkcij je posebej prizadeta zaradi bolezni mrežnice, povezane z mutacijo gena *RPE65*. V študiji faze 3 so pri testiranju MLMT uporabili sedem stopenj osvetlitve od 400 luksov do 1 luksa (od osvetlitve v dobro osvetljeni pisarni do osvetlitve na raven poletne noči brez mesečine). Izvedbo testa vsakega preiskovanca so posneli, videoposnetke pa so ocenili neodvisni ocenjevalci. Pozitivna sprememba ocene pomeni, da je preiskovanec opravil test MLMT pri nižji stopnji osvetlitve kot prej, največje možno izboljšanje ocene pri testu MLMT pa je razlika za 6 stopenj ocene osvetljenosti. Poleg tega so ocenjevali še tri sekundarne cilje opazovanja: test praga občutljivosti celotnega vidnega polja (FST-full-field light sensitivity threshold) test na belo svetlobo, spremembo ocene pri testu MLMT za prvo zdravljeno oko pri posamezniku, in določanje vidne ostrine.

Ob izhodišču so preiskovanci zadovoljivo opravili test mobilnosti pri osvetlitvi v prostoru od 4 do 400 luksov.

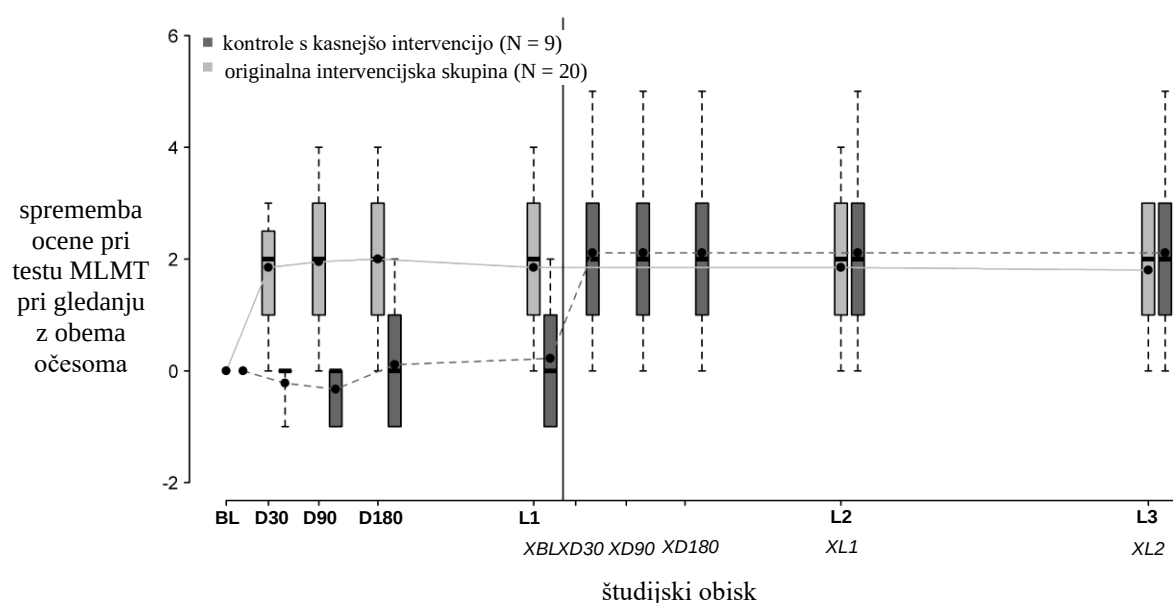
Preglednica 4 Spremembe ocene pri testu MLMT po 1 letu v primerjavi z izhodiščno oceno (populacija z namenom zdravljenja (ITT): intervencijska skupina n=21, kontrolna skupina n=10)

Sprememba ocene pri testu MLMT	Razlika med intervencijsko in kontrolno skupino (95-odstotni IZ)	Vrednost p
pri gledanju z obema očesoma (binokularni vid)	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
pri gledanju samo s prvim izbranim očesom	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
pri gledanju samo z drugim izbranim očesom	2,0 (1,14; 2,85)	< 0,001

V skupini zdravljenih preiskovancev je bila sprememba ocene pri testu MLMT pri gledanju z enim samim očesom statistično značilno večja in je bila približno tolikšna kot pri rezultatih testa MLMT pri gledanju z obema očesoma (glejte preglednico 4).

Slika 2 prikazuje učinek zdravlila v obdobju treh let v skupini preiskovancev, zdravljenih z voretigen neparvovekom, in učinek v kontrolni skupini preiskovancev po prehodu na prejem subretinalne injekcije voretigen neparvoveka. V skupini z voretigen neparvovekom so po 30 dneh opazali statistično značilne spremembe pri izvajanju testa MLMT ob gledanju z obema očesoma, ki so se ohranile tudi pri preostalih kontrolnih obiskih v obdobju treh let, v primerjavi z bolniki iz kontrolne skupine, pri katerih niso opazili sprememb pri izvajanju testa. Po prehodu na prejem subretinalne injekcije voretigen neparvoveka pa je pri preiskovancih iz kontrolne skupine prišlo do podobnega odziva na voretigen neparvovek kot v skupini preiskovancev, zdravljenih z voretigen neparvovekom.

Slika 2 Spremembe ocene pri testu MLMT pri gledanju z obema očesoma: razlika med oceno pred izpostavljenostjo voretigen neparvoveku in po njej



Vsak okvir predstavlja srednjih 50 % distribucije sprememb ocene pri testu MLMT. Navpične črtkane črte predstavljajo nadaljnjih 25 % vrednosti nad oziroma pod okvirjem. Vodoravna črtica v vsakem okvirju predstavlja mediano vrednost. Pika v vsakem okvirju predstavlja povprečno vrednost. Neprekinjena črta povezuje povprečne vrednosti ocen pri testu MLMT med posameznimi obiski za zdravljeno skupino. Vodoravna črtkana črta povezuje povprečne vrednosti ocen pri testu MLMT med posameznimi obiski za kontrolno skupino in vključuje pet obiskov v prvem letu, ko preiskovanci še niso prejeli voretigen neparvoveka. Preiskovanci v kontrolni skupini so prejeli voretigen neparvovek po 1 letu opazovanja.

BL (Baseline) = izhodišče;

D30, D90, D180: 30, 90 oziroma 180 dni po začetku študije;

L1, L2, L3: eno leto, dve leti oziroma tri leta po začetku študije;

XBL; XD30; XD90; XD180: izhodišče in 30, 90 oziroma 180 dni po začetku študije za preiskovance v kontrolni skupini s prehodom;

XL1; XL2: eno leto oziroma dve leti po začetku študije za preiskovance v kontrolni skupini s prehodom.

Rezultati pri testiranju občutljivosti celotnega vidnega polja na belo svetlobo [$\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] v prvem študijskem letu so prikazani v preglednici 5 spodaj.

Preglednica 5 Testiranje občutljivosti celotnega vidnega polja na svetlobo

Testiranje občutljivosti celotnega vidnega polja na svetlobo – prvo izbrano oko (populacija ITT)			
	intervencijska skupina, N = 21		
	izhodišče	po 1 letu	sprememba
N	20	20	19
povprečje (standardna napaka)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	kontrolna skupina, N = 10		
N	9	9	9
povprečje (standardna napaka)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	razlika med intervencijsko in kontrolno skupino (95-odstotni IZ) -2,33 (-3,44; -1,22), p<0,001		
Testiranje občutljivosti celotnega vidnega polja na svetlobo – drugo izbrano oko (populacija ITT)			
	intervencijska skupina, N = 21		
	izhodišče	po 1 letu	sprememba
N	20	20	19
povprečje (standardna napaka)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	kontrolna skupina, N = 10		
N	9	9	9
povprečje (standardna napaka)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	razlika med intervencijsko in kontrolno skupino (95-odstotni IZ) -1,89 (-3,03; -0,75), p=0,002		
Testiranje občutljivosti celotnega vidnega polja na svetlobo - povprečna vrednost za obe očesi (populacija ITT)			
razlika med intervencijsko in kontrolno skupino (95-odstotni IZ): -2,11 (-3,19, -1,04), p<0,001			

Izboljšana občutljivost celotnega vidnega polja na svetlobo se je ohranila do 3 leta po izpostavljenosti voretigen neparvoveku.

Eno leto po izpostavljenosti voretigen neparvoveku je v intervencijski skupini prišlo do izboljšanja vidne ostrine za najmanj 0,3 logMAR pri 11 od 20 (55 %) prvih izbranih zdravljenih oči in pri 4 od 20 (20 %) drugih izbranih zdravljenih oči. Do tolikšnega izboljšanja vidne ostrine ni prišlo niti v prvem niti v drugem izbranem očesu pri nobenem od preiskovancev iz kontrolne skupine.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Predvideva se, da poteka privzem voretigen neparvoveka v celice s pomočjo heparin sulfat proteoglikanskih receptorjev, razgradnja pa s procesi katabolizma endogenih proteinov in DNA.

Neklinična biološka porazdelitev

Biološko porazdelitev voretigen neparvoveka so ovrednotili tri mesece po subretinalnem dajanju zdravila nečloveškim primatom. V očeh, v katere so injicirali vektorje, so najvišjo koncentracijo segmentov vektorske DNA izmerili v intraokularnih tekočinah (v tekočini sprednjega očesnega prekata in v steklovini). Nizko koncentracijo segmentov vektorske DNA so izmerili v vidnem živcu očesa v katerega so injicirali vektorj, optični kiazmi, vranici in jetrih ter v posameznih primerih v želodcu in bezgavkah. Pri eni živali, ki so ji dali voretigen neparvovek v odmerku $7,5 \times 10^{11}$ vektorskih genomov (kar je 5-krat več od priporočenega odmerka za eno oko), so segmente vektorske DNA našli v debelem črevesu, dvanajstniku in sapniku. V spolnih žlezah sekvenc vektorske DNA niso našli.

Klinična farmakokinetika in izločanje s solzami

Izločanje vektorja in njegova biološka porazdelitev sta bila ovrednotena v solzah iz obeh oces, serumu in polni krvi preiskovancev v klinični študiji faze 3. Pri 13 (45 %) od 29 preiskovancev, ki so prejeli zdravilo v obe očesi, so v vzorcih solza našli segmente vektorske DNA voretigen neparvoveka. Pri večini teh preiskovancev so bili vzorci 1. dan po injiciranju negativni, pri štirih od teh preiskovancev pa so bili vzorci solza pozitivni več kot en dan po injiciranju: pri enem bolniku do 14. dne po injiciranju v drugo oko. V serumu so našli segmente vektorske DNA pri 3 (10 %) od 29 preiskovancev, kar vključuje dva s pozitivnim vzorcem solza, in sicer samo do 3. dne po vsaki od injekcij. Skupno so prehodne in nizke koncentracije vektorske DNA v vzorcih solza in v nekaj primerih v vzorcih seruma našli pri 14 (48 %) od 29 preiskovancev v študiji faze 3.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Pri posebnih skupinah bolnikov niso opravili farmakokinetičnih študij z voretigen neparvovekom.

Okvara jeter in ledvic

Zdravilo Luxturna je treba injicirati neposredno v oko. Jetrna in ledvična funkcija, polimorfizem citokroma P450 in staranje predvidoma ne vplivajo na klinično učinkovitost in varnost zdravila, zato pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Histološki pregled oči psov in nečloveških primatov, ki so jih izpostavili voretigen neparvoveku, je pokazal le manjše spremembe, ki so bile večinoma povezane s celjenjem poškodbe po kirurškem posegu. V že prej opravljeni študiji toksičnosti pri psih je podoben vektor kot vektor AAV2 po subretinalnem dajanju v odmerku, ki je bil 10-krat višji od priporočenega, povzročil lokalno toksično delovanje v mrežnici in pri histološkem pregledu vidne vnetne celične infiltrate v predelih očesa, ki so bili izpostavljeni vektorju. Med drugimi izsledki v nekliničnih študijah voretigen neparvoveka so bili naključni posamezni primeri pojavljanja vnetnih celic v mrežnici brez očitne degeneracije mrežnice. Pri psih so se po enkratnem odmerjanju vektorja razvila protitelesa proti kapsidi vektorja AAV2, pri predhodno neizpostavljenih nečloveških primatih pa takih protiteles ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Koncentrat

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (za uravnavanje pH)
dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat (za uravnavanje pH)
poloksamer 188
voda za injekcije

Vehikel

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (za uravnavanje pH)
dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat (za uravnavanje pH)
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprte zamrznjene vial

3 leta

Po odtalitvi

Po odtalitvi se zdravila ne sme ponovno zamrzniti. Pustiti ga je treba na sobni temperaturi (do 25 °C).

Po redčenju

Po redčenju v aseptičnih pogojih je treba raztopino uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, čas shranjevanja raztopine pri sobni temperaturi (do 25 °C) ne sme biti daljši od 4 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Koncentrat in vehikel je treba shranjevati in prevažati v zamrznjenem stanju pri temperaturi -65 °C ali manj.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Koncentrat

0,5 ml ekstraktabilnega volumna koncentrata v 2-mililitrski viali iz cikličnega olefinskega polimera s klorobutilnim gumijastim zamaškom, zatesnjenim z aluminijasto snemno (flip-off) zaporko.

Vehikel

1,7 ml ekstraktabilnega volumna vehikla v 2-mililitrski viali iz cikličnega olefinskega polimera s klorobutilnim gumijastim zamaškom, zatesnjenim z aluminijasto snemno (flip-off) zaporko.

En mošnjiček iz folije vključuje škatlo, ki vsebuje 1 vialo z 0,5 ml koncentrata in 2 viali z vehiklom (vsaka vsebuje 1,7 ml).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme. Pri rokovanju z voretigen neparvovekom in dajanju tega zdravila je treba uporabljati osebno zaščitno opremo (med drugim laboratorijsko haljo, zaščitna očala in rokavice).

Priprava pred uporabo

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo s koncentratom in 2 viali z vehiklom za enkratno uporabo.

Zdravilo Luxturna je treba pred odmerjanjem vizualno pregledati. Če so v njem vidni delci ali če je zdravilo motno ali obarvano, se vialo za enkratno odmerjanje ne sme uporabiti.

Pripravo zdravila Luxturna je treba izvesti v roku 4 ur pred začetkom postopka dajanja, v aseptičnih pogojih po naslednjem priporočenem postopku.

Na sobni temperaturi odtalite eno vialo za enkratno odmerjanje, ki vsebuje koncentrat, in dve viali za enkratno odmerjanje, ki vsebujeta vehikel. Ko so odtaljene vse tri vialo (1 viala s koncentratom in 2 viali z vehiklom), je treba začeti s postopkom redčenja. Vsako vialo petkrat nežno obrnite na glavo, da se vsebina v njih premeša.

Zdravilo vizualno preglejte glede morebitne vsebnosti vidnih delcev in kakršnih koli drugih nepravilnosti. Katero koli nepravilnost ali prisotnost vidnih delcev morate prijaviti imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, zdravila pa v tem primeru ne smete uporabiti.

2,7 ml vehikla, ki ga vzamete iz dveh odtaljenih vial, s pomočjo 3-mililitrske brizge prenesite v prazno sterilno stekleno 10-mililitrsko vialo.

Za razredčitev potegnite 0,3 ml odtaljenega koncentrata v 1-mililitrsko brizgo in ga dodajte v 10-mililitrsko sterilno vialo, v kateri je vehikel. Vialo najmanj petkrat nežno obrnite na glavo, da se vsebina ustrezno premeša. Raztopino preglejte glede vsebnosti vidnih delcev. Razredčena raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna. 10-mililitrsko stekleno vialo, ki vsebuje razredčen koncentrat, označite z naslednjo oznako: "Razredčeno zdravilo Luxturna".

Če opazite kakršnokoli poškodbo vialo ali vsebnost vidnih delcev, zdravila ne prenašajte v brizge za injiciranje. Brizge za injiciranje pripravite tako, da v sterilno 1-mililitrsko brizgo potegnete 0,8 ml razredčene raztopine. Za pripravo rezervne brizge ponovite isti postopek. Obe brizgi z zdravilom je treba nato do operacijske sobe prenesti v posebnem transportnem vsebniku.

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

Paziti je treba, da ne pride do nenamerne izpostavljenosti zdravilu. Pri pripravi in apliciranju voretigen neparvoveka ter pri rokovanju z njim je treba upoštevati lokalno sprejete predpise za zagotavljanje biološke varnosti.

- Pri rokovanju z voretigen neparvovekom in dajanju tega zdravila je treba uporabljati osebno zaščitno opremo (med drugim laboratorijsko haljo, zaščitna očala in rokavice).
- Paziti je treba, da ne pride do nenamerne izpostavljenosti voretigen neparvoveku, kar vključuje stik zdravila s kožo, očmi in sluznicami. Vse odprte rane je treba pred rokovanjem z zdravilom pokriti.
- Če se voretigen neparvovek polije, ga je treba obdelati z virucidnim sredstvom, kot je 1-odstotni natrijev hipoklorit, in pobrisati s krpo iz vpojnega materiala.
- Ves material, ki je bil lahko v stiku z voretigen neparvovekom (kot so viala, brizga, igla, zloženci iz vate, rokavice, maske ali obvezilni material), je treba zavreči v skladu z lokalno sprejetimi predpisi za zagotavljanje biološke varnosti.

Nenamerna izpostavljenost

- Če pride do nenamerne poklicne izpostavljenosti zdravilu (na primer do oškropitve oči ali sluznic), prizadeti predel najmanj 5 minut izpirajte s čisto vodo.
- V primeru stika zdravila s poškodovano kožo ali pri poškodbi z vbodom igle prizadeti predel temeljito očistite z milom, vodo in/ali razkužilom.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za ravnanje s farmacevtskimi odpadki.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1331/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. november 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 24. julij 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Spark Therapeutics Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia
PA19104
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Luxturna na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja ter vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo v vsaki državi članici, kjer bo zdravilo Luxturna na trgu, distribucija zdravila potekala v terapevtskih centrih, v katerih deluje usposobljeno osebje (kar pomeni vitreoretinalni kirurgi in farmacevti), ki je opravilo obvezen izobraževalni program o uporabi zdravila in farmacevtsko usposabljanje, da se zagotovi pravilno uporabo zdravila Luxturna in zmanjševanje tveganj, ki so povezana z dajanjem zdravila in/ali s samim postopkom dajanja (zvišanje intraokularnega tlaka, raztrganine mrežnice, okvare makule, katarakte, intraokularnega vnetja in/ali okužbe zaradi postopka apliciranja ter odstopa mrežnice in prenosa na druge osebe).

Kriteriji za ustreznost študijskega oziroma terapevtskega centra morajo vključevati:

1. prisotnost specialista oftalmologa, ki ima izkušnje z obravnavo in zdravljenjem bolnikov z dedno distrofijo mrežnice;
2. prisotnost ali dogovorjeno sodelovanje z retinalnim kirurgom, ki ima izkušnje s subretinalnimi posegi in je usposobljen za dajanje zdravila Luxturna;
3. prisotnost kliničnega farmacevta, ki je usposobljen za rokovanje in pripravo genskih zdravil na osnovi adenoasociacijskega virusnega vektorja.

Poskrbeti je treba za izobraževanje in navodila za varno ravnanje in odstranjevanje materiala, ki pride v stik z zdravilom, kar je treba upoštevati v obdobju 14 dni po dajanju zdravila. Poskrbeti je treba tudi za opozorilo o prepovedi darovanja krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev po prejemu zdravila Luxturna.

Usposobljenemu osebju (to je vitreoretinalnim kirurgom in farmacevtom) v terapevtskih centrih je treba priskrbeti izobraževalno gradivo, kar vključuje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC),
 - izobraževalno gradivo za kirurge glede apliciranja zdravila Luxturna, ki vključuje opis materiala in postopkov, ki so potrebni za izvedbo subretinalne injekcije zdravila Luxturna,
- oziroma
- vodnik za usposabljanje farmacevtov, ki vsebuje informacije o pripravi in shranjevanju zdravila Luxturna.

Bolnikom in njihovim skrbnikom je treba priskrbeti komplet izobraževalnih gradiv za bolnika, ki vključuje:

- Navodilo za uporabo (PIL), ki naj bo pripravljeno tudi v drugačnih oblikah (med drugim v povečanem formatu in v obliki zvočnega posnetka);
- kartico za bolnika:
 - na kateri je poudarjen pomen kontrolnih obiskov in bolnikovega obveščanja zdravnika o neželenih učinkih;
 - z informacijami, ki zdravstvene delavce seznanjajo z dejstvom, da je bolnik prejel gensko zdravilo, in poudarjajo pomen poročanja o neželenih učinkih;
 - s kontaktnimi podatki za poročanje o neželenih učinkih.
- Kartica za bolnika bo na voljo tudi v drugačnih oblikah, med drugim v povečanem formatu in v obliki zvočnega posnetka. Kartica za bolnika bo vsebovala informacijo, kako pridobiti posebne oblike kartice.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
CLTW888A12401: Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za nadaljnjo opredelitev varnosti zdravila Luxturna, vključno z dolgoročno varnostjo, mora predlagatelj izvesti študijo in predložiti rezultate na osnovi podatkov iz registra bolezni pri bolnikih z izgubo vida zaradi dedne mrežnične distrofije, ki je posledica potrjene bialelne mutacije gena RPE65.	30. junij 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Za dodatno opredelitev dolgoročne učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila Luxturna pri odraslih in pediatričnih bolnikih z izgubo vida zaradi dedne mrežnične distrofije, ki je posledica potrjene bialelne mutacije gena RPE65, mora predlagatelj predložiti rezultate dolgoročnega spremljanja učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Luxturna v okviru kliničnega programa (15-letno spremljanje).	31. december 2031

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**MOŠNJIČEK****1. IME ZDRAVILA**

Luxturna 5×10^{12} vektorskih genomov/ml koncentrat in vehikel za raztopino za injiciranje voretigen neparvovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter koncentrata vsebuje 5×10^{12} vektorskih genomov voretigen neparvoveka.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat, poloksamer 188, voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s koncentratom
2 viali z vehiklom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno odmerjanje s subretinalno injekcijo v eno (1) oko.
Pred uporabo razredčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za subretinalno uporabo po razredčenju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri temperaturi $\leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.
Zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za ravnanje s farmacevtskimi odpadki.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1331/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Luxturna 5×10^{12} vektorskih genomov/ml koncentrat in vehikel za raztopino za injiciranje voretigen neparvovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter koncentrata vsebuje 5×10^{12} vektorskih genomov.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat, poloksamer 188, voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s koncentratom
2 viali z vehiklom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno odmerjanje s subretinalno injekcijo v eno (1) oko.
Pred uporabo razredčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za subretinalno uporabo po razredčenju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri temperaturi $\leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.
Zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za ravnanje s farmacevtskimi odpadki.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1331/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (KONCENTRAT)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Luxturna 5 x 10¹² vektorskih genomov/ml koncentrat za raztopino za injiciranje
voretigen neparvovek
subretinalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

viala za enkratno odmerjanje, 0,5 ml ekstraktabilnega volumna

6. DRUGI PODATKI

Pred uporabo razredčite.
Neuporabljeno zdravilo zavržite.
Shranjujte pri temperaturi ≤ -65 °C.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (VEHIKEL)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo Luxturna

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,7 ml ekstraktabilnega volumna

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte pri temperaturi ≤ -65 °C.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Luxturna 5×10^{12} vektorskih genomov/ml koncentrat in vehikel za raztopino za injiciranje voretigen neparvovek

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred prejemom zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Luxturna in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Luxturna
3. Kako prejmete zdravilo Luxturna
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Luxturna
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Luxturna in za kaj ga uporabljamo

Luxturna je zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje učinkovino voretigen neparvovek.

Zdravilo Luxturna uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok z izgubo vida zaradi dedne distrofije (propadanja) mrežnice, ki jo povzročijo mutacije gena *RPE65*. Zaradi teh mutacij v telesu ne nastaja protein, ki je potreben za vidno zaznavanje, zato pride do poslabšanja vida in sčasoma do slepote.

Učinkovina v zdravilu Luxturna, voretigen neparvovek, je spremenjen virus, ki vsebuje delujočo kopijo gena *RPE65*. Po injiciranju omogoči vstop tega gena v celice mrežnice, to je plast, ki leži na zadajšnjem delu očesa in zaznava svetlobo. Injiciranje zdravila omogoči mrežnici, da izdeluje proteine, ki so potrebni za vidno zaznavanje. Virus, ki je v zdravilu uporabljen kot prenašalec gena, pri ljudeh ne povzroča bolezni.

Zdravilo Luxturna boste prejeli samo v primeru, da bo z genetskim testiranjem dokazano, da je izguba vida pri vas povzročena z mutacijami gena *RPE65*.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Luxturna

Zdravila Luxturna ne boste prejeli

- če ste alergični na voretigen neparvovek ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate okužbo očesa,
- če imate vnetje očesa.

Če za vas velja karkoli od zgoraj navedenega ali če o tem niste prepričani, se pogovorite z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Luxturna.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred prejmem zdravila Luxturna:

- povejte zdravniku, če imate znake okužbe očesa ali vnetja očesa, na primer če je vaše oko pordelo, pretirano občutljivo za svetlobo ali otečeno ali če imate bolečine v očesu;
- povejte zdravniku, če imate kakršno koli vrsto aktivne okužbe. Zdravnik bo verjetno odložil vaše zdravljenje, dokler okužba ne bo odpravljena, saj se zaradi tega zdravila telo težje bori proti okužbi. Glejte tudi poglavje 3.

Po prejemu zdravila Luxturna:

- se takoj obrnite po zdravniško pomoč, če vaše oko ali obe očesi postaneta pordeli, boleči, pretirano občutljivi za svetlobo, če zaznavate bliske ali motnjave v vidnem polju ali opazate kakršno koli poslabšanje vida ali zamegljen vid;
- izogibati se morate potovanju z letalom in drugim potovanjem v kraje z visoko nadmorsko višino, dokler vam to odsvetuje zdravnik. V okviru zdravljenja s tem zdravilom vam zdravnik v oko vbrizga zračni mehurček, ki ga telo nato počasi absorbira. Dokler mehurček ni povsem absorbiran, bi potovanje z letalom ali v kraje z visoko nadmorsko višino lahko povzročilo, da bi se mehurček v očesu povečal in povzročil poškodbo očesa, vključno z izgubo vida. Pred potovanjem se pogovorite z zdravnikom;
- zaradi povečanega tveganja za okužbo očesa ne smete plavati. V obdobju po prejemu zdravila Luxturna se morate posvetovati z zdravnikom, preden greste na plavanje;
- izogibati se morate napornim telesnim dejavnostim zaradi povečanega tveganja za poškodbo očesa. V obdobju po prejemu zdravila Luxturna se morate posvetovati z zdravnikom, preden se lotite naporne telesne dejavnosti;
- lahko pride do prehodnih motenj vida, kot sta pretirana občutljivost za svetlobo in zamegljen vid. Če pride do katere koli motnje vida, obvestite zdravnika. Morda vam bo lahko pomagal zmanjšati neprijetne občutke, ki jih lahko povzročijo te prehodne motnje.
- s solzami lahko nekaj časa izločate učinkovino zdravila Luxturna. Vi in vaš skrbnik morata ves uporabljen obvezilni material in odpadni material, ki je prišel v stik s solzami ali nosnim izcedkom, zbirati v dobro zaprtih vrečah, preden jih zavržete. Ta previdnostni ukrep morate upoštevati 14 dni.
- verjetno ne boste smeli darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Otroci in mladostniki

Zdravila Luxturna niso proučevali pri otrocih, ki so bili stari manj kot štiri leta. Podatki so omejeni.

Druga zdravila in zdravilo Luxturna

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo Luxturna.

Učinkov tega zdravila na nosečnost in nerojenega otroka ne poznamo. Iz previdnostih razlogov zdravila Luxturna ne smete prejeti v času nosečnosti.

Zdravila Luxturna niso proučevali pri ženskah, ki dojijo. Ni znano, ali zdravilo lahko prehaja v materino mleko. Zdravniku povejte, če dojite ali nameravate dojiti. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali boste prenehali z dojenjem ali se boste raje odpovedali prejemanju zdravila Luxturna, pri tem pa bo upošteval koristi, ki bi jih imel vaš otrok od dojenja, in koristi, ki bi jih imeli vi od zdravljenja z zdravilom Luxturna.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po prejemu zdravila Luxturna lahko pride do prehodnih motenj vida. Dokler se vam vid ne povrne, ne smete voziti ali upravljati težkih strojev. Preden spet začnete s temi dejavnostmi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Luxturna vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako prejmete zdravilo Luxturna

Zdravilo Luxturna vam bodo v operacijski sobi dali kirurgi, ki imajo izkušnje z izvajanjem operacij na očeh.

Zdravilo Luxturna vam bodo dali v anesteziji. Vaš zdravnik vam bo povedal vse potrebno o anesteziji in o tem, kako vam jo bodo dali.

Zdravnik bo na očesu izvedel kirurški poseg, s katerim bo odstranil bistro želatinasto snov v vašem očesu, nato pa vam bo vbrizgal zdravilo Luxturna tik pod mrežnico, to je tanka plast, ki leži na zadajšnjem delu očesa in lahko zaznava svetlobo. Celoten postopek bo ponovil še na drugem očesu po najmanj 6 dneh. Po posegu na vsakem očesu boste še nekaj ur ostali na opazovanju, da bodo lahko spremljali vaše okrevanje in vas opazovali glede morebitnih neželenih učinkov, do katerih bi lahko prišlo zaradi posega ali anestezije.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Luxturna vam bo zdravnik verjetno naročil, da jemljete zdravilo, ki bo zavrla delovanje vašega imunskega sistema (naravno obrambo telesa), da se ta ne bi poskušal obrniti proti zdravilu Luxturna, ko ga boste prejeli. Zelo pomembno je, da to zdravilo jemljete v skladu z danimi navodili. Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Luxturna, kot bi smeli

Ker vam bo to zdravilo dajal vaš zdravnik, je malo verjetno, da ga boste prejeli preveč. Če bi do tega kljub vsemu prišlo, vas bi zdravnik ustrezno zdravil glede na simptome, ki bi jih imeli. Če opazite kakršne koli težave z vidom, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zaradi zdravila Luxturna lahko pride do naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb)

- odlaganje depozitov (skupkov snovi) pod mrežnico

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- atrofija žilnice in mrežnice (horioretine)

Zaradi postopka injiciranja lahko pride do naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 oseb)

- rdečina očesa
- siva mrena (zamotnitev leče)
- zvišan očesni tlak

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb)

- raztrganina mrežnice
- bolečine v očesu
- otekanje očesa
- odstop mrežnice
- krvavitev na očesnem ozadju
- bolečine ali precej neprijeten občutek v očesu
- zamegljen centralni vid zaradi odprtine v centralnem delu mrežnice
- tanjšanje plasti na površini očesa (roženice)
- draženje očesa
- vnetje v očesu
- občutek tujka v očesu
- neprijeten občutek v očesu
- okvare na očesnem ozadju
- navzea (občutek slabosti), bruhanje, bolečine v trebuhu, bolečine v ustnicah
- motnje električne aktivnosti srca
- glavobol, omotičnost
- izpuščaj, otekanje obraza
- tesnoba
- težave pri vstavljanju dihalne cevke v sapnik
- razprtje kirurške rane

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- motnjave v želatinasti snovi v notranjosti očesa (motnjave v steklovini)
- atrofija žilnice in mrežnice (horioretine)

Poškodbo očesnih tkiv pri posegu lahko spremlja krvavitev in oteklina ter povečano tveganje za okužbo. Nekaj dni po posegu je vid slabši, nato pa se običajno spet izboljša. Če se vam vid ne povrne na prejšnjo raven, obvestite zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Luxturna

Za shranjevanje zdravila Luxturna poskrbijo zdravstveni delavci v zdravstveni ustanovi.

Koncentrat in vehikel je treba shranjevati in prevažati v zamrznjenem stanju pri temperaturi -65 °C ali manj. Po odtalitvi se zdravila ne sme ponovno zamrzniti. Pustiti ga je treba na sobni temperaturi (do 25 °C).

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Luxturna

- Učinkovina je voretigen neparvovek. En mililiter koncentrata vsebuje 5×10^{12} vektorskih genomov (vg). Koncentrat (0,5 ml ekstraktabilnega volumna v 2-mililitrski viali za enkratno odmerjanje) je treba pred apliciranjem razredčiti v razmerju 1:10.
- En odmerek razredčene raztopine vsebuje $1,5 \times 10^{11}$ vektorskih genomov voretigen neparvoveka v 0,3 ml, to je volumnu, ki ga je mogoče dati.
- Druge sestavine koncentrata so natrijev klorid (glejte »Zdravilo Luxturna vsebuje natrij« v poglavju 2 tega navodila za uporabo), natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (za uravnavanje pH), dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat (za uravnavanje pH), poloksamer 188 in voda za injekcije.
- Vehikel vsebuje natrijev klorid (glejte na koncu poglavja 2), natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (za uravnavanje pH), dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat (za uravnavanje pH), poloksamer 188 in vodo za injekcije.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.

Izgled zdravila Luxturna in vsebina pakiranja

Zdravilo Luxturna je bister brezbarven koncentrat za raztopino za subretinalno injiciranje in je na voljo v prozorni plastični viali. Vehikel je bistra brezbarvna tekočina in je na voljo v prozorni plastični viali.

En možnjiček iz folije vključuje škatlo, ki vsebuje 1 vialo z 0,5 ml koncentrata in 2 viali z vehiklom (vsaka vsebuje 1,7 ml).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

To navodilo za uporabo je na voljo v obliki avdio datoteke, v povečanem formatu pa ga je mogoče tudi natisniti s spletne strani: <http://www.voretigeneneparvovec.support>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokoivanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme. Pri rokoivanju z voretigen neparvovekom in dajanju tega zdravila je treba uporabljati osebno zaščitno opremo (med drugim laboratorijsko haljo, zaščitna očala in rokavice).

Intraokularni tlak je treba spremljati pred dajanjem zdravila in po njem ter ga ustrezno uravnati.

Po dajanju zdravila je treba bolnikom naročiti, naj takoj obvestijo zdravnika, če opazijo kakršne koli simptome, ki bi kazali na odstop mrežnice ali endoftalmitis. Bolnike je treba v takih primerih ustrezno zdraviti.

Priprava pred uporabo

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo s koncentratom in 2 viali z vehiklom za enkratno uporabo.

Zdravilo Luxturna je treba pred odmerjanjem vizualno pregledati. Če so v njem vidni delci ali če je zdravilo motno ali obarvano, se vialo za enkratno odmerjanje ne sme uporabiti.

Pripravo zdravila Luxturna je treba izvesti v roku 4 ur pred začetkom postopka dajanja, v aseptičnih pogojih po naslednjem priporočenem postopku.

Na sobni temperaturi odtalite eno vialo za enkratno odmerjanje, ki vsebuje koncentrat, in dve viali za enkratno odmerjanje, ki vsebujeta vehikel. Ko so odtaljene vse tri vialo (1 viala s koncentratom in 2 viali z vehiklom), je treba začeti s postopkom redčenja. Vsako vialo petkrat nežno obrnite na glavo, da se vsebina v njih premeša.

Zdravilo vizualno preglejte glede na morebitne vsebnosti vidnih delcev in kakršnih koli drugih nepravilnosti. Katero koli nepravilnost ali prisotnost vidnih delcev morate prijaviti imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, zdravila pa v tem primeru ne smete uporabiti.

2,7 ml vehikla, ki ga vzamete iz dveh odtaljenih vial, s pomočjo 3-mililitrske brizge prenesite v prazno sterilno stekleno 10-mililitrsko vialo.

Za razredčitev potegnite 0,3 ml odtaljenega koncentrata v 1-mililitrsko brizgo in ga dodajte v 10-mililitrsko sterilno vialo, v kateri je vehikel. Vialo najmanj petkrat nežno obrnite na glavo, da se vsebina ustrezno premeša. Raztopino preglejte glede vsebnosti vidnih delcev. Razredčena raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna. 10-mililitrsko stekleno vialo, ki vsebuje razredčen koncentrat, označite z naslednjo oznako: "Razredčeno zdravilo Luxturna".

Če opazite kakršnokoli poškodbo vialo ali vsebnost vidnih delcev, zdravila ne prenašajte v brizge za injiciranje. Brizge za injiciranje pripravite tako, da v sterilno 1-mililitrsko brizgo potegnute 0,8 ml razredčene raztopine. Za pripravo rezervne brizge ponovite isti postopek. Obe brizgi z zdravilom je treba nato do operacijske sobe prenesti v posebnem transportnem vsebniku.

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

Paziti je treba, da ne pride do nenamerne izpostavljenosti zdravilu. Pri pripravi in apliciranju voretigen neparvoveka ter pri rokovanju z njim je treba upoštevati lokalno sprejete predpise za zagotavljanje biološke varnosti.

- Pri rokovanju z voretigen neparvovekom in dajanju tega zdravila je treba uporabljati osebno zaščitno opremo (kar vključuje laboratorijsko haljo, zaščitna očala in rokavice).
- Paziti je treba, da ne pride do nenamerne izpostavljenosti voretigen neparvoveku, kar vključuje stik zdravila s kožo, očmi in sluznicami. Vse odprte rane je treba pred rokovanjem z zdravilom pokriti.
- Če se voretigen neparvovek polije, ga je treba obdelati z virucidnim sredstvom, kot je 1-odstotni natrijev hipoklorit, in pobrisati s krpo iz vpojnega materiala.
- Ves material, ki je bil lahko v stiku z voretigen neparvovekom (kot so na primer viala, brizga, igla, zloženci iz vate, rokavice, maske ali obvezilni material), je treba zavreči v skladu z lokalno sprejetimi predpisi za zagotavljanje biološke varnosti.

Nenamerna izpostavljenost

- Če pride do nenamerne poklicne izpostavljenosti zdravilu (na primer do oškropitve oči ali sluznic), prizadeti predel najmanj 5 minut izpirajte s čisto vodo.
- V primeru stika zdravila s poškodovano kožo ali pri poškodbi z vbodom igle prizadeti predel temeljito očistite z milom, vodo in/ali razkužilom.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za ravnanje s farmacevtskimi odpadki.

Odmerjanje

Zdravljenje sme uvesti in zdravilo odmerjati samo retinalni kirurg, ki ima izkušnje z izvajanjem operacij makule.

Bolniki prejmejo en odmerek $1,5 \times 10^{11}$ vektorskih genomov voretigen neparvoveka v vsako oko. Vsak odmerek je treba injicirati v subretinalni prostor v skupnem volumnu 0,3 ml. Postopek dajanja v vsako od obeh oči je treba izvesti v dveh različnih dneh (ne na isti dan) s kratkim časovnim intervalom, ki pa ne sme biti krajši od 6 dni.

Imunomodulatorni režim

Pred uvedbo imunomodulatornega režima in pred dajanjem voretigen neparvoveka je treba preveriti, če ima bolnik simptome kakršne koli aktivne infekcijske bolezni. V primeru, da je pri bolniku prisotna okužba, je treba začetek zdravljenja odložiti, dokler okužba ni pozdravljena.

Tri dni pred dajanjem voretigen neparvoveka v prvo oko je priporočeno začeti z imunomodulatornim režimom zdravljenja po spodaj navedenem razporedu (preglednica 1). Pri drugem očesu je treba z imunomodulatornim režimom začeti po enakem razporedu tako, da drugi režim nadomesti imunomodulatorno zdravljenje prvega očesa.

Preglednica 1 Imunomodulatoren režim pred posegom in po njem za vsako od obeh oči

pred posegom	3 dni pred dajanjem zdravila Luxturna	prednizon (ali ekvivalent) 1 mg/kg/dan (največ 40 mg/dan)
po posegu	4 dni (vključno z dnem dajanja)	prednizon (ali ekvivalent) 1 mg/kg/dan (največ 40 mg/dan)
	nato 5 dni	prednizon (ali ekvivalent) 0,5 mg/kg/dan (največ 20 mg/dan)
	nato 5 dni po en odmerek vsak drugi dan	prednizon (ali ekvivalent) 0,5 mg/kg vsak drugi dan (največ 20 mg/dan)

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Varnost in učinkovitost voretigen neparvoveka pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, nista bili dokazani. Podatki so omejeni. Prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno.

Okvara jeter ali ledvic

Varnost in učinkovitost voretigen neparvoveka pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic nista bili dokazani. Prilagajanje odmerjanja pri teh bolnikih ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost voretigen neparvoveka pri otrocih, starih manj kot 4 leta, nista bili dokazani. Podatki so omejeni. Prilagajanje odmerkov pri pediatričnih bolnikih ni potrebno.

Način uporabe

subretinalna uporaba

Zdravilo Luxturna je sterilna koncentrirana raztopina za subretinalno injiciranje, ki ga je treba pred dajanjem odtaliti in razredčiti.

Tega zdravila se ne sme dajati z intravitrealno injekcijo.

Zdravilo Luxturna v viali za enkratno uporabo je namenjeno enkratnemu odmerjanju v eno samo oko. Zdravilo je treba po opravljeni vitrektomiji v posamezno oko injicirati s subretinalno injekcijo. Zdravila se ne sme dati v neposredno bližino fovee, da je ne bi kakor koli poškodovali.

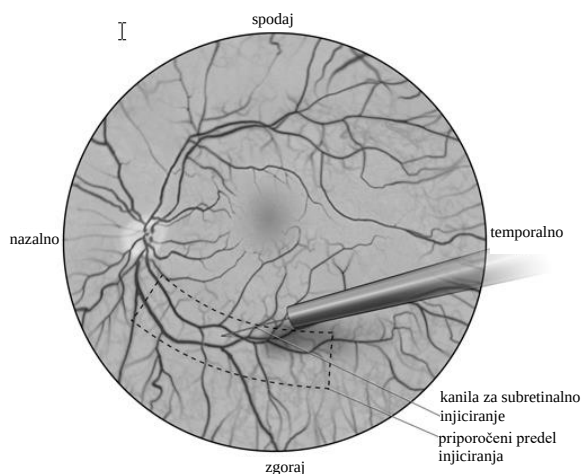
Dajanje voretigen neparvoveka je treba izvesti v operacijski sobi v nadzorovanih aseptičnih pogojih. Pred izvedbo postopka bolnik prejme ustrezno anestezijo. Pred posegom je treba razširiti zenico očesa, v katero se bo zdravilo injiciralo ter v skladu z običajno medicinsko prakso lokalno uporabiti širokospektralno razkužilo.

Odmerjanje

Za dajanje voretigen neparvoveka bolnikom upoštevajte naslednja navodila:

- Razredčeno zdravilo Luxturna je treba pred dajanjem vizualno pregledati. Če so v njem vidni delci ali če je zdravilo motno ali obarvano, ga ne smete uporabiti.
- Brizgo z razredčenim zdravilom priključite na cevni podaljšek in kanilo za subretinalno injiciranje. Injiciranje zdravila skozi cevni podaljšek in kanilo za subretinalno injiciranje je treba izvajati počasi, da se v sistemu ne pojavijo zračni mehurčki.
- Ustrezen volumen zdravila, ki je v brizgi na voljo za injiciranje, je zagotovljen, kadar je vrh bata poravnan z oznako za 0,3 ml.
- Po zaključku vitrektomije je treba zdravilo Luxturna dati s subretinalno injekcijo s pomočjo kanile za subretinalno injiciranje, vstavljene v oko skozi ravni del ciliarnika (pars plana).
- Ob neposredni vizualizaciji je treba konico kanile za subretinalno injiciranje namestiti tako, da se dotika površine mrežnice. Priporočeno mesto injiciranja je treba izbrati vzdolž zgornjega žilnega loka, najmanj 2 mm distalno od središča fovee. Najprej je treba počasi injicirati majhno količino zdravila, da se oblikuje začetni subretinalni mehurček, nato pa je treba počasi injicirati še preostalo količino zdravila, dokler ni dan celoten 0,3-mililitrski volumen (slika 1).

Slika 1 Konica kanile za subretinalno injiciranje nastavljen v mejah priporočenega mesta injiciranja (pogled kirurga)



- Po zaključenem injiciranju je treba kanilo za subretinalno injiciranje odstraniti iz očesa.
- Morebiten preostanek zdravila je treba po injiciranju zavreči. Rezervne brizge se ne sme shraniti za kasnejšo uporabo.
- Izvesti je treba izmenjavo tekočine z zrakom in pri tem paziti, da ne pride do drenaže tekočine ob vbojnem mestu, ki je bilo narejeno za subretinalno injekcijo.
- Po posegu je treba bolniku takoj pravilno namestiti glavo v ležečem položaju, bolnik pa mora v takem položaju ostati še 24 ur po odpustu.