

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Luxturna 5×10^{12} genomuri vector/ml concentrat și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Voretigene neparvovec este un vector cu transfer de gene care utilizează o capsidă de vector viral adeno-asociat serotipului 2 (AAV2) ca modalitate de transfer a DNAc pentru proteina de 65 kDa a epitelului pigmentar retinian uman (hRPE65) către retină. Voretigene neparvovec este derivat din AAV2 de tip sălbatic, utilizând tehnici de ADN recombinant.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare ml de concentrat conține 5×10^{12} genomuri vector (vg).

Fiecare flacon de Luxturna conține 0,5 ml extractibili de concentrat (echivalent cu $2,5 \times 10^{12}$ genomuri vector), care necesită diluare în raport de 1:10 înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

După diluarea a 0,3 ml concentrat cu 2,7 ml solvent, fiecare ml conține 5×10^{11} genomuri vector. Fiecare doză de 0,3 ml conține $1,5 \times 10^{11}$ genomuri vector.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat și solvent pentru soluție injectabilă.

După decongelare, atât concentratul, cât și solventul sunt lichide limpezi și incolori, cu un pH de 7,3.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Luxturna este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți care prezintă pierdere a vederii din cauza distrofiei retiniene ereditare, determinată de mutații *RPE65* bialelice confirmate, și care au un număr suficient de celule retiniene viabile.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și administrat de un medic chirurg cu experiență în intervenții la nivelul maculei.

Doze

Pacienților li se va administra o doză unică de voretigene neparvovec $1,5 \times 10^{11}$ genomuri vector în fiecare ochi. Fiecare doză va fi administrată în spațiul subretinian, într-un volum total de 0,3 ml. Procedurile individuale de administrare în fiecare ochi se vor efectua în zile separate, la un interval scurt de timp, la minimum 6 zile una de cealaltă.

Schemă de tratament imunomodulator

Înainte de inițierea schemei de tratament imunomodulator și de administrarea voretigene neparvovec, trebuie verificat dacă pacientul prezintă simptome ale unei boli infecțioase active de orice natură. În cazul unei astfel de infecții, începerea tratamentului trebuie amânată până la recuperarea pacientului.

Începând cu 3 zile înainte de administrarea voretigene neparvovec la primul ochi, se recomandă inițierea unei scheme de tratament imunomodulator, conform tabelului de mai jos (Tabelul 1). Inițierea tratamentului imunomodulator la al doilea ochi trebuie să urmeze aceeași schemă și să înlocuiască finalizarea tratamentului imunomodulator la nivelul primului ochi.

Tabelul 1 Tratament imunomodulator preoperator și postoperator pentru fiecare ochi

Preoperator	3 zile înainte de administrarea Luxturna	Prednison (sau echivalent) 1 mg/kg/zi (maximum 40 mg/zi)
Postoperator	4 zile (inclusiv ziua administrării)	Prednison (sau echivalent) 1 mg/kg/zi (maximum 40 mg/zi)
	Următoarele 5 zile	Prednison (sau echivalent) 0,5 mg/kg/zi (maximum 20 mg/zi)
	Următoarele 5 zile câte o doză la interval de două zile	Prednison (sau echivalent) 0,5 mg/kg la fiecare 2 zile (maximum 20 mg/zi)

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea voretigene neparvovec la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă nu au fost încă stabilite. Datele sunt limitate. Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică și renală

Siguranța și eficacitatea voretigene neparvovec nu au fost încă stabilite la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea voretigene neparvovec la copii cu vârsta de până la 4 ani nu au fost încă stabilite. Datele sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare subretiniană.

Luxturna este un concentrat steril pentru soluție care se administrează prin injectare subretiniană și necesită decongelare și diluare înainte de utilizare (vezi pct. 6.6).

Acest medicament nu trebuie administrat prin injectare intravitreană.

Luxturna este disponibil într-un flacon pentru o singură utilizare, pentru o singură administrare la nivelul unui singur ochi. Medicamentul este administrat prin injectare subretiniană, după vitrectomie, în fiecare ochi. Nu trebuie administrat în imediata vecinătate a foveei, pentru a se menține integritatea acesteia (vezi pct. 4.4).

Administrarea voretigene neparvovec trebuie efectuată în cabinetul medical, în condiții aseptice controlate. Înaintea procedurii, pacientului trebuie să i se administreze anestezie adecvată. Pupila ochiului care urmează să fie injectat trebuie să fie dilată și înainte de intervenția chirurgicală trebuie administrat topic un antiseptic cu spectru larg, în conformitate cu practica medicală standard.

Pentru instrucțiuni privind prepararea, expunerea accidentală la Luxturna și eliminarea acestuia, vezi pct. 6.6.

Administrare

Urmați pașii de mai jos pentru a administra voretigene neparvovec la pacienți:

- Soluția diluată de Luxturna trebuie inspectată vizual înainte de administrare. Dacă sunt vizibile particule, soluția este tulbure sau prezintă modificări de culoare, medicamentul nu trebuie utilizat.
- Seringa care conține medicamentul diluat se conectează la tubulatură și canula de injectare subretiniană. Se injectează lent medicamentul prin tubulatură și canula de injectare subretiniană, pentru a se elimina orice bule de aer din sistem.
- Volumul de medicament disponibil pentru injectare este confirmat în seringă, aliniind vârful pistonului cu linia care marchează 0,3 ml.
- După finalizarea vitrectomiei, Luxturna se administrează prin injectare subretiniană, utilizând o canulă pentru injectare subretiniană introdusă prin pars plana (Figura 1A).
- Prin vizualizare directă, vârful canulei se poziționează în contact cu suprafața retinei. Locul recomandat de injectare trebuie poziționat de-a lungul arcadei vasculare superioare, la minimum 2 mm distanță de centrul foveei (Figura 1B). Se injectează o cantitate mică de medicament până se observă o bulă inițială sub retină, apoi se injectează lent volumul rămas, până se administrează volumul total de 0,3 ml.

Figura 1A Canulă pentru injectare subretiniană introdusă la nivelul pars plana

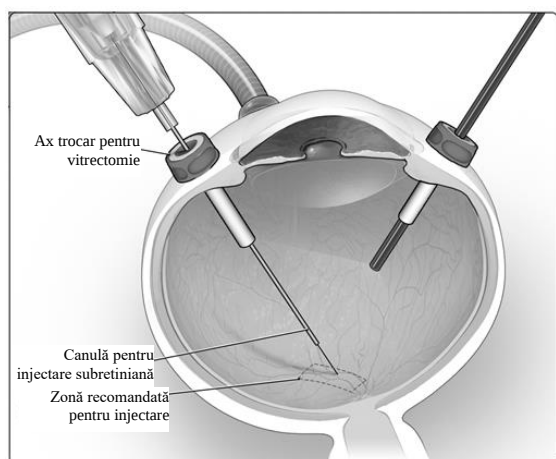
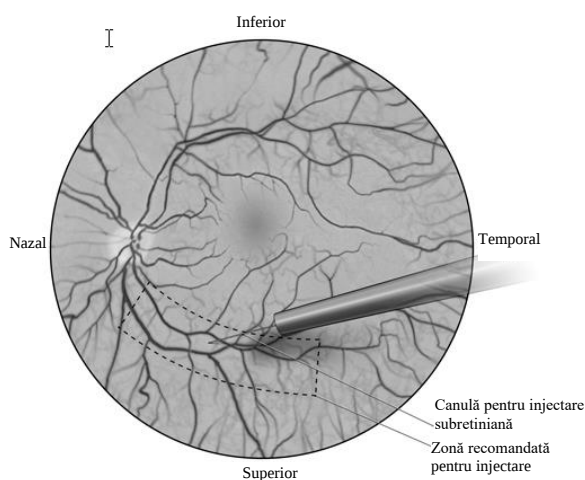


Figura 1B Vârf al canulei pentru injectare subretiniană, poziționat în limitele zonei recomandate de injectare (perspectiva chirurgului)



- La finalizarea administrării, canula pentru injectare subretiniană se îndepărtează din ochi.
- După injectare, orice cantitate de medicament neutilizată trebuie aruncată. Seringa de rezervă nu trebuie păstrată.
- Are loc un schimb de lichid și aer, evitându-se cu atenție drenarea de lichid de lângă zona de retinotomie, creată pentru injectare subretiniană.
- Imediat postoperator capul pacientului se așează în poziție supină și, la externare, pacientul trebuie să mențină această poziție timp de 24 ore.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Infecție oculară sau perioculară.
Inflamație intraoculară activă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții asociate injectării subretiniene

Trebuie utilizate tehnici aseptice adecvate pentru prepararea și administrarea Luxturna.

Au fost observate următoarele reacții adverse în asociere cu procedura de administrare:

- Inflamație oculară (inclusiv endoftalmită), ruptură retiniană și dezlipire de retină. Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat orice simptome care sugerează endoftalmita sau dezlipirea de retină, deoarece acestea trebuie tratate adecvat.
- Tulburare retiniană (subțiere a foveei, pierdere a funcției foveei), gaură maculară, maculopatie (membrană epiretiniană, cicatrice maculară) și tulburare oculară (dehiscentă foveală).
- Creștere a presiunii intraoculare. Presiunea intraoculară trebuie monitorizată înainte și după administrarea medicamentului și tratată corespunzător. Pacienții trebuie instruiți să evite călătoriile cu avionul sau călătoriile la înălțime până când bula de aer care se formează ca urmare a administrării Luxturna se disipează complet din ochi. Poate fi necesară o perioadă de până la o săptămână sau mai mult de la injectare înainte ca bula de aer să se disipeze, ceea ce trebuie verificat la examenul oftalmologic. O creștere rapidă a altitudinii când bula de aer este încă prezentă poate determina o creștere a presiunii oculare și pierderea ireversibilă a vederii.

În săptămânile de după tratament pot apărea tulburări temporare ale vederii, cum sunt vedere încețoșată și fotofobie (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să contacteze medicul dacă tulburările de vedere persistă. Din cauza unui risc crescut de apariție a infecțiilor oculare, pacienții trebuie să evite înotul. Pacienții trebuie să evite activitățile fizice solicitante, din cauza unui risc crescut de vătămare a ochiului. Pacienții pot reîncepe să înoate și să efectueze activități solicitante după minimum una până la două săptămâni, la recomandarea medicului.

Secreții

Pot apărea secreții de vector tranzitorii, în cantități mici, în lichidul lacrimal (vezi pct. 5.2). Pacienții/apartinătorii acestora trebuie sfătuiți să manipuleze adecvat deșeurile, care constau în pansamente, lacrimi și secreții nazale, ceea ce poate însemna depozitarea acestora în pungi sigilate, înainte de a fi eliminate. Aceste precauții de manipulare trebuie respectate timp de 14 zile de la administrarea voretigene neparvovec. Se recomandă ca pacienții/apartinătorii acestora să poarte mănuși la schimbarea pansamentelor și la eliminarea deșeurilor, mai ales dacă aparținătorii sunt femei gravide, femei care alăptează și persoane cu imunodeficiență.

Donare de sânge, organe, țesut și celule

Pacienții tratați cu Luxturna nu pot să doneze sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant.

Imunogenitate

Pentru a reduce potențialul imunogen, pacienților trebuie să li se administreze corticosteroizi sistemici înainte și după injectarea subretiniană de voretigene neparvovec în fiecare ochi (vezi pct. 4.2). Corticosteroizii pot reduce reacția imunitară posibilă fie la capsida vectorului (vectorul virusului adeno-asociat de serotipul 2 [AAV2]), fie la produsul transgenic (proteina de 65 kDa a epiteliului pigmentar retinian [RPE65]).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se cunosc interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Pe baza studiilor non-clinice și a datelor clinice din studii privind vectori AAV2 și având în vedere calea subretiniană de administrare a Luxturna, este extrem de improbabilă transmiterea liniei germinale odată cu vectorii AAV.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea voretigene neparvovec la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (sub 300 rezultate ale sarcinilor). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Luxturna în timpul sarcinii.

Alăptarea

Luxturna nu a fost studiat la femeile care alăptează. Nu se cunoaște dacă voretigene neparvovec se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu voretigene neparvovec, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectul medicamentului asupra fertilității. Nu au fost evaluate efectele asupra fertilității la masculi și femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Voretigene neparvovec are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții pot prezenta tulburări tranzitorii ale vederii după administrarea injecției subretiniene de Luxturna. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje grele până la recuperarea suficientă a vederii, conform recomandărilor medicului oftalmolog.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice de fază 1 și fază 3, au existat trei reacții adverse non-grave care au constat în depozite retiniene la trei din 41 (7%) subiecți, care au fost considerate a fi asociate cu voretigene neparvovec. Toate cele trei dintre aceste evenimente au constat în apariția tranzitorie de precipitate subretiniene asimptomatice în partea de jos a zonei de injectare retiniană, la 1-6 zile de la injectare, și s-au rezolvat fără sechele.

Au fost raportate reacții adverse grave legate de procedura de administrare la trei subiecți. La unul dintre cei 41 (2%) subiecți s-a raportat un eveniment grav de creștere a presiunii intraoculare (secundar administrării de steroizi cu eliberare prelungită) care a fost asociat cu tratamentul endoftalmitei legat de procedura de administrare și care a determinat atrofie optică, iar la unul dintre 41 (2%) subiecți s-a raportat un eveniment grav de tulburare retiniană (pierdere a funcției foveale) care a fost evaluat ca fiind asociat cu procedura de administrare. La unul din 41 (2%) subiecți s-a raportat un eveniment grav de dezlipire de retină care a fost evaluat ca fiind asociat cu procedura de administrare.

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 5\%$) legate de procedura de administrare au fost hiperemie conjunctivală, cataractă, presiune intraoculară crescută, ruptură retiniană, excavație periferică la nivel corneean (dellen), gaură maculară, depozite subretiniene, inflamație oculară, iritație oculară, durere oculară și maculopatie (încrêșturi pe suprafața maculei).

Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2 Reacții adverse asociate cu voretigene neparvovec

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări oculare	Frecvente	Depozite retiniene
	Cu frecvență necunoscută	Atrofie corioretiniană*
*Include degenerare retiniană, depigmentare retiniană și atrofie la locul de injectare		

Tabelul 3 Reacții adverse asociate cu procedura de administrare

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, amețeli
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Hiperemie conjunctivală, cataractă
	Frecvente	Ruptură retiniană, excavație periferică la nivel corneean (dellen), gaură maculară, inflamație oculară, iritație oculară, durere oculară, maculopatie, hemoragie coroidală, chist conjunctival, tulburare oculară, tumefiere la nivel ocular, senzație de corp străin în ochi, degenerescență maculară, endoftalmită,dezlipire de retină, tulburare retiniană, hemoragie retiniană
	Cu frecvență necunoscută	Opacități vitreene, atrofie corioretiniană*
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață, vărsături, durere în partea superioară a abdomenului, durere la nivelul buzelor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, tumefiere facială
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Presiune intraoculară crescută
	Frecvente	Inversare a undei T pe electrocardiogramă
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Complicație asociată intubației endotraheale, dehiscența plăgilor
*Include degenerare retiniană, depigmentare retiniană și atrofie la locul de injectare		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Atrofie corioretiniană

La unii pacienți, atrofia corioretiniană a fost raportată ca reacție adversă în experiența de după punerea pe piață și ca având o formă progresivă. Evenimentele au fost temporar asociate tratamentului și au apărut la locul tratat, presupus la nivelul bulei subretiniene sau în afara bulei subretiniene. Atrofia retiniană poate implica fovea cu efecte negative posibile asupra vederii centrale.

În urma raportărilor de atrofie corioretiniană în perioada de după punerea pe piață, a fost efectuată o evaluare retrospectivă a fotografiilor fundului de ochi disponibile de la 39 din 41 pacienți înrolați în studiile clinice.

În studiul de fază 3, atrofia corioretiniană a maculei ochilor tratați a fost observată la 15,4% înainte de tratament, la 42,6% în anul 1 și la 55,6% după anul 1. În studiul de fază 1, atrofia corioretinală a maculei a fost prezentă la 35% înainte de tratament, la 66,7% în anul 1 și la 73,9% după anul 1. Ochii netratați din lotul control au prezentat următoarele rate de atrofie corioretinală: 5,9% la momentul inițial și 11,1% la anul 1 în studiul de fază 3; 40% la momentul inițial, 42,9% în anul 1 și 41,7% după anul 1 în studiul de fază 1.

Unele dintre aceste atrofii au implicat fovea. În studiul de fază 3, fovea a fost implicată în 1,9% din ochii tratați înainte de tratament, precum și în anul 1 și în 5,6% după anul 1. În studiul de fază 1, fovea a fost implicată în 30% din ochii tratați înainte de tratament, în 38,9% în anul 1 și în 47,8% după anul 1. În studiul de fază 3, atrofiile din ochii netratați din lotul control nu au implicat fovea. În studiul de fază 1, 40% din atrofiile din ochii de control netratați au implicat fovea la momentul inițial, 42,9% în anul 1 și 33,3% după anul 1.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică în ceea ce privește supradozajul cu voretigene neparvovec. În caz de supradozaj, se recomandă administrarea de tratament simptomatic și de susținere, după cum consideră necesar medicul curant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente de uz oftalmologic, alte medicamente oftalmologice, codul ATC: S01XA27.

Mecanism de acțiune

Proteina de 65 kilodaltoni specifică epitelului pigmentar retinian (*RPE65*) se regăsește la nivelul celulelor epiteliale pigmentare retiniene și convertește all-trans-retinol în 11-cis-retinol, care ulterior formează cromoforul, 11-cis-retinal, în decursul ciclului vizual (retinoid). Aceste etape sunt esențiale în conversia biologică a unui foton în semnal electric la nivelul retinei. Mutațiile de la nivelul genei *RPE65* determină activitate redusă sau absentă a izomerazei all-trans-retinyl *RPE65*, blocând ciclul vizual și determinând pierderea vederii. În timp, acumularea precursorilor toxici duce la moartea celulelor epiteliale pigmentare retiniene și, ulterior, la moartea progresivă a celulelor fotoreceptoare. Persoanele cu distrofie retiniană asociată mutațiilor bialelice *RPE65* prezintă pierderea vederii, inclusiv parametri afectați ai funcției vizuale, cum sunt acuitatea vizuală și câmpurile vizuale, deseori în copilărie sau adolescență; această pierdere a vederii determină, în cele din urmă, orbirea completă.

Injectarea voretigene neparvovec în spațiul subretinian duce la transducerea celulelor epiteliale pigmentare retiniene cu ADNc care codifică proteina *RPE65* umană normală (terapie de augmentare genetică), având potențialul de a reface ciclul vizual.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Luxturna pe termen lung au fost evaluate într-un studiu de siguranță de fază 1 și un studiu de evaluare a dozei (101), în care la 12 subiecți s-au administrat subretinian unilateral injecții cu voretigene neparvovec; o extensie de studiu (102) în care voretigene neparvovec a fost administrat la nivelul ochiului controlateral la 11 dintre cei 12 subiecți care au participat la studiul de creștere a dozei; un studiu controlat, deschis, de fază 3, cu durata de un an (301), în care 31 subiecți au fost randomizați în două centre; și continuarea studiului de fază 3, în care 9 subiecți din grupul de control au trecut în celălalt braț de tratament și la care s-a efectuat intervenția. Un total de 41 subiecți (81 ochi injectați [un subiect din studiul de fază 1 nu a îndeplinit criteriile de eligibilitate pentru a doua injecție]) au participat la programul clinic. Toți participanții au avut un diagnostic clinic de amauroză congenitală Leber și unii participanți este posibil să fi avut anterior alte diagnostice clinice sau să fi avut în plus și alte diagnostice, inclusiv retinită pigmentară. Pentru toți participanții au fost confirmate mutații *RPE65* bialelice precum și prezența unui număr suficient de celule retiniene viabile (o o arie la nivelul retinei, la polul posterior, cu o grosime de > 100 microni, conform estimării prin tomografie în coerență optică [OCT]).

Studiul de fază 3

Studiul 301 a fost un studiu deschis, randomizat, controlat. Au fost înrolați 31 subiecți, 13 bărbați și 18 femei. Vârsta medie a fost de 15 ani (vârsta cuprinsă între 4 și 44 ani), inclusiv 64% subiecți copii și adolescenți (n=20, vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani) și 36% adulți (n=11). Toți subiecții au avut diagnosticul de amauroză congenitală Leber, determinat de mutațiile *RPE65*, confirmate de analiza genetică efectuată la un laborator certificat.

21 subiecți au fost randomizați pentru a li se administra injecție subretiniană cu voretigene neparvovec. Acuitatea vizuală (LogMAR) la nivelul primului ochi vizat la acești subiecți, la momentul initial, a fost de 1,18 (0,14), medie (SE). Un subiect a întrerupt participarea la studiu înainte de administrarea tratamentului. 10 subiecți au fost randomizați în grupul de control (fără intervenție). Acuitatea vizuală (LogMAR) la nivelul primului ochi la acești subiecți, la momentul initial, a fost de 1,29 (0,21), medie (ES). Un subiect din grupul de control și-a retras consimțământul și a fost exclus din studiu. Cei nouă subiecți care au fost randomizați în grupul de control au fost transferați în celălalt grup pentru a li se administra injecția subretiniană cu voretigene neparvovec după un an de observație. La nivelul fiecărui ochi s-a administrat subretinian o singură injecție cu voretigene neparvovec $1,5 \times 10^{11}$ genomuri vector, în volum total de 300 μ l. Intervalul de timp între injecțiile administrate în ambii ochi pentru fiecare subiect a fost de 6 până la 18 zile.

Criteriul principal al studiului de fază 3 a fost modificarea medie față de valoarea inițială și până la un an, a testului de mobilitate multi-luminanță binoculară (MLMT), între grupul în care s-a intervenit și grupul de control. MLMT a fost conceput pentru a măsura modificările ale funcției vizuale, cu precădere, capacitatea unui subiect de a parcurge un traseu în mod corect și într-un ritm rezonabil, la diverse niveluri de iluminare ambientală. Această capacitate depinde de acuitatea vizuală, câmpul vizual și nivelul nictalopiei (capacitate redusă de a percepe și/sau vedea la lumină de intensitate scăzută) ale subiectului, fiecare dintre acestea fiind funcții afectate în mod special de patologia retiniană asociată cu mutațiile *RPE65*. În studiul de fază 3, MLMT a utilizat șapte niveluri de iluminat, variind între 400 lux și 1 lux (corespunzând, spre exemplu, unui birou bine iluminat, până la nivelul de intensitate luminoasă dintr-o noapte de vară fără lună). Testarea fiecărui subiect a fost înregistrată video și evaluată de evaluatori independenți. Un scor pozitiv al modificării reflectă trecerea testului MLMT la un nivel mai scăzut de iluminat și un scor de 6 reflectă îmbunătățirea maximă posibilă a MLMT. Au fost evaluate și trei criterii secundare: testul privind pragul de fotosensibilitate cu câmp vizual complet (FST), utilizând lumină albă; modificarea scorului MLMT la nivelul primului ochi testat; și testul privind acuitatea vizuală (VA).

La momentul inițial, subiecții au obținut scoruri de trecere la testul de mobilitate, la un nivel de 4 și 400 lux ambienali.

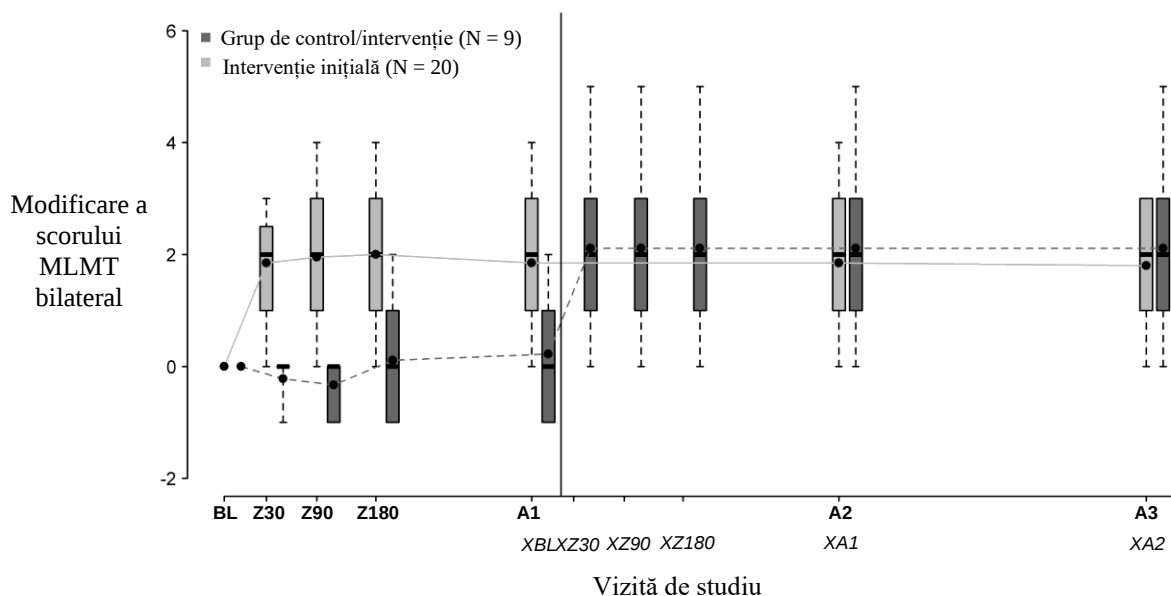
Tabelul 4 Modificări ale scorului MLMT: anul 1, comparativ cu valoarea inițială (analiza la populația randomizată ITT: n=21 cu intervenție, n=10 control)

Modificare a scorului MLMT	Diferență (IÎ 95%) Intervenție-Control	Valoare p
utilizând vedere binoculară	1,6 (0,72, 2,41)	0,001
utilizând numai primul ochi	1,7 (0,89, 2,52)	0,001
utilizând numai al doilea ochi	2,0 (1,14, 2,85)	<0,001

Scorul modificat monocular MLMT s-a îmbunătățit semnificativ în grupul în care s-a administrat tratament și a fost similar cu rezultatele la testul binocular MLMT (vezi Tabelul 4).

Figura 2 arată efectul medicamentului în decursul unei perioade de trei ani în grupul în care s-a administrat voretigene neparvovec, ca și efectul în grupul de control, după trecerea la celălalt grup în vederea administrării subretiniene a injecției cu voretigene neparvovec. Au fost observate diferențe semnificative în ziua 30 privind performanța binoculară MLMT pentru grupul în care s-a administrat voretigene neparvovec în Ziua 30. Acestea au fost menținute la vizitele rămase de urmărire, pe parcursul perioadei de trei ani, comparativ cu nicio modificare în grupul de control. Cu toate acestea, după trecerea la celălalt grup în vederea administrării subretiniene a injecției cu voretigene neparvovec, subiecții din grupul de control au prezentat un răspuns similar la voretigene neparvovec, comparativ cu subiecții din grupul de tratament cu voretigene neparvovec.

Figura 2 Modificare a scorului MLMT, utilizând vederea binoculară comparativ cu perioada de timp de înainte/după expunerea la voretigene neparvovec



Fiecare chenar reprezintă 50% distribuție a modificării scorului MLMT. Liniile verticale punctate reprezintă un procentaj suplimentar de 25% peste și sub chenar. Bara orizontală din fiecare chenar reprezintă valoarea mediană. Punctul din fiecare chenar reprezintă media. Linia continuă conectează modificările medii ale scorurilor MLMT în decursul vizitelor pentru grupurile care au administrat tratament. Linia punctată conectează modificarea medie a scorului MLMT în decursul vizitelor pentru grupul de control, inclusiv cinci vizite pe durata primului an, fără administrarea voretigene neparvovec. În grupul de control s-a administrat voretigene neparvovec după 1 an de observație.

BL (Baseline): valoarea inițială;

Z30, Z90, Z180: 30, 90 și 180 zile de la începerea studiului;

A1, A2, A3: unu, doi și trei ani de la începerea studiului.

XBL; XZ30; XZ90; XZ180: valoarea inițială, 30, 90 și 180 zile de la începerea studiului pentru subiecții din grupul de control care au trecut la celălalt grup;

XA1; XA2: unu și doi ani de la începerea studiului pentru subiecții din grupul de control care au trecut la celălalt grup.

În Tabelul 5 de mai jos sunt prezentate rezultatele testului de fotosensibilitate cu câmp vizual complet la primul an de studiu: lumină albă [$\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$]:

Tabelul 5 Test de fotosensibilitate cu câmp vizual complet

Test de fotosensibilitate cu câmp vizual complet – Primul ochi (ITT)			
	Intervenție, N = 21		
	Valoarea inițială	Anul 1	Modificare
N	20	20	19
Medie (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Control, N = 10		
N	9	9	9
Medie (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Diferență (Î 95%) (Intervenție-Control) -2,33 (-3,44, -1,22), p<0,001		
Test fotosensibilitate cu câmp vizual complet – Al doilea ochi (ITT)			
	Intervenție, N = 21		
	Valoarea inițială	Anul 1	Modificare
N	20	20	19
Medie (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Control, N = 10		
N	9	9	9
Medie (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Diferență (Î 95%) (Intervenție-Control) -1,89 (-3,03, -0,75), p=0,002		
Test fotosensibilitate cu câmp vizual complet – media ambilor ochi (ITT)			
Diferență (Î 95%) (Intervenție-Control): -2,11 (-3,19, -1,04), p<0,001			

Ameliorarea fotosensibilității cu câmp vizual complet s-a menținut timp de până la 3 ani după expunerea la voretigene neparvovec.

La un an după expunerea la voretigene neparvovec, ameliorarea acuității vizuale de minimum 0,3 LogMAR a fost prezentă la 11/20 (55%) dintre ochii tratați inițial și 4/20 (20%) dintre ochii tratați ulterior în grupul de intervenție; niciun subiect din grupul de control nu a prezentat o astfel de ameliorare a acuității vizuale nici la primul, nici la al doilea ochi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Se anticipează ca voretigene neparvovec este preluat de celule prin intermediul receptorilor proteoglicanici ai sulfatului de heparină și este descompus de proteine endogene și prin căile catabolice de ADN.

Biodistribuire non-clinică

Biodistribuirea voretigene neparvovec a fost evaluată la trei luni după administrarea subretiniană la primat non-umane. Cele mai mari niveluri de secvențe ADN ale vectorului au fost detectate la nivelul lichidelor intraoculare (lichidul din camera anterioară și umoarea vitrească) din ochii injectați cu vector. Au fost detectate niveluri mici de secvențe de ADN ale vectorului la nivelul nervului optic din ochiul injectat cu vector, chiasmei optice, splinei și ficatului și, sporadic, la nivelul stomacului și ganglionilor limfatici. La un animal cărui i s-a administrat voretigene neparvovec în doză de $7,5 \times 10^{11}$ genomuri vector (de 5 ori doza recomandată per ochi), au fost detectate secvențe ADN ale vectorului la nivelul colonului, duodenului și traheei. Nu au fost detectate astfel de secvențe la nivelul gonadelor.

Farmacocinetică clinică și eliminare

Eliminarea și biodistribuirea vectorului au fost evaluate la nivelul secreției lacrimale din ambii ochi, plasmă și sânge integral, la subiecții din studiul clinic de fază 3. La 13/29 (45%) subiecți cărora li s-a administrat medicamentul bilateral, au fost detectate secvențe ADN ale vectorului voretigene neparvovec în secreția lacrimală; cei mai mulți dintre acești subiecți au obținut un rezultat negativ după vizita din ziua 1 post-administrare, totuși, patru dintre acești subiecți au prezentat rezultat pozitiv la analiza probelor lacrimale după prima zi, un subiect până în ziua 14 post-administrare la nivelul celui de-al doilea ochi. Au fost detectate secvențe ADN ale vectorului în plasmă la 3/29 (10%) subiecți, inclusiv doi subiecți cu rezultate pozitive la nivelul probelor lacrimale și numai până în ziua 3 după fiecare injecție. Per total, nivelurile tranzitorii și mici ale secvențelor ADN ale vectorului au fost detectate în probe de secreții lacrimale și, ocazional, de plasma, de la 14/29 (48%) dintre subiecții din studiul de fază 3.

Farmacocinetică la grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice privind voretigene neparvovec la grupe speciale de pacienți.

Insuficiență hepatică și renală

Luxturna este injectat direct în ochi. Nu se anticipează ca funcțiile hepatică și renală, polimorfismele citocromului P450 și îmbătrânirea să influențeze eficacitatea sau siguranța clinică a medicamentului. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Histopatologia oculară la câine și primat, expuși la voretigene neparvovec, a evidențiat numai modificări ușoare, care au fost, în principal, asociate cu vindecarea leziunii rezultate din incizia chirurgicală. Într-un studiu anterior privind toxicologia, un vector similar AAV2 administrat subretinian la câini, la o doză de 10 ori doza recomandată, a determinat toxicitate retiniană focală și infiltrate celulare inflamatorii în regiunile expuse la vector. Alte date din studiile non-clinice privind voretigene neparvovec au inclus prezența ocazională și izolată de celule inflamatorii la nivelul retinei, fără o degenerare retiniană vizibilă. După administrarea unică a vectorului, la câini s-au dezvoltat anticorpi la capsida vectorului AAV2, care au fost absenți la primatelor non-umane la care vectorul nu a fost administrat anterior.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Concentrat

Clorură de sodiu

Dihidrogenofostat de sodiu monohidrat (pentru ajustarea pH-ului)

Hidrogenofostat disodic dihidrat (pentru ajustarea pH-ului)

Poloxamer 188

Apă pentru preparare injectabile

Solvent

Clorură de sodiu

Dihidrogenofostat de sodiu monohidrat (pentru ajustarea pH-ului)

Hidrogenofostat disodic dihidrat (pentru ajustarea pH-ului)

Poloxamer 188

Apă pentru preparare injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane congelate nedeschise

3 ani

După decongelare

Odată decongelat, medicamentul nu trebuie recongelat și trebuie păstrat la temperatura camerei (sub 25°C).

După diluare

După diluarea în condiții aseptice, soluția trebuie utilizată imediat; dacă nu este utilizată imediat, perioada de păstrare la temperatura camerei (sub 25°C) nu trebuie să fie mai lungă de 4 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Concentratul și solventul trebuie păstrate și transportate congelate, la o temperatură $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Concentrat

0,5 ml volum extractibil de concentrat în flacon de 2 ml din polimer olefin ciclic, cu dop din cauciuc clorobutilic, sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu.

Solvent

1,7 ml volum extractibil de solvent în flacon de 2 ml din polimer olefin ciclic, cu dop din cauciuc clorobutlic, sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu.

Fiecare săculeț din folie include o cutie conținând 1 flacon de concentrat de 0,5 ml și 2 flacoane de solvent (fiecare conținând 1,7 ml).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține organisme modificate genetic. Trebuie purtat echipament personal de protecție (care va include halat de laborator, ochelari de protecție și mănuși) în timpul manipulării sau administrării voretigene neparvovec.

Prepararea înainte de administrare

Fiecare ambalaj conține 1 flacon de concentrat și 2 flacoane de solvent exclusiv pentru o singură utilizare.

Luxturna trebuie inspectat vizual înainte de administrare. Dacă există vizibile particule, dacă soluția este tulbure sau prezintă modificări de culoare, flaconul pentru o singură utilizare nu trebuie utilizat.

Prepararea Luxturna trebuie efectuată cu maximum 4 ore înainte de procedura de administrare, în conformitate cu următoarea procedură recomandată, efectuată în condiții aseptice.

Se decongelează flaconul de concentrat în doză unică și două flacoane de solvent și se lasă să atingă temperatura camerei. Odată decongelate toate cele 3 flacoane (1 flacon de concentrat și 2 flacoane de solvent), trebuie începută diluarea. Se răstoarnă încet flacoanele de cinci ori pentru a se amesteca conținutul.

Se verifică vizual dacă există orice particule sau orice anomalii. Orice anomalii sau particule vizibile trebuie raportate Deținătorului autorizației de punere pe piață. În acest caz, medicamentul nu se va utiliza.

Se transferă 2,7 ml de solvent extras din cele două flacoane decongelate într-un flacon steril de 10 ml din sticlă, utilizând o seringă de 3 ml.

Pentru diluare, se extrag 0,3 ml de concentrat decongelat într-o seringă de 1 ml și se adaugă în flaconul steril de 10 ml care conține solventul. Se răstoarnă încet flaconul de cinci ori, pentru a se amesteca în mod corect conținutul. Se verifică dacă există orice particule vizibile. Soluția diluată trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă. Se etichetează flaconul de 10 ml din sticlă care conține concentratul diluat după cum urmează: „Luxturna diluat”.

Nu se vor pregăti seringile dacă flaconul prezintă orice urme de deteriorare sau orice particule vizibile. Se pregătesc seringile pentru injecție, extrăgând 0,8 ml de soluție diluată într-o seringă sterilă de 1 ml. Se repetă aceeași procedură pentru a se pregăti o seringă de rezervă. Seringile preumplute cu medicament trebuie apoi transferate într-un recipient special pentru transport până la sala de operație.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

Trebuie evitată expunerea accidentală. Trebuie respectate recomandările locale privind biosecuritatea pentru situații de risc biologic la prepararea, administrarea și manipularea voretigene neparvovet.

- Trebuie utilizat echipament de protecție personală (care va include halat de laborator, ochelari de protecție și mănuși) în timpul manipulării sau administrării voretigene neparvovet.
- Se va evita expunerea accidentală la voretigene neparvovet, inclusiv contactul cu pielea, ochii și mucoasele. Orice leziuni expuse trebuie acoperite înainte de manipulare.
- Toate scurgerile de voretigene neparvovet trebuie tratate cu substanțe antiseptice, cum este hipocloritul de sodiu 1%, și șterse cu materiale absorbante.
- Toate materialele care este posibil să fi intrat în contact cu voretigene neparvovet (de exemplu, flacon, seringă, ac, tampon de vată, mănuși, măști sau pansamente) trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale de biosecuritate.

Expunere accidentală

- În cazul unei expuneri accidentale la locul de muncă (de exemplu, prin stropire în ochi sau la nivelul mucoaselor), se va clăti cu apă curată timp de minimum 5 minute.
- În cazul expunerii la nivelul pielii crăpate sau înțepăturii de ac, se va spăla bine zona afectată cu apă și săpun și/sau dezinfectant.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Acest medicament conține organisme modificate genetic. Medicamentul neutilizat sau deșeurile trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1331/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Spark Therapeutics Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia
PA19104
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Luxturna în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească, împreună cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul programului de instruire, inclusiv medii de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că, în fiecare Stat Membru (SM) unde este comercializat Luxturna, medicamentul este distribuit prin centre de tratament în care personalul calificat (și anume specialiști în chirurgie vitro-retiniană și farmaciști) au participat la programul obligatoriu de instruire privind utilizarea medicamentului și de instruire a farmaciștilor pentru a asigura utilizarea corectă a Luxturna cu scopul minimizării riscurilor asociate cu administrarea și/sau procedura de administrare (presiune intraoculară crescută, ruptură retiniană, tulburări maculare, cataractă, inflamație intraoculară și/sau infecție asociată procedurii și dezlipire de retină, transmitere către alte persoane).

Criteriile pentru centrele de studiu/centrele de tratament trebuie să includă:

1. Prezența unui medic specialist oftalmolog, cu experiență în tratarea pacienților cu distrofie retiniană ereditară (DRE);
2. Prezența unui chirurg specialist în intervenții pe retină sau afilierea cu un astfel de chirurg, cu experiență în intervenții chirurgicale subretiniene și calificat să administreze Luxturna;
3. Prezența unei farmacie clinice capabile să manipuleze și să prepare medicamentele de terapie genică pe bază de vector AAV;

Instruirea și instrucțiunile privind manipularea și eliminarea în siguranță a materialelor afectate timp de 14 zile după administrare trebuie furnizate, de asemenea, împreună cu informații care privesc excluderea de la donarea de sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant după administrarea Luxturna.

Personalul calificat (și anume, medici chirurghi specialiști în chirurgie vitro-retiniană și farmaciști) de la centrele de tratament trebuie să primească materiale educaționale, inclusiv:

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP);
- Instruire chirurgicală pentru administrarea Luxturna, inclusiv descrierea materialelor și procedurilor necesare pentru administrarea injecției subretiniene cu Luxturna sau
- Manual de instruire pentru farmacii, inclusiv informații pentru prepararea și păstrarea Luxturna;

Pacienții și aparținătorii trebuie să primească pachetul de informații pentru pacient, inclusiv:

- Prospectul pentru pacient (PRO), care trebuie să fie disponibil și în formate diferite (inclusiv cu caractere mari și fișier audio);
- Un card al pacientului
 - Care evidențiază importanța vizitelor de urmărire și raportarea reacțiilor adverse la medicul curant al pacientului.
 - Care informează profesioniștii din domeniul sănătății că pacientul a primit terapie genetică și cu privire la importanța raportării reacțiilor adverse.
 - Informații de contact pentru raportarea reacțiilor adverse.
 - Cardul pentru pacient va fi disponibil în formate diferite, inclusiv cu caractere mari și fișier audio. Informațiile privind modul de obținere a formatelor speciale vor fi furnizate în cardul pentru pacient.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
CLTW888A12401: Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (PASS): pentru a caracteriza în continuare siguranța, inclusiv siguranța pe termen lung a Luxturna, solicitantul trebuie să efectueze și să depună un studiu pe baza datelor dintr-un registru al bolii la pacienții care prezintă pierderea vederii din cauza distrofiei retiniene ereditare, cauzată de mutații bialelice <i>RPE65</i> confirmate.	30 iunie 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: pentru a evalua mai departe rezultatele privind eficacitatea și siguranța ale Luxturna la pacienții adulți și copii și adolescenți care prezintă pierderea vederii din cauza distrofiei retiniene ereditare, cauzată de mutații bialelice <i>RPE65</i> confirmate, solicitantul trebuie să depună studiul de urmărire pe termen lung privind eficacitatea și siguranța pe termen lung la participanții cărora li s-a administrat Luxturna în programul clinic (urmărire pe o perioadă de 15 ani).	31 decembrie 2031

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**SĂCULEȚ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Luxturna 5×10^{12} genomuri vector/ml concentrat și solvent pentru soluție injectabilă
voretigene neparvovec

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține 5×10^{12} genomuri vector.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat disodic dihidrat, poloxamer 188, apă pentru preparare injectabile. **Vezi prospectul pentru mai multe informații.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon de concentrat
2 flacoane de solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare unică prin injectare subretiniană într-un (1) ochi.
A se dilua înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subretiniană după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat la $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

A se elimina în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1331/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Luxturna 5×10^{12} genomuri vector/ml concentrat și solvent pentru soluție injectabilă
voretigene neparvovec

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține 5×10^{12} genomuri vector.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat disodic dihidrat, poloxamer 188, apă pentru preparare injectabilă. **Vezi prospectul pentru mai multe informații.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon de concentrat
2 flacoane de solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare unică prin injectare subretiniană într-un (1) ochi.
A se dilua înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subretiniană după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat la $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

A se elimina în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1331/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI (CONCENTRAT)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Luxturna 5 x 10¹² genomuri vector/ml concentrat pentru soluție injectabilă
voretigene neparvovec
Administrare subretiniană

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Flacon cu doză unică, 0,5 ml volum extractibil

6. ALTE INFORMAȚII

A se dilua înainte de utilizare.
A se elimina medicamentul neutilizat.
A se păstra la ≤ -65 °C.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI (SOLVENT)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Luxturna

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,7 ml volum extractibil

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la ≤ -65 °C.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Luxturna 5×10^{12} genomuri vector/ml concentrat și solvent pentru soluție injectabilă voretigene neparvovec

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Luxturna și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Luxturna
3. Cum vi se administrează Luxturna
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Luxturna
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Luxturna și pentru ce se utilizează

Luxturna este un medicament de terapie genică care conține substanța activă numită voretigene neparvovec.

Luxturna este utilizat în tratamentul adulților și copiilor care prezintă pierderea vederii din cauza distrofiei retiniene ereditare, determinată de mutații la nivelul genelor *RPE65*. Aceste mutații împiedică organismul să producă o proteină necesară vederii și astfel duc la pierderea vederii și, în cele din urmă, la orbire.

Substanța activă din Luxturna, voretigene neparvovec, este un virus modificat, care conține o „copie de lucru” a genei *RPE65*. După injectare, virusul transferă această genă în celulele de la nivelul retinei, stratul care este situat în partea din spate a ochiului și care detectează lumina. Aceasta permite retinei să producă proteinele necesare vederii. Virusul utilizat pentru transferul genei nu determină apariția bolilor la om.

Luxturna vă va fi administrat numai dacă testele genetice arată faptul că v-ați pierdut vederea din cauza mutațiilor de la nivelul genei *RPE65*.

2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Luxturna

Nu trebuie să vi se administreze Luxturna

- dacă sunteți alergic la voretigene neparvovec sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți o infecție la nivelul ochilor
- dacă aveți o inflamație la nivelul ochilor

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur de oricare dintre cele de mai sus, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Luxturna.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra tratamentul cu Luxturna:

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați semne ale unei infecții sau inflamații la nivelul ochilor, de exemplu, dacă prezentați înroșire a ochilor, sensibilitate la lumină, umflare sau durere la nivelul ochilor.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o infecție activă de orice fel. Medicul dumneavoastră vă poate amâna administrarea tratamentului până când infecția s-a rezolvat, pentru că acest medicament poate îngreuna lupta organismului dumneavoastră cu o infecție. A se vedea și pct. 3.

După administrarea Luxturna:

- Solicitați asistență medicală imediată de la medicul dumneavoastră dacă ochiul sau ochii vi se înroșesc, vă dor, devin sensibili la lumină, aveți străfulgerări de lumină sau simțiți corpi străini în ochi sau dacă observați orice agravare sau încetșare a vederii.
- Evitați călătoriile cu avionul sau alte călătorii la altitudine mare până când medicul dumneavoastră vă spune că le puteți face. Pe durata tratamentului cu acest medicament, medicul vă introduce o bulă de aer în ochi, care este absorbită lent de organism. Până când bula este absorbită complet, călătoriile cu avionul sau alte călătorii la altitudine mare pot determina o mărire a bulei și afectarea vederii, inclusiv pierderea vederii. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de călătorie.
- Evitați înotul, din cauza riscului crescut de apariție a infecției la nivelul ochilor. După ce vi se administrează tratamentul cu Luxturna, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a merge să înotați.
- Evitați activitatea fizică intensă, din cauza riscului crescut de vătămări la nivelul ochilor. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de activități fizice intense după ce vi se administrează tratamentul cu Luxturna.
- Este posibil să prezentați tulburări de vedere trecătoare, cum sunt sensibilitatea la lumină și vederea încetșată. Spuneți medicului dumneavoastră despre orice tulburări de vedere pe care le prezentați. Medicului dumneavoastră vă poate ajuta să reduceți disconfortul cauzat de aceste tulburări trecătoare.
- Substanța activă din Luxturna poate fi eliminată temporar prin lacrimile dumneavoastră. Dumneavoastră și persoana care are grijă de dumneavoastră trebuie să depozitați orice pansamente utilizate și deșeuri medicale care conțin lacrimi și secreții nazale în pungi sigilate înainte de a le arunca. Trebuie să respectați aceste măsuri de precauție timp de 14 zile.
- Este posibil să nu puteți dona sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant după ce ați fost tratat cu Luxturna.

Copii și adolescenți

Luxturna nu a fost studiat la copiii cu vârsta sub 4 ani. Datele sunt limitate.

Luxturna împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte să vi se administreze Luxturna.

Nu se cunosc efectele acestui medicament asupra sarcinii și fătului. Ca măsură de precauție, nu trebuie să vi se administreze Luxturna cât timp sunteți gravidă.

Luxturna nu a fost studiat la femeile care alăptează. Nu se cunoaște dacă trece în laptele matern. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. În acest caz, medicul dumneavoastră va decide dacă să opriți alăptarea sau să nu vi se administreze Luxturna, în funcție de beneficiul alăptării pentru nou-născut și beneficiul administrării Luxturna pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să prezentați tulburări trecătoare ale vederii după ce vi se administrează Luxturna. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje grele până când nu v-a revenit vederea. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a relua aceste activități.

Luxturna conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum vi se administrează Luxturna

Luxturna vă va fi administrat într-o sală de operații de medici chirurghi cu experiență în chirurgia oftalmică.

Luxturna se administrează sub anestezie. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre anestezie și despre cum vă va fi administrată.

Medicul dumneavoastră va efectua o intervenție chirurgicală oftalmică pentru îndepărtarea gelului limpede din ochi și apoi va injecta Luxturna direct sub retină, stratul sensibil la lumină din spatele aceluși ochi. Intervenția va fi repetată la celălalt ochi la minimum 6 zile după aceea. Va trebui să rămâneți sub observație post-operatorie timp de câteva ore de la fiecare procedură, pentru a vi se monitoriza recuperarea și a se identifica orice reacții adverse asociate cu intervenția chirurgicală sau anestezia.

Înainte de începerea tratamentului cu Luxturna, medicul dumneavoastră vă poate cere să luați un medicament care vă va suprima sistemul imunitar (sistemul natural de apărare a organismului), pentru ca acesta să nu încerce să lupte cu Luxturna când acesta este administrat. Este important să luați acest medicament conform instrucțiunilor furnizate. Nu opriți administrarea medicamentului fără a discuta întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă vi se administrează mai mult Luxturna decât trebuie

Dat fiind că acest medicament vă este administrat de un medic, este improbabil să vi se administreze prea mult. Dacă se întâmplă acest lucru, medicul dumneavoastră va trata simptomele, după cum va fi necesar. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice probleme de vedere.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot apărea la administrarea Luxturna:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Depozite sub retină

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Atrofia (corio)retinei

Următoarele reacții adverse pot apărea din cauza procedurii de injectare:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Înroșire la nivelul ochilor
- Cataractă (încețosare a cristalinului)
- Presiune crescută la nivelul ochilor

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Rupere a retinei
- Durere la nivelul ochiului
- Umflare la nivelul ochiului
- Dezlipire de retină
- Sângerare în partea din spate a ochiului
- Durere sau disconfort crescut la nivelul ochiului
- Încețosare a vederii centrale, din cauza găurii din centrul retinei
- Subțiere a suprafeței oculare (excavație la nivelul corneei)
- Iritație oculară
- Inflamație oculară
- Senzație de corp străin la nivelul ochiului
- Disconfort la nivelul ochiului
- Anomalii la nivelul părții din spate a ochiului
- Greață, vărsături, durere în partea superioară a abdomenului (dureri de burtă), durere la nivelul buzelor
- Modificare a activității electrice a inimii
- Durere de cap, amețeli
- Erupție trecătoare pe piele, umflare a feței
- Anxietate
- Probleme asociate cu plasarea unui tub pentru respirație în esofag
- Deschidere a cicatricei rezultate în urma operației

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Tulburare a substanței cu aspect de gel din interiorul ochiului (opacități vitreene)
- Atrofia (corio)retinei

Afectarea țesuturilor de la nivelul ochilor poate fi însoțită de sângerare și umflare și un risc crescut de infecție. În zilele de după operație, are loc o scădere a vederii, care, de obicei, se ameliorează; spuneți medicului dumneavoastră dacă vederea nu vă revine.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Luxturna

Luxturna va fi depozitat de cadrele medicale la unitatea medicală.

Concentratul și solventul trebuie depozitate și transportate congelate, la $\leq -65^{\circ}\text{C}$. Odată decongelat, medicamentul nu poate fi recongelat și trebuie păstrat la temperatura camerei (sub 25°C).

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Luxturna

- Substanța activă este voretigene neparvovec. Fiecare ml de concentrat conține 5×10^{12} genomuri vector (vg). Concentratul (0,5 ml volum extractibil într-un flacon de 2 ml, cu doză unică) necesită o diluare în raport de 1:10 înainte de administrare.
- Fiecare doză de soluție diluată conține $1,5 \times 10^{11}$ genomuri vector de voretigene neparvovec într-un volum disponibil de 0,3 ml.
- Celelalte componente ale concentratului sunt clorură de sodiu (vezi „Luxturna conține sodiu” la finalul pct. 2 al acestui prospect), dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat (pentru ajustarea pH-ului), hidrogenofosfat disodic dihidrat (pentru ajustarea pH-ului), poloxamer 188 și apă pentru preparare injectabile.
- Solventul conține clorură de sodiu (vezi sfârșitul pct. 2), dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat (pentru ajustarea pH-ului), hidrogenofosfat disodic dihidrat (pentru ajustarea pH-ului), poloxamer 188 și apă pentru preparare injectabile.

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

Cum arată Luxturna și conținutul ambalajului

Luxturna este un concentrat limpede, incolor, pentru soluție pentru injectare subretiniană, furnizat într-un flacon din plastic incolor. Solventul este un lichid limpede, incolor, furnizat într-un flacon din plastic incolor.

Fiecare folie include o cutie care conține 1 flacon de concentrat de 0,5 ml și 2 flacoane de solvent (fiecare conținând 1,7 ml).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Acest prospect este disponibil numai sub forma unui fișier audio și în format cu font mare pe website-ul: <http://www.voretigeneneparvovec.support>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține organisme modificate genetic. Trebuie purtat echipament personal de protecție (care va include halat de laborator, ochelari de protecție și mănuși) în timpul manipulării sau administrării voretigene neparvovec.

Presiunea intraoculară trebuie monitorizată înainte și după administrarea medicamentului și tratată corespunzător.

După administrare, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat orice simptome care sugerează endoftalmită și dezlipire de retină și trebuie tratați corespunzător.

Prepararea înainte de administrare

Fiecare ambalaj conține 1 flacon de concentrat și 2 flacoane de solvent exclusiv pentru o singură utilizare.

Luxturna trebuie inspectat vizual înainte de administrare. Dacă există particule vizibile, dacă soluția este tulbure sau prezintă modificări de culoare, flaconul pentru o singură utilizare nu trebuie utilizat.

Prepararea Luxturna trebuie efectuată cu maximum 4 ore înainte de procedura de administrare, în conformitate cu următoarea procedură recomandată, efectuată în condiții aseptice.

Se decongelează flaconul de concentrat în doză unică și două flacoane de solvent și se lasă să atingă temperatura camerei. Odată decongelate toate cele 3 flacoane (1 flacon de concentrat și 2 flacoane de solvent), trebuie începută diluarea. Se răstoarnă încet flacoanele de cinci ori, pentru a se amesteca conținutul.

Se verifică vizual dacă există orice particule sau orice anomalii. Orice anomalii sau particule vizibile trebuie raportate Deținătorului autorizației de punere pe piață. În acest caz, medicamentul nu se va utiliza.

Se transferă 2,7 ml de solvent extras din cele două flacoane decongelate într-un flacon steril de 10 ml din sticlă, utilizând o seringă de 3 ml.

Pentru diluare, se extrag 0,3 ml de concentrat decongelat într-o seringă de 1 ml și se adaugă în flaconul steril de 10 ml care conține solventul. Se răstoarnă încet flaconul de cinci ori, pentru a se amesteca în mod corect conținutul. Se verifică dacă există orice particule vizibile. Soluția diluată trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă. Se etichetează flaconul de 10 ml din sticlă care conține concentratul diluat după cum urmează: „Luxturna diluat”.

Nu se vor pregăti seringile dacă flaconul prezintă orice urme de deteriorare sau orice particule vizibile. Se pregătesc seringile pentru injecție, extrăgând 0,8 ml de soluție diluată într-o seringă sterilă de 1 ml. Se repetă aceeași procedură pentru a se pregăti o seringă de rezervă. Seringile preumplute cu medicament trebuie apoi transferate într-un recipient special pentru transport până la sala de operație.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

Trebuie evitată expunerea accidentală. Trebuie respectate recomandările locale privind biosecuritatea pentru situații de risc biologic la prepararea, administrarea și manipularea voretigene neparvovec.

- Trebuie utilizat echipament de protecție personală (care va include halat de laborator, ochelari de protecție și mănuși) în timpul manipulării sau administrării voretigene neparvovec.
- Se va evita expunerea accidentală la voretigene neparvovec, inclusiv contactul cu pielea, ochii și mucoasele. Orice leziuni expuse trebuie acoperite înainte de manipulare.
- Toate scurgerile de voretigene neparvovec trebuie tratate cu substanțe antiseptice, cum este hipocloritul de sodiu 1%, și șterse cu materiale absorbante.
- Toate materialele care este posibil să fi intrat în contact cu voretigene neparvovec (de exemplu, flacon, seringă, ac, tampon de vată, mănuși, măști sau pansamente) trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind biosecuritatea.

Expunere accidentală

- În cazul unei expuneri accidentale la locul de muncă (de exemplu, prin stropire în ochi sau la nivelul mucoaselor), se va clăti cu apă curată timp de minimum 5 minute.
- În cazul expunerii la nivelul pielii crăpate sau înțepăturii de ac, se va spăla bine zona afectată cu apă și săpun și/sau dezinfectant.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Acest medicament conține organisme modificate genetic. Medicamentul neutilizat sau deșeurile trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

Doze

Tratamentul trebuie inițiat și administrat de un medic chirurg cu experiență în intervenții la nivelul maculei.

Pacienților li se va administra o doză unică de voretigene neparvovec $1,5 \times 10^{11}$ genomuri vector în fiecare ochi. Fiecare doză va fi administrată în spațiul subretinian, într-un volum total de 0,3 ml. Procedurile individuale de administrare în fiecare ochi se vor efectua în zile separate, la un interval scurt de timp, la minimum 6 zile una de cealaltă.

Schemă de tratament imunomodulator

Înainte de inițierea schemei de tratament imunomodulator și de administrarea voretigene neparvovec, trebuie verificat dacă pacientul prezintă simptome ale unei boli infecțioase active de orice natură. În cazul unei astfel de infecții, începerea tratamentului trebuie amânată până la recuperarea pacientului.

Începând cu 3 zile înainte de administrarea voretigene neparvovec la primul ochi, se recomandă inițierea unei scheme de tratament imunomodulator, conform tabelului de mai jos (Tabelul 1). Inițierea tratamentului imunomodulator la al doilea ochi trebuie să urmeze aceeași schemă și să înlocuiască finalizarea tratamentului imunomodulator la nivelul primului ochi.

Tabelul 1 Tratament imunomodulator preoperator și postoperator pentru fiecare ochi

Preoperator	3 zile înainte de administrarea Luxturna	Prednison (sau echivalent) 1 mg/kg/zi (maximum 40 mg/zi)
Postoperator	4 zile (inclusiv ziua administrării)	Prednison (sau echivalent) 1 mg/kg/zi (maximum 40 mg/zi)
	Următoarele 5 zile	Prednison (sau echivalent) 0,5 mg/kg/zi (maximum 20 mg/zi)
	Următoarele 5 zile câte o doză la interval de două zile	Prednison (sau echivalent) 0,5 mg/kg la fiecare 2 zile (maximum 20 mg/zi)

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea voretigene neparvovec la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă nu au fost încă stabilite. Datele sunt limitate. Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică și renală

Siguranța și eficacitatea voretigene neparvovec nu au fost încă stabilite la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea voretigene neparvovec la copiii cu vârsta de până la 4 ani nu au fost încă stabilite. Datele sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare subretiniană.

Luxturna este un concentrat steril pentru soluție care se administrează prin injectare subretiniană și necesită decongelare și diluare înainte de utilizare.

Acest medicament nu trebuie administrat prin injectare intravitreană.

Luxturna este disponibil într-un flacon pentru o singură utilizare, pentru o singură administrare la nivelul unui singur ochi. Medicamentul este administrat prin injectare subretiniană, după vitrectomie, în fiecare ochi. Nu trebuie administrat în imediata vecinătate a foveei, pentru a se menține integritatea acesteia.

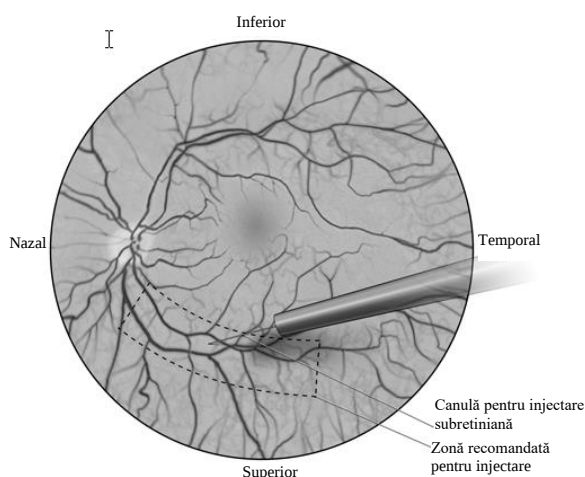
Administrarea voretigene neparvovec trebuie efectuată în cabinetul medical în condiții aseptice controlate. Înaintea procedurii, pacientului trebuie să i se administreze anestezie adecvată. Pupila ochiului care urmează să fie injectat trebuie să fie dilată și înainte de intervenția chirurgicală trebuie administrat topic un antiseptic cu spectru larg, în conformitate cu practica medicală standard.

Administrare

Urmați pașii de mai jos pentru a administra voretigene neparvovec la pacienți:

- Soluția diluată de Luxturna trebuie inspectată vizual înainte de administrare. Dacă sunt vizibile particule, soluția este tulbure sau prezintă modificări de culoare, medicamentul nu trebuie utilizat.
- Seringa care conține medicamentul diluat se conectează la tubulatură și canula de injectare subretiniană. Se injectează lent medicamentul prin tubulatură și canula de injectare subretiniană pentru a se elimina orice bule de aer din sistem.
- Volumul de medicament disponibil pentru injectare este confirmat în seringă, aliniind vârful pistonului cu linia care marchează 0,3 ml.
- După finalizarea vitrectomiei, Luxturna se administrează prin injectare subretiniană, utilizând o canulă pentru injectare subretiniană introdusă prin pars plana.
- Prin vizualizare directă, vârful canulei se poziționează în contact cu suprafața retinei. Locul recomandat de injectare trebuie poziționat de-a lungul arcadei vasculare superioare, la minimum 2 mm distanță de centrul foveei. Se injectează o cantitate mică de medicament până se observă o bulă inițială sub retină, apoi se injectează lent volumul rămas, până se administrează volumul total de 0,3 ml (Figura 1).

Figura 1 Vârf al canulei pentru injectare subretiniană, poziționat în limitele zonei recomandate de injectare (perspectiva chirurgului)



- La finalizarea administrării, canula pentru injectare subretiniană se îndepărtează din ochi.
- După injectare, orice cantitate de medicament neutilizată trebuie aruncată. Seringa de rezervă nu trebuie păstrată.
- Are loc un schimb de lichid și aer, evitându-se cu atenție drenarea de lichid de lângă zona de retinotomie, creată pentru injectare subretiniană.
- Imediat postoperator capul pacientului se așează în poziție supină și, la externare, pacientul trebuie să mențină această poziție timp de 24 ore.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru voretigene neparvovec, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind atrofia corioretiniană, PRAC a concluzionat că informațiile privind medicamentele care conțin voretigene neparvovec trebuie modificate în consecință.

Actualizarea pct. 4.8 din RCP pentru a se adăuga reacția adversă „atrofie corioretiniană” la lista reacțiilor asociate cu voretigene neparvovec cu frecvență „necunoscută” și detaliile suplimentare privind atrofia corioretiniană în Descrierea reacțiilor adverse selectate. Prospectul se va actualiza ca atare.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru voretigene neparvovec, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin voretigene neparvovec este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.