

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лукстурна, 5×10^{12} векторных геномов/мл, концентрат и растворитель для приготовления раствора для субретинального введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общая характеристика

Воретиген непарвовек представляет собой вектор для переноса гена, в котором в качестве средства доставки комплементарной ДНК (кДНК) человеческого белка пигментного эпителия сетчатки (hRPE65, молекулярная масса 65 кДа) в клетки сетчатки использован капсид аденоассоциированного вирусного вектора серотипа 2 (AAV2). Воретиген непарвовек получен из встречающегося в природе AAV с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: воретиген непарвовек.

1 мл концентрата содержит 5×10^{12} векторных геномов (вг).

Каждый флакон вместимостью 2 мл, рассчитанный на одну дозу лекарственного препарата Лукстурна, содержит 0,5 мл извлекаемого объема концентрата. Перед введением концентрат следует развести в соотношении 1:10, см. раздел 6.6.

После разведения каждая доза препарата Лукстурна содержит $1,5 \times 10^{11}$ вг в номинальном объеме 0,3 мл.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат и растворитель для приготовления раствора для субретинального введения.

Концентрат для приготовления раствора для субретинального введения – замороженный раствор. После размораживания – прозрачный, бесцветный раствор, свободный от посторонних включений.

Растворитель для приготовления раствора для субретинального введения – замороженный раствор. После размораживания – прозрачный, бесцветный раствор, свободный от посторонних включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показания к применению

Препарат Лукстурна показан к применению у взрослых и детей с потерей зрения, обусловленной наследственной дистрофией сетчатки, вызванной подтвержденными биаллельными мутациями в гене *RPE65*, при наличии достаточного количества жизнеспособных клеток сетчатки.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение может быть назначено и проведено ретинальным хирургом, имеющим опыт проведения хирургических вмешательств на макуле.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата составляет по $1,5 \times 10^{11}$ вг воретигена непарвоэка в каждый глаз.

Объем каждой инъекции в субретинальное пространство составляет 0,3 мл.

Процедура введения препарата в каждый глаз выполняется в различные дни с небольшим интервалом, но не менее 6 дней.

Курс иммуномодулирующей терапии

До начала курса иммуномодулирующей терапии и введения препарата Лукстурна пациента необходимо обследовать на наличие симптомов активного инфекционного заболевания любой этиологии. При наличии такой инфекции начало лечения следует отложить до выздоровления пациента.

За 3 дня до введения препарата Лукстурна в первый глаз рекомендовано начать курс иммуномодулирующей терапии, который проводят в соответствии с представленной ниже схемой (таблица 1). Курс иммуномодулирующей терапии для второго глаза следует начинать в соответствии с той же схемой, замещая завершение курса иммуномодулирующей терапии для первого глаза.

Таблица 1. Пред- и послеоперационный курс иммуномодулирующей терапии для каждого глаза

Предоперационный период	За 3 дня до применения препарата Лукстурна	Преднизон (или эквивалент), 1 мг/кг/сут (не более 40 мг/сут)
Послеоперационный период	4 дня (в том числе в день введения)	Преднизон (или эквивалент), 1 мг/кг/сут (не более 40 мг/сут)
	Затем в течение 5 дней	Преднизон (или эквивалент), 0,5 мг/кг/сут (не более 20 мг/сут)

	Затем в течение 5 дней по одной дозе один раз в два дня	Преднизон (или эквивалент), 0,5 мг/кг один раз в два дня (не более 20 мг/сут)
--	---------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Безопасность и эффективность применения воретигена непарвовека у пациентов в возрасте 65 лет и старше не установлены. Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Безопасность и эффективность применения воретигена непарвовека у пациентов с нарушением функции печени и почек не установлены. Коррекция дозы у этих пациентов не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность применения воретигена непарвовека у детей в возрасте до 4 лет не установлены. Данные отсутствуют. Коррекция дозы у детей не требуется.

Способ применения

Для субретинального введения.

Препарат Лукстурна представляет собой стерильный концентрат для приготовления раствора для субретинальных инъекций; перед применением требуется размораживание и разведение препарата (см. раздел 6.6).

Данный лекарственный препарат нельзя вводить интравитреально.

Одноразовый флакон препарата Лукстурна предназначен для однократного введения в один глаз. Препарат вводят в виде субретинальной инъекции в каждый глаз после проведения витрэктомии. Препарат не следует вводить в непосредственной близости от фовеа для сохранения ее целостности (см. раздел 4.4).

Введение воретигена непарвовека следует производить в операционной комнате при соблюдении асептических условий. Перед процедурой пациенту следует провести надлежащую анестезию. В соответствии со стандартной клинической практикой до операции следует расширить зрачок глаза, в который будет произведена инъекция, и местно ввести бактерицидное средство широкого спектра действия.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Данный лекарственный препарат содержит генетически модифицированные организмы. При приготовлении и введении воретигена непарвовека следует надевать средства индивидуальной защиты (включая лабораторный халат, защитные очки и перчатки) (см. раздел 6.6).

Инструкции по приготовлению, действиях при случайном воздействии и утилизации препарата Лукстурна приведены в разделе 6.6.

Применение

Введение воретигена непарвоэка выполняют в соответствии с приведенной ниже инструкцией:

- Перед применением следует визуально осмотреть разведенный препарат Лукстурна. Лекарственный препарат не следует применять при наличии видимых частиц, помутнении или изменении цвета.
- Шприц, содержащий разведенный препарат, присоединяют к трубке и микроканюле. Препарат медленно вводят через трубку и микроканюлю, чтобы устранить все пузырьки воздуха в системе.
- Край поршня шприца устанавливают на отметке 0,3 мл, чтобы удостовериться в необходимом объеме препарата для инъекции.
- После завершения витрэктомии выполняют субретинальную инъекцию препарата Лукстурна при помощи канюли для субретинальной инъекции, введенной через pars plana (рисунок 1А).
- В условиях зрительного контроля кончик канюли для субретинальной инъекции устанавливают на поверхности сетчатки. Рекомендуемое место для инъекции должно располагаться рядом с верхней сосудистой аркадой, не менее 2 мм дистальнее центра фовеа (рисунок 1Б). Небольшое количество препарата медленно вводят до появления начального субретинального пузыря, затем медленно вводят оставшийся объем до достижения полного объема инъекции в 0,3 мл.

Рисунок 1А. Канюля для субретинальной инъекции, введенная через pars plana

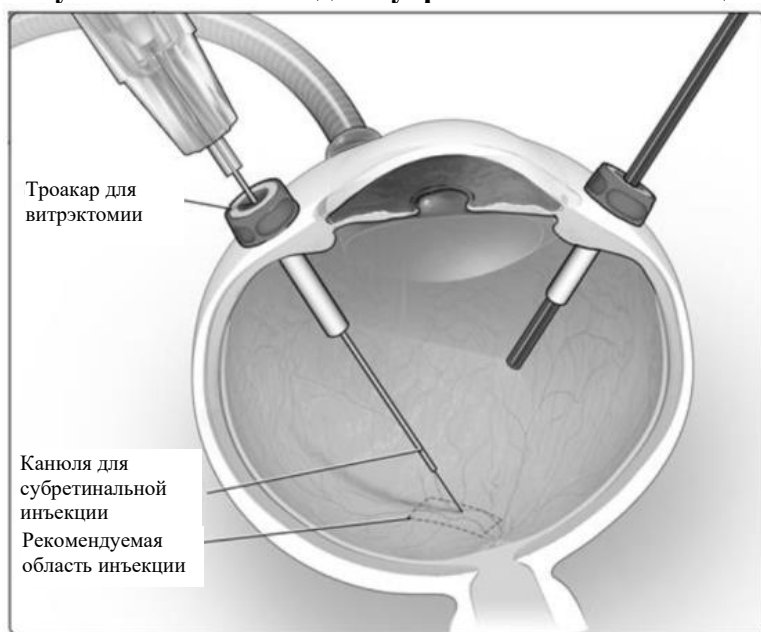
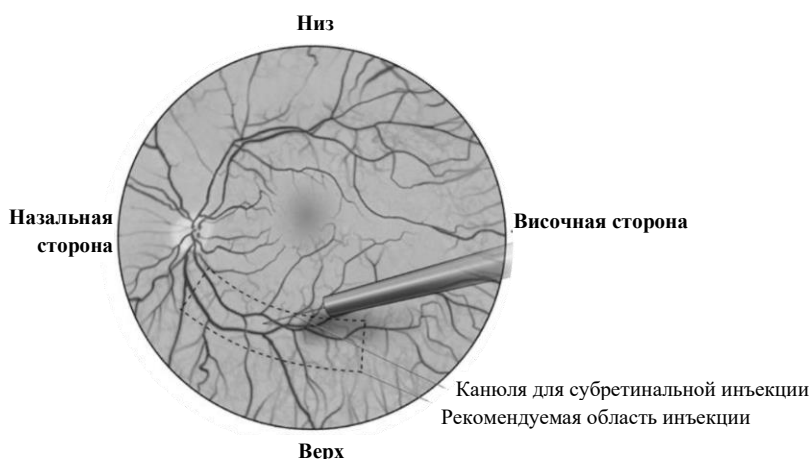


Рисунок 1Б. Кончик канюли для субретинальной инъекции, установленный в рекомендуемом месте инъекции (вид со стороны хирурга)



- После завершения инъекции канюлю для субретинальной инъекции извлекают из глаза.
- После инъекции неиспользованный препарат следует утилизировать. Запрещено оставлять резервный шприц для последующего применения. Препарат следует утилизировать согласно соответствующим местным руководствам по биологической безопасности.
- Выполняют газо-жидкостной обмен, осторожно избегая дренажа жидкости в области ретиномии, созданной для субретинальной инъекции.
- Сразу после операции пациента укладывают на спину в положении лицом вверх, которое следует сохранять в течение 24 часов в послеоперационном периоде.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу (действующим веществам) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Инфекционные заболевания глаз и окологлазничной области.

Активное внутриглазное воспаление.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Приготовление и применение препарата Лукстурна должно осуществляться с применением надлежащих асептических методов.

После размораживания раствор должен быть прозрачным, бесцветным и свободным от посторонних включений.

Во время процедуры введения препарата наблюдались следующие нежелательные реакции:

- Воспаление глаза (включая эндофтальмит), разрыв сетчатки и отслойка сетчатки. Пациентов необходимо предупредить о том, что при появлении любых симптомов, указывающих на развитие эндофтальмита или отслойки сетчатки, следует незамедлительно сообщить о них врачу для проведения соответствующего лечения.
- Нарушение со стороны сетчатки (истончение фовеа, утрата функции фовеа), макулярное отверстие, макулопатия (эпиретинальная мембрана, эпиретинальный фиброз) и нарушение зрения (отслоение фовеа).

- Повышение внутриглазного давления. До и после введения лекарственного препарата следует контролировать внутриглазное давление и проводить соответствующее лечение. Пациентов следует проинформировать о необходимости избегать авиаперелетов и других путешествий, связанных с подъемом на высоту, до полного рассасывания воздушного пузыря, образовавшегося в результате оперативного вмешательства для введения препарата Лукстурна. До рассасывания пузыря воздуха может пройти до одной недели после инъекции или более; рассасывание пузыря воздуха должно быть подтверждено при офтальмологическом обследовании. Быстрый подъем на высоту при наличии воздушного пузыря может вызвать повышение внутриглазного давления и необратимую потерю зрения.

Временные нарушения зрения, такие как затуманивание зрения и фотофобия, могут возникать в течение нескольких недель после лечения. Пациента следует проинформировать о необходимости обратиться к врачу при сохранении нарушений зрения. Пациентам следует избегать плавания в связи с повышенным риском инфицирования глаза. Пациентам следует исключить интенсивную физическую активность в связи с повышенным риском травматизации глаза. Пациенты могут возобновить занятия плаванием и физическую активность не менее чем через одну–две недели после консультации с врачом.

Выделение вируса

Может наблюдаться преходящее и низкоуровневое выделение вирусного вектора со слезой пациента (см. раздел 5.2). Пациентам и (или) лицам, осуществляющим уход, следует рекомендовать надлежащим образом обращаться с материалами, использованными для повязок, а также контактировавшими со слезой и выделениями из носа. Следует рекомендовать хранить эти отходы в герметично закрытых пакетах до утилизации. Эти меры предосторожности следует соблюдать в течение 14 дней после введения воретигена непарвовета. При замене повязок и утилизации отходов пациентам и (или) лицам, осуществляющим уход, рекомендуется надевать перчатки, особенно в случаях беременности, кормления грудью и при иммунодефицитных состояниях у лиц, осуществляющих уход.

Пациенты, получившие лечение препаратом Лукстурна, не могут становиться донорами крови, органов, тканей и клеток для трансплантации.

Иммуногенность

Для снижения вероятности иммунного ответа пациенты должны получать системные кортикостероиды до и после субретинальной инъекции воретигена непарвовета в каждый глаз (см. раздел 4.2). Кортикостероиды могут снижать вероятность иммунной реакции на векторный капсид (вектор на основе аденоассоциированного вируса серотипа 2 [AAB2]) или трансгенный продукт (белок пигментного эпителия сетчатки молекулярной массой 65 кДа (RPE65)).

Прослеживаемость

Следует четко обозначать наименование и серию вводимого препарата с целью обеспечения прослеживаемости биологических препаратов.

Содержание натрия

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной дозе, то есть фактически относится к препаратам, не содержащим натрий.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинически значимые взаимодействия неизвестны. Исследования взаимодействия не проводились.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

На основании данных доклинических и клинических исследований с применением ААВ2 векторов и с учетом субретинального способа применения препарата Лукстурна случайная передача ААВ векторов герменативным клеткам крайне маловероятна.

Беременность

Данные о применении воретигена непарвоэка у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности). Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или не прямых вредных эффектов (см. пункт 5.3).

В качестве предупредительной меры предпочтительно не применять препарат Лукстурна во время беременности.

Лактация

Применение препарата Лукстурна у кормящих женщин не изучено. Сведения о выделении воретигена непарвоэка с грудным молоком человека отсутствуют. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Лукстурна, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

Фертильность

Клинические данные о влиянии лекарственного препарата на фертильность отсутствуют. В исследованиях на животных влияние препарата на фертильность самцов и самок не оценивалось.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Лукстурна оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. После субретинальной инъекции препарата Лукстурна у пациентов могут наблюдаться временные нарушения зрения. Пациентам не следует управлять транспортными средствами и работать с тяжелыми механизмами до момента достаточного восстановления зрительных функций согласно рекомендации офтальмолога.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

У 3 из 41 (7 %) пациентов зарегистрированы три несерьезные нежелательные реакции формирования ретинальных депозитов, которые сочли связанными с применением воретигена непарвоэка. Данные три случая представляли собой преходящее бессимптомное появление ретинальных преципитатов ниже места инъекции через 1–6 дней после инъекции, которые разрешились без осложнений.

В ходе клинических исследований у трех пациентов были зарегистрированы серьезные нежелательные реакции, связанные с процедурой введения препарата. У 1 из 41 (2 %) пациента зарегистрирован тяжелый случай повышения внутриглазного давления (вторичное по отношению к применению депо-стероида) на фоне лечения эндофтальмита, связанного с процедурой введения препарата, который привел к атрофии зрительного нерва; у 1 из 41 (2 %) пациента зарегистрирован тяжелый случай повреждения сетчатки (утрата функции фовеа), который сочли связанным с процедурой введения препарата. У 1 из 41 (2 %) пациента зарегистрирован тяжелый случай отслойки сетчатки, которую сочли связанной с процедурой введения препарата.

Наиболее часто встречавшимися нежелательными реакциями (частота развития $\geq 5\%$), связанными с процедурой введения препарата, были гиперемия конъюнктивы, катаракта, повышение внутриглазного давления, разрыв сетчатки, дилем, макулярное отверстие, субретинальные депозиты, воспаление глаза, раздражение глаза, боль в глазу и макулопатия (складчатость поверхности макулы).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам и частоте возникновения, определяемой следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 < 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000 < 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), неизвестно (не может быть установлено на основании имеющихся данных).

Таблица 2. Нежелательные реакции, обусловленные применением воретигена непарвоэка

Системно-органный класс / Частота развития	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	Ретинальные депозиты

Таблица 3. Нежелательные реакции, связанные с процедурой введения препарата

Системно-органный класс / Частота развития	Нежелательные реакции
Психические нарушения	
Часто	Тревожность
Нарушения со стороны нервной системы	

Системно-органный класс / Частота развития	Нежелательные реакции
Часто	Головная боль, головокружение
Нарушения со стороны органа зрения	
Очень часто	Гиперемия конъюнктивы, катаракта
Часто	Разрыв сетчатки, дилем, макулярное отверстие, воспаление глаза, раздражение глаза, боль в глазу, макулопатия, хориоидальное кровоизлияние, киста конъюнктивы, нарушение зрения, припухлость глаза, ощущение инородного тела в глазу, макулярная дегенерация, эндофтальмит, отслойка сетчатки, повреждение сетчатки, ретинальное кровоизлияние
Неизвестно*	Очаги помутнения в стекловидном теле, хориоретинальная атрофия**
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	Тошнота, рвота, боль в верхней области живота, боль в губах
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Кожная сыпь, отек лица
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	Повышение внутриглазного давления
Часто	Инверсия зубца Т на электрокардиограмме
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Часто	Осложнение эндотрахеальной интубации, расхождение краев хирургической раны

*Данная нежелательная реакция была выявлена во время пострегистрационного опыта.

**Включает дегенерацию сетчатки, депигментацию сетчатки и атрофию в месте инъекции.

Описание некоторых нежелательных реакций

Хориоретинальная атрофия

У некоторых пациентов была описана прогрессирующая хориоретинальная атрофия. Наблюдалась временная связь развития случаев данной реакции с лечением, и она предположительно возникала в зоне, где проводилась терапия – в области формирования пузыря. В сообщениях о постинъекционной атрофии сетчатки у пациентов отсутствовали данные о поражении фовеа или значительном функциональном нарушении зрения.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

Клинический опыт в отношении передозировки воретигена непарвовека отсутствует. В случае передозировки рекомендуется симптоматическое и поддерживающее лечение, если лечащий врач считает это необходимым.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Прочие препараты для лечения заболеваний глаз.
Код АТХ: S01XA27.

Механизм действия

Белок, специфичный для пигментного эпителия сетчатки, с массой 65 килодальтон (RPE65) находится в клетках пигментного эпителия сетчатки и отвечает за преобразование полностью-транс-ретинола в 11-цис-ретинол, который впоследствии образует хромофор, 11-цис-ретиноль, в ходе зрительного (ретиноидного) цикла. Это важнейшие этапы в биологическом преобразовании фотона света в электрический сигнал в сетчатке. Мутации в гене *RPE65* приводят к снижению или отсутствию полностью-транс-ретинил-изомеразной активности RPE65, блокируя зрительный цикл, что приводит к потере зрения. Со временем накопление токсичных предшественников приводит к гибели клеток пигментного эпителия сетчатки и, как следствие, к прогрессирующей гибели фоторецепторов. У лиц с дистрофией сетчатки, связанной с биаллельными мутациями в гене *RPE65*, наблюдается потеря зрения, в том числе нарушение показателей зрительных функций, таких как острота зрения и поле зрения, часто в детском или подростковом возрасте; такое снижение зрения в конечном итоге прогрессирует до полной слепоты.

Инъекция воретигена непарвовека в субретинальное пространство приводит к трансдукции кДНК, кодирующей нормальный белок RPE65 человека (генная терапия по пути увеличения количества нормальных генов), в клетки пигментного эпителия сетчатки, обеспечивая возможность восстановления зрительного цикла.

Клиническая эффективность и безопасность

Долгосрочную безопасность и эффективность препарата Лукстурна оценивали в исследовании безопасности с повышением дозы I фазы (101), в котором 12 участникам исследования производили субретинальные инъекции воретигена непарвовека в один глаз; в последующем исследовании (102), в котором воретиген непарвошек вводили во второй глаз 11 из 12 пациентов, участвовавших в исследовании с повышением дозы; в открытом контролируемом исследовании III фазы продолжительностью 1 год (301), в котором 31 пациента рандомизировали в двух исследовательских центрах; в продолжении исследования III фазы с перекрестным дизайном, в котором 9 пациентам группы контроля было проведено вмешательство. Всего в клинических исследованиях принял участие 41 пациент (инъекции в 81 глаз (один пациент, привлеченный к участию в I фазе исследования, не соответствовал критериям включения для второй инъекции)). У всех участников исследования был установлен клинический диагноз врожденный амавроз Лебера, у некоторых пациентов могли иметь место предварительные или дополнительно установленные клинические диагнозы, включая пигментный ретинит. У всех пациентов

были подтверждены биаллельные мутации в гене *RPE65* и наличие достаточного количества жизнеспособных клеток сетчатки (наличие участка сетчатки в пределах заднего полюса глаза толщиной более 100 микрон по данным оптической когерентной томографии (ОКТ)).

Исследование III фазы

В открытое рандомизированное контролируемое исследование 301 был включен 31 пациент: 13 мужчин и 18 женщин. Средний возраст пациентов составил 15 лет (от 4 до 44 лет), количество детей составило 64 % ($n = 20$, возраст от 4 до 17 лет), количество взрослых – 36 % ($n = 11$). У всех участников исследования был диагностирован врожденный амавроз Лебера, который был обусловлен наличием мутаций в гене *RPE65*, подтвержденных результатами генетического анализа, выполненного в сертифицированной лаборатории.

Участники исследования ($n = 21$) были рандомизированы для получения субретинальных инъекций вортигена непарвоэка. Средняя острота зрения (LogMAR) первого глаза у этих пациентов в исходном состоянии составила 1,18 (стандартная ошибка (СО) - 0,14). Один пациент прекратил участие в исследовании до начала лечения. 10 пациентов были рандомизированы в группу контроля (без вмешательства). Средняя острота зрения (LogMAR) первого глаза у этих пациентов в исходном состоянии составила 1,29 (СО – 0,21). Один пациент группы контроля отозвал информированное согласие и был выведен из исследования. Девять пациентов, которые были рандомизированы в группу контроля, были переключены для получения субретинальной инъекции вортигена непарвоэка после одного года наблюдения. В каждый глаз производили субретинальную инъекцию однократно в дозе $1,5 \times 10^{11}$ вг вортигена непарвоэка общим объемом 300 мкл. Интервал между инъекциями в глаза у одного пациента составлял от 6 до 18 дней.

Первичной конечной точкой исследования III фазы было среднее изменение мобильности пациента в пространстве при разных уровнях освещенности (MLMT) при бинокулярном зрении через один год по сравнению с исходным уровнем в группе вмешательства и группе контроля. Показатель MLMT был разработан для оценки изменений функционального зрения, в частности, способности пациента точно и с нормальной скоростью перемещаться по определенному пути при разных уровнях освещенности окружающего пространства. Эта способность зависит от остроты зрения пациента, поля зрения и степени никталопии (снижения способности воспринимать и (или) видеть при слабом освещении) – функций, нарушение которых специфично для дистрофии сетчатки, обусловленной мутациями в гене *RPE65*. В исследовании III фазы при проведении MLMT использовали семь уровней освещенности в диапазоне от 400 до 1 люкс (что соответствует, например, диапазону от ярко освещенного офиса до безлунной летней ночи). Выполнялась видеорегистрация испытания для каждого пациента; оценка результатов проводилась независимыми специалистами. Улучшением показателя MLMT считается прохождение теста при меньшем уровне освещенности, а максимально возможное улучшение показателя MLMT составляет 6 единиц. Также исследовали три вторичные конечные точки: порог световой чувствительности для всего поля зрения (FST) с использованием белого света; изменение показателя MLMT для первого глаза, назначенного для лечения; результат проверки остроты зрения (ОЗ).

В начале исследования пациенты проходили тесты на мобильность при интенсивности окружающего освещения в диапазоне от 4 до 400 люкс.

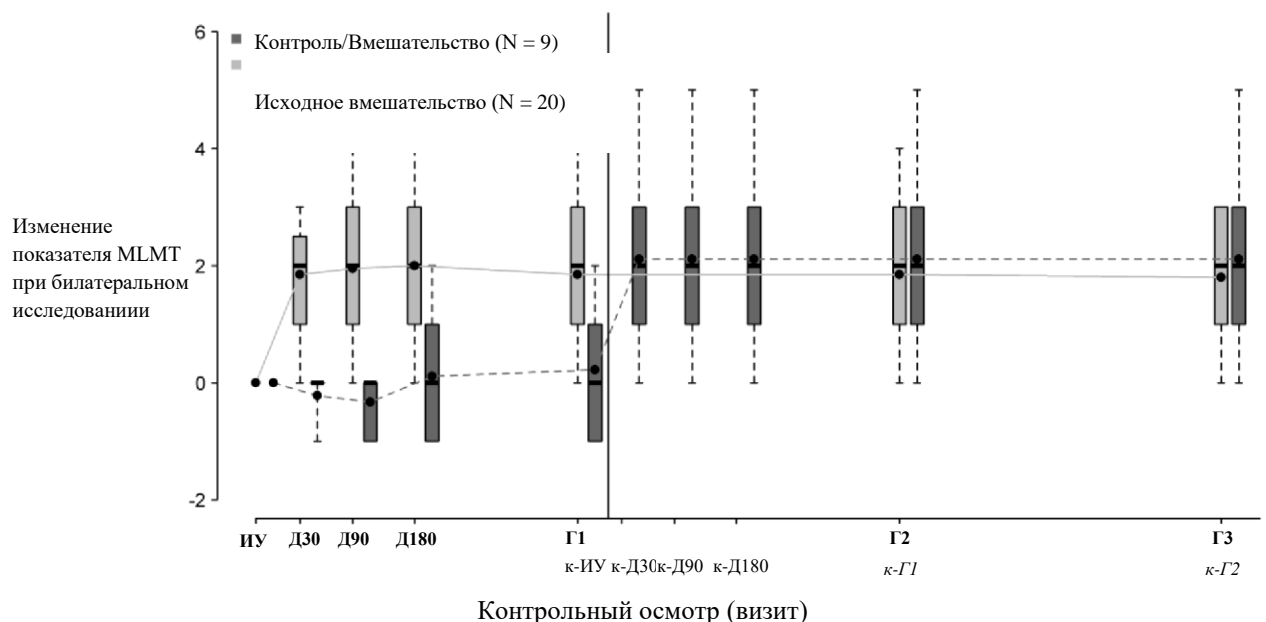
Таблица 4. Изменения показателя MLMT: через 1 год в сравнении с исходным состоянием (популяция ITT: n = 21 – вмешательство, n = 10 – контроль)

Изменения показателя MLMT	Различие (95 % ДИ) (вмешательство в сравнении с контролем)	Значение p
при бинокулярном зрении	1,6 (0,72, 2,41)	0,001
при использовании только первого глаза, назначенного для лечения	1,7 (0,89, 2,52)	0,001
при использовании только второго глаза, назначенного для лечения	2,0 (1,14, 2,85)	< 0,001

Изменение показателя MLMT при монокулярном зрении достоверно улучшалось в группе лечения и было аналогично таковому при бинокулярном зрении (см. таблицу 4).

На рисунке 2 показан эффект лекарственного препарата в течение трехлетнего периода в группе лечения воретигеном непарвоком, а также эффект в группе контроля после переключения ее участников на субретинальную инъекцию воретигена непарвока. Достоверные различия результатов MLMT при бинокулярном зрении наблюдались для группы лечения воретигеном непарвоком на 30-й день и сохранялись на последующих визитах в течение трехлетнего периода; изменения в группе контроля отсутствовали. Однако после переключения на субретинальные инъекции воретигена непарвока у пациентов группы контроля наблюдался клинический ответ на препарат, сходный с таковым у пациентов исходной группы лечения воретигеном непарвоком.

Рисунок 2. Изменения показателя MLMT при бинокулярном зрении относительно времени до/после воздействия воретигена непарвока



Каждый блок представляет серединные 50 % распределения изменения показателя MLMT. Вертикальные пунктирные линии обозначают дополнительные 25 % выше и ниже блока. Горизонтальная полоса в каждом блоке обозначает медиану. Точка в каждом блоке представляет среднее значение. Сплошная линия соединяет средние изменения показателя MLMT по визитам в группе лечения. Пунктирная линия соединяет средние изменения показателя MLMT по визитам в группе контроля, включая пять посещений в течение первого года без получения воретигена непарвока. Воретиген непарвок вводился пациентам группы контроля после одного года наблюдения.

ИУ – исходный уровень;

Д30, Д90, Д180 – 30-й, 90-й и 180-й дни после начала исследования;

Г1, Г2, Г3: один, два и три года после начала исследования;

к-ИУ; к-Д30; к-Д90; к-Д180: исходный уровень, 30-й, 90-й и 180-й дни после начала исследования для группы контроля, переключенной на получение препарата;

к-Г1; к-Г2: один и два года после начала исследования для группы контроля, переключенной на получение препарата.

Результаты анализа порога световой чувствительности для всего поля зрения (FST) через 1 год после начала исследования на белый свет [$\text{Log}_{10}(\text{кд}\cdot\text{с}/\text{м}^2)$], представлены в приведенной ниже таблице 5.

Таблица 5. Анализ порога световой чувствительности для всего поля зрения

Анализ порога световой чувствительности для всего поля зрения, первый глаз (ИТТ)			
Вмешательство, N = 21			
	Исходный уровень	Через 1 год	Изменение
N	20	20	19
Среднее значение (стандартная ошибка)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
Контроль, N = 10			
N	9	9	9
Среднее значение (стандартная ошибка)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
Различие (95 % ДИ) (вмешательство в сравнении с контролем) -2,33 (-3,44, -1,22), $p < 0,001$			
Анализ порога световой чувствительности для всего поля зрения, второй глаз (ИТТ)			
Вмешательство, N = 21			
	Исходный уровень	Через 1 год	Изменение
N	20	20	19
Среднее значение (стандартная ошибка)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
Контроль, N = 10			
N	9	9	9
Среднее значение (стандартная ошибка)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
Различие (95 % ДИ) (Вмешательство в сравнении с контролем) -1,89 (-3,03, -0,75), $p = 0,002$			
Анализ порога световой чувствительности для всего поля зрения, усредненные данные для обоих глаз (ИТТ)			
Различие (95 % ДИ) (вмешательство в сравнении с контролем) -2,11 (-3,19, -1,04), $p < 0,001$			

Улучшение порога световой чувствительности для всего поля зрения сохранялось в течение 3 лет наблюдения после инъекции воретигена непарвовека.

Через 1 год после введения воретигена непарвовека улучшение остроты зрения не менее 0,3 LogMAR наблюдалось в группе вмешательства в 11 из 20 (55 %) случаев после инъекции в первый глаз, и в 4 из 20 (20 %) случаев после инъекции во второй глаз; ни у одного из пациентов группы контроля не отмечено такого улучшения остроты зрения ни для первого, ни для второго глаза.

5.2 Фармакокинетические свойства

Ожидается, что воретиген непарвопек будет поступать в клетки через рецепторы гепаринсульфат-протеогликана и разрушаться эндогенными белками и при участии путей катаболизма ДНК.

Доклинические исследования биораспределения

Биораспределение препарата Лукстурна оценивали через три месяца после субретинального введения у обезьян. Самые высокие концентрации последовательностей векторных ДНК были обнаружены во внутриглазных жидкостях (влага передней камеры и стекловидное тело) глаз, в которые были произведены инъекции. Низкие концентрации последовательностей векторной ДНК были обнаружены в зрительном нерве глаза, в который был введен вектор, в зрительной хиазме, селезенке и печени и спорадически в желудке и лимфатических узлах. У одного животного, получившего препарат Лукстурна в дозе $7,5 \times 10^{11}$ вг (5-кратное превышение дозы, рекомендуемой для введения в один глаз), последовательности векторной ДНК были обнаружены в толстой кишке, двенадцатиперстной кишке и трахее. В половых железах последовательности векторной ДНК обнаружены не были.

Клиническая фармакокинетика и выделение вируса

Выделение векторных вирусов и биораспределение оценивали в слезе обоих глаз, сыворотке крови и цельной крови участников клинического исследования III фазы. У 13 из 29 (45 %) пациентов, получивших инъекции в оба глаза, последовательности векторной ДНК препарата Лукстурна были обнаружены в образцах слезы; у большинства из этих пациентов получены отрицательные результаты анализа после визита в первый день после инъекции; однако, у четырех из этих пациентов результаты анализа образцов слезы сохранялись положительными за пределами 1-го дня после инъекции, у одного пациента положительные результаты анализов сохранялись до 14-го дня после инъекции во второй глаз. Векторные последовательности ДНК были обнаружены в сыворотке крови 3 из 29 (10 %) участников исследования, в т. ч. у двух пациентов с положительными результатами анализа образцов слезы, но только до 3-го дня после каждой инъекции. В целом, временное присутствие и низкие концентрации векторной ДНК были обнаружены в слезе и единичных образцах сыворотки крови у 14 из 29 (48 %) участников исследования III фазы.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Фармакокинетические исследования воретигена непарвопек в особых группах пациентов не проводились.

Нарушение функции печени и почек

Препарат Лукстурна вводится непосредственно в глаз. Ожидается, что функция печени и почек, полиморфизм цитохрома P450 и старение не оказывают влияния на клиническую эффективность и безопасность препарата. Таким образом, коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени и почек не требуется.

5.3 Данные доклинической безопасности

Гистопатологическое исследование глаз собак и обезьян, получавших воретиген непарвовек, выявило только незначительные изменения, в основном связанные с заживлением хирургической раны. В проведенном раннем токсикологическом исследовании аналогичный вектор ААВ2, вводимый собакам субретинально в дозе, в 10 раз превышающей рекомендуемую дозу, по данным гистологического исследования приводил к очаговым токсическим проявлениям в сетчатке и инфильтрации воспалительными клетками областей, подвергавшихся воздействию вектора. Данные доклинических исследований воретигена непарвовек также свидетельствуют о наличии случайных и изолированных воспалительных клеток в сетчатке без явной дегенерации сетчатки. После однократного введения векторов у собак вырабатывались антитела к вирусному капсиду вектора ААВ2, которые отсутствовали у не получавших лечение обезьян.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Концентрат

Натрия хлорид
Натрия дигидрофосфат моногидрат
Динатрия гидрофосфат дигидрат
Полоксамер 188
Вода для инъекций

Растворитель

Натрия хлорид
Натрия дигидрофосфат моногидрат
Динатрия гидрофосфат дигидрат
Полоксамер 188
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности

Невскрытые замороженные флаконы

3 года.

После размораживания и разведения

После размораживания лекарственный препарат не следует замораживать повторно и следует оставить при комнатной температуре (ниже 25 °С).

Раствор следует использовать немедленно после разведения в асептических условиях; если раствор не использован немедленно, время его хранения при комнатной температуре (ниже 25 °С) должно составлять не более 4 часов.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить и транспортировать при температуре не выше минус 65 °С.

Условия хранения лекарственного препарата после размораживания и разведения см. в подразделе 6.3 настоящего раздела.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Концентрат

По 0,5 мл концентрата в полимерный флакон West Daikyo Crystal Zenith, укупоренный пробкой из хлорбутилкаучука и обжатый комбинированным алюминиевым колпачком Flip-Off с пластиковой крышкой лаймово-зеленого цвета.

Растворитель

По 1,7 мл растворителя в полимерный флакон Daikyo Crystal Zenith, укупоренный пробкой из хлорбутилкаучука и обжатый комбинированным алюминиевым колпачком Flip-Off с пластиковой крышкой белого цвета.

По 1 флакону с концентратом и по 2 флакона с растворителем вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) в картонную пачку с контурными ячейками из картона внутри. Допускается наличие контроля первого вскрытия.

Картонная пачка герметично запаивается в комбинированный PET/Alu пакет.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Каждая картонная пачка содержит 1 флакон с концентратом и 2 флакона с растворителем, которые предназначены для однократного применения.

Перед применением следует оценить препарат Лукстурна визуально. Флакон, содержащий одну дозу лекарственного препарата, не следует применять при наличии видимых частиц, помутнении или изменении его цвета.

Следует избегать случайного воздействия. При приготовлении, введении и обращении с воретигеном непарво века следует соблюдать требования местных руководств по биологической безопасности.

- При приготовлении и введении воретигена непарво века следует надевать средства индивидуальной защиты (в том числе лабораторный халат, защитные очки и перчатки).
- Следует избегать случайного воздействия воретигена непарво века, в том числе контакта с кожей, глазами и слизистыми оболочками. Перед обращением с препаратом следует закрыть все открытые раны.

- Все поверхности, на которые попал воретиген непарвопек, необходимо обработать вирулицидным средством, таким как 1% гипохлорит натрия, и очистить с использованием абсорбирующих материалов.
- Все материалы, которые могли находиться в контакте с воретигеном непарвопек (например, флакон, шприц, игла, марлевая салфетка, перчатки, маски или перевязочные материалы), необходимо утилизировать в соответствии с местными руководствами по биологической безопасности.

Случайное воздействие

- При случайном воздействии на рабочем месте (например, попадание брызг на глаза или слизистые оболочки) промыть чистой водой не менее 5 минут.
- В случае воздействия на поврежденную кожу или укола иглой тщательно очистить пораженный участок водой с мылом и (или) дезинфицирующим средством.

Данный лекарственный препарат содержит генетически модифицированные организмы. Неиспользованный лекарственный препарат следует утилизировать в соответствии с руководством по биобезопасности.

Порядок приготовления

Приготовление препарата Лукстурна выполняют в пределах 4 часов до начала процедуры введения в асептических условиях в соответствии со следующей рекомендуемой процедурой.

При комнатной температуре размораживают один флакон, содержащий одну дозу концентрата, и два флакона с растворителем. Аккуратно пять раз переворачивают флаконы для перемешивания содержимого.

Осматривают на наличие видимых частиц и отклонений от нормы. О любых отклонениях от нормы и видимых частицах следует сообщить держателю регистрационного удостоверения и не применять препарат при наличии таковых. После размораживания раствор должен быть прозрачным, бесцветным и свободным от посторонних включений.

С помощью шприца вместимостью 3 мл набирают 2,7 мл растворителя из двух замороженных флаконов и переносят в пустой стерильный стеклянный флакон вместимостью 10 мл.

Для разведения препарата переносят 0,3 мл замороженного концентрата с помощью шприца вместимостью 1 мл в стерильный стеклянный флакон вместимостью 10 мл, содержащий растворитель. Аккуратно переворачивают флакон не менее пяти раз для надлежащего перемешивания. Осматривают на наличие видимых частиц. Разведенный раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим. Стеклянный флакон вместимостью 10 мл, содержащий разведенный концентрат, маркируют следующим образом: «Лукстурна в разведении».

Не следует подготавливать шприцы при повреждении флакона или наличии видимых частиц. Подготавливают шприцы для инъекции, отбирая в стерильный шприц вместимостью 1 мл по 0,8 мл разведенного раствора. Повторяют процедуру для приготовления резервного шприца. Затем заполненные препаратом шприцы следует

переместить в операционный блок в специально предназначенном для этого транспортном контейнере.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария	Switzerland
«Новартис Фарма АГ»	Novartis Pharma AG
Лихтштрассе 35,	Lichtstrasse 35,
4056 Базель	4056 Basel

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70.

Тел.: +7 (495) 967 12 70

Факс: +7 (495) 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП № (000712)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 20 апреля 2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лукстурна доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancomission.org>.