

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vektorových genomů/ml koncentrát a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### 2.1 Obecný popis

Voretigenum neparvovecum je genový transferový vektor, který používá kapsidu adeno-asociovaného viru sérotypu 2 (AAV2) jako nosič cDNA 65 kDa proteinu lidského retinálního pigmentového epitelu (hRPE65) do sítnice. Voretigenum neparvovecum je získáván z divokého typu AAV2 za použití rekombinantních DNA technologií.

### 2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden ml koncentrátu obsahuje  $5 \times 10^{12}$  vektorových genomů (vg) voretigenum neparvovecum.

Jedna injekční lahvička přípravku Luxturna obsahuje 0,5 ml extrahovatelného objemu koncentrátu (což odpovídá  $2,5 \times 10^{12}$  vektorových genomů), který je nutné před podáním naředit v poměru 1:10, viz bod 6.6.

Po naředění 0,3 ml koncentrátu s 2,7 ml rozpouštědla obsahuje jeden ml  $5 \times 10^{11}$  vektorových genomů. Jedna dávka přípravku Luxturna o objemu 0,3 ml obsahuje  $1,5 \times 10^{11}$  vektorových genomů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Po rozmrazení jsou koncentrát a rozpouštědlo čiré bezbarvé kapaliny s pH 7,3.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Luxturna je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se ztrátou zraku s retinální dystrofií způsobenou potvrzenou bílelickou mutací genu RPE65, kteří mají dostatek funkčních retinálních buněk.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a podávána chirurgem se zkušenostmi s operacemi zadního segmentu a operačními výkony v oblasti makuly.

### Dávkování

Pacientovi bude podána jedna dávka  $1,5 \times 10^{11}$  vektorových genomů voretigenu neparvoveku do jednoho oka. Každá dávka bude podána do subretinálního prostoru v celkovém objemu 0,3 ml. Jednotlivá podání do každého oka se provádějí v různých dnech v krátkém rozestupu, ne však kratším než 6 dní.

### Imunomodulační schéma

Před zahájením imunomodulační léčby a před podáním voretigenu neparvoveku musí být pacient vyšetřen, zda nemá příznaky aktivního infekčního onemocnění jakéhokoli původu. V případě infekce musí být zahájení léčby odloženo, dokud se pacient nevyhléčí.

Imunomodulační léčbu se doporučuje zahájit 3 dny před podáním voretigenu neparvoveku do prvního oka a postupovat podle schématu uvedeného v tabulce 1. Zahájení imunomodulační léčby pro druhé oko má probíhat podle stejného schématu a nahradit dokončení imunomodulační léčby pro první oko.

**Tabulka 1 Před- a pooperační imunomodulační schéma pro každé oko**

Předoperační	3 dny před podáním přípravku Luxturna	prednison (nebo ekvivalent) 1 mg/kg/den (maximálně 40 mg/den)
Pooperační	4 dny (včetně dne podání)	prednison (nebo ekvivalent) 1 mg/kg/den (maximálně 40 mg/den)
	následně 5 dní	prednison (nebo ekvivalent) 0,5 mg/kg/den (maximálně 20 mg/den)
	následně 5 dní jedna dávka každý druhý den	prednison (nebo ekvivalent) 0,5 mg/kg každý druhý den (maximálně 20 mg/den)

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Bezpečnost a účinnost voretigenu neparvoveku u pacientů  $\geq 65$  let nebyly dosud stanoveny. Jsou k dispozici omezené údaje. U těchto pacientů není nutná úprava dávky.

#### *Porucha funkce jater a ledvin*

Bezpečnost a účinnost voretigenu neparvoveku u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nebyly dosud stanoveny. U těchto pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost voretigenu neparvoveku u dětí do 4 let nebyly dosud stanoveny. Jsou k dispozici omezené údaje. U pediatrických pacientů není nutná úprava dávky.

## Způsob podání

### Subretinální podání.

Luxturna je sterilní koncentrát určený k subretinální injekci, který je před podáním nutno rozmrazit a naředit (viz bod 6.6).

Tento léčivý přípravek nesmí být podán intravitreálně.

Luxturna je injekční lahvička pro jedno použití určená k jednorázovému podání pouze do jednoho oka. Přípravek je podáván po vitrektomii jako subretinální injekce do jednoho oka. Přípravek nemá být podáván do bezprostřední blízkosti fovey, aby se zachovala její integrita (viz bod 4.4).

Voretigen neparvovek má být podáván na chirurgickém sále za kontrolovaných aseptických podmínek. Před aplikací má být pacientovi podána adekvátní anestezie. Zornice oka určeného k injekci musí být dilatována a před chirurgickým výkonem je třeba lokálně aplikovat širokospektrý mikrobicid dle standardní lékařské praxe.

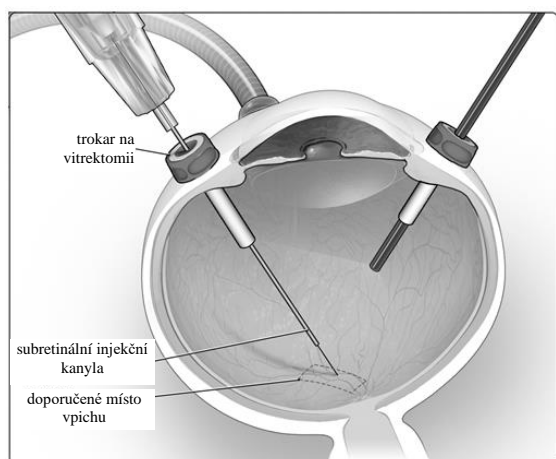
Návod k přípravě a pokyny v případě náhodné expozice a pro zacházení s přípravkem Luxturna jsou uvedeny v bodě 6.6.

### Podání

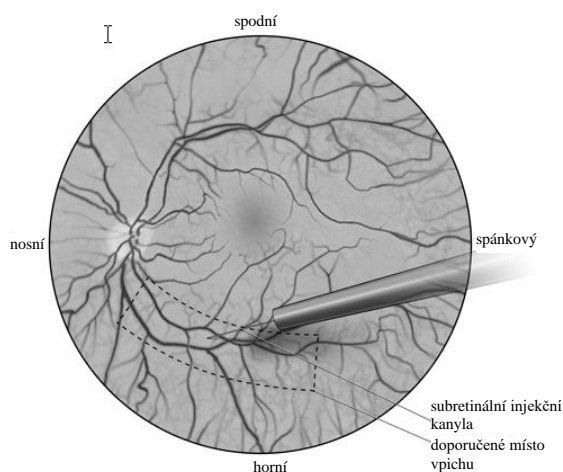
Při podávání voretigenu neparvoveku pacientům se postupuje následovně:

- Naředený přípravek Luxturna má být před podáním vizuálně zkontrolován. Pokud jsou patrné viditelné částice, zákal nebo změna zbarvení, nesmí být léčivý přípravek použit.
- Na injekční stříkačku obsahující naředený přípravek nasadíte spojovací hadičku a subretinální injekční kanylu. Přípravek je pomalu injikován přes spojovací hadičku a subretinální injekční kanylu, aby ze systému byly odstraněny všechny vzduchové bubliny.
- Objem přípravku využitelného k injekci se potvrdí zarovnaním pístu se značkou na injekční stříkačce označující 0,3 ml.
- Po dokončení vitrektomie se Luxturna podává subretinální injekcí za použití subretinální injekční kanyly zavedené přes pars plana (obrázek 1A).
- Pod přímou vizualizací je hrot subretinální injekční kanyly umístěn do kontaktu s retinálním povrchem. Doporučené místo vpichu se má nacházet podél horní cévní arkády, nejméně 2 mm distálně od středu fovey (obrázek 1B). Pomalu se injikuje malé množství přípravku, dokud se neobjeví iniciální subretinální puchýřek. Poté se zbylý přípravek pomalu aplikuje až do celkového objemu 0,3 ml.

**Obrázek 1A Subretinální injekční kanyla zavedená přes pars plana**



**Obrázek 1B Hrot subretinální injekční kanyly nacházející se v doporučeném místě vpichu (z pohledu chirurga)**



- Po ukončení aplikace se subretinální injekční kanyla vyjme z oka.
- Po podání injekce musí být veškerý nepoužitý přípravek zlikvidován. Není nutné ponechávat záložní injekční stříkačku.
- Proveďte se výměna tekutina-vzduch, opatrně se zamezí odtoku tekutiny v blízkosti retinotomie vytvořené pro subretinální injekci.
- Polohování hlavy vleže na zádech se zahájí ihned v pooperačním období a po propuštění má být pacientem dodržováno po dobu 24 hodin.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Oční nebo periokulární infekce.

Aktivní intraokulární zánět.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### Reakce související s podáním subretinální injekce

Příprava a podávání přípravku Luxturna má vždy probíhat za použití odpovídajících aseptických postupů.

V souvislosti s podáním byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

- Zánět oka (včetně endoftalmitidy), trhлина v sítnici a odchlípení sítnice. Pacienti mají být upozorněni, aby bez prodlení ohlásili jakékoliv příznaky naznačující endoftalmitidu nebo odchlípení sítnice, a mají být náležitě ošetřeni.
- Poruchy sítnice (ztenčení fovey, ztráta funkce fovey), makulární díra, makulopatie (epiretinální membrána, nařasení sítnice v oblasti makuly) a poruchy oka (dehiscence fovey).
- Zvýšení nitroočního tlaku. Nitrooční tlak má být před a po podání léčivého přípravku monitorován a náležitě regulován. Pacienti mají být informováni, že je třeba vyhnout se cestování letadlem nebo jinému cestování ve vysokých výškách, dokud se vzduchové bublinky vzniklé v oku po podání přípravku Luxturna kompletně nevstřebají. Vstřebání vzduchových bublinek může vyžadovat až jeden týden i více od podání injekce a má být potvrzeno očním vyšetřením. Pokud jsou vzduchové bublinky přítomny, může rychlý vzestup nadmořské výšky způsobit zvýšení nitroočního tlaku a ireverzibilní ztrátu zraku.

Během několika týdnů po léčbě se mohou objevit dočasné poruchy zraku, jako je rozmazané vidění a fotofobie (viz bod 4.8). Pacienti mají být upozorněni, aby při přetrvávajících zrakových obtížích kontaktovali svého lékaře. Pacienti se mají vyhnout koupání z důvodu zvýšeného rizika oční infekce. Pacienti se mají vyhnout namáhavé fyzické činnosti z důvodu zvýšeného rizika poranění oka. Po poradě s lékařem se mohou pacienti znovu koupat a vykonávat namáhavou činnost nejdříve za jeden až dva týdny.

### Vylučování

Přechodné a zanedbatelné vylučování vektoru se může objevit v slzách pacientů (viz bod 5.2). Pacienti/pečovatelé mají být upozorněni, aby patřičným způsobem nakládali s odpadovým materiálem a obvazy obsahujícími sekret z očí a nosu, což může zahrnovat ukládání odpadu do uzavřených pytlů před manipulací s nimi. Tato opatření je třeba dodržovat 14 dní po podání voretigenu neparoveku. Doporučuje se, aby pacienti/pečovatelé nosili rukavice při výměně obvazů a nakládání s odpady, zvláště v případě těhotenství, kojení a imunodeficiency pečovatелů.

### Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Luxturna nesmí darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci.

### Imunogenita

Aby se snížila možnost imunogenity, mají pacienti před a po subretinální injekci voretigenu neparoveku do každého oka dostat systémové kortikoidy (viz bod 4.2). Kortikoidy mohou snížit možnou imunitní reakci buď na kapsidu vektoru (vektor adeno-asociovaného viru sérotypu 2 [AAV2]) nebo na transgenní produkt (RPE65, 65 kDa protein retinálního pigmentového epitelu).

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nejsou známy klinicky závažné interakce. Studie interakce nebyly provedeny.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Na základě neklinických studií a klinických údajů ze studií s AAV2 vektory a vzhledem k subretinální cestě podání přípravku Luxturna je náhodný přenos zárodečných buněk s AAV vektory vysoce nepravděpodobný.

##### Těhotenství

Údaje o podávání voretigenu neparoveku těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Luxturna v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

##### Kojení

Přípravek Luxturna nebyl studován u kojících žen. Není známo, zda se voretigen neparovek vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu voretigenem neparovekem.

##### Fertilita

Klinické údaje o vlivu léčivého přípravku na fertilitu nejsou k dispozici. Vliv na mužskou a ženskou fertilitu nebyl hodnocen ve studiích na zvířatech.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Voretigen neparovek má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mohou po aplikaci subretinální injekce přípravku Luxturna pociťovat dočasné poruchy zraku. Pacienti nemají řídit nebo obsluhovat těžké stroje, dokud lékař nepotvrdí, že se zraková funkce dostatečně obnovila.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Ve fázi 1 a fázi 3 klinických studií se u třech ze 41 subjektů (7 %) objevila retinální depozita jako nezávažný nežádoucí účinek, u něhož bylo vyhodnoceno, že souvisí s podáním voretigenu neparoveku. Ve všech třech případech došlo k přechodnému vzniku asymptomatických subretinálních precipitátů inferiorně od místa retinální injekce 1-6 dnů po injekčním podání a k úpravě stavu bez následků.

Závažné nežádoucí účinky v souvislosti se způsobem podání byly hlášeny u tří subjektů. U jednoho ze 41 subjektů (2 %) byla hlášena závažná příhoda zvýšeného nitroočního tlaku (sekundárně k podání depotního kortikoidu), která byla spojena s léčbou endoftalmitidy, v souvislosti se způsobem podání a vedla k atrofii optického nervu. U jednoho ze 41 subjektů (2 %) byla hlášena závažná příhoda poruchy sítnice (ztráta funkce fovey), u níž bylo vyhodnoceno, že souvisí se způsobem podání. U jednoho ze 41 subjektů (2 %) byla hlášena závažná příhoda odchlípení sítnice, u níž bylo vyhodnoceno, že souvisí se způsobem podání.

Nejčastější nežádoucí účinky (incidence  $\geq 5\%$ ) v souvislosti se způsobem podání byly hyperemie spojivky, katarakta, zvýšený nitrooční tlak, trhlina v sítnici, ztenčení rohovky, makulární díra, subretinální depozita, zánět oka, podráždění oka, bolest oka a makulopatie (zvrásnění povrchu makuly).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence za použití následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2** Nežádoucí účinky související s voretigenem neparvoekem

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy oka	časté	retinální depozita
	není známo	chorioretinální atrofie*
*Zahrnuje degeneraci sítnice, depigmentaci sítnice a atrofii v místě vpichu.		

**Tabulka 3** Nežádoucí účinky související se způsobem podání

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Psychiatrické poruchy	časté	úzkost
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy, závrať
Poruchy oka	velmi časté	hyperemie spojivky, katarakta
	časté	trhlina v sítnici, ztenčení rohovky, makulární díra, zánět oka, podráždění oka, bolest oka, makulopatie, choroidální krvácení, konjunktivální cysta, poruchy oka, otok oka, pocit cizího tělíska v oku, makulární degenerace, endoftalmitida, odchlípení sítnice, poruchy sítnice, krvácení do sítnice
	není známo	sklivcové zákalky, chorioretinální atrofie*
Gastrointestinální poruchy	časté	nauzea, zvracení, bolest horní poloviny břicha, bolest rtů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	vyrážka, otok obličeje
Vyšetření	velmi časté	zvýšení nitroočního tlaku
	časté	inverze T vln na EKG
Poranění, otravy a procedurální komplikace	časté	komplikace při endotracheální intubaci, dehiscence rány
*Zahrnuje degeneraci sítnice, depigmentaci sítnice a atrofii v místě vpichu.		

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Chorioretinální atrofie

Chorioretinální atrofie byla hlášena jako nežádoucí účinek po uvedení přípravku na trh a u některých pacientů byla hlášena jako progresivní. Události měly časovou souvislost s léčbou a objevily se v předpokládané oblasti léčby v místě puchýřku i mimo oblast puchýřku. Retinální atrofie může postihnout foveu s možnými negativními účinky na centrální vidění.

Na základě hlášení výskytu chorioretinální atrofie po uvedení přípravku na trh byl proveden retrospektivní přehled fotografií očního pozadí dostupných od 39 ze 41 pacientů zařazených do klinických studií.



Ve studii fáze 3 byla chorioretinální atrofie makuly zjištěna u 15,4 % léčených očí před léčbou, u 42,6 % léčených očí v roce 1 a u 55,6 % léčených očí po roce 1. Ve studii fáze 1 byla chorioretinální atrofie makuly přítomna u 35 % léčených očí před léčbou; u 66,7 % léčených očí v roce 1 a u 73,9 % léčených očí po roce 1. Neléčené kontrolní oči vykazovaly následující podíly chorioretinální atrofie: 5,9 % na začátku léčby a 11,1 % v roce 1 ve studii fáze 3; 40 % na začátku léčby; 42,9 % v roce 1 a 41,7 % po roce 1 ve studii fáze 1.

Některé z těchto atrofií postihovaly foveu. Ve studii fáze 3 byla fovea postižena u 1,9 % léčených očí před léčbou, stejně jako v roce 1 a u 5,6 % léčených očí po roce 1. Ve studii fáze 1 byla fovea postižena u 30 % léčených očí před léčbou, u 38,9 % léčených očí v roce 1 a u 47,8 % léčených očí po roce 1. Ve studii fáze 3 nepostihovaly atrofie u neléčených kontrolních očí foveu. Ve studii fáze 1 postihovalo 40 % atrofií u neléčených kontrolních očí foveu na začátku léčby; 42,9 % v roce 1 a 33,3 % po roce 1.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

S předávkováním voretigenem neparvovekem nejsou klinické zkušenosti. V případě předávkování se doporučuje symptomatická a podpůrná léčba dle uvážení ošetřujícího lékaře.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, jiná oftalmologika, ATC kód: S01XA27.

#### Mechanismus účinku

Bílkovina RPE65 (65 kDa protein retinálního pigmentového epitelu) je lokalizována v buňkách pigmentového epitelu sítnice a konvertuje all-trans-retinol na 11-cis-retinol, z něhož se během cyklu vidění následně tvoří 11-cis-retinal, který má funkci chromoforu. Tyto kroky jsou rozhodující pro biologickou konverzi fotonu na elektrický signál v sítnici. Mutace genu RPE65 způsobuje snížení nebo absenci aktivity RPE65 all-trans-retinyl izomerázy, blokuje cyklus vidění a vede ke ztrátě zraku. Hromadění toxických prekurzorů způsobuje postupnou ztrátu buněk pigmentového epitelu sítnice a následné odumírání fotoreceptorů. Jedinci s bialelickou retinální dystrofií spojenou s mutací genu RPE65 vykazují během dětství nebo dospívání ztrátu zraku zahrnující zhoršení parametrů zrakových funkcí jako je ostrost vidění a zorné pole, což nakonec vede k úplné slepotě.

Injekce voretigenu neparvoveku do subretinálního prostoru vede k transdukcí cDNA kódující normální lidský protein RPE65 do buněk retinálního pigmentového epitelu (genová terapie), a poskytuje možnost obnovit cyklus vidění.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku Luxturna byly hodnoceny ve studii bezpečnosti a stanovení (eskalace) dávky fáze 1 (101), ve které byla 12 subjektům jednostranně podána subretinální injekce voretigenu neparvoveku; v následné studii (102), ve které byl voretigen neparvovek podán do druhého oka 11 z 12 subjektů účastnících se předchozí studie; v jednoleté otevřené, kontrolované studii fáze 3 (301), ve které bylo 31 subjektů randomizováno ve dvou studijních centrech; a v pokračování studie fáze 3, kdy 9 subjektů z kontrolní skupiny přešlo do skupiny intervenční. Klinického programu se zúčastnilo celkem 41 subjektů (81 injikovaných očí [jeden subjekt ve studii fáze 1 nesplňoval kritéria pro druhou injekci]). Všem účastníkům byla klinicky diagnostikována Leberova kongenitální amauroza, někteří mohli mít předchozí nebo další klinickou diagnózu, včetně retinitis pigmentosa. U všech účastníků byly potvrzeny bíalelické mutace genu RPE65 a zjištěn dostatek životaschopných retinálních buněk (oblast sítnice o tloušťce >100 mikronů na zadním pólu oka, odhadnuto dle OCT).

### Studie fáze 3

Studie 301 byla otevřená, randomizovaná, kontrolovaná studie. Zahrnuto bylo 31 subjektů, 13 mužů a 18 žen. Průměrný věk byl 15 let (rozmezí 4 až 44 let), včetně 64 % pediatrických pacientů (n=20, věk od 4 do 17 let) a 36 % dospělých (n=11). U všech subjektů byla diagnostikována Leberova kongenitální amauroza podmíněná mutací genu RPE65, která byla potvrzena genetickou analýzou na certifikovaném pracovišti.

K subretinální aplikaci voretigenu neparvoveku bylo randomizováno 21 subjektů. Průměrná zraková ostrost (LogMAR) prvního oka těchto subjektů před léčbou byla 1,18 (*směrodatná chyba 0,14*). Jeden subjekt ukončil studii před léčbou. Do kontrolní (neintervenční) skupiny bylo randomizováno 10 subjektů. Průměrná zraková ostrost prvního oka těchto subjektů před léčbou byla 1,29 (*směrodatná chyba 0,21*). Jeden subjekt z kontrolní skupiny odvolal souhlas a ze studie byl vyřazen. Devět subjektů, které byly randomizovány do kontrolní skupiny, po jednom roce sledování přešlo k subretinální aplikaci voretigenu neparvoveku. Do každého oka byla aplikována jedna subretinální injekce  $1,5 \times 10^{11}$  vektorových genomů voretigenu neparvoveku v celkovém objemu 300  $\mu$ l. Odstup mezi injekčním podáním do očí každého subjektu byl 6-18 dnů.

Primární cílový parametr studie fáze 3 sledoval průměrnou změnu v oboustranném testu pohybu při různých intenzitách osvětlení (binocular multi-luminance mobility testing, MLMT) od výchozí hodnoty do jednoho roku mezi intervenční a kontrolní skupinou. MLMT byl navržen tak, aby sledoval změny ve funkčním vidění, zvláště pak schopnost subjektu správně a v přiměřeném tempu projít dráhu při různých intenzitách osvětlení prostředí. Tato schopnost subjektu závisí na jeho zrakové ostrosti, zorném poli a rozsahu nyktalopie (šerosleposti), což jsou funkce specificky ovlivněné onemocněním sítnice v důsledku mutace genu RPE65. Ve studii fáze 3 bylo při MLMT použito sedm intenzit osvětlení od 400 luxů do 1 luxu (což odpovídá například jasně osvětlené kanceláři až bezměsíčné letní noci). Testování každého subjektu bylo natáčeno a hodnoceno nezávislými hodnotiteli. Pozitivní hodnota změny vyjadřuje zvládnutí testu MLMT při nižší intenzitě osvětlení, lux skóre 6 odráží maximální možné zlepšení MLMT. Byly testovány také další tři sekundární cílové parametry: prahová citlivost na světlo na celém zorném poli (FST) za použití bílého světla, změna hodnoty MLMT pro první léčené oko a zraková ostrost (VA).

Před začátkem léčby prošly subjekty testem pohybu při intenzitě osvětlení prostředí 4-400 luxů.

**Tabulka 4 Změna hodnoty MLMT: po jednom roce v porovnání s výchozí hodnotou (ITT populace: n=21 intervence, n=10 kontrola)**

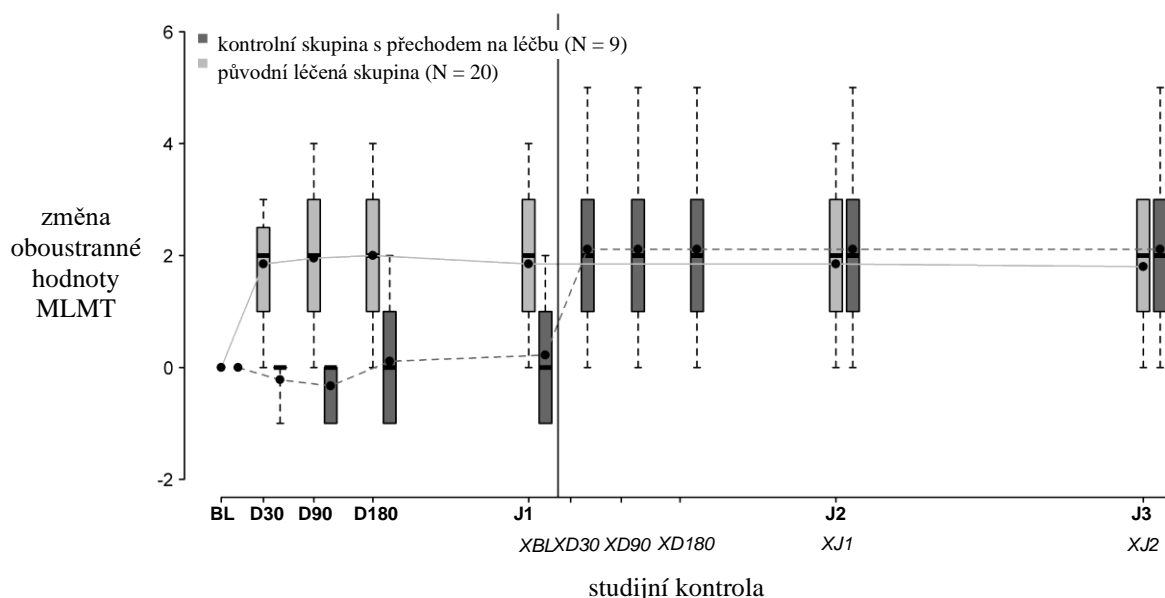
Změna hodnoty MLMT	Rozdíl (95% CI) intervence-kontrola	p-hodnota
za použití obou očí	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
za použití pouze prvního léčeného oka	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
za použití pouze druhého léčeného oka	2,0 (1,14; 2,85)	< 0,001

CI – interval spolehlivosti

V léčené skupině došlo k významnému zlepšení jednostranné hodnoty MLMT, podobně jako oboustranné hodnoty MLMT (viz tabulka 4).

Obrázek 2 ukazuje účinek léčivého přípravku během tříletého období ve skupině léčené voretigenem neparvovekem i účinek v kontrolní skupině po přechodu k podání subretinální injekce voretigenu neparvoveku. Významné zlepšení v oboustranných hodnotách MLMT bylo pozorováno ke dni 30 ve skupině léčené voretigenem neparvovekem a bylo udrženo po zbývajících 3 roky sledování, v porovnání s žádnou změnou v kontrolní skupině. Nicméně, po přechodu k podání subretinální injekce voretigenu neparvoveku vykázaly subjekty z kontrolní skupiny podobnou odpověď jako subjekty ve skupině léčené voretigenem neparvovekem.

**Obrázek 2 Změna oboustranné hodnoty MLMT versus čas před/čas po expozici voretigen neparvovekem**



Každý rámeček představuje středních 50 % distribuce změny hodnoty MLMT. Vertikální přerušované linky představují dalších 25 % pod a nad rámečkem. Horizontální čára v každém rámečku ukazuje medián. Tečka v každém rámečku ukazuje průměr. Nepřerušovaná linka spojuje průměrné změny hodnot MLMT během kontrol v léčené skupině. Tečkovaná linka spojuje průměrné změny hodnot MLMT během kontrol v kontrolní skupině, včetně pěti kontrol v prvním roce bez voretigenu neparvoveku. Kontrolní skupině byl voretigen neparvovek podán po jednom roce pozorování.

BL (Baseline): výchozí hodnota;

D30, D90, D180: 30, 90 a 180 dní od začátku studie;

J1, J2, J3: jeden, dva a tři roky od začátku studie.

XBL; XD30; XD90; XD180: výchozí hodnota, 30, 90 a 180 dní od začátku studie pro kontrolní skupinu s přechodem na léčbu;

XJ1; XJ2: jeden a dva roky od začátku studie pro kontrolní skupinu s přechodem na léčbu.

Výsledky testování citlivosti na světlo na celém zorném poli v prvním roce studie (bílé světlo [Log10(cd.s/m<sup>2</sup>)]) jsou shrnuty v tabulce 5.

**Tabulka 5 Testování citlivosti na světlo na celém zorném poli**

<b>Testování citlivosti na světlo na celém zorném poli – první léčené oko (ITT)</b>			
	<b>Intervence, n = 21</b>		
	<b>Výchozí hodnota</b>	<b>Rok 1</b>	<b>Změna</b>
<b>n</b>	20	20	19
<b>Průměr (SE)</b>	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	<b>Kontrola, n = 10</b>		
<b>n</b>	9	9	9
<b>Průměr (SE)</b>	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Rozdíl (95% CI) (intervence-kontrola) -2,33 (-3,44; -1,22), p<0,001		
<b>Testování citlivosti na světlo na celém zorném poli – druhé léčené oko (ITT)</b>			
	<b>Intervence, n = 21</b>		
	<b>Výchozí hodnota</b>	<b>Rok 1</b>	<b>Změna</b>
<b>n</b>	20	20	19
<b>Průměr (SE)</b>	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	<b>Kontrola, n = 10</b>		
<b>n</b>	9	9	9
<b>Průměr (SE)</b>	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Rozdíl (95% CI) (intervence-kontrola) -1,89 (-3,03; -0,75), p=0,002		
<b>Testování citlivosti na světlo na celém zorném poli zprůměrované na obě oči (ITT)</b>			
Rozdíl (95% CI) (intervence-kontrola): -2,11 (-3,19; -1,04), p<0,001			
SE – směrodatná chyba CI – interval spolehlivosti			

Dosažené zlepšení citlivosti na světlo v celém zorném poli přetrvávalo i po třech letech po podání voretigenu neparvoveku.

Jeden rok po podání voretigenu neparvoveku došlo v intervenční skupině ke zlepšení zrakové ostrosti alespoň o 0,3 LogMAR u 11/20 (55 %) prvních léčených očí a u 4/20 (20 %) druhých léčených očí. Kontrolní skupina nevykázala žádné takové zlepšení zrakové ostrosti ani u prvního ani u druhého oka.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Předpokládá se, že voretigen neparvovek je buňkami vychytáván přes receptory proteoglykanu heparan sulfátu a odbouráván endogenními proteiny a katabolickými drahami DNA.

### Neklinická biodistribuce

Biodistribuce voretigenu neparvoveku byla hodnocena tři měsíce po subretinálním podání nehumánním primátům. Nejvyšší hladiny vektorových DNA sekvencí byly detekovány v intraokulárních tekutinách (tekutina v přední komoře a sklivce) očí injikovaných vektorem. Nízké hladiny vektorových DNA sekvencí byly detekovány v optickém nervu oka injikovaného vektorem, v chiasma opticum, ve slezině a játrech a ojediněle v žaludku a lymfatických uzlinách. U jednoho zvířete, kterému bylo podáno  $7,5 \times 10^{11}$  vektorových genomů voretigenu neparvoveku (5násobná doporučená dávka do oka), byly vektorové DNA sekvence detekovány v tlustém střevě, duodenu a průdušnici. Vektorové DNA sekvence nebyly detekovány v gonádách.

## Klinická farmakokinetika a vylučování

Vylučování vektoru a biodistribuce byly hodnoceny ze slz obou očí, séra a plné krve subjektů v klinické studii fáze 3. U 13/29 (45 %) subjektů po bilaterálním podání voretigenu neparoveku byly detekovány vektorové DNA sekvence ve vzorcích slz. Většina těchto subjektů byla po prvním dni po podání injekce negativní, nicméně čtyři z těchto subjektů měly pozitivní vzorky slz po prvním dni, jeden subjekt až 14 dní po aplikaci do druhého oka. Vektorové DNA sekvence byly detekovány v séru 3/29 (10 %) subjektů, včetně dvou s pozitivním vzorkem slz, až do dne 3 po podání každé injekce. Celkově byly přechodné a nízké hladiny vektorové DNA detekovány ve vzorcích slz a ojediněle séra u 14/29 (48 %) subjektů v klinické studii fáze 3.

## Farmakokinetika u zvláštní populace

Nebyly provedeny studie s voretigenem neparovekem u zvláštní populace.

### Porucha funkce jater a ledvin

Přípravek Luxturna je injekčně aplikován přímo do oka. Neočekává se, že by funkce jater a ledvin, polymorfismus cytochromu P450 a věk měly vliv na klinickou účinnost a bezpečnost přípravku. Proto u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin není potřeba upravovat dávku.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Histopatologie očí psů a nehumánních primátů vystavených voretigenem neparoveku prokázala pouze mírné změny, které ve většině případů souvisely s hojením operační rány. V dřívější toxikologické studii podobný vektor AAV2 subretinálně podávaný psům v 10násobné doporučené dávce vedl k fokální retinální toxicitě a k zánětlivé buněčné infiltraci histologicky v oblastech vystavených vektoru. Další nálezy z neklinických studií s voretigenem neparovekem zahrnovaly občasné a izolované zánětlivé buňky v sítnici bez patrné degenerace sítnice. Po jednorázovém podání vektoru se u psů vytvořily protilátky proti AAV2 kapsidě vektoru, které nebyly přítomny u naivních nehumánních primátů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Koncentrát

Chlorid sodný  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (k úpravě pH)  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného (k úpravě pH)  
Poloxamer 188  
Voda pro injekci

#### Rozpouštědlo

Chlorid sodný  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (k úpravě pH)  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného (k úpravě pH)  
Poloxamer 188  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřená zmrazená injekční lahvička

3 roky

#### Po rozmrazení

Po rozmrazení nemá být léčivý přípravek znovu zmrazen a má být ponechán při pokojové teplotě (do 25 °C).

#### Po naředění

Po naředění za aseptických podmínek má být roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba uchovávání při pokojové teplotě (do 25 °C) nemá být delší než 4 hodiny.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Koncentrát a rozpouštědlo musí být uchovávány a přepravovány zmrazené při teplotě nižší než -65 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Koncentrát

0,5 ml extrahovatelného objemu koncentráту v 2ml injekční lahvičce z cyklického olefinového polymeru s chlorbutylovou pryžovou zátkou zatavenou hliníkovým odtrhávacím uzávěrem.

#### Rozpouštědlo

1,7 ml extrahovatelného objemu rozpouštědla v 2ml injekční lahvičce z cyklického olefinového polymeru s chlorbutylovou pryžovou zátkou zatavenou hliníkovým odtrhávacím uzávěrem.

Jeden foliový váček obsahuje krabičku s jednou injekční lahvičkou s koncentrátem o objemu 0,5 ml a dvěma injekčními lahvičkami s rozpouštědlem (jedna obsahuje 1,7 ml).

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

#### Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Při přípravě nebo při podávání voretigenu neparvoeku je nutné používat osobní ochranné pomůcky (jako je laboratorní plášť, ochranné brýle a rukavice).

#### Příprava před podáním

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku s koncentrátem a 2 injekční lahvičky s rozpouštědlem určené pouze k jednorázovému použití.

Přípravek Luxturna má být před podáním vizuálně zkontrolován. Pokud jsou patrné viditelné částice, zákal nebo změna zbarvení, nesmí být jednorázová injekční lahvička použita.

Přípravek Luxturna má být připraven během 4 hodin před začátkem podávání za aseptických podmínek podle následujícího postupu.

Při pokojové teplotě nechte rozmrazit 1 jednorázovou injekční lahvičku s koncentrátem a 2 injekční lahvičky s rozpouštědlem. Jakmile jsou rozmrazeny všechny 3 lahvičky (1 lahvička s koncentrátem a 2 lahvičky s rozpouštědlem), je třeba zahájit ředění. Lahvičky opatrně pětikrát obraťte, aby se obsah promíchal.

Zkontrolujte viditelné částice nebo jiné anomálie. Jakékoliv anomálie nebo přítomnost viditelných částic mají být nahlášeny držiteli rozhodnutí o registraci a přípravek nemá být použit.

Přeneste 2,7 ml rozpouštědla odebraného ze dvou rozmrazených lahviček a nalijte do sterilní 10ml prázdné skleněné lahvičky pomocí injekční stříkačky o objemu 3 ml.

Pro naředění odeberte 0,3 ml rozmrazeného koncentrátu do 1ml injekční stříkačky a přidejte ho do 10ml sterilní lahvičky obsahující rozpouštědlo. Lahvičku opatrně nejméně pětikrát obraťte, aby se obsah pořádně promíchal. Naředěný roztok má být čirý až mírně opalizující. Označte 10ml lahvičku obsahující naředěný koncentrát jako „Naředěná Luxturna“.

Nepřipravujte injekční stříkačky, jestliže injekční lahvička vykazuje jakékoli poškození nebo pokud jsou přítomny viditelné částice. Připravte injekční stříkačky pro injekci odebráním 0,8 ml naředěného roztoku do sterilní injekční stříkačky o objemu 1 ml. Opakujte stejný postup při přípravě záložní injekční stříkačky. Injekční stříkačky naplněné přípravkem mají být potom dopraveny v označených transportních kontejnerech na chirurgický sál.

#### Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

Je třeba zabránit náhodné expozici. Při přípravě, podávání a manipulaci s voretigenem neparvovekem je třeba dodržovat místní předpisy pro biologickou bezpečnost.

- Při manipulaci nebo při podávání voretigenu neparvoveku je nutné používat osobní ochranné pomůcky (jako je laboratorní plášť, ochranné brýle a rukavice).
- Náhodná expozice voretigenem neparvovekem, včetně kontaktu s kůží, očima a mukózními membránami, musí být vyloučena. Před manipulací je třeba zakrýt všechny otevřené rány.
- Veškeré potřísnění voretigenem neparvovekem musí být ošetřeno virucidním přípravkem jako je 1% chlornan sodný a zasypáno absorpčním činidlem.
- Všechny materiály, který mohl přijít do kontaktu s voretigenem neparvovekem (jako jsou injekční lahvičky, jehla, gáza, rukavice, maska nebo obvazy) musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro biologickou bezpečnost.

#### Náhodná expozice

- V případě náhodné expozice při výkonu povolání (např. při zasažení očí nebo mukózní membrány) vypláchněte čistou vodou po dobu nejméně 5 minut.
- Při zasažení poraněné kůže nebo při poranění jehlou důkladně očistěte postiženou oblast mýdlem a vodou a/nebo dezinfekčním prostředkem.

#### Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/18/1331/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. listopadu 2018  
Datum posledního prodloužení registrace: 24. července 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Spark Therapeutics Inc.  
3737 Market Street, Suite 1300  
Philadelphia  
PA19104  
Spojené státy americké

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberk  
Německo

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Norimberk  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Luxturna na trh v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci nechat odsouhlasit příslušnou národní regulační autoritou obsah a formát edukačního programu včetně komunikačních médií, způsobech distribuce a dalších aspektech edukačního programu.

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen zajistit, aby v každém členském státě, kde je přípravek Luxturna na trhu, byl přípravek distribuován léčebnými centry, ve kterých se kvalifikovaný personál (tj. chirurgové specializující se na vitreoretinální chirurgii a farmaceuti) zúčastnil povinného edukačního programu o používání přípravku a farmaceutického školení k zabezpečení správného použití přípravku Luxturna a minimalizaci rizik spojených s jeho podáním a/nebo způsobem podání (zvýšení nitroočního tlaku, trhlina v sítnici, poškození makuly, katarakta, nitrooční zánět a/nebo infekce v souvislosti se způsobem podání a odchlípení sítnice, přenos na třetí stranu).

Kritéria pro studijní/léčebná centra mají zahrnovat:

1. přítomnost oftalmologa s kvalifikací na péči a léčbu pacientů s dědičnou retinální dystrofií (IRD);
2. přítomnost nebo dostupnost chirurga specializujícího se na subretinální chirurgii a způsobilého podat přípravek Luxturna;
3. přítomnost lékařského zařízení způsobilého k zacházení a přípravě přípravku genové terapie založeného na AAV vektoru.

Společně se školením a pokyny pro bezpečné zacházení a likvidaci kontaminovaných materiálů po dobu 14 dní od podání přípravku má být poskytnuta také informace, že pacienti léčení přípravkem Luxturna nemohou darovat krev, orgány, tkáně a buňky pro transplantaci.

Kvalifikovanému personálu (tj. chirurgům se specializací na vitreoretinální chirurgii a farmaceutům) v léčebných centrech mají být poskytnuty edukační materiály obsahující:

- souhrn údajů o přípravku (SmPC);
- chirurgické školení pro podání přípravku Luxturna s popisem materiálů a postupů potřebných k subretinálnímu injekčnímu podání přípravku Luxturna;
- farmaceutickou příručku s informacemi o přípravě a uchování přípravku Luxturna.

Pacientům a jejich pečovatелům má být poskytnut soubor informací pro pacienta obsahující:

- Příbalovou informaci pro pacienta, která má být dostupná také v alternativních formátech (včetně souboru pro velkoformátový tisk a zvukového souboru).
- Kartu pacienta.
  - Upozornění na důležitost dalších kontrol a hlášení nežádoucích účinků lékaři pacienta.
  - Informace pro zdravotnické pracovníky, že pacient obdržel genovou terapii a o důležitosti hlásit nežádoucí účinky.
  - Kontaktní informace pro hlášení nežádoucích účinků.
  - Karta pacienta bude dostupná v alternativních formátech, včetně souboru pro velkoformátový tisk a zvukového souboru. Informace, jak obdržet zvláštní formáty, bude poskytnuta v kartě pacienta.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
CLTW888A12401: Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem další charakterizace bezpečnosti včetně dlouhodobé bezpečnosti přípravku Luxturna má žadatel provést a předložit studii založenou na údajích z registru nemocí u pacientů se ztrátou zraku v důsledku dědičné retinální dystrofie způsobené potvrzenou bialelickou RPE65 mutací.	30. června 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Za účelem dalšího hodnocení výsledků dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Luxturna u dospělých a pediatrických pacientů se ztrátou zraku v důsledku dědičné retinální dystrofie způsobené potvrzenou bialelickou RPE65 mutací má žadatel předložit dlouhodobou follow-up studii účinnosti a bezpečnosti u pacientů, kteří obdrželi přípravek Luxturna v klinickém programu (15letá follow-up studie).	31. prosince 2031

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### FOLIOVÝ VÁČEK

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vektorových genomů/ml koncentrát a rozpouštědlo pro injekční roztok voretigenum neparvovecum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje  $5 \times 10^{12}$  vektorových genomů.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, poloxamer 188 a voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát a rozpouštědlo pro injekční roztok

1 injekční lahvička s koncentrátem  
2 injekční lahvičky s rozpouštědlem

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K jednorázovému podání subretinální injekcí do jednoho oka.  
Před použitím nařed'te.  
Před použitím si přeč'tete příbalovou informaci.  
Subretinální podání po naředění.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte a přepravujte zmrazené při  $\leq -65$  °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.  
Zlikvidujte v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1331/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNIŘNÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vektorových genomů/ml koncentrát a rozpouštědlo pro injekční roztok voretigenum neparvovecum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje  $5 \times 10^{12}$  vektorových genomů.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, poloxamer 188 a voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát a rozpouštědlo pro injekční roztok

1 injekční lahvička s koncentrátem  
2 injekční lahvičky s rozpouštědlem

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K jednorázovému podání subretinální injekcí do jednoho oka.  
Před použitím nařed'te.  
Před použitím si přeč'tete příbalovou informaci.  
Subretinální podání po naředění.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte a přepravujte zmrazené při  $\leq -65$  °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.  
Zlikvidujte v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1331/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (KONCENTRÁT)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Luxturna 5 x 10<sup>12</sup> vektorových genomů/ml koncentrát pro injekční roztok  
voretigenum neparvovecum  
Subretinální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

Jednorázová injekční stříkačka, 0,5 ml extrahovatelného objemu

**6. JINÉ**

Před použitím nařed'te.  
Nepoužitý přípravek zlikvidujte.  
Uchovávejte při ≤-65 °C.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU  
ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (ROZPOUŠTĚDLO)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro přípravek Luxturna

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1,7 ml extrahovatelného objemu

**6. JINÉ**

Uchovávejte při  $\leq -65$  °C.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Luxturna $5 \times 10^{12}$ vektorových genomů/ml koncentrát a rozpouštědlo pro injekční roztok voretigenum neparvovecum**

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude podán tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Luxturna a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Luxturna
3. Jak se Luxturna podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Luxturna uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Luxturna a k čemu se používá**

Luxturna je přípravek genové terapie, který obsahuje léčivou látku voretigen neparvovek.

Přípravek Luxturna se používá k léčbě dětí, dospívajících a dospělých se ztrátou zraku s dědičnou retinální dystrofií, která je způsobena mutací genu RPE65. Tyto mutace brání produkci bílkoviny potřebné k vidění a vedou ke ztrátě zraku až slepotě.

Léčivá látka přípravku Luxturna voretigen neparvovek je modifikovaný virus, který obsahuje funkční kopii genu RPE65. Po podání injekce je gen dopraven do buněk sítnice, vnitřní vrstvy oka, která obsahuje nervové buňky detekující světlo. To umožní sítnici produkovat bílkoviny potřebné k vidění. Virus, který je používán k dodání genu, nezpůsobuje onemocnění u lidí.

Přípravek Luxturna Vám bude podán, pouze pokud genetické testy prokáží, že Vaše onemocnění je způsobeno mutací genu RPE65.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Luxturna**

##### **Přípravek Luxturna Vám nesmí být podán**

- jestliže jste alergický(á) na voretigen neparvovek nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže máte oční infekci;
- jestliže máte oční zánět.

Pokud se na Vás vztahuje cokoli z výše uvedeného nebo pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám přípravek Luxturna bude podán.

## **Upozornění a opatření**

Před zahájením léčby přípravkem Luxturna:

- Informujte svého lékaře, pokud máte příznaky oční infekce nebo očního zánětu, např. zčervenání očí, citlivost na světlo, otok očí nebo bolest očí.
- Informujte svého lékaře, pokud máte infekci jakéhokoli druhu. Lékař může odložit léčbu, dokud se infekce nevyhladí, protože tento přípravek může ztížit léčbu infekce. Viz také bod 3.

Po podání přípravku Luxturna:

- Vyžadujte okamžitou lékařskou péči, pokud dojde ke zčervenání oka/očí, bolestivosti, citlivosti na světlo, pokud vidíte záblesky nebo zákalů v zorném poli nebo pokud zpozorujete jakékoli zhoršení nebo rozmazané vidění.
- Vyhněte se cestování letadlem nebo jinému cestování ve vysokých výškách bez předchozího doporučení lékařem. Během léčby tímto přípravkem byly do Vašeho oka vpraveny vzduchové bublinky, které se pomalu vstřebávají. Dokud se bublinky úplně nevstřebají, může cestování letadlem nebo jiné cestování ve vysokých výškách způsobit jejich zvětšení a vést k poškození oka včetně ztráty zraku. Před cestováním, prosím, informujte svého lékaře.
- Vyhněte se koupání kvůli zvýšenému riziku infekce oka. Před koupáním po aplikaci přípravku Luxturna informujte, prosím, svého lékaře.
- Vyhněte se namáhavé fyzické činnosti kvůli zvýšenému riziku poranění oka. Před namáhavou činností po aplikaci přípravku Luxturna informujte, prosím, svého lékaře.
- Můžete mít dočasné poruchy zraku jako je citlivost na světlo a rozmazané vidění. Informujte svého lékaře o všech problémech s viděním, které zpozorujete. Lékař může zmírnit Vaše obtíže způsobené tímto dočasným stavem.
- Léčivá látka přípravku Luxturna může být přechodně vylučována Vašimi slzami. Před tím, než budete Vy nebo ošetřující osoba likvidovat použité obvazy a odpadový materiál se slzami a sekrecí z nosu, vložte vše do uzavřených pytlů. Toto opatření dodržujte 14 dnů po léčbě.
- Po léčbě přípravkem Luxturna nemůžete darovat krev, orgány, tkáň a buňky pro transplantaci.

## **Děti a dospívající**

Nebyly provedeny studie u dětí do 4 let. Jsou k dispozici omezené údaje.

## **Další léčivé přípravky a Luxturna**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

## **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než budete léčen(a) přípravkem Luxturna.

Vliv tohoto přípravku na těhotenství a nenarozené dítě není znám. Pokud jste těhotná, nemá Vám být pro jistotu přípravek Luxturna podán.

Přípravek Luxturna nebyl studován u kojících žen. Není známo, zda přechází do lidského mateřského mléka. Pokud kojíte nebo plánujete kojit, informujte svého lékaře. Váš lékař vezme v úvahu přínos kojení pro Vaše dítě a přínos přípravku Luxturna pro Vás a pomůže Vám s rozhodnutím, zda přestat kojit nebo zda Vám nepodat přípravek Luxturna.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Po podání přípravku Luxturna můžete mít dočasné problémy s viděním. Neříd'te ani neobsluhujte těžké stroje, dokud poruchy zraku nevyjmizí. Před vykonáváním těchto činností se poraďte se svým lékařem.

## **Luxturna obsahuje sodík**

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### 3. Jak se Luxturna podává

Přípravek Luxturna se aplikuje na operačním sále chirurgem se zkušenostmi v provádění operací oka.

Přípravek Luxturna se podává v anestezii. Lékař Vás bude informovat o anestezii i o tom, jak Vám bude podána.

Váš lékař provede operaci oka, při které odstraní čirou rosolovitou hmotu (sklivec) vyplňující prostor mezi čočkou a sítnicí oka a potom aplikuje injekci přípravku Luxturna přímo pod sítnici, tenkou světločivou vrstvu v zadní části oka. Tento postup zopakuje nejdříve za 6 dnů i u druhého oka. Po dobu několika hodin po každé operaci zůstanete na pooperačním pozorování kvůli kontrole Vašeho stavu a sledování možných nežádoucích účinků po operaci nebo anestezii.

Před začátkem léčby přípravkem Luxturna Vám lékař může doporučit léky, které potlačí imunitní systém (přirozenou obranyschopnost), aby se nepokoušel bojovat proti přípravku Luxturna, až bude podán. Je důležité, abyste užíval(a) tyto léky podle pokynů a nepřestal(a) je užívat bez vědomí svého lékaře.

#### **Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Luxturna, než mělo být podáno**

Tento léčivý přípravek je podáván lékařem, je tedy nepravděpodobné, že by Vám byla aplikována větší dávka. Pokud se tak stane, lékař ošetří příznaky podle potřeby. Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud máte oční potíže.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při používání přípravku Luxturna se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

#### **Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)**

- usazeniny pod sítnicí.

#### **Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)**

- atrofie sítnice (a cévnatky).

Následující nežádoucí účinky se mohou objevit v souvislosti s injekčním podáním:

#### **Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)**

- zčervenání oka,
- katarakta (šedý zákal),
- zvýšení nitroočního tlaku.



### **Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)**

- trhlina v sítnici,
- bolest oka,
- otok oka,
- odchlípení sítnice,
- krvácení do zadní části oka,
- bolest nebo zvýšený nepříjemný pocit v oku,
- rozmazané centrální vidění v důsledku díry ve střední části sítnice,
- ztenčení rohovky,
- podráždění oka,
- zánět oka,
- pocit cizího tělesa v oku,
- nepříjemný pocit v oku,
- změny v zadní části oka,
- pocit na zvracení, zvracení, bolest v horní části břicha, bolest rtů,
- změna elektrické aktivity srdce,
- bolest hlavy, závrať,
- vyrážka, otok obličeje,
- úzkost,
- problémy se zavedením kanyly do průdušnice (při intubaci),
- rozestup rány.

### **Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)**

- zakalení sklivce (sklivcové zákalky),
- atrofie sítnice (a cévnatky).

Poškození oční tkáně může být provázáno krvácením a otokem a zvýšeným rizikem infekce. Zhoršené vidění se několik dnů po operaci obvykle zlepší, pokud k tomu nedojde, informujte svého lékaře.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Přípravek Luxturna uchovávat**

Přípravek Luxturna je uchováván zdravotnickými pracovníky ve zdravotnickém zařízení. Koncentrát a rozpouštědlo musí být uchovávány a přepravovány zmrazené při teplotě nižší než -65 °C. Po rozmrazení nemá být přípravek znovu zmrazen a má být ponechán při pokojové teplotě (do 25 °C). Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabici za EXP.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Luxturna obsahuje

- Léčivou látkou je voretigenum neparvovecum. Jeden ml koncentráту obsahuje  $5 \times 10^{12}$  vektorových genomů (vg) voretigenum neparvovecum. Koncentrát (0,5 ml extrahovatelného objemu v jedné 2ml injekční lahvičce) je nutné před podáním naředit v poměru 1:10.
- Jedna dávka naředěného roztoku obsahuje  $1,5 \times 10^{11}$  vektorových genomů voretigenu neparvoveku v doručitelném objemu 0,3 ml.
- Dalšími složkami koncentráту jsou chlorid sodný (viz „Luxturna obsahuje sodík“ v bodě 2 této příbalové informace), monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (k úpravě pH), dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného (k úpravě pH), poloxamer 188 a voda pro injekci.
- Dalšími složkami rozpouštědla jsou chlorid sodný (viz závěr bodu 2), monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (k úpravě pH), dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného (k úpravě pH), poloxamer 188 a voda pro injekci.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.

### Jak Luxturna vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Luxturna je čirý bezbarvý koncentrát pro roztok určený k subretinální injekci dodávaný v čiré plastové injekční lahvičce. Rozpouštědlo je čirý bezbarvý roztok dodávaný v čiré plastové injekční lahvičce.

Jeden foliový váček obsahuje krabičku s jednou injekční lahvičkou s koncentrátem o objemu 0,5 ml a dvěma injekčními lahvičkami s rozpouštědlem (jedna obsahuje 1,7 ml).

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberk  
Německo

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

## **Další zdroje informací**

Tato příbalová informace je dostupná ve zvukovém souboru a souboru pro velkoformátový tisk na webové stránce: <http://www.voretigeneparvovec.support>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

---

## **Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

### Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Při přípravě nebo při podávání voretigenu neparvoveku je nutné používat osobní ochranné pomůcky (jako je laboratorní plášť, ochranné brýle a rukavice).

Nitrooční tlak má být před a po podání léčivého přípravku monitorován a náležitě regulován.

Po podání přípravku mají být pacienti upozorněni, aby bez prodlení ohlásili jakékoliv příznaky naznačující odchlípení sítnice nebo endoftalmitidu, a mají být náležitě ošetřeni.

### Příprava před podáním

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku s koncentrátem a 2 injekční lahvičky s rozpouštědlem určené pouze k jednorázovému použití.

Přípravek Luxturna má být před podáním vizuálně zkontrolován. Pokud jsou patrné viditelné částice, zákal nebo změna zbarvení, nesmí být jednorázová injekční lahvička použita.

Přípravek Luxturna má být připraven během 4 hodin před začátkem podávání za aseptických podmínek podle následujícího postupu.

Při pokojové teplotě nechte rozmrazit 1 jednorázovou injekční lahvičku s koncentrátem a 2 injekční lahvičky s rozpouštědlem. Jakmile jsou rozmrazeny všechny 3 lahvičky (1 lahvička s koncentrátem a 2 lahvičky s rozpouštědlem), je třeba zahájit ředění. Lahvičky opatrně pětkrát obraťte, aby se obsah promíchal.

Zkontrolujte viditelné částice nebo jiné anomálie. Jakékoliv anomálie nebo přítomnost viditelných částic mají být nahlášeny držiteli rozhodnutí o registraci a přípravek nemá být použit.

Přeneste 2,7 ml rozpouštědla odebraného ze dvou rozmrazených lahviček a nalijte do sterilní 10ml prázdné skleněné lahvičky pomocí injekční stříkačky o objemu 3 ml.

Pro naředění odeberte 0,3 ml rozmrazeného koncentrátu do 1ml injekční stříkačky a přidejte ho do 10ml sterilní lahvičky obsahující rozpouštědlo. Lahvičku opatrně nejméně pětkrát obraťte, aby se obsah pořádně promíchal. Naředěný roztok má být čirý až mírně opalizující. Označte 10ml lahvičku obsahující naředěný koncentrát jako „Naředěná Luxturna“.

Nepřipravujte injekční stříkačky, jestliže injekční lahvička vykazuje jakékoli poškození nebo pokud jsou přítomny viditelné částice. Připravte injekční stříkačky pro injekci odebráním 0,8 ml naředěného roztoku do sterilní injekční stříkačky o objemu 1 ml. Opakujte stejný postup při přípravě záložní injekční stříkačky. Injekční stříkačky naplněné přípravkem mají být potom dopraveny v označených transportních kontejnerech na chirurgický sál.

### Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

Je třeba zabránit náhodné expozici. Při přípravě, podávání a manipulaci s voretigenem neparovekem je třeba dodržovat místní předpisy pro biologickou bezpečnost.

- Při manipulaci nebo při podávání voretigenu neparoveku je nutné používat osobní ochranné pomůcky (jako je laboratorní plášť, ochranné brýle a rukavice).
- Náhodná expozice voretigenem neparovekem, včetně kontaktu s kůží, očima a mukózními membránami, musí být vyloučena. Před manipulací je třeba zakrýt všechny otevřené rány.
- Veškeré potřísnění voretigenem neparovekem musí být ošetřeno virucidním přípravkem jako je 1% chlornan sodný a zasypáno absorpčním činidlem.
- Všechny materiály, který mohl přijít do kontaktu s voretigenem neparovekem (jako jsou injekční lahvičky, jehla, gáza, rukavice, maska nebo obvazy) musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro biologickou bezpečnost.

### Náhodná expozice

- V případě náhodné expozice při výkonu povolání (např. při zasažení očí nebo mukózní membrány) vypláchněte čistou vodou po dobu nejméně 5 minut.
- Při zasažení poraněné kůže nebo při poranění jehlou důkladně očistěte postiženou oblast mýdlem a vodou a/nebo dezinfekčním prostředkem.

### Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad.

### Dávkování

Léčba má být zahájena a podávána chirurgem se zkušenostmi s operacemi zadního segmentu a operačními výkony v oblasti makuly.

Pacientovi bude podána jedna dávka  $1,5 \times 10^{11}$  vektorových genomů voretigenu neparoveku do jednoho oka. Každá dávka bude podána do subretinálního prostoru v celkovém objemu 0,3 ml. Jednotlivá podání do každého oka se provádějí v různých dnech v krátkém rozestupu, ne však kratším než 6 dní.

### Imunomodulační schéma

Před zahájením imunomodulační léčby a před podáním voretigenu neparoveku musí být pacient vyšetřen, zda nemá příznaky aktivního infekčního onemocnění jakéhokoli původu. V případě infekce musí být zahájení léčby odloženo, dokud se pacient nevyléčí.

Imunomodulační léčbu se doporučuje zahájit 3 dny před podáním voretigenu neparoveku do prvního oka a postupovat podle schématu uvedeného v tabulce 1. Zahájení imunomodulační léčby pro druhé oko má probíhat podle stejného schématu a nahradit dokončení imunomodulační léčby pro první oko.

**Tabulka 1 Před- a pooperační imunomodulační schéma pro každé oko**

Předoperační	3 dny před podáním přípravku Luxturna	prednison (nebo ekvivalent) 1 mg/kg/den (maximálně 40 mg/den)
Pooperační	4 dny (včetně dne podání)	prednison (nebo ekvivalent) 1 mg/kg/den (maximálně 40 mg/den)
	následně 5 dní	prednison (nebo ekvivalent) 0,5 mg/kg/den (maximálně 20 mg/den)
	následně 5 dní jedna dávka každý druhý den	prednison (nebo ekvivalent) 0,5 mg/kg každý druhý den (maximálně 20 mg/den)

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Bezpečnost a účinnost voretigenu neparvoveku u pacientů  $\geq 65$  let nebyly dosud stanoveny. Jsou k dispozici omezené údaje. U těchto pacientů není nutná úprava dávky.

##### *Porucha funkce jater a ledvin*

Bezpečnost a účinnost voretigenu neparvoveku u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nebyly dosud stanoveny. U těchto pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

##### *Pediatriká populace*

Bezpečnost a účinnost voretigenu neparvoveku u dětí do 4 let nebyly dosud stanoveny. Jsou k dispozici omezené údaje. U pediatrických pacientů není nutná úprava dávky.

#### Způsob podání

Subretinální podání.

Luxturna je sterilní koncentrát určený k subretinální injekci, který je před podáním nutno rozmrazit a naředit.

Tento léčivý přípravek nesmí být podán intravitreálně.

Luxturna je injekční lahvička pro jedno použití určená k jednorázovému podání pouze do jednoho oka. Přípravek je podáván po vitrektomii jako subretinální injekce do jednoho oka. Přípravek nemá být podáván do bezprostřední blízkosti fovey, aby se zachovala její integrita.

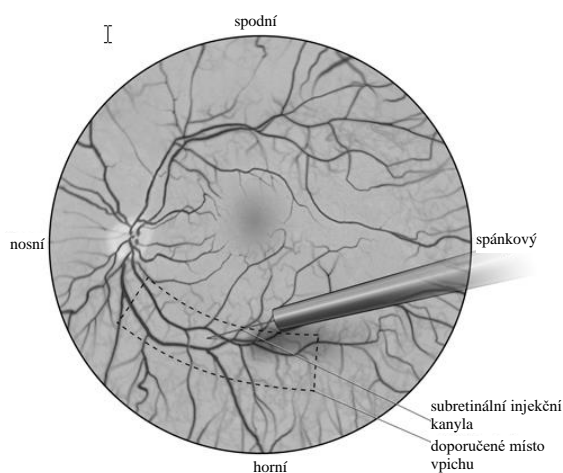
Voretigen neparvovek má být podáván na chirurgickém sále za kontrolovaných aseptických podmínek. Před aplikací má být pacientovi podána adekvátní anestezie. Zornice oka určeného k injekci musí být dilatována a před chirurgickým výkonem je třeba lokálně aplikovat širokospektrý mikrobicid dle standardní lékařské praxe.

### Podání

Při podávání voretigenu neparvoceku pacientům se postupuje následovně:

- Naředěný přípravek Luxturna má být před podáním vizuálně zkontrolován. Pokud jsou patrné viditelné částice, zákal nebo změna zbarvení, nesmí být léčivý přípravek použit.
- Na injekční stříkačku obsahující naředěný přípravek nasadíte spojovací hadičku a subretinální injekční kanylu. Přípravek je pomalu injikován přes spojovací hadičku a subretinální injekční kanylu, aby ze systému byly odstraněny všechny vzduchové bubliny.
- Objem přípravku využitelného k injekci se potvrdí zarovnáním pístu se značkou na injekční stříkačce označující 0,3 ml.
- Po dokončení vitrektomie se Luxturna podává subretinální injekcí za použití subretinální injekční kanyly zavedené přes pars plana.
- Pod přímou vizualizací je hrot subretinální injekční kanyly umístěn do kontaktu s retinálním povrchem. Doporučené místo vpichu se má nacházet podél horní cévní arkády, nejméně 2 mm distálně od středu fovey. Pomalu se injikuje malé množství přípravku, dokud se neobjeví iniciální subretinální puchýřek. Poté se zbylý přípravek pomalu aplikuje až do celkového objemu 0,3 ml (obrázek 1).

**Obrázek 1 Hrot subretinální injekční kanyly nacházející se v doporučeném místě vpichu (z pohledu chirurga)**



- Po ukončení aplikace se subretinální injekční kanyla vyjme z oka.
- Po podání injekce musí být veškerý nepoužitý přípravek zlikvidován. Není nutné ponechávat záložní injekční stříkačku.
- Proveďte se výměna tekutina-vzduch, opatrně se zamezí odtoku tekutiny v blízkosti retinotomie vytvořené pro subretinální injekci.
- Polohování hlavy vleže na zádech se zahájí ihned v pooperačním období a po propuštění má být pacientem dodržováno po dobu 24 hodin.