

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Luxturna 5×10^{12} genomów wektora/ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Woretygen neparwówek jest wektorem transferu genów, który wykorzystuje kapsyd wirusa zależnego od adenowirusów o serotypie 2 (AAV2), jako nośnik cDNA ludzkiego białka nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kDa (hRPE65) do siatkówki. Woretygen neparwówek jest otrzymywany z występujących w naturze AAV z zastosowaniem technik rekombinacji DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy ml koncentratu zawiera 5×10^{12} genomów wektora (vg).

Każda jednodawkowa fiolka o pojemności 2 ml zawiera 0,5 ml ekstrahowalnego koncentratu produktu leczniczego Luxturna, który wymaga rozcieńczenia w proporcji 1:10 przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Po rozcieńczeniu każda dawka produktu leczniczego Luxturna zawiera $1,5 \times 10^{11}$ vg w otrzymanej objętości 0,3 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Po rozmrożeniu, zarówno koncentrat jak i rozpuszczalnik są przezroczystymi, bezbarwnymi płynami, których pH wynosi 7,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Luxturna jest wskazany w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65* oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i podawane przez chirurga witreo-retinalnego z doświadczeniem w przeprowadzaniu zabiegów chirurgicznych w obrębie plamki.

Dawkowanie

Pacjenci otrzymują pojedynczą dawkę $1,5 \times 10^{11}$ vg woretygen neparwówek do każdego oka. Każda dawka o całkowitej objętości 0,3 ml zostanie podana do przestrzeni podsiatkówkowej. Procedura podania dawki do każdego oka jest wykonywana w różne dni w krótkim odstępie czasu, nie krótszym niż 6 dni.

Schemat leczenia immunomodulującego

Przed rozpoczęciem stosowania schematu leczenia immunomodulującego i przed podaniem produktu leczniczego Luxturna, należy sprawdzić stan pacjenta w pod kątem czynnych chorób zakaźnych wszelkiego rodzaju, a w przypadku wykrycia takiego zakażenia rozpoczęcie leczenie musi zostać odłożone do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

Zaleca się, aby 3 dni przed podaniem produktu leczniczego Luxturna do pierwszego oka rozpocząć leczenie immunomodulujące według schematu przedstawionego poniżej (tabela 1). Rozpoczęcie leczenia immunomodulującego dla drugiego oka powinno przebiegać według tego samego schematu i powinno nastąpić po zakończeniu leczenia immunomodulującego pierwszego oka.

Tabela 1 Schemat leczenia immunomodulującego w okresie przed- i pooperacyjnym do każdego oka

Okres przedoperacyjny	3 dni przed podaniem produktu leczniczego Luxturna	Prednizon (lub jego odpowiednik) 1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę)
Okres pooperacyjny	4 dni (z dniem podania włącznie)	Prednizon (lub jego odpowiednik) 1 mg/ kg mc./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę)
	Kontynuowany przez 5 dni	Prednizon (lub jego odpowiednik) 0,5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 20 mg/dobę)
	Kontynuowany przez 5 dni, jedna dawka co drugi dzień	Prednizon (lub jego odpowiednik) 0,5 mg/kg mc. co drugi dzień (maksymalnie 20 mg/dobę)

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności woretygenu neparwówek u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, jednak dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności woretygenu neparwówek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z tej grupy (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności woretygenu neparwówek u dzieci w wieku poniżej 4 lat. Dane nie są dostępne. Dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży nie jest wymagane.

Sposób podawania

Podanie podsiatkówkowe.

Produkt leczniczy Luxturna to jałowy koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

podsiatkówkowych, który wymaga rozmrożenia i rozcieńczenia przed podaniem (patrz punkt 6.6).

Tego produktu medycznego nie wolno podawać we wstrzyknięciu do ciała szklistej.

Produkt leczniczy Luxturna to fiołka jednorazowego użytku do jednorazowego podania tylko do jednego oka. Produkt podaje się we wstrzyknięciu podsiatkówkowym po przeprowadzeniu witrektomii w każdym oku. Nie należy podawać produktu leczniczego do bezpośredniego sąsiedztwa dołka siatkówki, aby zachować ciągłość dołka siatkówki (patrz punkt 4.4).

Podanie woretygeny neparwówek należy przeprowadzać w sali operacyjnej w kontrolowanych warunkach aseptycznych. Przed zabiegiem należy zastosować odpowiednie znieczulenie. Żrenica oka, w którym przeprowadzane jest wstrzyknięcie musi być rozszerzona; przed zabiegiem należy zastosować miejscowo środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania, zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie. Należy założyć odzież ochronną (do której zaliczamy fartuch laboratoryjny, okulary ochronne i rękawiczki) podczas przygotowania i podawania woretygeny neparwówek (patrz punkt 6.6).

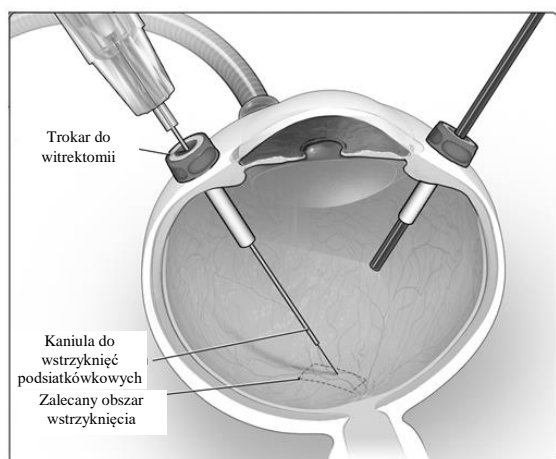
Informacje dotyczące przygotowania, przypadkowej ekspozycji na lek i usuwania produktu leczniczego Luxturna, patrz punkt 6.6.

Podanie

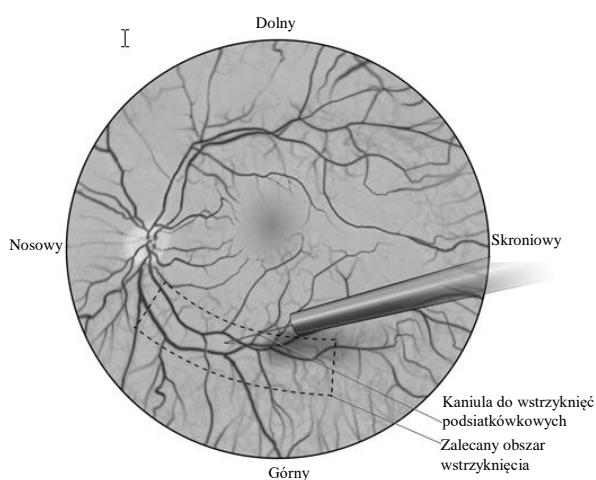
W celu podania pacjentom woretygeny neparwówek należy stosować się do niżej wymienionych kroków:

- Należy sprawdzić wzrokowo rozcieńczony produkt leczniczy Luxturna przed podaniem. Jeżeli widoczne są cząstki, zmętnienie lub przebarwienia, nie należy stosować produktu leczniczego.
- Podłączyć strzykawkę zawierającą rozcieńczony produkt leczniczy do rurki i mikrokaniuli. Produkt jest powoli wstrzykiwany przez rurkę i mikrokaniulę, aby wyeliminować wszystkie pęcherzyki powietrza z zestawu.
- Objętość produktu dostępna do wstrzyknięcia jest potwierdzona w strzykawce poprzez ustawienie końcówki tłoka w linii z oznaczeniem objętości 0,3 ml.
- Po zakończeniu witrektomii produkt leczniczy Luxturna podaje się we wstrzyknięciu podsiatkówkowym za pomocą kaniuli do wstrzykiwań podsiatkówkowych wprowadzonej przez część płaską ciała rzęskowego (pars plana) (rycina 1A).
- Stosując bezpośrednie obrazowanie koniec kaniuli do wstrzyknięć podsiatkówkowych umieszcza się tak, aby miał styczność z powierzchnią siatkówki. Zalecane miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się wzdłuż górnej arkady naczyniowej, przynajmniej 2 mm dystalnie od środka dołka (rycina 1B). Niewielką ilość produktu wstrzykuje się powoli do czasu zaobserwowania początkowego pęcherzyka podsiatkówkowego, a następnie powoli wstrzykuje się pozostałą ilość, aż do podania łącznej objętości 0,3 ml produktu.

Rycina 1A Kaniula do wstrzykiwań podsiatkówkowych wprowadzana przez pars plana



Rycina 1B Koniec kaniuli do wstrzyknięć podsiatkówkowych umieszczony w zalecany miejscu wstrzyknięcia (widok z perspektywy chirurga)



- Po zakończeniu wstrzyknięcia kaniula do wstrzyknięć podsiatkówkowych jest usuwana z oka.
- Po wstrzyknięciu wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy wyrzucić. Nie należy zachowywać zapasowej strzykawki. Należy zapoznać się z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego dotyczącymi usuwania produktu.
- Przeprowadza się wymianę płynu na powietrze, ostrożnie unikając przesięku płynu w pobliżu retinotomii powstałej na potrzeby wstrzyknięcia podsiatkówkowego.
- W okresie bezpośrednio po zabiegu głowę pacjenta należy utrzymywać w pozycji leżącej na wznak; pozycja leżąca na wznak powinna zostać zachowana przez pacjenta przez 24 godziny od wypisu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zakażenie wewnątrz gałki ocznej lub zakażenie okołogałkowe.

Czynne zapalenie wewnątrzgałkowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przygotowując i podając produkt leczniczy Luxturna należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas zabiegu podania produktu:

- Zapalenie struktur oka (w tym zapalenie wnętrza gałki ocznej), przedarcie siatkówki i odwarstwienie siatkówki. Należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszystkie objawy mogące sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej lub odwarstwienie siatkówki; należy wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Choroba siatkówki (ścięńczenie dołka siatkówki, utrata funkcji dołka siatkówki), otwór w plamce, makulopatia (błona nasiatkówkowa, zespół pomarszczenia plamki żółtej) i choroba oka (rozejście się dołka).
- Wzrost ciśnienia śródgałkowego. Należy monitorować ciśnienie śródgałkowe przed i po podaniu produktu leczniczego oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy poinstruować pacjentów, aby unikali podróży samolotem lub innych podróży na dużej wysokości do czasu, gdy pęcherzyk powietrza, który powstał w wyniku podania produktu leczniczego Luxturna, rozproszy się całkowicie w oku. Rozproszenie się pęcherzyka może potrwać do jednego tygodnia lub dłużej od momentu wstrzyknięcia; rozproszenie pęcherzyka należy zweryfikować w badaniu okulistycznym. Szybki wzrost wysokości w czasie, gdy pęcherzyk powietrza jest nadal obecny może powodować wzrost ciśnienia w oku i nieodwracalną utratę wzroku.

W ciągu kilku tygodni po podaniu produktu mogą wystąpić czasowo zaburzenia widzenia, takie jak niewyraźne widzenie i światłowstręt. Pacjentów należy poinstruować, aby skontaktowali się z przedstawicielem fachowego personelu medycznego, jeżeli zaburzenia widzenia będą się utrzymywać. Pacjenci powinni unikać pływania z powodu zwiększonego ryzyka zakażenia oka. Pacjenci powinni unikać forsownej aktywności fizycznej z powodu zwiększonego ryzyka urazu oka. Pacjenci mogą powrócić do pływania i forsownej aktywności po upływie przynajmniej jednego do dwóch tygodni, w zależności od zaleceń przedstawiciela fachowego personelu medycznego.

Wydalanie wirusa

We łzach pacjentów może wystąpić przejściowo wydalanie wektora o małym nasileniu (patrz punkt 5.2). Pacjentów/opiekunów należy poinstruować, aby odpowiednio obchodzili się z odpadami z opatrunków, łez i wydzielin z nosa, co może obejmować przechowywanie odpadów w szczelnie zamykanych torebkach przed ich usunięciem. Wymienione środki ostrożności związane z obchodzeniem się z odpadami należy zachowywać przez 14 dni po podaniu woretygeny neparwowej. Zaleca się, aby pacjenci/opiekunowie zakładali rękawiczki na czas zmiany opatrunku i usuwania odpadów, zwłaszcza w przypadku trwającej ciąży, karmienia piersią lub niedoboru odporności u opiekuna.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Luxturna nie powinni oddawać krwi, narządów, tkanek i komórek do transplantacji.

Immunogenność

W celu redukcji potencjalnej immunogenności pacjentom należy podawać kortykosteroidy ogólnoustrojowo przed oraz po wstrzyknięciu podsiatkówkowym woretygeny neparwowej do każdego oka (patrz punkt 4.2). Kortykosteroidy mogą zmniejszyć nasilenie potencjalnych reakcji immunologicznych na kapsyd wektora (wirus zależny od adenowirusów o serotypie 2 [AAV2] jako wektor) lub na produkt transgeniczny (białko nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kDa [RPE65]).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jest znanych, klinicznie istotnych interakcji. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Na podstawie danych z badań nieklinicznych i klinicznych nad wektorami AAV2 oraz biorąc pod uwagę podsiatkówkową drogę podania produktu leczniczego Luxturna, przypadkowe przeniesienie do linii zarodkowej z wektorami AAV jest wysoce mało prawdopodobne.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 przypadków ciąży) dotyczące stosowania woretygeny neparwówek u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania woretygeny neparwówek w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Luxturna u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy woretygen neparwówek przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub czy przerwać podawanie woretygeny neparwówek, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych z badań klinicznych na temat wpływu produktu leczniczego na płodność. Nie przeprowadzono badań płodności samców i samic w badaniach na zwierzętach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Woretygen neparwówek wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci mogą doświadczać przejściowo zaburzeń widzenia po otrzymaniu wstrzyknięcia podsiatkówkowego produktu leczniczego Luxturna. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać ciężkich urządzeń mechanicznych do czasu powrotu prawidłowego widzenia, zgodnie z zaleceniami okulisty.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wystąpiły trzy, nieciężkie działania niepożądane w postaci złogów w siatkówce u trzech spośród 41 (7%) uczestników badania, które uznano za związane z woretygenem neparwówek. Wszystkie trzy zdarzenia były przejściowym wystąpieniem bezobjawowych złogów w siatkówce poniżej miejsca wstrzyknięcia w siatkówce, 1-6 dni po wstrzyknięciu i które ustąpiły bez następstw.

Ciężkie działania niepożądane związane z procedurą podania produktu zgłoszono u trzech pacjentów w czasie trwania programu klinicznego. U jednego (2%) spośród 41 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (wtórne do podania steroidów o przedłużonym uwalnianiu) w przebiegu leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej związanego z procedurą podania produktu i które doprowadziło do zaniku nerwu wzrokowego; u jednego (2%) spośród 41 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane dotyczące zaburzeń siatkówki (utrata czynności dołka siatkówki), które oceniono jako związane z procedurą podania produktu. U jednego (2%) spośród 41 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci odwarstwienia siatkówki, które oceniono jako związane z procedurą podania produktu.

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 5\%$) związanymi z procedurą podania leku były: przekrwienie spojówki, zaćma, podwyższone ciśnienie śródgałkowe,

przedarcie siatkówki, dellen, otwór w plamce, złogi podsiatkówkowe, zapalenie struktur oka, podrażnienie oka, ból oka i makulopatia (zmarszczenie powierzchni plamki).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane związane z wrotygenem neparwówek

Klasyfikacja układów i narządów / Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	
Często	Złogi siatkówkowe

Tabela 3 Działania niepożądane związane z procedurą podania produktu

Klasyfikacja układów i narządów / Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Przekrwienie spojówek, zaćma
Często	Przedarcie siatkówki, dellen, otwór w plamce, zapalenie oka, podrażnienie oka, ból oka, makulopatia, krwotok naczyńkowy, torbiel spojówki, choroba oka, opuchnięcie oka, uczucie obecności ciała obcego w oczach, degeneracja plamki żółtej, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, choroba siatkówki, krwotok siatkówkowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, ból wargi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka, opuchnięcie twarzy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Wzrost ciśnienia śródgałkowego
Często	Odwroćenie załamka T w badaniu elektrokardiograficznym
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	Powikłanie intubacji dotchawiczej, rozejście się brzegów rany

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego przedawkowania woretygeny neparwówek. W przypadku przedawkowania zaleca się wdrożenie leczenia objawowego i wspomagającego, w zależności od oceny lekarza prowadzącego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: {jeszcze nie przydzielona}, kod ATC: {jeszcze nie przydzielony}.

Mechanizm działania

Białko nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kilodaltonów (RPE65) znajduje się w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki i przekształca all-trans-retinol w 11-cis-retinol, który następnie tworzy chromofor, 11-cis-retinal, podczas cyklu widzenia (retinoidowego). Te etapy mają krytyczne znaczenie dla biologicznej konwersji fotonu światła w sygnał elektryczny w obrębie siatkówki. Mutacje genu *RPE65* prowadzą do zmniejszonej aktywności lub braku aktywności izomerazy RPE65 all-trans-retinylowej, blokując cykl widzenia i skutkując utratą wzroku. Wraz z upływem czasu akumulacja toksycznych prekursorów prowadzi do obumierania komórek nabłonka barwnikowego siatkówki, a w konsekwencji do postępującego obumierania fotoreceptorów. Osoby z dystrofią siatkówki spowodowaną przez bialleliczne mutacje genu *RPE65* przejawiają utratę wzroku, w tym pogorszenie parametrów widzenia, takich jak ostrość wzroku i pole widzenia, które często występuje w dzieciństwie lub okresie dorastania; utrata wzroku postępuje aż do ostatecznej całkowitej utraty wzroku.

Wstrzyknięcie woretygeny neparwówek do przestrzeni podsiatkówkowej skutkuje transdukcją cDNA kodującego prawidłowe ludzkie białko RPE65 do komórek nabłonka barwnikowego w siatkówce (uzupełniająca terapia genowa), zapewniając możliwość przywrócenia cyklu widzenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Długookresowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Luxturna oceniono w badaniu I fazy nad bezpieczeństwem stosowania i eskalacją dawki (101), w którym 12 pacjentów otrzymywało jednostronne podsiatkówkowe wstrzyknięcia woretygeny neparwówek; w badaniu obejmującym okres obserwacji (102), w którym woretygen neparwówek podawano do drugiego oka u 11 spośród 12 pacjentów uczestniczących w badaniu z eskalacją dawki; jednorocznym, otwartym, kontrolowanym badaniem klinicznym III fazy (301), w którym 31 pacjentów zostało poddanych randomizacji w dwóch ośrodkach badawczych; oraz w kontynuacji badania klinicznego III fazy, w którym 9 osób z grupy kontrolnej zmieniło grupę i poddanych zostało zabiegowi. W programie klinicznym wzięło udział łącznie 41 pacjentów (wstrzyknięcia do 81 oczu [jedna osoba badana z I fazy nie spełniła kryteriów kwalifikacyjnych do drugiego wstrzyknięcia]). Wszyscy uczestnicy mieli rozpoznanie wrodzonej ślepoty Lebera, a niektórzy mieli także wcześniejsze lub dodatkowe rozpoznania kliniczne, w tym retinopatię barwnikową. Potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65* i obecność wystarczającej liczby żywych komórek siatkówki (obszar siatkówki w obrębie tylnego bieguna > 100 mikronów grubości, co oszacowano w optycznej tomografii koherencyjnej [OCT]) zostały ustalone dla wszystkich uczestników.

Badanie III fazy

Badanie 301 było otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym. Do badania włączono 31 osób, 13 mężczyzn i 18 kobiet. Średni wiek wyniósł 15 lat (zakres od 4 do 44 lat), w tym 64% stanowiły dzieci i młodzież (n=20, w wieku od 4 do 17 lat), a 36% dorośli (n=11). Wszystkie osoby badane miały rozpoznanie wrodzonej ślepoty Lebera z mutacjami genu *RPE65* potwierdzonymi w badaniach genetycznych przeprowadzonych w certyfikowanym laboratorium.

Dwadzieścia jeden osób badanych zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej podsiatkówkowe wstrzyknięcia woretygenu neparwówek. Wyjściowa ostrość wzroku (tablica LogMAR) pierwszego oka u tych osób wyniosła 1,18 (0,14), średnia (SE). Jedna osoba badana przerwała udział w badaniu przed leczeniem. Dziesięć osób zostało losowo przydzielonych do grupy kontrolnej (brak interwencji). Wyjściowa ostrość wzroku (tablica LogMAR) pierwszego oka u tych osób wyniosła 1,29 (0,21), średnia (SE). Jedna osoba w grupie kontrolnej wycofała zgodę i przerwała swój udział. Dziewięć osób badanych, które zostały losowo przydzielone do grupy kontrolnej przeszło do innej grupy i otrzymywało podsiatkówkowe wstrzyknięcia woretygenu neparwówek po roku obserwacji. Do każdego oka podano jedno wstrzyknięcie podsiatkówkowe $1,5 \times 10^{11}$ vg woretygen neparwówek o całkowitej objętości 300 μ l. Przerwa pomiędzy wstrzyknięciami do oczu u każdego pacjenta wyniosła od 6 do 18 dni.

W ramach pierwszorzędowego punktu końcowego badania klinicznego III fazy mierzono średnią zmianę od wartości wyjściowej do jednego roku w obuoczny teście mobilności multiluminancji (ang. multi-luminance mobility testing, MLMT) pomiędzy grupą z interwencją a grupą kontrolną. MLMT opracowano w celu pomiaru zmian widzenia funkcjonalnego, a w szczególności zdolności osoby badanej do utrzymywania kierunku precyzyjnie i w rozsądnym tempie w różnie oświetlonym otoczeniu. Taka zdolność zależy od ostrości wzroku osoby badanej, pola widzenia i zakresu ślepoty zmierzchovej (obniżona zdolność do odbierania i (lub) widzenia w przyćmionym świetle), przy czym każda z tych funkcji zmienia się pod wpływem chorób siatkówki związanych z mutacjami *RPE65*. W badaniu klinicznym III fazy w MLMT stosowano siedem stopni oświetlenia w zakresie od 400 luksów do 1 luksa (co odpowiada, przykładowo, od jasno oświetlonego biura do bezksiężycowej letniej nocy). Badanie każdej osoby nagrywano na taśmie wideo, która była oceniana przez niezależnych weryfikatorów. Wynik dodatni zmiany oznacza przejście MLMT przy niższym poziomie oświetlenia, a wynik 6 luksów oznacza maksymalną możliwą poprawę MLMT. Sprawdzone także trzy drugorzędowe punkty końcowe: badanie progu czułości na światło w pełnym polu (FST) z wykorzystaniem białego światła; zmiana wyniku MLMT dla oka wyznaczonego jako pierwsze; oraz badanie ostrości wzroku (VA).

W pomiarze wyjściowym, osoby badane osiągnęły oceny pozytywne w teście mobilności pomiędzy 4 a 400 luksów w otoczeniu.

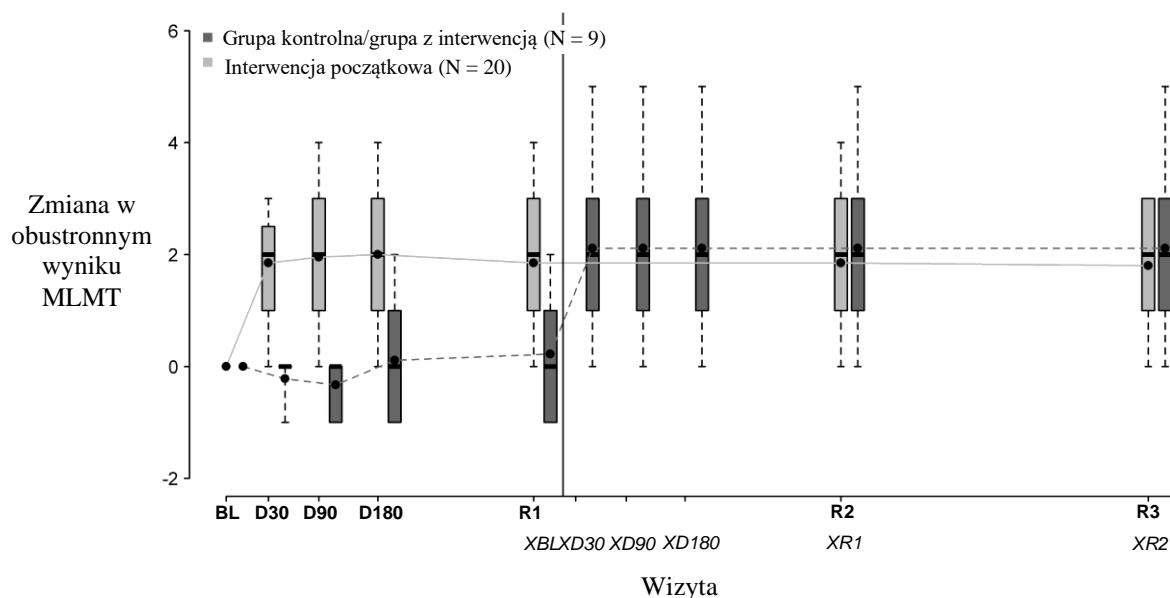
Tabela 4 Zmiany wyniku MLMT: rok 1., w porównaniu z wartościami wyjściowymi (populacja ITT: n=21 grupa z interwencją, n=10 grupa kontrolna)

Zmiana wyniku MLMT	Różnica (95% CI) interwencja – grupa kontrolna	Wartość p
z widzeniem obuocznym	1,6 (0,72, 2,41)	0,001
tylko oko wyznaczone jako pierwsze	1,7 (0,89, 2,52)	0,001
tylko oko wyznaczone jako drugie	2,0 (1,14, 2,85)	< 0,001

Zmiana wyniku MLMT w widzeniu jednym okiem znacząco poprawiła się w grupie leczonej i była podobna do wyników MLMT dla widzenia obuocznego (patrz Tabela 4).

Na rycinie 2 pokazano działanie produktu leczniczego przez okres trzech lat w grupie leczonej woretygenem neparwówek, jak również wyniki w grupie kontrolnej po przejściu do grupy otrzymującej wstrzyknięcia podsiatkówkowe woretygenu neparwówek. Znamienne różnice wyniku MLMT w widzeniu obuocznym obserwowano w grupie leczonej woretygenem neparwówek w dniu 30.; wyniki te utrzymywały się na pozostałych wizytach w okresie obserwacji przez 3 lata, w porównaniu z brakiem zmian w grupie kontrolnej. Jednak po przejściu do grupy otrzymującej woretygen neparwówek we wstrzyknięciu podsiatkówkowym, osoby badane z grupy kontrolnej wykazywały podobną odpowiedź na leczenie woretygenem neparwówek jak osoby w grupie leczonej woretygenem neparwówek.

Rycina 2 Zmiana wyniku MLMT z zastosowaniem widzenia obuocznego w porównaniu z czasem przed / po ekspozycji na woretygen neparwówek



Każda ramka przedstawia środek 50% rozkładu zmiany wyniku MLMT. Pionowe linie przerywane przedstawiają dodatkowe 25% powyżej i poniżej ramki. Poziomy pasek w każdej ramce przedstawia medianę. Kropka w każdej ramce przedstawia średnią wartość. Linia ciągła łączy zmiany średniego wyniku MLMT na kolejnych wizytach dla grupy leczonej. Linia przerywana łączy zmianę średnich wyników MLMT na kolejnych wizytach dla grupy kontrolnej, w tym na pięciu wizytach w pierwszym roku, w którym nie podawano woretygen neparwówek. Grupa kontrolna otrzymała woretygen neparwówek po 1 roku obserwacji.

BL (Baseline): wartość wyjściowa;

D30, D90, D180: 30, 90 i 180 dni od rozpoczęcia badania;

R1, R2, R3: jeden rok, dwa i trzy lata od rozpoczęcia badania.

XBL; XD30; XD90; XD180: wartość wyjściowa, 30, 90 i 180 dni od rozpoczęcia badania dla grupy kontrolnej po zmianie grupy;

XR1; XR2: jeden rok, dwa lata od rozpoczęcia badania dla grupy kontrolnej po zmianie grupy.

Wyniki badania progu czułości na światło w pełnym polu w pierwszym roku trwania badania klinicznego: światło białe [$\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] pokazano w Tabeli 5 poniżej.

Tabela 5 Badanie progu czułości na światło w pełnym polu

Badanie progu czułości na światło w pełnym polu – Oko wyznaczone jako pierwsze (ITT)			
	Interwencja, N = 21		
	Wartość wyjściowa	Rok 1	Zmiana
N	20	20	19
Średnia (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Grupa kontrolna, N = 10		
N	9	9	9
Średnia (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Różnica (95% CI) (interwencja–grupa kontrolna) -2,33 (-3,44, -1,22), $p < 0,001$		
Badanie progu czułości na światło w pełnym polu – Oko wyznaczone jako drugie (ITT)			
	Interwencja, N = 21		
	Wartość wyjściowa	Rok 1	Zmiana
N	20	20	19
Średnia (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Grupa kontrolna, N = 10		
N	9	9	9
Średnia (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Różnica (95% CI) (interwencja–grupa kontrolna) -1,89 (-3,03, -0,75), $p = 0,002$		
Badanie progu czułości na światło w pełnym polu - Wyniki uśrednione dla obojga oczu (ITT)			
Różnica (95% CI) (interwencja–grupa kontrolna): -2,11 (-3,19, -1,04), $p < 0,001$			

Poprawa progu czułości na światło w pełnym polu utrzymywała się przez okres do 3 lat od ekspozycji na woretygen neparwówek.

Po jednym roku od ekspozycji na woretygen neparwówek, poprawa ostrości wzroku o przynajmniej 0,3 LogMAR wystąpiła u 11/20 (55%) oczu leczonych jako pierwsze i 4/20 (20%) oczu leczonych jako drugie w grupie z interwencją; u nikogo z grupy kontrolnej nie obserwowano takiej poprawy ostrości wzroku ani w pierwszym, ani w drugim oku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Oczekuje się, że woretygen neparwówek jest wychwytywany przez komórki za pośrednictwem receptorów proteoglikanu siarczanu heparyny i jest rozkładany przez białka endogenne i szlaki kataboliczne DNA.

Biodystrybucja niekliniczna

Biodystrybucję produktu leczniczego Luxturna oceniano przez trzy miesiące po podsiatkówkowym podaniu produktu zwierzętom naczelnym. Najwyższe poziomy sekwencji wektora DNA wykryto w płynach wewnątrzgałkowych (płyn w komorze przedniej i cieple szklistym) w oczach, do których wstrzyknięto wektor. Niskie poziomy sekwencji DNA wektora wykryto w nerwie wzrokowym oczu, do których wstrzyknięto wektor, skrzyżowaniu wzrokowym, śledzionie i wątrobie, oraz sporadycznie w żołądku i węzłach chłonnych. U jednego ze zwierząt, któremu podano produkt leczniczy Luxturna w dawce $7,5 \times 10^{11}$ vg (5-krotność zalecanej dawki dla oka), sekwencje DNA wektora wykryto w okrężnicy, dwunastnicy i tchawicy. Sekwencji DNA wektora nie wykryto w gonadach.

Farmakokinetyka kliniczna i wydalanie wirusa

Wydalenie wektora i biodystrybucję oceniono we łzach z obojga oczu, w surowicy i krwi pełnej pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy. U 13/29 (45%) badanych otrzymujących podanie dwustronne, sekwencje DNA wektora w produkcie Luxturna wykryto w próbkach łez; u większości badanych wynik był negatywny podczas wizyty po 1 dniu po wstrzyknięciu, jednak u czterech spośród tych osób wynik był dodatni w próbkach łez, później niż w dniu pierwszym, a u jednego badanego do 14 dni po wstrzyknięciu do drugiego oka. Sekwencje DNA wektora wykryto w surowicy u 3/29 (10%) badanych, w tym dwa dodatnie wyniki w próbkach łez i tylko do dnia 3 po każdym wstrzyknięciu. Łącznie, przejściowe i niskie poziomy DNA wektora wykryto we łzach i nielicznych próbkach surowicy u 14/29 (48%) uczestników badania klinicznego III fazy.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki woretygeny neparwówek w szczególnych populacjach pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Product leczniczy Luxturna jest wstrzykiwany bezpośrednio do oka. Nie należy spodziewać się, że czynność wątroby i nerek, polimorfizm cytochromu P450 oraz starzenie się wpłyną na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo stosowania produktu. W związku z tym dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek nie jest konieczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badanie histopatologiczne oczu psów i zwierząt naczelnych po ekspozycji na woretygen neparwówek wykazała jedynie łagodne zmiany, spośród których większość była związana głównie z gojeniem się po urazach wynikających z zabiegu chirurgicznego. W przeprowadzonym wcześniej badaniu nad działaniem toksycznym podobny wektor AAV2 podawano psom podsiatkówkowo w dawce 10-krotnie przewyższającej zalecaną dawkę, co skutkowało miejscowym działaniem toksycznym na siatkówkę i obserwowanymi w badaniach histologicznych naciekami komórek zapalnych w miejscach poddanych ekspozycji na wektor. Do innych wyników nieklinicznych badań woretygeny neparwówek należały sporadyczne i izolowane komórki zapalne w siatkówce, bez wyraźnej degeneracji siatkówki. Po pojedynczym podaniu wektora u psów powstawały przeciwciała przeciwko kapsydowi wektora AAV2, który był nieobecny u zwierząt naczelnych niepoddanych ekspozycji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Koncentrat

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny (w celu ustalenia pH)
Disodu wodorofosforan dwuwodny (w celu ustalenia pH)
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

Rozpuszczalnik

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny (w celu ustalenia pH)
Disodu wodorofosforan dwuwodny (w celu ustalenia pH)
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwierane zamrożone fiolki

2 lata

Po rozmrożeniu i rozcieńczeniu

Po rozmrożeniu produktu leczniczego nie należy zamrażać ponownie i należy pozostawić go w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C).

Po rozcieńczeniu w warunkach aseptycznych roztwór należy natychmiast zużyć; jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, nie należy go przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C) dłużej niż przez 4 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Koncentrat i rozpuszczalnik muszą być przechowywane i transportowane zamrożone w temperaturze ≤ -65 °C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml ekstrahowalnej objętości koncentratu w fiolce 2 ml z cyklicznego polimeru olefinowego z korkiem z kauczuku chlorobutyloвого zabezpieczonego aluminiowym kapslem typu flip-off.

1,7 ml ekstrahowalnej objętości rozpuszczalnika w fiolce 2 ml z cyklicznego polimeru olefinowego z korkiem z kauczuku chlorobutyloвого zabezpieczonego aluminiowym kapslem typu flip-off.

Każda saszetka foliowa zawiera opakowanie kartonowe zawierające 1 fiolkę koncentratu i 2 fiolki rozpuszczalnika.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każdy karton zawierający 1 fiolkę koncentratu i 2 fiolki rozpuszczalnika jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy sprawdzić wzrokowo produkt leczniczy Luxturna przed podaniem. Jeżeli widoczne są cząstki, zmętnienie lub przebarwienia, nie wolno stosować fiolki produktu leczniczego przeznaczonej do jednorazowego podania.

Unikać przypadkowej ekspozycji. Należy stosować się do lokalnych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa biologicznego podczas przygotowania, podania i obchodzenia się z woretygenem neparwówek.

- Należy założyć odzież ochronną (obejmującą fartuch laboratoryjny, okulary ochronne i rękawiczki) podczas przygotowania i podawania woretygeny neparwówek.
- Unikać przypadkowej ekspozycji na woretygen neparwówek, w tym kontaktu ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. Wszystkie odsłonięte rany należy zasłonić przed przystąpieniem do postępowania z produktem.
- Wszystkie wycieki woretygeny neparwówek należy poddać działaniu środka wirusobójczego,

takiego jak 1% roztwór podchlorynu sodu i osuszyć absorbentem.

- Wszystkie materiały, które mogły mieć kontakt z woretygenem neparwówek (np. fiolka, strzykawka, igła, gaza, rękawiczki, maski i opatrunki) należy usunąć zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi w zakresie bezpieczeństwa biologicznego.

Przypadkowa ekspozycja

- W sytuacji przypadkowej ekspozycji zawodowej (np. rozprysk do oczu lub na błony śluzowe), spłukiwać produkt czystą wodą przez przynajmniej 5 minut.
- W sytuacji ekspozycji uszkodzonej skóry lub zakłucia igłą, dokładnie wyczyścić takie miejsce mydłem i wodą i (lub) środkiem dezynfekującym.

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie. Niewykorzystany produkt leczniczy musi być usuwany zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego.

Przygotowanie

Przygotowanie produktu leczniczego Luxturna należy wykonać w ciągu 4 godzin przed rozpoczęciem procedury podawania produktu, zgodnie z poniższymi zalecanymi procedurami przeprowadzanymi w warunkach aseptycznych.

Rozmrozić jedną fiolkę koncentratu przeznaczoną do jednorazowego użytku i dwie fiolki rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej. Delikatnie odwrócić fiolki pięć razy w celu wymieszania zawartości.

Sprawdzić wzrokowo, czy produkt nie zawiera widocznych cząstek lub pod kątem wszelkich nieprawidłowości. Wszystkie nieprawidłowości lub obecność widocznych cząstek, należy zgłosić podmiotowi odpowiedzialnemu posiadającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, a produktu nie używać.

Przenieść 2,7 ml rozpuszczalnika pobranego z dwóch rozmrożonych fiolek do pustej jałowej szklanej fiołki o objętości 10 ml, używając strzykawki o objętości 3 ml.

W celu rozcieńczenia, pobrać 0,3 ml rozmrożonego koncentratu do strzykawki o objętości 1 ml i dodać do zawierającej rozpuszczalnik jałowej fiołki o objętości 10 ml. Delikatnie odwrócić fiolkę przynajmniej pięć razy w celu właściwego wymieszania. Sprawdzić wzrokowo czy nie zawiera widocznych cząstek. Rozcieńczony roztwór powinien być przezroczysty do nieznacznie opalizującego. Oznaczyć szklaną fiolkę o objętości 10 ml, która zawiera rozcieńczony koncentrat w następujący sposób: „Rozcieńczony produkt Luxturna”.

Nie przygotowywać strzykawki, jeżeli na fiołce widoczne są ślady uszkodzenia lub jeżeli zaobserwowano widoczne cząstki. Przygotować strzykawki do wstrzyknięcia pobierając 0,8 ml rozcieńzonego roztworu do jałowej strzykawki o objętości 1 ml. Powtórzyć tę samą procedurę, aby przygotować zapasową strzykawkę. Następnie strzykawki wypełnione produktem leczniczym należy przenieść na salę operacyjną w wyznaczonym do tego celu pojemniku transportowym.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1331/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

22 listopada 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.