PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Luxturna 5×10^{12} vektorskih genoma/ml koncentrat i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Voretigen neparvovek je vektor za transfer gena koji koristi kapsidu adeno-vezanog virusnog vektora serotipa 2 (AAV2) kao sredstvo dostave cDNA proteina humanog retinalnog pigmentnog epitela mase 65 kDa (hRPE65) u mrežnicu. Voretigen neparvovek dobiva se iz divljeg tipa AAV2-a koristeći tehnike rekombinantne DNA.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedan ml koncentrata sadrži 5×10^{12} vektorskih genoma (vg).

Jedna bočica lijeka Luxturna sadrži 0,5 raspoloživih ml koncentrata (što odgovara $2,5 \times 10^{12}$ vektorskih genoma) koji je potrebno razrijediti u omjeru 1:10 prije primjene, vidjeti dio 6.6.

Nakon razrjeđivanja 0,3 ml koncentrata s 2,7 ml otapala, svaki ml sadrži 5×10^{11} vektorskih genoma. Jedna doza od 0,3 ml lijeka Luxturna sadrži $1,5 \times 10^{11}$ vektorskih genoma.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat i otapalo za otopinu za injekciju.

Nakon odmrzavanja iz zamrznutog stanja, i koncentrat i otapalo su bistre, bezbojne tekućine koje imaju pH 7,3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Luxturna je indicirana za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika s gubitkom vida zbog naslijeđene distrofije mrežnice uzrokovane potvrđenim bialelnim *RPE65* mutacijama, koji imaju dovoljno vijabilnih stanica mrežnice.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i primjenjivati retinalni kirurg s iskustvom u izvođenju operacija makule.

Doziranje

Bolesnici će primiti jednokratnu dozu od $1,5 \times 10^{11}$ vektorskih genoma voretigen neparvoveka u svako oko. Svaka će doza biti primijenjena u subretinalni prostor u ukupnom volumenu od 0,3 ml.

Pojedinačni postupak primjene u svako oko provodi se u zasebne dane u kratkom intervalu, ali u razmaku od najmanje 6 dana.

Imunomodulacijski režim
Prije početka imunomodulacijskog režima i prije primjene voretigen neparvoveka, kod bolesnika se mora provjeriti ima li simptoma aktivne infektivne bolesti bilo koje vrste te se u slučaju takve infekcije početak liječenja mora odgoditi dok se bolesnik ne oporavi.

Počevši 3 dana prije primjene voretigen neparvoveka u prvo oko, preporučuje se započeti imunomodulacijski režim prema rasporedu prikazanom u nastavku (Tablica 1). Započinjanje imunomodulacijskog režima za drugo oko treba pratiti isti raspored i zamijeniti dovršetak imunomodulacijskog režima za prvo oko.

Tablica 1 Imunomodulacijski režim prije i poslije operacije za svako oko

Prije operacije	3 dana prije primjene lijeka Luxturna	Prednizon (ili ekvivalent) 1 mg/kg/dan (najviše 40 mg/dan)
Poslije operacije	4 dana (uključujući dan primjene)	Prednizon (ili ekvivalent) 1 mg/kg/dan (najviše 40 mg/dan)
	Nakon čega slijedi 5 dana	Prednizon (ili ekvivalent) 0,5 mg/kg/dan (najviše 20 mg/dan)
	Nakon čega slijedi 5 dana primjene jedne doze svaki drugi dan	Prednizon (ili ekvivalent) 0,5 mg/kg svaki drugi dan (najviše 20 mg/dan)

Posebne populacije
Starije osobe
Sigurnost i djelotvornost voretigen neparvoveka u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina nisu ustanovljene. Podaci su ograničeni. Međutim, nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega
Sigurnost i djelotvornost voretigen neparvoveka nisu ustanovljene u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Nije potrebna prilagodba doze u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost voretigen neparvoveka u djece u dobi do 4 godine nisu još ustanovljene. Podaci su ograničeni. Nije potrebna prilagodba doze za pedijatrijske bolesnike.

Način primjene

Subretinalno.

Luxturna je sterilni koncentrat otopine za subretinalnu injekciju koji se mora odmrznuti i razrijediti prije primjene (vidjeti dio 6.6).

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati intravitrealnom injekcijom.

Luxturna je bočica za jednokratnu uporabu za jednokratnu primjenu samo u jedno oko. Lijek se primjenjuje kao subretinalna injekcija nakon vitrektomije u svako oko. Ne smije se primijeniti u neposrednoj blizini fovee kako bi se očuvala cjelovitost fovee (vidjeti dio 4.4).

Voretigen neparvovek mora se primijeniti u operacijskoj sali u kontroliranim aseptičnim uvjetima. Bolesniku treba dati odgovarajuću anesteziju prije postupka. Potrebno je raširiti zjenicu oka u koje će

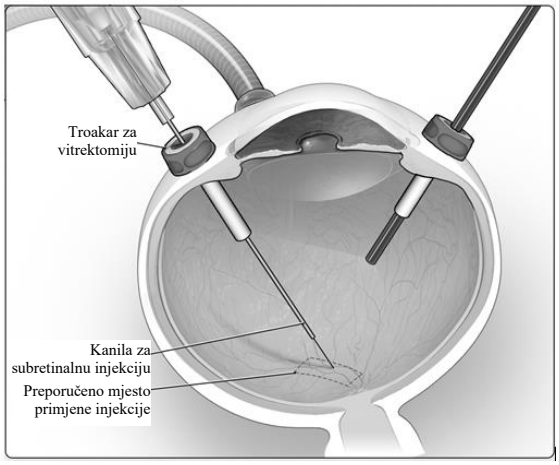
se primijeniti injekcija te topikalno primijeniti mikrobicid širokog spektra prije zahvata sukladno standardnoj medicinskoj praksi.

Za upute o pripremi, slučajnom izlaganju lijeku Luxturna i zbrinjavanju, vidjeti dio 6.6.

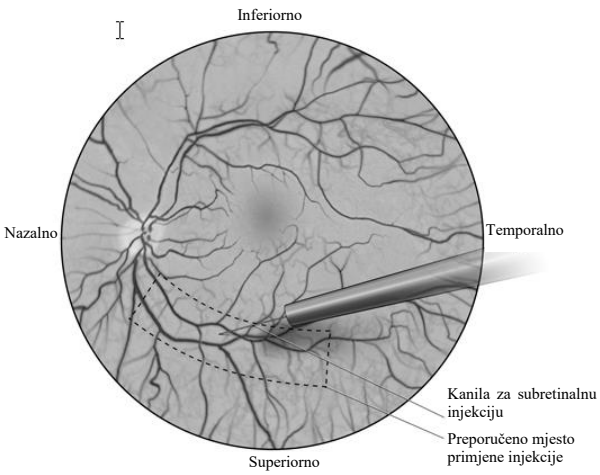
Primjena
Slijedite korake u nastavku za primjenu voretigen neparvoveka bolesnicima:

- Razrijeđeni lijek Luxturna potrebno je vizualno pregledati prije primjene. Ako su vidljive čestice, zamućenost ili promjena boje, lijek se ne smije koristiti.
- Spojite štrcaljku koja sadrži razrijeđeni lijek na produžnu cjevčicu i kanilu za subretinalnu injekciju. Lijek se polako injicira kroz produžnu cjevčicu i kanilu za subretinalnu injekciju kako bi se uklonili mogući mjehurići zraka u sustavu.
- Volumen lijeka raspoloživ za injekciju potvrđuje se u štrcaljki tako da se vrh klipa poravna s linijom koja označava 0,3 ml.
- Nakon što se obavi vitrektomija, Luxturna se primjenjuje subretinalnom injekcijom pomoću kanile za subretinalnu injekciju koja se uvodi kroz *pars plana* (Slika 1A).
- Uz izravnu vizualizaciju, vrh kanile za subretinalnu injekciju postavlja se u dodir s površinom mrežnice. Preporučeno mjesto primjene injekcije treba biti smješteno uz gornju vaskularnu arkadu, najmanje 2 mm distalno od središta fovee (Slika 1B). Mala količina lijeka polako se injicira dok se ne vidi inicijalni subretinalni mjehurić, a zatim se preostali volumen polako injicira dok se ne injicira svih 0,3 ml.

Slika 1A Kanila za subretinalnu injekciju uvedena kroz *pars plana*



Slika 1B Vršak kanile za subretinalnu injekciju postavljen unutar preporučenog mjesta za primjenu injekcije (iz perspektive kirurga)



- Po dovršetku injekcije, kanila za subretinalnu injekciju uklanja se iz oka.
- Nakon injekcije, neiskorišteni lijek mora se odbaciti. Rezervna štrcaljka ne smije se zadržati.
- Provodi se razmjena tekućine i zraka, pažljivo izbjegavajući drenažu tekućine blizu retinotomije napravljene za subretinalnu injekciju.
- Glava se odmah postavlja vodoravno okrenuta prema gore u postoperativnom razdoblju, a nakon otpusta bolesnik je treba tako držati 24 sata.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Okularna ili periokularna infekcija.
Aktivna intraokularna upala.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane sa subretinalnom injekcijom

Potrebno je uvijek koristiti odgovarajuće aseptične tehnike za pripremu i primjenu lijeka Luxturna.

Sljedeće su nuspojave opažene uz postupak primjene:
- Upala oka (uključujući endoftalmitis), ruptura mrežnice i ablacija mrežnice. Bolesnike je potrebno uputiti da odmah bez odgađanja prijave sve simptome koji ukazuju na endoftalmitis ili ablaciju mrežnice te ih je potrebno primjereno zbrinuti.
- Poremećaj mrežnice (stanjenje fovee, gubitak funkcije fovee), rupa u makuli, makulopatija (epiretinalna membrana, makularno nabiranje) i poremećaj oka (fovealna dehiscencija).
- Povećanje intraokularnog tlaka. Intraokularni tlak potrebno je pratiti prije i nakon primjene lijeka te ga primjereno liječiti. Bolesnike je potrebno uputiti da izbjegavaju putovanje avionom ili drugim prijevoznim sredstvima na velikim nadmorskim visinama dok mjehurić zraka koji nastane uslijed primjene lijeka Luxturna potpuno ne nestane iz oka. Za nestanak mjehurića zraka nakon injekcije može biti potrebno vremensko razdoblje od tjedan dana ili više; potrebno je potvrditi oftalmološkim pregledom. Naglo povećanje nadmorske visine dok je mjehurić zraka još uvijek prisutan može uzrokovati povećanje očnog tlaka i nepovratan gubitak vida.

Privremene vidne smetnje, kao što su zamućeni vid i fotofobija (vidjeti dio 4.8), mogu nastupiti tijekom tjedana koji uslijede nakon liječenja. Bolesnike je potrebno uputiti da se obrate svom zdravstvenom radniku u slučaju perzistentnih vidnih smetnji. Bolesnici trebaju izbjegavati plivanje zbog povećanog rizika of infekcije u oku. Bolesnici trebaju izbjegavati naporne fizičke aktivnosti zbog povećanog rizika od ozljede oka. Bolesnici mogu nastaviti s plivanjem i napornim aktivnostima nakon najmanje jednog do dva tjedna, prema savjetu svog zdravstvenog radnika.

Izlučivanje

U bolesnikovim suzama može doći do izlučivanja vektora koje je prolazno i niske razine (vidjeti dio 5.2). Bolesnike/njegovatelje potrebno je uputiti da na odgovarajući način postupaju s otpadnim materijalom nastalim od zavoja, suza i izlučevina iz nosa, što može uključivati spremanje otpadnog materijala u zapečaćene vrećice prije odlaganja. Te je mjere opreza kod rukovanja potrebno slijediti tijekom 14 dana nakon primjene voretigen neparvoveka. Preporučuje se da bolesnici/njegovatelji nose rukavice kod mijenjanja zavoja i odlaganja otpada, osobito u slučaju trudnoće, dojenja ili imunodeficijencije kod njegovatelja.

Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici na terapiji lijekom Luxturna ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Imunogenost

Da bi se smanjio potencijal za imunogenost, bolesnici trebaju primati sistemske kortikosteroide prije i nakon subretinalne injekcije voretigen neparvoveka u svako oko (vidjeti dio 4.2). Kortikosteroidi mogu smanjiti moguću imunološku reakciju ili na kapsidu vektora (vektor adeno-vezanog virusnog serotipa 2 [AAV2]) ili na produkt transgena (protein retinalnog pigmentnog epitela mase 65 kDa [RPE65]).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema poznatih klinički značajnih interakcija. Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Na temelju pretkliničkih ispitivanja i kliničkih podataka iz ispitivanja vektora AAV2 te uzimajući u obzir subretinalni način primjene lijeka Luxturna, vrlo je malo vjerojatna nehotična transmisija vektora AAV-a u genetski materijal gameta.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni voretigen neparvoveka u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Luxturna tijekom trudnoće.

Dojenje

Luxturna nije bila ispitivana u dojilja. Nije poznato izlučuje li se voretigen neparvovek u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja voretigen neparvovekom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o učinku lijeka na plodnost. Učinci na mušku i žensku plodnost nisu bili procjenjivani u ispitivanjima na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Voretigen neparvovek malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici mogu doživjeti privremene smetnje vida nakon primanja subretinalne injekcije lijeka Luxturna. Bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi s teškim strojevima dok se vidna funkcija dostatno ne oporavi, prema savjetu oftalmologa.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima faze 1 i faze 3 bile su tri nuspojave retinalnih depozita u tri od 41 (7%) ispitanika koje nisu bile ozbiljne, a smatralo se da su povezane s voretigen neparvovekom. Sva tri događaja bila su prolazna pojava asimptomatskih subretinalnih precipitata ispod mjesta primjene retinalne injekcije, 1-6 dana nakon injekcije, i povukli su se bez posljedica.

Ozbiljne nuspojave povezane s postupkom primjene bile su zabilježene u tri ispitanika. Jedan od 41 (2%) ispitanika prijavio je ozbiljan događaj povišenog intraokularnog tlaka (nakon primjene depo steroida) koji je bio povezan s liječenjem endoftalmitisa povezanog s postupkom primjene i rezultirao je optičkom atrofijom, a jedan od 41 (2%) ispitanika prijavio je ozbiljan događaj poremećaja mrežnice (gubitak fovealne funkcije) za koji je bilo procijenjeno da je povezan s postupkom primjene. Jedan od 41 (2%) ispitanika prijavio je ozbiljan događaj ablacije mrežnice za koji je bilo procijenjeno da je povezan s postupkom primjene.

Najčešće nuspojave (incidencija ≥ 5%) povezane s postupkom primjene bile su hiperemija konjunktive, katarakta, povišeni intraokularni tlak, ruptura mrežnice, ulegnuća na rubu rožnice, rupa u makuli, subretinalni depoziti, upala oka, nadražaj oka, bol u oku i makulopatija (nabiranje na površini makule).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2 Nuspojave povezane s voretigen neparvovekom

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojave**
Poremećaji oka	Često	Retinalni depoziti
	Nepoznato	Korioretinalna atrofija*
* Uključuje retinalnu degeneraciju, retinalnu depigmentaciju i atrofiju na mjestu primjene injekcije		

Tablica 3 Nuspojave povezane s postupkom primjene

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojave**
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja, omaglica
Poremećaji oka	Vrlo često	Hiperemija konjunktive, katarakta
	Često	Ruptura mrežnice, ulegnuća na rubu rožnice, rupa u makuli, upala oka, iritacija oka, bol u oku, makulopatija, krvarenje u žilnici, cista konjunktive, poremećaj oka, oticanje oka, osjećaj stranog tijela u očima, makularna degeneracija, endoftalmitis, ablacija mrežnice, poremećaj mrežnice, krvarenje u mrežnici
	Nepoznato	Opaciteti u staklovini, korioretinalna atrofija*
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, bol u usnicama
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, oticanje lica
Pretrage	Vrlo često	Povišeni intraokularni tlak
	Često	Inverzija T vala na elektrokardiogramu
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Komplikacije s endotrahealnom intubacijom, dehiscencija rane
* Uključuje retinalnu degeneraciju, retinalnu depigmentaciju i atrofiju na mjestu primjene injekcije		

Opis odabranih nuspojava

Korioretinalna atrofija
Korioretinalna atrofija je prijavljena kao nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet i u nekih bolesnika prijavljena kao progresivna. Događaji su bili vremenski povezani s liječenjem i javili su se u području procijenjenom kao tretirano područje mjesta mjehurića i izvan područja mjehurića. Retinalna atrofija može zahvatiti foveu s mogućim negativnim učincima na centralni vid.

Nakon izvješća o korioretinalnoj atrofiji u postmarketinškom okruženju, napravljen je retrospektivni pregled dostupnih fotografija fundusa od 39 bolesnika od ukupno 41 bolesnika uključenih u klinička ispitivanja.

U ispitivanju faze 3, korioretinalna atrofija makule liječenih očiju nađena je u 15,4% prije liječenja, u 42,6% u prvoj godini i u 55,6% nakon prve godine. U ispitivanju faze 1, korioretinalna atrofija makule bila je prisutna u 35% prije liječenja, u 66,7% u prvoj godini i u 73,9% nakon prve godine. Neliječene kontrolne oči pokazale su sljedeće vrijednosti korioretinalne atrofije: 5,9% na početku i 11,1% u prvoj godini u ispitivanju faze 3, a u ispitivanju faze 1 40% na početku, 42,9% u prvoj godini i 41,7% nakon prve godine.

Neke od ovih atrofija zahvatile su foveu. U ispitivanju faze 3, fovea je bila zahvaćena u 1,9% liječenih očiju prije liječenja, kao i u prvoj godini te u 5,6% nakon prve godine. U ispitivanju faze 1, fovea je bila zahvaćena u 30% liječenih očiju prije liječenja, u 38,9% u prvoj godini i u 47,8% nakon prve godine. U ispitivanju faze 3, atrofije u neliječenim kontrolnim očima nisu uključivale foveu. U ispitivanju faze 1, 40% atrofija u neliječenim kontrolnim očima zahvaćalo je foveu na početku, 42,9% u prvoj godini i 33,3% nakon prve godine.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema kliničkog iskustva s predoziranjem voretigen neparvovekom. U slučaju predoziranja savjetuje se simptomatsko i suportivno liječenje, prema prosudbi liječnika koji provodi liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: oftalmici, ostali oftalmici, ATK oznaka: S01XA27.

Mehanizam djelovanja

Protein od 65 kilodaltona specifičan za retinalni pigmentni epitel (RPE65) nalazi se u stanicama retinalnog pigmentnog epitela i pretvara sav-trans-retinol u 11-cis-retinol, koji zatim tijekom vidnog (retinoidnog) ciklusa stvara kromofor, 11-cis-retinal. Ti su koraci ključni u biološkoj konverziji fotona svjetlosti u električni signal unutar mrežnice. Mutacije u *RPE65* genu dovode do smanjene ili odsutne aktivnosti RPE65 sav-trans-retinil izomeraze, što blokira vidni ciklus i dovodi do gubitka vida. Tijekom vremena, nakupljanje toksičnih prekursora dovodi do smrti stanica retinalnog pigmentnog epitela te zatim do progresivne smrti fotoreceptorskih stanica. U pojedinaca s retinalnom distrofijom povezanom s bialelnom *RPE65* mutacijom dolazi do gubitka vida, što uključuje smanjene parametre vidne funkcije kao što su vidna oštrina i vidna polja, često tijekom djetinjstva ili adolescencije; ovaj gubitak vida na kraju progredira do potpune sljepoće.

Injekcija voretigen neparvoveka u subretinalni prostor rezultira transdukcijom stanica retinalnog pigmentnog epitela s cDNA koja kodira normalni humani RPE65 protein (terapija augmentacije gena), što stvara mogućnost obnove vidnog ciklusa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka Luxturna procjenjivane su u ispitivanju sigurnosti i postupnog povećavanja doze faze 1 (101), u kojem je 12 ispitanika primilo subretinalnu injekciju voretigen neparvoveka u jedno oko; u pratećem ispitivanju (102) u kojem je voretigen neparvovek bio primijenjen u suprotno oko u 11 od 12 ispitanika koji su sudjelovali u ispitivanju postupnog povećanja doze; u jednogodišnjem otvorenom, kontroliranom ispitivanju faze 3 (301) u kojem je 31 ispitanik bio randomiziran u dva centra; te u nastavku ispitivanja faze 3, u kojem je 9 ispitanika koji su bili u kontrolnoj skupini prešlo u skupinu koja je primila lijek. Ukupno je 41 ispitanik sudjelovao u kliničkom programu (81 oko u koje je primijenjena injekcija [jedan ispitanik u fazi 1 nije ispunio kriterije prihvatljivosti za primjenu injekcije u drugo oko]). Svi sudionici imali su kliničku dijagnozu Leberove kongenitalne amauroze, a neki su moguće imali i prethodne ili dodatne kliničke dijagnoze, uključujući pigmentozni retinitis. Potvrđene bialelne *RPE65* mutacije i prisutnost dostatnog broja vijabilnih stanica mrežnice (područje mrežnice unutar stražnjeg pola debljine od > 100 mikrona, procijenjeno optičkom koherentnom tomografijom [OCT]) bile su utvrđene za sve sudionike.

Ispitivanje faze 3
Ispitivanje 301 bilo je otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje. Bio je uključen 31 ispitanik, 13 muških i 18 ženskih. Prosječna dob bila je 15 godina (raspon od 4 do 44 godine), uključujući 64% pedijatrijskih ispitanika (n=20, dob od 4 do 17 godina) i 36% odraslih (n=11). Svi su ispitanici imali dijagnozu Leberove kongenitalne amauroze zbog *RPE65* mutacija potvrđenih genetskom analizom u ovlaštenom laboratoriju.

21 ispitanik bio je randomiziran na primanje subretinalne injekcije voretigen neparvoveka. Vidna oštrina (LogMAR) prvog oka tih ispitanika na početku bila je 1,18 (0,14), srednja vrijednost (SE). Jedan je ispitanik prekinuo ispitivanje prije liječenja. Deset ispitanika bilo je randomizirano u kontrolnu (neintervencijsku) skupinu. Vidna oštrina (LogMAR) prvog oka tih ispitanika na početku

bila je 1,29 (0,21), srednja vrijednost (SE). Jedan je ispitanik u kontrolnoj skupini povukao pristanak i prekinuo sudjelovanje u ispitivanju. Devet ispitanika koji su bili randomizirani u kontrolnu skupinu prebačeni su nakon godine dana promatranja u drugu skupinu kako bi primili subretinalnu injekciju voretigen neparvoveka. U svako oko bila je primijenjena jednokratna subretinalna injekcija od $1,5 \times 10^{11}$ vektorskih genoma voretigen neparvoveka u ukupnom volumenu od 300 µl. Interval između injekcija u pojedino oko za svakog ispitanika bio je od 6 do 18 dana**.**

Mjera primarnog ishoda ispitivanja faze 3 mjerila je srednju vrijednost promjene od početne vrijednosti do jedne godine u binokularnom testu mobilnosti uz različita osvjetljenja (engl. *binocular multi-luminance mobility testing*, MLMT) između skupine koja je dobivala lijek i kontrolne skupine. MLMT je bio osmišljen da izmjeri promjene u funkcionalnom vidu, posebno sposobnost ispitanika da se kreće određenim smjerom točno i razumnom brzinom pri različitim razinama osvjetljenja okoline. Ta sposobnost ovisi o ispitanikovoj vidnoj oštrini, vidnom polju i razmjeru niktalopije (smanjene sposobnosti percipiranja i/ili gledanja pri prigušenom svjetlu), što su sve funkcije na koje specifično utječe bolest mrežnice povezana s *RPE65* mutacijama. U ispitivanju faze 3, MLMT je koristio sedam razina osvjetljenja u rasponu od 400 luksa do 1 luksa (što odgovara, primjerice, rasponu od dobro osvijetljenog ureda do ljetne večeri bez mjesečine). Testiranje svakog ispitanika snimano je video kamerom, a snimke su ocjenjivali neovisni ocjenjivači. Pozitivan rezultat za promjenu odražava prolaženje MLMT-a pri nižim razinama svjetlosti, a rezultat od 6 odražava najveće moguće poboljšanje MLMT-a. Tri mjere sekundarnih ishoda također su bile testirane: testiranje praga fotoosjetljivosti u punom vidnom polju (engl. *full-field light sensitivity threshold*, FST) korištenjem bijelog svjetla; promjena u rezultatu za MLMT za prvo oko; te testiranje vidne oštrine.

Na početku su ispitanici postizali prolazne ocjene na testu mobilnosti na između 4 i 400 luksa ambijentalnog osvjetljenja.

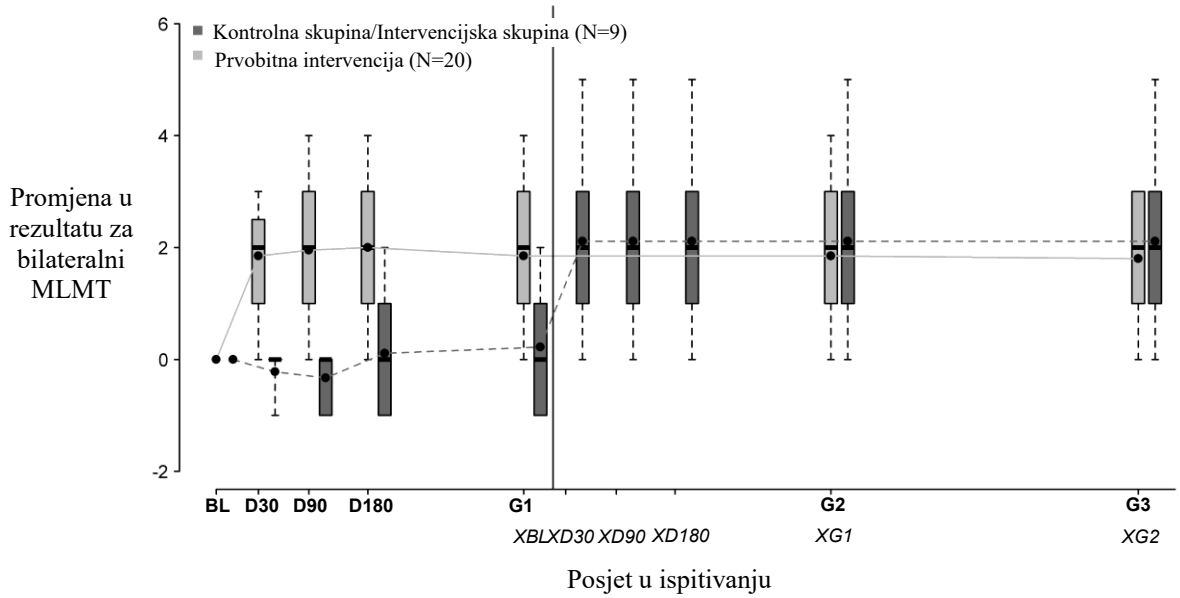
Tablica 4 Promjene u rezultatu za MLMT: 1. godina, u usporedbi s početnim vrijednostima (ITT populacija: n=21 intervencijska skupina, n=10 kontrolna skupina)

Promjena u rezultatu za MLMT	Razlika (95% CI) intervencijska-kontrolna	p-vrijednost
koristeći binokularni vid	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
koristeći samo prvo oko	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
koristeći samo drugo oko	2,0 (1,14; 2,85)	< 0,001

Rezultat za promjenu u monokularnom MLMT-u značajno se poboljšao u terapijskoj skupini i bio je sličan rezultatima za binokularni MLMT (vidjeti Tablicu 4).

Slika 2 prikazuje učinak lijeka tijekom trogodišnjeg razdoblja u terapijskoj skupini koja je primila voretigen neparvovek, kao i učinak u kontrolnoj skupini nakon prijelaza na primanje subretinalne injekcije voretigen neparvoveka. Značajne razlike u izvođenju binokularnog MLMT-a bile su uočene za terapijsku skupinu liječenu voretigen neparvovekom 30. dana i održale su se tijekom preostalih kontrolnih posjeta u trogodišnjem razdoblju, u usporedbi s izostankom promjene u kontrolnoj skupini. Međutim, nakon prijelaza na primanje subretinalne injekcije voretigen neparvoveka, ispitanici u kontrolnoj skupini imali su sličan odgovor na voretigen neparvovek u usporedbi s ispitanicima u terapijskoj skupini koja je primila voretigen neparvovek.

Slika 2 Promjena u rezultatu za MLMT uz korištenje binokularnog vida u odnosu na vrijeme prije / nakon izloženosti voretigen neparvoveku



Svaki pravokutnik predstavlja srednjih 50% distribucije promjene rezultata za MLMT. Okomite isprekidane linije predstavljaju dodatnih 25% iznad i ispod pravokutnika. Vodoravna crta unutar svakog pravokutnika predstavlja medijan. Točka unutar svakog pravokutnika predstavlja srednju vrijednost. Puna linija povezuje srednje vrijednosti promjene rezultata za MLMT tijekom posjeta za terapijsku skupinu. Isprekidana linija povezuje srednje vrijednosti promjene rezultata za MLMT tijekom posjeta za kontrolnu skupinu, uključujući pet posjeta tijekom prve godine bez primanja voretigen neparvoveka. U kontrolnoj skupini primijenjen je voretigen neparvovek nakon 1 godine promatranja.
BL (*Baseline*) = Početak praćenja
D30, D90, D180: 30, 90 i 180 dana nakon početka ispitivanja;
G1, G2, G3: jedna, dvije i tri godine nakon početka ispitivanja.
XBL; XD30; XD90; XD180: početak praćenja, 30, 90 i 180 dana nakon početka ispitivanja za kontrolnu skupinu koja je prešla na voretigen neparvovek;
XG1; XG2: jedna i dvije godine nakon početka ispitivanja za kontrolnu skupinu koja je prešla na voretigen neparvovek.

Rezultati testiranja fotoosjetljivosti u punom vidnom polju u prvoj godini ispitivanja: bijela svjetlost [Log10(cd.s/m^2)] prikazani su u Tablici 5 u nastavku.

Tablica 5 Testiranje fotoosjetljivosti u punom vidnom polju

Testiranje fotoosjetljivosti u punom vidnom polju – Prvo oko (ITT)			
	Intervencijska skupina, N = 21		
	Početak ispitivanja	**1. godina**	**Promjena**
N	20	20	19
Srednja vrijednost (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Kontrolna skupina, N = 10		
N	9	9	9
Srednja vrijednost (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Razlika (95% CI) (intervencijska-kontrolna) -2,33 (-3,44; -1,22), p<0,001		
Testiranje fotoosjetljivosti u punom vidnom polju – Drugo oko (ITT)			
	Intervencijska skupina, N = 21		
	Početak ispitivanja	**1. godina**	**Promjena**
N	20	20	19
Srednja vrijednost (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Kontrolna skupina, N = 10		
N	9	9	9
Srednja vrijednost (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Razlika (95% CI) (intervencijska-kontrolna) -1,89 (-3,03; -0,75), p=0,002		
Testiranje fotoosjetljivosti u punom vidnom polju-prosječno za oba oka (ITT) Razlika (95% CI) (intervencijska-kontrolna): -2,11 (-3,19; -1,04), p<0,001			

Poboljšanje u fotoosjetljivosti u punom vidnom polju bilo je održano do 3 godine nakon izloženosti voretigen neparvoveku.

Godinu dana nakon izloženosti voretigen neparvoveku, do poboljšanja vidne oštrine od najmanje 0,3 LogMAR došlo je u 11/20 (55%) očiju koja su prva liječena te u 4/20 (20%) očiju koja su druga liječena u intervencijskoj skupini; nitko u kontrolnoj skupini nije imao takva poboljšanja vidne oštrine ni u prvom ni u drugom oku.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Očekuje se da će voretigen neparvovek ući u stanice putem receptora heparan sulfat proteoglikana te da će ga razgraditi endogeni proteini i katabolički putevi DNA.

Neklinička biodistribucija

Biodistribucija voretigen neparvoveka ocijenjena je tri mjeseca nakon subretinalne primjene u neljudskih primata. Najviše razine sekvenci vektorske DNA bile su uočene u intraokularnim tekućinama (tekućina prednje očne komore i staklovina) očiju u koje je bio injiciran vektor. Niske razine sekvenci vektorske DNA bile su uočene u optičkom živcu oka u koje je bio injiciran vektor, optičkoj hijazmi (križanje vidnog živca), slezeni i jetri, te sporadično u želucu i limfnim čvorovima. U jedne životinje kojoj je primijenjen voretigen neparvovek u dozi od $7,5 \times 10^{11}$ vektorskih genoma (5 puta više od preporučene doze po oku), sekvence vektorske DNA bile su otkrivene u debelom crijevu, dvanaesniku i dušniku. Sekvence vektorske DNA nisu bile otkrivene u spolnim žlijezdama.

Klinička farmakokinetika i izlučivanje

Izlučivanje i biodistribucija vektora ocijenjeni su u suzama iz oba oka, serumu i punoj krvi ispitanika u kliničkom ispitivanju faze 3. U 13/29 (45%) ispitanika kojima je lijek primijenjen u oba oka, sekvence vektorske DNA voretigen neparvoveka bile su otkrivene u uzorcima suza; većina tih ispitanika bila je negativna nakon posjeta 1. dana nakon injekcije, međutim, četvero od tih ispitanika imalo je pozitivne uzorke suza i nakon prvog dana, jedan ispitanik do 14. dana nakon injekcije u drugo oko. Sekvence vektorske DNA bile su otkrivene u serumu u 3/29 (10%) ispitanika, uključujući dva s pozitivnim uzorcima suza, te samo do 3. dana nakon svake injekcije. Općenito su prolazne i niske razine vektorske DNA bile otkrivene u uzorcima suza i ponekom uzorku seruma od 14/29 (48%) ispitanika u ispitivanju faze 3.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja s voretigen neparvovekom u posebnim populacijama.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega
Luxturna se injicira izravno u oko. Ne očekuje se da će jetrena i bubrežna funkcija, polimorfizmi citokroma P450 i starenje utjecati na kliničku djelotvornost ili sigurnost lijeka. Stoga nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Okularna histopatologija očiju u pasa i ne-ljudskih primata izloženih voretigen neparvoveku pokazala je samo blage promjene, koje su uglavnom bile povezane sa zacjeljivanjem kirurške rane. U ranijem toksikološkom ispitivanju, sličan AAV2 vektor primijenjen subretinalno u pasa u dozi koja je 10 puta veća od preporučene rezultirao je fokalnom retinalnom toksičnošću i histološki potvrđenim infiltratima upalnih stanica u regijama izloženima vektoru. Drugi nalazi iz nekliničkih ispitivanja voretigen neparvoveka uključivali su povremene i izolirane upalne stanice u mrežnici, bez vidljive degeneracije mrežnice. Nakon jednokratne primjene vektora u pasa, razvila su se protutijela na kapsidu AAV2 vektora koja nisu bila prisutna u ne-ljudskih primata koji nisu bili izloženi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Koncentrat

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat hidrat (za prilagodbu pH)
natrijev hidrogenfosfat dihidrat (za prilagodbu pH)
poloksamer 188
voda za injekcije

Otapalo

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat hidrat (za prilagodbu pH)
natrijev hidrogenfosfat dihidrat (za prilagodbu pH)
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene zamrznute bočice

3 godine

Nakon odmrzavanja

Nakon što se odmrzne, lijek se ne smije ponovo zamrzavati i mora se ostaviti na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C).

Nakon razrjeđivanja

Nakon razrjeđivanja u aseptičnim uvjetima, otopina se mora odmah upotrijebiti; ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) ne smije biti dulje od 4 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Koncentrat i otapalo moraju se čuvati i prevoziti zamrznuti na temperaturi od ≤ -65 ºC.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Koncentrat

0,5 ml raspoloživog volumena koncentrata u bočici od 2 ml od cikličkog olefinskog polimera s čepom od klorobutilne gume koji je zapečaćen zaštitnim aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom.

Otapalo

1,7 ml raspoloživog volumena otapala u bočici od 2 ml od cikličkog olefinskog polimera s čepom od klorobutilne gume koji je zapečaćen zaštitnim aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom.

Svaka vrećica od folije uključuje kutiju koja sadrži 1 bočicu koncentrata od 0,5 ml i 2 bočice otapala (svaka sadrži 1,7 ml).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme. Potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (što uključuje laboratorijsku kutu, zaštitne naočale i rukavice) tijekom rukovanja ili primjene voretigen neparvoveka.

Priprema prije primjene

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu koncentrata i 2 bočice otapala namijenjene samo za jednokratnu uporabu.

Lijek Luxturna treba vizualno pregledati prije primjene. Ako su vidljive čestice, zamućenost ili promjena boje, jednodozna bočica se ne smije upotrijebiti.

Priprema lijeka Luxturna mora se obaviti u roku od 4 sata od početka postupka primjene, u skladu sa sljedećim preporučenim postupkom koji se provodi u aseptičnim uvjetima.

Odmrznite jednu jednodoznu bočicu koncentrata i dvije bočice otapala na sobnoj temperaturi. Nakon što se sve 3 bočice (1 bočica koncentrata i 2 bočice otapala) odmrznu, potrebno je započeti s razrjeđivanjem. Lagano preokrenite bočice pet puta da se pomiješa sadržaj.

Pregledajte ima li kakvih vidljivih čestica ili anomalija. Svaku anomaliju ili pojavu vidljivih čestica treba prijaviti nositelju odobrenja, a lijek se u tom slučaju ne smije koristiti.

Prenesite 2,7 ml otapala iz dvije odmrznute bočice i stavite u sterilnu praznu staklenu bočicu od 10 ml pomoću štrcaljke od 3 ml.

Za razrjeđivanje izvucite 0,3 ml odmrznutog koncentrata u štrcaljku od 1 ml i dodajte ga u sterilnu bočicu od 10 ml koja sadrži otapalo. Lagano preokrenite bočicu najmanje pet puta da bi se sadržaj dobro promiješao. Pregledajte ima li kakvih vidljivih čestica. Razrijeđena otopina mora biti bistra do blago opalescentna. Označite staklenu bočicu od 10 ml koja sadrži razrijeđeni koncentrat sa: „Razrijeđena Luxturna“.

Ne pripremajte štrcaljke ako bočice imaju bilo kakve znakove oštećenja ili ako uočite bilo kakve vidljive čestice. Pripremite štrcaljke za injekciju tako što ćete izvući 0,8 ml razrijeđene otopine u sterilnu štrcaljku od 1 ml. Ponovite isti postupak za pripremu rezervne štrcaljke. Štrcaljke napunjene lijekom zatim treba prenijeti u za to određenom spremniku za transport do operacijske sale.

Mjere koje se trebaju poduzeti u slučaju slučajnog izlaganja

Mora se izbjegavati slučajno izlaganje. Potrebno je slijediti lokalne smjernice za biološki opasne materijale kod pripreme, primjene i rukovanja voretigen neparvovekom.

- Potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (što uključuje laboratorijsku kutu, zaštitne naočale i rukavice) tijekom rukovanja ili primjene voretigen neparvoveka.
- Treba izbjegavati slučajno izlaganje voretigen neparvoveku, uključujući kontakt s kožom, očima i sluznicama. Ako postoji kakva izložena rana, potrebno ju je prekriti prije rukovanja.
- Mogući proliveni voretigen neparvovek mora se tretirati virucidnim sredstvom kao što je 1%-tni natrijev hipoklorit i upiti upijajućim materijalom.
- Svi materijali koji su mogli doći u kontakt s voretigen neparvovekom (npr. bočica, štrcaljka, igla, pamučna gaza, rukavice, maske ili zavoji) moraju se odložiti u skladu s lokalnim smjernicama za biološki opasne materijale.

Slučajno izlaganje

- Ako dođe do slučajnog izlaganja tijekom rada (npr. putem prskanja u oči ili na sluznice), ispirite čistom vodom najmanje 5 minuta.
- U slučaju izlaganja raspuknute kože ili ozljede ubodom igle, temeljito očistite zahvaćeno područje sapunom i vodom i/ili dezinficirajućim sredstvom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme. Neiskorišteni lijek ili otpad potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1331/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studenog 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Spark Therapeutics Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia
PA19104
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Luxturna u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora se usuglasiti s nadležnim nacionalnim tijelom oko sadržaja i formata edukativnog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i bilo koje druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja će osigurati da se u svakoj državi članici u kojoj se Luxturna nalazi na tržištu lijek distribuira kroz centre za liječenje gdje je kvalificirano osoblje (tj. vitreoretinalni kirurzi i ljekarnici) sudjelovalo u obaveznom edukacijskom programu o upotrebi lijeka i farmaceutskoj obuci kako bi se osiguralo da se Luxturna ispravno koristi te kako bi se minimizirali rizici povezani s njenom primjenom i/ili postupkom primjene (povišeni intraokularni tlak, ruptura mrežnice, poremećaji makule, katarakta, intraokularna upala i/ili infekcija povezana s postupkom i ablacija mrežnice, prijenos na treće osobe).

Kriteriji za ispitivačke centre/centre za liječenje trebaju uključivati:
1. Prisutnost specijalista oftalmologa s ekspertizom u njezi i liječenju bolesnika s nasljednom retinalnom distrofijom;
2. Prisutnost ili povezanost s retinalnim kirurgom iskusnim u subretinalnoj kirurgiji i sposobnim primijeniti lijek Luxturna;
3. Postojanje kliničke ljekarne koja je sposobna za rukovanje i pripremu genske terapije na bazi AAV vektora;

Također, potrebno je pružiti obuku i upute za sigurno rukovanje i zbrinjavanje zahvaćenih materijala 14 dana nakon primjene lijeka uz informacije o isključenju iz davanja krvi, organa, tkiva i stanica za transplantaciju nakon primjene lijeka Luxturna.

Kvalificiranom osoblju (tj. vitreoretinalnom kirurgu i ljekarniku) u centru za liječenje potrebno je osigurati edukacijske materijale koji uključuju:
- Sažetak opisa svojstava lijeka;
- Kirurško edukaciju za primjenu lijeka Luxturna, uključujući opis materijala i postupaka potrebnih da se izvede Luxturna subretinalna injekcija

ili
- Priručnik za obuku ljekarnika koji uključuje informacije o pripremi i čuvanju lijeka Luxturna.

Bolesnike i njihove skrbnike je potrebno opskrbiti paketom informacija za bolesnika, koji uključuje:
- Uputu o lijeku koja također treba biti dostupna u alternativnim formatima (uključujući ispis velikim slovima i audio datoteku);
- Karticu za bolesnika
    - Naglašava važnost posjeta zbog praćenja i prijavljivanja nuspojava bolesnikovom liječniku.
    - Obavještava zdravstvene radnike da je bolesnik primio gensku terapiju i o važnosti prijavljivanja štetnih događaja.
    - Kontakt informacije za prijavljivanje nuspojave.
    - Kartica za bolesnike će biti dostupna u alternativnim formatima koji uključuju ispis velikim slovima i audio datoteku. Informacija kako doći do posebnih formata bit će navedena u kartici za bolesnika.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	**Do datuma**
CLTW888A12401: Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se dodatno okarakterizirala sigurnost, uključujući dugotrajnu sigurnost primjene lijeka Luxturna, podnositelj zahtjeva treba provesti i predati ispitivanje temeljeno na podacima iz registra bolesti u bolesnika koji gube vid uslijed naslijeđene retinalne distrofije uzrokovane potvrđenim bialelnim RPE65 mutacijama.	30. lipanj 2030.
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Da bi se dodatno procijenilo dugoročne ishode djelotvornosti i sigurnosti lijeka Luxturna u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s gubitkom vida uslijed naslijeđene retinalne distrofije uzrokovane potvrđenim bialelnim RPE65 mutacijama, podnositelj zahtjeva treba podnijeti rezultate dugoročnog praćenja (*follow-up*) djelotvornosti i sigurnosti u ispitanika koji su primili lijek Luxturna u kliničkom programu (15-godišnje praćenje).	31. prosinac 2031.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Luxturna 5×10^{12} vektorskih genoma/ml koncentrat i otapalo za otopinu za injekciju
voretigen neparvovek

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 5×10^{12} vektorskih genoma.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, poloksamer 188, voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica koncentrata
2 bočice otapala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu primjenu subretinalnom injekcijom u jedno (1) oko.
Razrijediti prije uporabe.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Subretinalna primjena nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto na ≤ -65 ºC.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.
Zbrinuti u skladu s lokalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1331/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MEĐUPAKIRANJE

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Luxturna 5×10^{12} vektorskih genoma/ml koncentrat i otapalo za otopinu za injekciju
voretigen neparvovek

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 5×10^{12} vektorskih genoma.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, poloksamer 188, voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica koncentrata
2 bočice otapala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu primjenu subretinalnom injekcijom u jedno (1) oko.
Razrijediti prije uporabe.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Subretinalna primjena nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto na ≤ -65 ºC.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.
Zbrinuti u skladu s lokalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1331/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE (KONCENTRAT)

1. NAZIV LIJEKA I (PUT)EVI PRIMJENE LIJEKA

Luxturna 5 x 10^{12} vektorskih genoma/ml koncentrat za otopinu za injekciju
voretigen neparvovek
Subretinalna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozna bočica, 0,5 ml raspoloživog volumena

6. DRUGO

Razrijediti prije uporabe.
Odbaciti neiskorišteni lijek.
Čuvati na ≤ -65 ºC.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE (OTAPALO)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Luxturnu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,7 ml raspoloživog volumena

6. DRUGO

Čuvati na ≤ -65 ºC.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Luxturna 5 × 10^{12} vektorskih genoma/ml koncentrat i otapalo za otopinu za injekciju
voretigen neparvovek

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego dobijete ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Luxturna i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego dobijete lijek Luxturna
3. Kako se Luxturna primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Luxturna
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Luxturna i za što se koristi

Luxturna je lijek za gensku terapiju koji sadrži djelatnu tvar voretigen neparvovek.

Luxturna se koristi za liječenje odraslih i djece s gubitkom vida uzrokovanim nasljednom distrofijom mrežnice koju uzrokuju mutacije u *RPE65* genu. Te mutacije sprječavaju tijelo da proizvodi protein koji je potreban za vid pa time dovode to gubitka vida i s vremenom do sljepoće.

Djelatna tvar u lijeku Luxturna, voretigen neparvovek, modificirani je virus koji sadrži ispravnu kopiju *RPE65* gena. Nakon injekcije dostavlja ovaj gen u stanice mrežnice, sloj u pozadini oka koji detektira svjetlost. To omogućuje mrežnici da proizvede proteine koji su potrebni za vid. Virus koji se koristi za isporuku gena ne uzrokuje bolest u ljudi.

Lijek Luxturna ćete dobiti samo ako genetsko testiranje pokaže da je Vaš gubitak vida uzrokovan mutacijama u *RPE65* genu.

2. Što morate znati prije nego dobijete lijek Luxturna

Nećete dobiti lijek Luxturna
- ako ste alergični na voretigen neparvovek ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate infekciju oka
- ako imate upalu oka

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni oko nečega od navedenog, obratite se svom liječniku prije nego primite lijek Luxturna.

Upozorenja i mjere opreza
Prije nego primite liječenje Luxternom:
- Obavijestite liječnika ako imate znakove infekcije oka ili aktivnu upalu oka, na primjer, ako imate crvenilo oka, osjetljivost na svjetlost, oticanje oka ili bol u oku.
- Obavijestite liječnika ako imate bilo kakvu aktivnu infekciju. Liječnik bi mogao odgoditi Vaše liječenje dok se infekcija ne povuče zato što bi ovaj lijek mogao otežati borbu protiv infekcije. Vidjeti također dio 3.

Nakon što primite lijek Luxturna:
- Zatražite odmah pomoć svog liječnika ako Vam oko ili oči postanu crvene, bolne, osjetljive na svjetlost, ako vidite bljeskove ili zamućenje u vidu, ili ako primijetite bilo kakvo pogoršanje ili zamagljeni vid.
- Trebate izbjegavati putovanje avionom ili druge oblike putovanja na velikim visinama dok Vam liječnik ne kaže drukčije. Tijekom liječenja ovim lijekom, liječnik uvodi mjehurić zraka u oko, koji Vaše tijelo polako apsorbira. Dok se mjehurić u potpunosti ne apsorbira, putovanje avionom ili drugi oblici putovanja na velikim visinama mogu napraviti da se mjehurić proširi i dovede do oštećenja oka, uključujući gubitak vida. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije putovanja.
- Izbjegavajte plivanje zbog povećanog rizika od infekcije oka. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije plivanja nakon što ste primili liječenje lijekom Luxturna.
- Izbjegavajte napornu fizičku aktivnost zbog povećanog rizika od ozljede oka. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego se upustite u napornu fizičku aktivnost nakon primanja lijeka Luxturna.
- Možete imati privremene vidne smetnje, kao što su osjetljivost na svjetlost i zamagljeni vid. Obavijestite svoga liječnika o vidnim smetnjama koje primijetite. Liječnik bi Vam mogao pomoći smanjiti moguću nelagodu uzrokovanu tim privremenim smetnjama.
- Djelatna tvar u lijeku Luxturna može se privremeno izlučiti u Vašim suzama. Vi i Vaš(a) njegovatelj(ica), osobito u slučaju trudnoće, dojenja ili potisnutog imunološkog sustava, trebate nositi rukavice kod mijenjanja zavoja te odlaganja zavoja i drugih otpadnih materijala. Slijedite ove mjere opreza tijekom 14 dana nakon liječenja.
- Nećete moći donirati krv, organe, tkiva i stanice za presađivanje nakon liječenja lijekom Luxturna.

Djeca i adolescenti
Luxturna nije bila ispitivana u djece ispod 4 godine starosti. Podaci su ograničeni.

Drugi lijekovi i Luxturna
Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije liječenja lijekom Luxturna.

Učinci ovog lijeka na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati. Kao predostrožnost, ne smijete primiti lijek Luxturna tijekom trudnoće.

Luxturna nije bila ispitivana u dojilja. Nije poznato prelazi li u majčino mlijeko. Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojiti. Vaš liječnik će Vam tad pomoći da odlučite hoćete li prestati dojiti ili nećete primiti lijek Luxturna, uzimajući u obzir dobrobit dojenja za Vaše dijete i korist lijeka Luxturna za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima
Mogli biste imati privremene vidne smetnje nakon primanja lijeka Luxturna. Nemojte upravljati vozilima ili teškim strojevima dok Vam se vid ne oporavi. Razgovarajte s liječnikom prije nego nastavite s ovim aktivnostima.

Luxturna sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Luxturna primjenjuje

Lijek Luxturna će u operacijskoj sali primijeniti kirurg iskusan u izvođenju operacija oka.

Luxturna se daje pod anestezijom. Liječnik će razgovarati s Vama o anesteziji i o tome kako ćete je dobiti.

Vaš liječnik će izvesti operaciju oka za uklanjanje bistrog gela unutar oka, i onda ubrizgati lijek Luxturna neposredno ispod Vaše mrežnice, tankog sloja osjetljivog na svjetlo u pozadini oka. Ovo će se ponoviti na Vašem drugom oku nakon barem 6 dana. Morat ćete ostati radi postoperativnog promatranja nekoliko sati nakon svakog zahvata kako bi se pratio Vaš oporavak i nuspojave operacije ili anestezije.

Prije nego se započne liječenje lijekom Luxturna, liječnik može zatražiti da uzmete lijek koji će potisnuti imunološki sustav (prirodnu obranu tijela) kako se ne bi pokušalo boriti protiv lijeka Luxturna nakon što je primijenjen. Važno je da uzimate lijek prema uputama koje dobijete. Nemojte prestati uzimati lijek a da prije toga ne razgovarate s liječnikom.

Ako dobijete više lijeka Luxturna nego što trebate
Budući da Vam ovaj lijek daje liječnik, malo je vjerojatno da ćete dobiti previše. Ako dođe do toga, liječnik će liječiti Vaše simptome prema potrebi. Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate bilo kakve probleme s vidom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Uz lijek Luxturna može doći do sljedećih nuspojava:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- Nakupine ispod mrežnice

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- Atrofija (korio)retine (oštećenje u području mrežnice (i žilnice) oka)

Sljedeće se nuspojave mogu pojaviti uz postupak primjene injekcije:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- Crvenilo oka
- Mrena (zamućenje leće)
- Povišeni tlak u oku

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- Pukotina u mrežnici
- Bol u oku
- Oticanje u oku
- Odignuće mrežnice
- Krvarenje u stražnjem dijelu oka

- Bol ili povećanje nelagode u oku
- Zamućenje centralnog vida zbog rupe u središtu mrežnice
- Stanjenje površine oka (ulegnuća na rubu rožnice)
- Nadraženost oka
- Upala oka
- Osjećaj stranog tijela u oku
- Nelagoda u oku
- Abnormalnost u stražnjem dijelu oka
- Mučnina, povraćanje, bol u gornjem dijelu trbuha, bol u usnicama
- Promjena električne aktivnosti srca
- Glavobolja, omaglica
- Osip, oticanje lica
- Tjeskoba
- Tegobe povezane s postavljanjem cijevi za disanje u dušnik
- Rascjep kirurške rane

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- Zamućenje u tvari sličnoj gelu unutar oka (zamućenje u staklovini)
- Atrofija (korio)retine (oštećenje u području mrežnice (i žilnice) oka)

Oštećenje očnih tkiva može biti popraćeno krvarenjem i oticanjem te povećanim rizikom od infekcije. U danima nakon zahvata vid je smanjen, ali obično se popravi; obavijestite svog liječnika ako Vam se vid ne vrati.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Luxturna

Lijek Luxturna će čuvati zdravstveni radnici u zdravstvenoj ustanovi.
Koncentrat i otapalo moraju se čuvati i prevoziti zamrznuti na ≤ -65 ºC. Nakon što se otopi, lijek se ne smije ponovo zamrzavati i mora se ostaviti na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C).
Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Luxturna sadrži
- Djelatna tvar je voretigen neparvovek. Jedan ml koncentrata sadrži 5×10^{12} vektorskih genoma (vg). Koncentrat (0,5 ml raspoloživog volumena u jednodoznoj bočici od 2 ml) se mora razrijediti u omjeru 1:10 prije primjene.
- Jedna doza razrijeđene otopine sadrži $1,5 \times 10^{11}$ vektorskih genoma voretigen neparvoveka u isporučivom volumenu od 0,3 ml.
- Ostali sastojci koncentrata su natrijev klorid (pogledajte „Luxturna sadrži natrij“ u dijelu 2 ove upute), natrijev dihidrogenfosfat hidrat (za prilagodbu pH), natrijev hidrogenfosfat dihidrat (za prilagodbu pH), poloksamer 188 i voda za injekcije.
- Otapalo sadrži natrijev klorid (vidjeti kraj dijela 2), natrijev dihidrogenfosfat hidrat (za prilagodbu pH), natrijev hidrogenfosfat dihidrat (za prilagodbu pH), poloksamer 188 i vodu za injekcije.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.

Kako Luxturna izgleda i sadržaj pakiranja
Luxturna je bistar, bezbojan koncentrat za otopinu za subretinalnu injekciju, koji se isporučuje u prozirnoj plastičnoj bočici. Otapalo je bistra, bezbojna tekućina koja se isporučuje u prozirnoj plastičnoj bočici.

Jedna vrećica od folije uključuje kutiju koja sadrži 1 bočicu koncentrata od 0,5 ml i 2 bočice otapala (svaka sadrži 1,7 ml).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

Proizvođač
Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija
Ova je uputa dostupna kao audio datoteka i s većim slovima na internetskoj stranici: http://www.voretigeneneparvovec.support

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme. Potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (što uključuje laboratorijsku kutu, zaštitne naočale i rukavice) tijekom rukovanja ili primjene voretigen neparvoveka.

Intraokularni tlak potrebno je pratiti prije i nakon primjene lijeka te ga primjereno liječiti.

Nakon primjene, bolesnike je potrebno uputiti da odmah bez odgađanja prijave sve simptome koji ukazuju na endoftalmitis ili ablaciju mrežnice te ih je potrebno primjereno zbrinuti.

Priprema prije primjene

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu koncentrata i 2 bočice otapala namijenjene samo za jednokratnu uporabu.

Lijek Luxturna treba vizualno pregledati prije primjene. Ako su vidljive čestice, zamućenost ili promjena boje, jednodozna bočica se ne smije upotrijebiti.

Priprema lijeka Luxturna mora se obaviti u roku od 4 sata od početka postupka primjene, u skladu sa sljedećim preporučenim postupkom koji se provodi u aseptičnim uvjetima.

Odmrznite jednu jednodoznu bočicu koncentrata i dvije bočice otapala na sobnoj temperaturi. Nakon što se sve 3 bočice (1 bočica koncentrata i 2 bočice otapala) odmrznu, potrebno je započeti s razrjeđivanjem. Lagano preokrenite bočice pet puta da se pomiješa sadržaj.

Pregledajte ima li kakvih vidljivih čestica ili anomalija. Svaku anomaliju ili pojavu vidljivih čestica treba prijaviti nositelju odobrenja, a lijek se u tom slučaju ne smije koristiti.

Prenesite 2,7 ml otapala iz dvije odmrznute bočice i stavite u sterilnu praznu staklenu bočicu od 10 ml pomoću štrcaljke od 3 ml.

Za razrjeđivanje izvucite 0,3 ml odmrznutog koncentrata u štrcaljku od 1 ml i dodajte ga u sterilnu bočicu od 10 ml koja sadrži otapalo. Lagano preokrenite bočicu najmanje pet puta da bi se sadržaj dobro promiješao. Pregledajte ima li kakvih vidljivih čestica. Razrijeđena otopina mora biti bistra do blago opalescentna. Označite staklenu bočicu od 10 ml koja sadrži razrijeđeni koncentrat sa: „Razrijeđena Luxturna“.

Ne pripremajte štrcaljke ako bočice pokazuju bilo kakve znakove oštećenja ili ako uočite bilo kakve vidljive čestice. Pripremite štrcaljke za injekciju tako što ćete izvući 0,8 ml razrijeđene otopine u sterilnu štrcaljku od 1 ml. Ponovite isti postupak za pripremu rezervne štrcaljke. Štrcaljke napunjene lijekom zatim treba prenijeti u za to određenom spremniku za transport do operacijske sale.

Mjere koje se trebaju poduzeti u slučaju slučajnog izlaganja

Mora se izbjegavati slučajno izlaganje. Potrebno je slijediti lokalne smjernice za biološki opasne materijale kod pripreme, primjene i rukovanja voretigen neparvovekom.

- Potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (što uključuje laboratorijsku kutu, zaštitne naočale i rukavice) tijekom rukovanja ili primjene voretigen neparvoveka.
- Treba izbjegavati slučajno izlaganje voretigen neparvoveku, uključujući kontakt s kožom, očima i sluznicama. Ako postoji kakva izložena rana, potrebno ju je prekriti prije rukovanja.
- Mogući proliveni voretigen neparvovek mora se tretirati virucidnim sredstvom kao što je 1%-tni natrijev hipoklorit i upiti upijajućim materijalom.
- Svi materijali koji su mogli doći u kontakt s voretigen neparvovekom (npr. bočica, štrcaljka, igla, pamučna gaza, rukavice, maske ili zavoji) moraju se odložiti u skladu s lokalnim smjernicama za biološki opasne materijale.

Slučajno izlaganje

- Ako dođe do slučajnog izlaganja tijekom rada (npr. putem prskanja u oči ili na sluznice), ispirite čistom vodom najmanje 5 minuta.
- U slučaju izlaganja raspuknute kože ili ozljede ubodom igle, temeljito očistite zahvaćeno područje sapunom i vodom i/ili dezinficirajućim sredstvom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme. Neiskorišteni lijek ili otpad potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

Doziranje

Liječenje mora započeti i primjenjivati retinalni kirurg s iskustvom u izvođenju operacija makule.

Bolesnici će primiti jednokratnu dozu od $1,5 \times 10^{11}$ vektorskih genoma voretigen neparvoveka u svako oko. Svaka će doza biti primijenjena u subretinalni prostor u ukupnom volumenu od 0,3 ml. Pojedinačni postupak primjene u svako oko provodi se u zasebne dane u kratkom intervalu, ali u razmaku od najmanje 6 dana.

Imunomodulacijski režim
Prije početka imunomodulacijskog režima i prije primjene voretigen neparvoveka, kod bolesnika se mora provjeriti ima li simptoma aktivne infektivne bolesti bilo koje vrste, a u slučaju takve infekcije početak liječenja mora se odgoditi dok se bolesnik ne oporavi.

Počevši 3 dana prije primjene voretigen neparvoveka u prvo oko, preporučuje se započeti imunomodulacijski režim prema rasporedu prikazanom u nastavku (Tablica 1). Započinjanje imunomodulacijskog režima za drugo oko treba pratiti isti raspored i zamijeniti dovršetak imunomodulacijskog režima za prvo oko.

Tablica 1 Imunomodulacijski režim prije i poslije operacije za svako oko

Prije operacije	3 dana prije primjene lijeka Luxturna	Prednizon (ili ekvivalent) 1 mg/kg/dan (najviše 40 mg/dan)
Poslije operacije	4 dana (uključujući dan primjene)	Prednizon (ili ekvivalent) 1 mg/kg/dan (najviše 40 mg/dan)
	Nakon čega slijedi 5 dana	Prednizon (ili ekvivalent) 0,5 mg/kg/dan (najviše 20 mg/dan)
	Nakon čega slijedi 5 dana primjene jedne doze svaki drugi dan	Prednizon (ili ekvivalent) 0,5 mg/kg svaki drugi dan (najviše 20 mg/dan)

Posebne populacije
Starije osobe
Sigurnost i djelotvornost voretigen neparvoveka u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina nisu ustanovljene. Podaci su ograničeni. Međutim, nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega
Sigurnost i djelotvornost voretigen neparvoveka nisu ustanovljene u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Nije potrebna prilagodba doze u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost voretigen neparvoveka u djece u dobi do 4 godine nisu još ustanovljene. Podaci su ograničeni. Nije potrebna prilagodba doze za pedijatrijske bolesnike.

Način primjene

Subretinalno.

Luxturna je sterilni koncentrat otopine za subretinalnu injekciju koji se mora odmrznuti i razrijediti prije primjene.

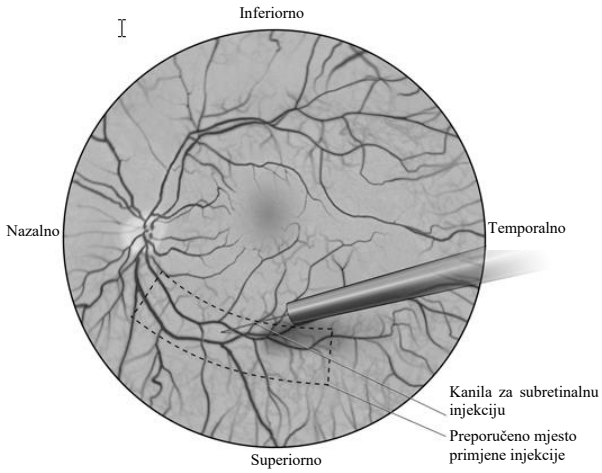
Ovaj se lijek ne smije primjenjivati intravitrealnom injekcijom.

Luxturna je bočica za jednokratnu uporabu za jednokratnu primjenu samo u jedno oko. Lijek se primjenjuje kao subretinalna injekcija nakon vitrektomije u svako oko. Ne smije se primijeniti u neposrednoj blizini fovee kako bi se očuvala cjelovitost fovee.

Voretigen neparvovek mora se primijeniti u operacijskoj sali u kontroliranim aseptičnim uvjetima. Bolesniku treba dati odgovarajuću anesteziju prije postupka. Potrebno je raširiti zjenicu oka u koje će se primijeniti injekcija te topikalno primijeniti mikrobicid širokog spektra prije zahvata sukladno standardnoj medicinskoj praksi.

Primjena
Slijedite korake u nastavku za primjenu voretigen neparvoveka bolesnicima:
- Razrijeđeni lijek Luxturna potrebno je vizualno pregledati prije primjene. Ako su vidljive čestice, zamućenost ili promjena boje, lijek se ne smije koristiti.
- Spojite štrcaljku koja sadrži razrijeđeni lijek na produžnu cjevčicu i kanilu za subretinalnu injekciju. Lijek se polako injicira kroz produžnu cjevčicu i kanilu za subretinalnu injekciju kako bi se uklonili mogući mjehurići zraka u sustavu.
- Volumen lijeka raspoloživ za injekciju potvrđuje se u štrcaljki tako da se vrh klipa poravna s linijom koja označava 0,3 ml.
- Nakon što se obavi vitrektomija, Luxturna se primjenjuje subretinalnom injekcijom pomoću kanile za subretinalnu injekciju koja se uvodi putem *pars plana*.
- Uz izravnu vizualizaciju, vrh kanile za subretinalnu injekciju postavlja se u dodir s površinom mrežnice. Preporučeno mjesto primjene injekcije treba biti smješteno uz gornju vaskularnu arkadu, najmanje 2 mm distalno od središta fovee. Mala količina lijeka polako se injicira dok se ne vidi inicijalni subretinalni mjehurić, a zatim se preostali volumen polako injicira dok se ne injicira svih 0,3 ml (Slika 1).

Slika 1 Vršak kanile za subretinalnu injekciju postavljen unutar preporučenog mjesta za primjenu injekcije (iz perspektive kirurga)



- Po dovršetku injekcije, kanila za subretinalnu injekciju uklanja se iz oka.
- Nakon injekcije, neiskorišteni lijek mora se odbaciti. Rezervna štrcaljka ne smije se zadržati.
- Provodi se razmjena tekućine i zraka, pažljivo izbjegavajući drenažu tekućine blizu retinotomije napravljene za subretinalnu injekciju.
- Glava se odmah postavlja vodoravno okrenuta prema gore u postoperativnom razdoblju, a nakon otpusta bolesnik je treba tako držati 24 sata.