

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  векторни геноми/ml концентрат и разтворител за инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### 2.1 Общо описание

Воретиген непарвовек (voretigene neparvovec) е пренасящ гени вектор, който използва капсула на аденоасоцииран вирусен вектор серотип 2 (AAV2) като средство за пренасяне в ретината на кДНК, кодираща човешкия 65 kDa протеин (hRPE65) на пигментния епител на ретината. Воретиген непарвовек е произведен от див тип AAV2 като е използвана рекомбинантна ДНК технология.

### 2.2 Качествен и количествен състав

Всеки ml от концентрата съдържа  $5 \times 10^{12}$  векторни геноми (вг).

Всеки флакон Luxturna съдържа 0,5 ml концентрат (съответстващ на  $2,5 \times 10^{12}$  векторни геноми), който може да бъде изтеглен и изисква разреждане 1:10 преди приложение, вижте точка 6.6.

След разреждане на 0,3 ml концентрат с 2,7 ml разтворител, всеки ml съдържа  $5 \times 10^{11}$  векторни геноми. Всяка доза от 0,3 ml Luxturna съдържа  $1,5 \times 10^{11}$  векторни геноми.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат и разтворител за инжекционен разтвор.

След размразяване концентратът и разтворителят са бистри, безцветни течности с рН 7,3.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Luxturna е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти със загуба на зрението поради вродена дистрофия на ретината, причинена от доказани биалелни мутации в *RPE65*, и имат достатъчно жизнеспособни ретинални клетки.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и проведе от хирург, профилиран в хирургия на ретината, който има опит в хирургията на макулата.

## Дозировка

Пациентите ще получат единична доза  $1,5 \times 10^{11}$  векторни геноми воретиген непарвовек във всяко око. Всяка доза ще бъде приложена в субретиналното пространство в общ обем 0,3 ml. Отделните процедури на приложение във всяко око се провеждат в различни дни с кратък интервал помежду им, но не по-кратък от 6 дни.

## Имуномодулираща терапия

Преди започването на имуномодулираща терапия и преди приложението на воретиген непарвовек пациентът трябва да бъде прегледан за наличие на симптоми на активна инфекция от всякакво естество и при наличие на инфекция началото на лечението трябва да се отложи, докато пациентът се възстанови.

Препоръчва се започване на имуномодулираща терапия 3 дни преди приложението на воретиген непарвовек в първото око, като се следва схемата по-долу (Таблица 1). Започването на имуномодулираща терапия за второто око трябва да следва същата схема и да замести финалния етап от имуномодулиращата терапия на първото око.

**Таблица 1 Пред- и постоперативна имуномодулираща терапия при всяко око**

Предоперативна	3 дни преди приложението на Luxturna	Преднизон (или еквивалент) 1 mg/kg/ден (максимум 40 mg/ден)
Постоперативна	4 дни (включително деня на приложение)	Преднизон (или еквивалент) 1 mg/kg/ден (максимум 40 mg/ден)
	Последвани от 5 дни	Преднизон (или еквивалент) 0,5 mg/kg/ден (максимум 20 mg/ден)
	Последвани от 5 дни приложение на една доза през ден	Преднизон (или еквивалент) 0,5 mg/kg през ден (максимум 20 mg/ден)

## Специални популации

### Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на воретиген непарвовек при пациенти на възраст  $\geq 65$  години не са установени. Данните са ограничени. Независимо от това, не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

### Чернодробно и бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на воретиген непарвовек при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане не са установени. Не се изисква коригиране на дозата при тези пациенти (вж. точка 5.2).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на воретиген непарвовек при деца на възраст до 4 години не са установени. Данните са ограничени. Не се изисква коригиране на дозата при педиатрични пациенти.

## Начин на приложение

### Субретинално приложение

Luxturna е стерилен концентриран разтвор за субретинално инжектиране, който изисква размразяване и разреждане преди приложение (вж. точка б.б).

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага чрез интравитреална инжекция.

Luxtorna е флакон за еднократна употреба за еднократно приложение само в едното око. Продуктът се прилага като субретинална инжекция след витректомия във всяко око. Не трябва да се прилага в непосредствена близост до фовеята, за да се запази интегритета на фовеята (вж. точка 4.4).

Приложението на воретиген непарвовек трябва да се извърши в хирургично отделение при контролирани асептични условия. Преди процедурата на пациента трябва да се приложи подходяща анестезия. Зеницата на окото, в което ще бъде приложена инжекцията, трябва да бъде дилатирана и преди оперативната интервенция да бъдат приложени локално широкоспектърни антибиотици съгласно медицинския стандарт.

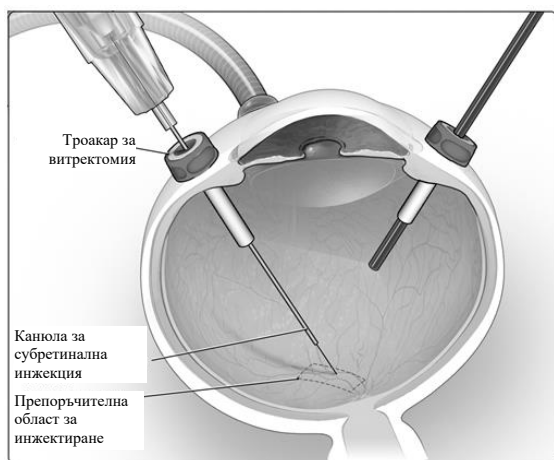
За инструкции за приготвяне, поведение при случайна експозиция и изхвърляне на Luxturna, вижте точка 6.6.

### Приложение

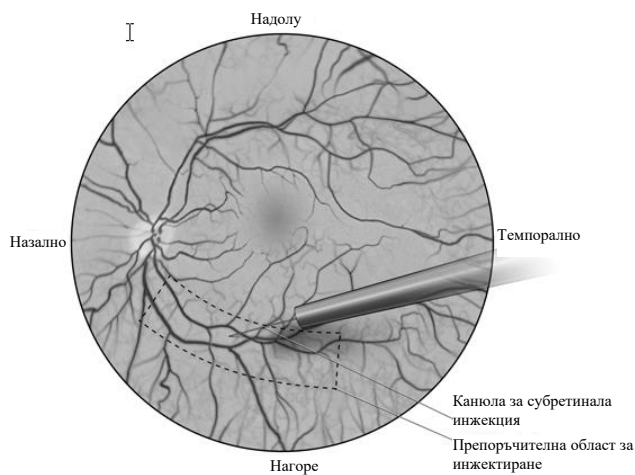
Следвайте стъпките по-долу при приложение на воретиген непарвовек на пациентите:

- Разреденият Luxturna трябва да се провери визуално преди приложение. Ако се виждат частици, помътняване или промяна на цвета, лекарственият продукт не трябва да се използва.
- Свържете спринцовката, съдържаща разредения продукт, с тръбичката за удължаване и канюлата за субретинална инжекция. Продуктът се инжектира бавно през тръбичката за удължаване и канюлата за субретинална инжекция, за да се елиминират въздушните мехурчета в системата.
- Обемът на наличния за инжектиране продукт се потвърждава в спринцовката, като върхът на буталото се нагласи така, че да е на линията, отбелязваща 0,3 ml.
- След като се извърши витректомия, Luxturna се прилага чрез субретинална инжекция като се използва канюла за субретинална инжекция, въведена през парс плана (Фигура 1А).
- При директна визуализация върхът на канюлата за субретинална инжекция влиза в контакт с повърхността на ретината. Препоръчителното място за инжектиране трябва да е разположено по хода на горната съдова аркада, на поне 2 mm дистално от центъра на фовеята (Фигура 1Б). Малко количество от продукта се инжектира бавно, докато се появи субретинално мехурче, след което и останалият обем се инжектира бавно, докато се достави целият обем от 0,3 ml.

**Фигура 1А Канюла за субретинална инжекция, въведена през парс плана**



**Фигура 1Б Върхът на канюлата за субретинална инжекция, поставен в препоръчителното място за инжектиране (образ, който вижда хирургът)**



- При завършване на инжекцията канюлата за субретинална инжекция се отстранява от окото.
- След инжектиране неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Резервната спринцовка не трябва да се пази.
- Осъществява се обмен течност-газ като внимателно се избягва дренирането на течност в близост до ретиномията, създадена за субретиналната инжекция.
- В постоперативния период се заема незабавно легнало по гръб положение и след изписване пациентите трябва да останат в това положение в продължение на 24 часа.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Очна инфекция или инфекция в околоочната област.

Активно вътреочно възпаление.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

##### Реакции, свързани със субретиналната инжекция

Винаги трябва да се използват подходящи асептични техники при приготвянето и приложението на Luxturna.

Следващите нежелани реакции са наблюдавани при процедурата на приложение:

- Възпаление на окото (включително енд офталмит), разкъсване и отлепване на ретината. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви симптоми, предполагащи наличие на енд офталмит или отлепване на ретината без да се бавят и трябва да бъдат лекувани своевременно.
- Заболяване на ретината (изтъняване на фовеята, загуба на функция на фовеята), макулни дупки, макулопатия (епиретинална мембрана, набръчкване повърхността на макулата) и заболяване на окото (дехисценция на фовеята).
- Повишено вътреочно налягане. Вътреочното налягане трябва да се измери преди и след приложението на лекарствения продукт и съответно да се лекува. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват да пътуват по въздух или други пътувания на голяма височина докато въздушното мехурче, което се е образувало в резултат на приложението на Luxturna, не излезне напълно от окото. Може да е необходима седмица или повече след инжекцията преди въздушното мехурче да излезне; това трябва да се потвърди при офталмологичен преглед. Рязкото увеличаване на надморската височина докато въздушното мехурче все още е налично може да доведе до повишаване на налягането в окото и необратима загуба на зрението.

През седмиците след лечението могат да възникнат временни зрителни нарушения като замъглено зрение и фотофобия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат с медицински специалист, ако зрителните нарушения продължават. Пациентите трябва да избягват да плуват поради повишения риск за възникване на инфекция в окото. Пациентите трябва да избягват интензивна физическа активност поради повишения риск за нараняване на окото. Пациентите могат да започнат отново да плуват и да се занимават с интензивна физическа активност след минимум една до две седмици, съгласно препоръките на медицинския специалист.

### Разпространение

Транзиторно и нискостепенно разпространение на вектора може да има в сълзите на пациентите (вж. точка 5.2). Пациентите/полагащите грижи за пациентите трябва да бъдат инструктирани да работят внимателно с отпадъчните материали, получени от превръзките, сълзите и секрецията от носа, което може да включва да съхраняват отпадъчните материали в запечатани торбички преди да ги изхвърлят. Тези предпазни мерки трябва да се следват в продължение на 14 дни след приложението на воретиген непарвовек. Препоръчително е пациентите/полагащите грижи за пациентите да носят ръкавици при смяна на превръзките и изхвърляне на отпадъците, особено ако полагащите грижи за пациентите са бременни, кърмят или са с имуноен дефицит.

### Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Luxturna, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация.

### Имуногенност

За да се намали възможността за възникване на имуногенност, пациентите трябва да получават системни кортикостероиди преди и след субретиналната инжекция на воретиген непарвовек във всяко око (вж. точка 4.2). Кортикостероидите могат да намалят възможността за възникване на имунна реакция към капсида на вектора (аденоасоцииран вирусен вектор серотип 2 [AAV2]) или трансгенния продукт (65 kDa протеин на пигментния епител на ретината [RPE65]).

### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма известни клинично значими взаимодействия. Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Въз основа на неклиничните проучвания и клиничните данни от проучванията с AAV2 вектори и имайки предвид субретиналния начин на приложение на Luxturna, преминаването по невнимание на AAV вектори в зародиша е малко вероятно.

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на бременността при по-малко от 300 случая) от употребата на воретиген непарвовек при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Luxturna по време на бременност.

##### Кърмене

Luxturna не е проучен при кърмачки. Не е известно дали воретиген непарвовек се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията с воретиген непарвовек, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

##### Фертилитет

Липсват клинични данни относно влиянието на лекарствения продукт върху фертилитета. Влиянието върху мъжкия и женския фертилитет не е изследвано в проучвания при животни.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Воретиген непарвовек повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите могат да получат временно нарушение на зрението след приложение на субретиналната инжекция Luxturna. Пациентите не трябва да шофират или да работят с тежки машини докато зрителната функция не се възстанови достатъчно, съгласно препоръките на техния офталмолог.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

В клиничните изпитвания фаза 1 и фаза 3 има три несериозни нежелани реакции на отлагания в ретината при трима от 41 (7%) участници, за които се счита, че са свързани с воретиген непарвовек. Всичките три случая са транзиторна поява на асимптоматични субретинални преципитати под инжекционното място в ретината 1-6 дни след приложение на инжекцията и отминават без последствия.

Сериозни нежелани реакции, свързани с процедурата на приложение, се съобщават при трима участници. Един от 41 (2%) участници съобщава за сериозен случай на повишено вътреочно налягане (вследствие на приложение на депо-стероид), дължащ се на лечение на ендодфталмит, свързан с процедурата на приложение и довел до атрофия на очния нерв, и един от 41 (2%) участници съобщава за сериозен случай на заболяване на ретината (загуба на функция на фовеята), който е бил оценен като свързан с процедурата на приложение. Един от 41 (2%) участници съобщава за сериозен случай на отлепване на ретината, който е бил оценен като свързан с процедурата на приложение.

Най-честите нежелани реакции (честота  $\geq 5\%$ ), свързани с процедурата на приложение са хиперемия на конюнктивата, катаракта, повишено вътреочно налягане, разкъсване на ретината, роговичен делен, макулна дупка, субретинални отлагания, възпаление на окото, дразнене в окото, болка в окото и макулопатия (набръчкване на повърхността на макулата).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по системно-органични класове и честота, като е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2 Нежелани реакции, свързани с воретиген непарвовек**

Системо-органичен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на очите	Чести	Отлагания в ретината

**Таблица 3 Нежелани реакции, свързани с процедурата на приложение**

Системо-органичен клас	Честота	Нежелани реакции
Психични нарушения	Чести	Тревожност
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замаяност
Нарушения на очите	Много чести	Хиперемия на конюнктивата, катаракта
	Чести	Разкъсване на ретината, роговичен делен, макулна дупка, възпаление на окото, дразнене в окото, болка в окото, макулопатия, хоридален кръвоизлив, конюнктивална киста, заболяване на окото, подуване на окото, усещане за чуждо тяло в окото, дегенерация на макулата, ендодфталмит, отлепване на ретината, заболяване на ретината, кръвоизлив в ретината
	С неизвестна честота	Помътнявания (опацитати) в стъкловидното тяло, хориоретинална атрофия*
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене, повръщане, болка в горната част на корема, болка в устните
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, подуване на лицето
Изследвания	Много чести	Повишено вътреочно налягане
	Чести	Инверсия на Т-вълната в електрокардиограмата
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Усложнения при ендотрахеална интубация, дехисценция на рани
*Включва дегенерация на ретината, депигментация на ретината и атрофия на мястото на инжектиране		



## Описание на избрани нежелани реакции

### Хориоретинална атрофия

Хориоретиналната атрофия се съобщава като прогресивна при някои пациенти. Събитията са времево свързани с лечението и настъпват в определената за приложение зона, на мястото на мехурчето и извън зоната на мехурчето. Има съобщения за отделни случаи на ретинална атрофия, обхващаща и фовеята, със зрително увреждане.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Липсва клиничен опит с предозирането с воретиген непарвовек. В случай на предозиране се препоръчва симптоматично и поддържащо лечение, когато се прецени, че е необходимо от лекуващия лекар.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, други офталмологични средства, АТС код: S01XA27.

### Механизъм на действие

Специфичният за пигментния епител на ретината 65-килодалтонов протеин (RPE65) е локализиран в пигментните епителни клетки на ретината и превръща всички *all-trans*-ретинол в 11-*cis*-ретинол, който впоследствие образува хромофора 11-*cis*-ретинал в хода на зрителния (ретиноидния) цикъл. Тези стъпки са критични за биологичната конверсия на фотона светлина в електрически сигнал в ретината. Мутациите в *RPE65* гена водят до намалена или липсваща *RPE65 all-trans*-ретинил изомеразна активност, което блокира зрителния цикъл и води до загуба на зрение. С течение на времето натрупването на токсични прекурсори води до смърт на пигментните епителни клетки на ретината и впоследствие до прогресираща клетъчна смърт на фоторецепторите. Хората с биалелна, свързана с *RPE65* мутация, дистрофия на ретината имат загуба на зрението, включително влошени параметри на зрителната функция като зрителна острота и зрително поле, появяващи се често пъти в детска или юношеска възраст; тази загуба на зрение накрая прогресира до пълна слепота.

Инжектирането на воретиген непарвовек в субретиналното пространство води до пренасяне в епителните клетки на ретината на кДНК, кодираща нормален човешки RPE65 протеин (генна терапия), което предоставя потенциал за възстановяване на зрителния цикъл.

## Клинична ефикасност и безопасност

Дългосрочната безопасност и ефикасност на Luxturna са оценени в проучване фаза 1 за безопасност и проучване с повишаване на дозата (101), в което при 12 участници се прилагат унилатерално субретинални инжекции воретиген непарвовек; проследяващо проучване (102), в което воретиген непарвовек се прилага в контралатералното око при 11 от 12-те участници, взели участие в проучването с повишаване на дозата; едногодишно отворено контролирано проучване фаза 3 (301), в което 31 участници са рандомизирани в две групи; и продължението на проучването фаза 3, в което при 9-те контроли започва да се прилага интервенцията. Общо 41 участници (81 инжекции в окото [един участник от проучването фаза 1 не покрива критериите за прилагане на втора инжекция]) вземат участие в клиничната програма. Всички участници имат клинично диагностицирана вродена Леберова амавроза, някои от тях имат предшествващи или допълнителни клинични диагнози, включително ретинитис пигментоза. Потвърдени биалелни мутации в *RPE65* и наличие на достатъчно жизнеспособни ретинални клетки (област в задния полюс на ретината с дебелина > 100 микрона, определена чрез оптична кохерентна томография [ОСТ]) са установени при всички участници.

### Проучване фаза 3

Проучване 301 е отворено, рандомизирано, контролирано проучване. Включени са 31 участници – 13 мъже и 18 жени. Средната възраст на участниците е 15 години (интервал 4 до 44 години), включително 64% педиатрични пациенти (n=20, възраст от 4 до 17 години) и 36% възрастни (n=11). Всички участници имат диагностицирана вродена Леберова амавроза, дължаща се на мутации в *RPE65*, потвърдени чрез генетичен анализ в сертифицирана лаборатория.

21 участници са рандомизирани да получават субретинални инжекции воретиген непарвовек. Зрителната острота (LogMAR) на първото око при участниците на изходно ниво е 1,18 (0,14), средна (SE). Един участник преустановява участието си в проучването преди започване на лечението. 10 участници са рандомизирани да са контролна (неинтервенционална) група. Зрителната острота (LogMAR) на първото око при тези участници на изходно ниво е 1,29 (0,21), средна (SE). Един участник в контролната група е оттеглил съгласието си и е преустановил участието си в проучването. След една година наблюдение деветте участници, рандомизирани като контролна група, преминават към лечение със субретинална инжекция воретиген непарвовек. Във всяко око е приложена една субретинална инжекция  $1,5 \times 10^{11}$  векторни геноми воретиген непарвовек в общ обем 300  $\mu$ l. Интервалът между приложението на инжекциите в двете очи при всеки участник е от 6 до 18 дни.

Първичната крайна точка на проучването фаза 3 измерва средната промяна в резултатите, получени чрез тест за придвижване в среда с различна осветеност (binocular multi luminance mobility testing - MLMT) между интервенционалната и контролната група на първата година спрямо изходното ниво. MLMT е създаден да измерва промените във функционалното зрение, особено способността на човек да се придвижва по маршрут прецизно и точно при различни степени на осветеност на околната среда. Тази способност зависи от зрителната острота на индивида, зрителното поле и степента на никталопията (намалена способност за възприятие и/или виждане при слаба светлина), всички от които са функции, специфично засегнати при заболявания на ретината, свързани с мутации в *RPE65*. В проучването фаза 3 MLMT използва седем степени на осветеност в интервала от 400 lux до 1 lux (съответстващи на например ярко осветен офис и намаляващи до безлунна лятна нощ). Изследването на всеки участник е записано на видео и е оценено чрез независими оценители. Положителната промяна в скората отразява преминаването на MLMT в по-ниска степен на осветеност, а lux скор 6 отразява максималното възможно подобрение в MLMT. Изследвани са също три вторични крайни точки: изследване на праг на чувствителност към светлина на цялото зрително поле (FST) като се използва бяла светлина; промяната в MLMT скората на първото око; и изследване на зрителната острота (VA).

На изходно ниво, постигнатият от участниците минимум в теста за мобилност е между 4 и 400 lux.

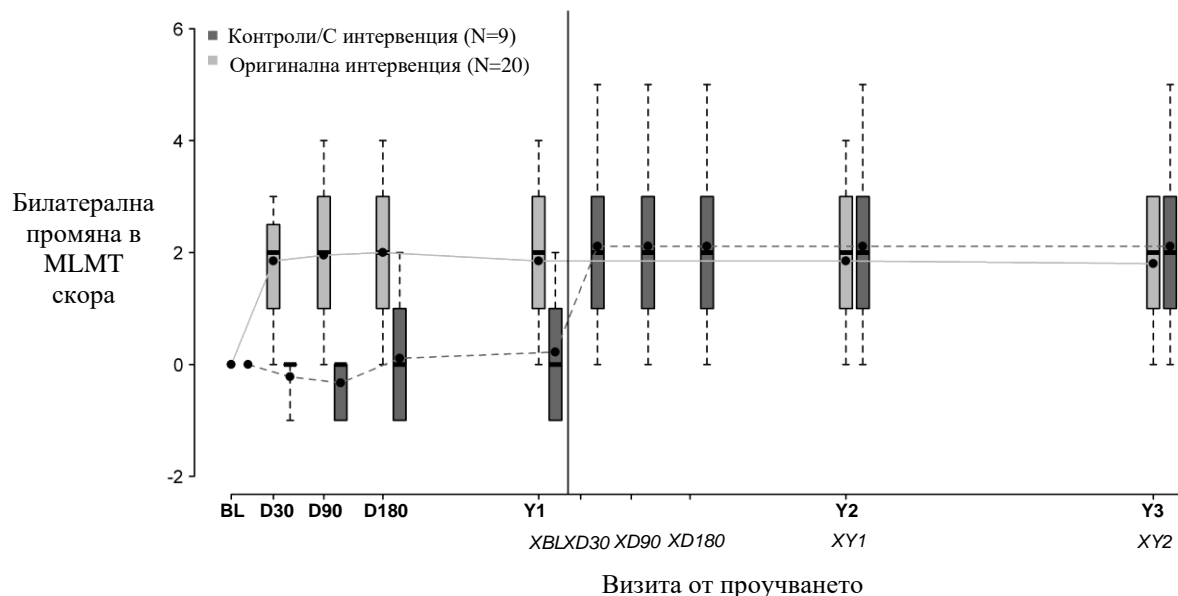
**Таблица 4** Промяна в MLMT скорa: година 1 спрямо изходното ниво (ITT популация: n=21 с интервенция, n=10 контроли)

<b>Промяна в MLMT скорa</b>	<b>Разлика (95% CI) С интервенция-контроли</b>	<b>p-стойност</b>
Като се използва бинокулярно зрение	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
Като се използва само първото око	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
Като се използва само второто око	2,0 (1,14; 2,85)	<0,001

Монокулярната промяна в MLMT скорa показва значимо подобрение в терапевтичната група и е подобна на бинокулярните резултати за MLMT (вж. таблица 4).

Фигура 2 показва ефекта на лекарствения продукт през тригодишния период в терапевтичната група на воретиген непарвовек, както и ефекта в контролната група след като преминава към лечение със субретинална инжекция воретиген непарвовек. Значима разлика в бинокулярната MLMT се наблюдава в терапевтичната група на воретиген непарвовек на ден 30 и се запазва при останалите проследяващи визити през тригодишния период спрямо липса на промяна в контролната група. След като преминат към лечение със субретинални инжекции с воретиген непарвовек, участниците от контролната група показват подобен отговор към воретиген непарвовек, както участниците от терапевтичната група на воретиген непарвовек.

**Фигура 2** Промяна в MLMT скора като се използва бинокулярно зрение спрямо времето преди/ след експозицията на воретиген непарвовек



Всяка „кутийка“ представлява средното 50% разпределение на промяната в MLMT скора. Вертикалните пунктирани линии дават допълнителни 25% над и под „кутийката“. Горизонталната линия във всяка „кутийка“ представлява медианата. Точката във всяка „кутийка“ представлява средната. Плътната линия свързва средната промяна в MLMT скора в хода на визитите при контролната група, включително пет визита през първата година, без приложение на воретиген непарвовек. При контролната група воретиген непарвовек е приложен след 1 година наблюдение.

BL (Baseline): изходно ниво;

D (Day) = Ден. D30, D90, D180: 30, 90 и 180 дни след началото на проучването;

Y (Year) = Година. Y1, Y2, Y3: една, две и три години след началото на проучването;

XBL; XD30; XD90; XD180: изходно ниво, 30, 90 и 180 дни след началото на проучването в контролната група, която преминава към лечение;

XY1; XY2: една и две години след началото на лечението при контролната група, която преминава към лечение.

Резултатите от изследването на прага на чувствителност към светлина на цялото зрително поле на първата година от проучването: бяла светлина [ $\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ] са показани в Таблица 5 по-долу.

**Таблица 5 Изследване на праг на чувствителност към светлина на цялото зрително поле**

<b>Изследване на праг на чувствителност към светлина на цялото зрително поле – Първото определено око (ИТТ)</b>			
	<b>С интервенция, N = 21</b>		
	<b>Изходно ниво</b>	<b>Година 1</b>	<b>Промяна</b>
<b>N</b>	20	20	19
<b>Средна (SE)</b>	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	<b>Контроли, N = 10</b>		
<b>N</b>	9	9	9
<b>Средна (SE)</b>	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Разлика (95% CI) (С интервенция-контроли) -2,33 (-3,44; -1,22), $p < 0,001$		
<b>Изследване на праг на чувствителност към светлина на цялото зрително поле – Второто определено око (ИТТ)</b>			
	<b>С интервенция, N = 21</b>		
	<b>Изходно ниво</b>	<b>Година 1</b>	<b>Промяна</b>
<b>N</b>	20	20	19
<b>Средна (SE)</b>	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	<b>Контроли, N = 10</b>		
<b>N</b>	9	9	9
<b>Средна (SE)</b>	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Разлика (95% CI) (С интервенция-контроли) -1,89 (-3,03; -0,75), $p = 0,002$		
<b>Изследване на праг на чувствителност към светлина на цялото зрително поле – осреднен за двете очи (ИТТ)</b>			
Разлика (95% CI) (С интервенция-контроли): -2,11 (-3,19; -1,04), $p < 0,001$			

Подобрието в прага на чувствителност към светлина на цялото зрително поле се запазва до 3 години след експозицията на вортиген непарвовек.

На първата година след експозицията на вортиген непарвовек подобрене в зрителната острота от поне 0,3 LogMAR настъпва при 11/20 (55%) от очите, лекувани първи и при 4/20 (20%) от очите, лекувани втори в интервенционалната група; при нито един от контролната група не се наблюдава подобно подобрене в зрителната острота нито в окото лекувано първо, нито в окото, лекувано второ.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Очаква се воретиген непарвовек да преминава в клетките чрез хепаринсулфат протеогликанови рецептори и да се разгражда чрез ендогенни протеини и ДНК катаболитни пътища.

### Неклинично биоразпределение

Биоразпределението на воретиген непарвовек е изследвано на третия месец след субретиналното приложение при нечовекоподобни примати. Най-високите нива на векторни ДНК последователности се установяват във вътреочните течности (течността в предна камера и в стъкловидното тяло) на окото, в което е инжектиран вектора. Ниски нива на векторни ДНК последователности се установяват в оптичния нерв на окото, в което е инжектиран вектора, хиазма оптикум, слезката и черния дроб, и спорадично в стомаха и лимфните възли. В едно от животните, при които е приложен воретиген непарвовек в доза  $7,5 \times 10^{11}$  векторни геноми (5 пъти препоръчителната за едно око доза), векторни ДНК последователности се откриват в дебелото черво, дуоденума и трахеята. Не се установяват векторни ДНК последователности в гонадите.

### Клинична фармакокинетика и разпространение

Разпространението на вектора и биоразпределението са изследвани в сълзите на двете очи, серум и цяла кръв на участниците в клиничното проучване фаза 3. При 13/29 (45%) участници, при които двустранно е приложен воретиген непарвовек векторни ДНК последователности се откриват в пробата от сълзите; при повечето от участниците резултатите са били отрицателни при визитата на ден 1 след инжекцията, четирима от тези участници са имали положителни проби от сълзи след първия ден, един участник е имал положителни проби до 14 дни след поставяне на инжекцията във второто око. Векторни ДНК последователности са установени в серума на 3/29 (10%) участници, включително при двама с положителна проба от сълзи, в продължение на само 3 дни след инжекцията. Като цяло се установява преминаване на ниски нива векторна ДНК в пробите от сълзи и рядко в серумните проби на 14/29 (48%) от участниците в проучването фаза 3.

### Фармакокинетика при специални популации

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с воретиген непарвовек при специални популации.

### Чернодробно и бъбречно увреждане

Lixtigna се инжектира директно в окото. Чернодробната и бъбречната функции, полиморфизмите в цитохром Р450 и възрастта не се очаква да повлияят клиничната ефикасност и безопасността на продукта. Поради тази причина не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с чернодробно или бъбречно увреждане.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Хистопатологията на очите при кучета и нечовекоподобни примати, с експозиция на воретиген непарвовек, показва само леки промени, свързани предимно с оздравяването от хирургичната намеса. В по-ранно токсикологично проучване подобен AAV2 вектор, приложен субретинално при кучета в доза, превишаваща 10 пъти препоръчителната доза, води до фокална ретинална токсичност и възпалително-клетъчни инфилтрати, установени хистологично, в областите, изложени на вектора. Другите находки при воретиген непарвовек в неклиничните проучвания включват редки и изолирани случаи на клетки на възпалението в ретината, без видима дегенерация на ретината. След еднократно приложение на вектора кучетата образуват антитела към AAV2 векторния капсид, които липсват при нелекуваните нечовекоподобни примати.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Концентрат

Натриев хлорид  
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (за корекция на рН)  
Динатриев хидрогенфосфат дихидрат (за корекция на рН)  
Полоксамер 188  
Вода за инжекции

#### Разтворител

Натриев хлорид  
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (за корекция на рН)  
Динатриев хидрогенфосфат дихидрат (за корекция на рН)  
Полоксамер 188  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворени замразени флакони

3 години

#### След размразяване

След размразяване, лекарственият продукт не трябва да се замразява повторно, а трябва да се остави при стайна температура (под 25°C).

#### След разреждане

След като се разреди при асептични условия, разтворът трябва да се използва незабавно; ако не се използва незабавно, времето за съхранение на стайна температура (под 25°C) не трябва да бъде повече от 4 часа.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Концентратът и разтворителят трябва да се съхраняват и транспортират замразени на  $\leq -65^{\circ}\text{C}$ .

За условията на съхранение след размразяване и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

#### Концентрат

0,5 ml концентрат, който може да бъде изтеглен в 2 ml флакон от цикличен олефинов полимер с хлоробутилова гумена запушалка, запечатана с алуминиева обкатка.

## Разтворител

1,7 ml разтворител, който може да бъде изтеглен в 2 ml флакон от цикличен олефинов полимер с хлоробутилова гумена запушалка, запечатана с алуминиева обкатка.

Във всяка торбичка от фолио има картонена кутия, съдържаща 1 флакон концентрат 0,5 ml и 2 флакона разтворител (всеки съдържащ 1,7 ml).

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

### Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми. Лични предпазни средства (включващи лабораторна престилка, предпазни очила и ръкавици) трябва да се носят при работа със или приложение на вретиген непарвовек.

### Приготвяне преди приложение

Всяка опаковка съдържа 1 флакон концентрат и 2 флакона разтворител за еднократна употреба.

Luxturna трябва да се провери визуално преди приложение. Ако има видими частици, помътняване или промени в цвета, флаконът за еднократна употреба не трябва да се използва.

Приготвянето на Luxturna трябва да се осъществи в рамките на 4 часа преди процедурата за приложение в съответствие със следната препоръчителна процедура, проведена при асептични условия.

Размразете един едnodозов флакон концентрат и два флакона разтворител при стайна температура. След като всички 3 флакона (1 флакон концентрат и 2 флакона разреждател) са размразени, трябва да се започне разреждането. Внимателно обърнете нагоре надолу флаконите пет пъти, за да смесите съдържанието.

Проверете за наличие на някакви видими частици или отклонения. Всички отклонения или наличието на видими частици трябва да се съобщят на Притежателя на разрешението за употреба и продуктът не трябва да се използва.

Като използвате спринцовка от 3 ml, прехвърлете 2,7 ml разтворител, взет от двата размразени флакона, в стерилен и празен стъклен флакон от 10 ml.

За разреждане изтеглете 0,3 ml от размразения концентрат в спринцовка от 1 ml и ги добавете към стерилния флакон от 10 ml, съдържащ разтворителя. Внимателно обърнете нагоре надолу стъкления флакон от 10 ml поне пет пъти, за да се смеси добре съдържанието. Проверете за видими частици. Разрежденият разтвор трябва да бъде бистър до слабо опалесциращ. Етикетирайте стъкления флакон от 10 ml, съдържащ разреждения концентрат, както следва: „Разредена Luxturna“.

Не приготвяйте спринцовките, ако флаконът показва някаква повреда или ако се наблюдават някакви видими частици. Подгответе спринцовките за инжекция, като изтеглите по 0,8 ml от разреждения разтвор в стерилна спринцовка от 1 ml. Повторете процедурата, за да подгответе резервна спринцовка. Спринцовките, напълнени с продукта, трябва да се пренесат в предназначен за целта транспортен контейнер до хирургичното отделение.



### Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

Случайната експозиция трябва да се избягва. При приготвяне, приложение и работа с воретиген непарвовек трябва да се следват местните ръководства за биобезопасност.

- Необходимо е да се носят лични предпазни средства (включващи лабораторна престилка, предпазни очила и ръкавици) при работа със или приложението на воретиген непарвовек.
- Случайната експозиция на воретиген непарвовек, включително контакт с кожата, очите и лигавиците, трябва да се избягва. Всички открити рани трябва да бъдат покрити преди работа.
- Всички разливания на воретиген непарвовек трябва да се третира с вируцидни средства като 1% натриев хипохлорит и да се подсушат като използвате абсорбиращи материали.
- Всички материали, които могат да влязат в контакт с воретиген непарвовек (напр. флакон, спринцовка, игла, късчета памук, ръкавици, маски или превръзки) трябва да се изхвърлят в съответствие с местните ръководства за биобезопасност.

### Случайна експозиция

- В случай на случайна експозиция при работа (напр. при попадане на пръски в окото или лигавиците), промийте с чиста вода в продължение на поне 5 минути.
- В случай на експозиция на наранена кожа или при убождане с игла, почистете засегнатото място внимателно със сапун и вода и/или дезинфектант.

### Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните ръководства за фармацевтични отпадъци.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1331/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2018 г.

Дата на последно подновяване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Spark Therapeutics Inc.  
3737 Market Street, Suite 1300  
Philadelphia  
PA19104  
Съединени американски щати

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Германия

**B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди да бъде пуснат на пазара Luxturna във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всякакви други аспекти на програмата с националния компетентен орган (НКО).

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка (ДЧ), където Luxturna се пуска на пазара, продуктът се разпространява чрез лечебни центрове, където квалифицираният персонал (т.е. витреоретинални хирурзи и фармацевти) е взел участие в задължителната обучителна програма относно употребата на продукта и фармацевтично обучение, за да се осигури правилната употреба на Luxturna, както и да се минимизират рисковете, свързани с неговото приложение и/или процедурата на приложение (повишено вътреочно налягане, разкъсване на ретината, нарушения на макулата, катаракта, вътреочно възпаление и/или инфекция, свързана с процедурата и отлепване на ретината, трансмисия в трети лица).

Критериите за центровете за провеждане на проучвания/лечебните центрове трябва да включват:

1. Наличие на специалист офталмолог с опит в грижите и лечението на пациенти с вродена дистрофия на ретината (ВДР);
2. Наличие на или наличие на договор с хирург, профилиран в хирургия на ретината, който има опит в субретиналната хирургия и способен да прилага Luxturna;
3. Наличие на болнична аптека, където има условия за работа и приготвяне на продукти за AAV вектор-базирана генна терапия.

Трябва също да се предоставят обучение и инструкции за безопасна работа и изхвърляне на засегнатите материали в продължение на 14 дни след приложението на продукта, заедно с информация за необходимостта от прекратяване на даряване на кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация след приложението на Luxturna.

Квалифицираният персонал (т.е. витреоретинални хирурзи и фармацевти) в лечебните центрове трябва да бъде снабден с обучителни материали, включващи:

- Кратка характеристика на продукта (КХП);
- Хирургично обучение за приложението на Luxturna, включително описание на материалите и процедурата, която е необходима, за да се постави субретиналната инжекция Luxturna

или

- Ръководство за обучение на персонала в аптеката, включващо информация за приготвянето и съхранението на Luxturna.

Пациентите и тези, които се грижат за тях трябва да бъдат снабдени с информационен пакет за пациента, включващ:

- Листовка за пациента, която трябва да бъде налична и в алтернативни формати (включително отпечатана с едър шрифт и като аудио файл);
- Пациентска карта
  - Подчертава се важността на проследяващите визити и съобщаването на нежелани реакции на лекуващия лекар на пациента.
  - Информират се медицинските специалисти, че при пациента е приложена генна терапия и важността да се съобщават нежелани реакции.
  - Данни за контакт за съобщаване на нежелани събития.
  - Пациентската карта ще бъде налична и в алтернативни формати, включително отпечатана с едър шрифт и като аудио файл. Информация как да се получат специалните формати ще бъде предоставена в пациентската карта.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
CLTW888A12401: Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да се охарактеризира допълнително безопасността, включително дългосрочната безопасност на Luxturna, заявителят трябва да проведе и подаде проучване въз основа на данните от регистър на заболяването при пациенти със загуба на зрението поради вродена дистрофия на ретината, причинена от потвърдени биалелни мутации в RPE65.	30 юни 2030 г.
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: За да се охарактеризират допълнително дългосрочната ефикасност и безопасност на Luxturna при възрастни и педиатрични пациенти със загуба на зрението поради вродена дистрофия на ретината, причинена от потвърдени биалелни мутации в RPE65, заявителят трябва да подаде резултатите от проследяването за дългосрочна ефикасност и безопасност на участниците в изпитването, при които е приложен Luxturna в рамките на клиничната програма (15-годишно проследяване).	31 декември 2031 г.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ТОРБИЧКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  векторни геноми/ml концентрат и разтворител за инжекционен разтвор  
воретиген непарвовек

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml концентрат съдържа  $5 \times 10^{12}$  векторни геноми.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат дихидрат, полоксамер 188, вода за инжекции. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон концентрат  
2 флакона разтворител

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За еднократно приложение чрез субретинална инжекция в едното (1) око.  
Да се разрежи преди употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Субретинално приложение след разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира замразен на  $\leq -65^{\circ}\text{C}$ .

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.  
Изхвърлете в съответствие с местните ръководства за фармацевтични отпадъци.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1331/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  векторни геноми/ml концентрат и разтворител за инжекционен разтвор  
воретиген непарвовек

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml концентрат съдържа  $5 \times 10^{12}$  векторни геноми.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат дихидрат, полоксамер 188, вода за инжекции. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон концентрат  
2 флакона разтворител

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За еднократно приложение чрез субретинална инжекция в едното (1) око.  
Да се разрежи преди употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Субретинално приложение след разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира замразен на  $\leq -65^{\circ}\text{C}$ .

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.  
Изхвърлете в съответствие с местните ръководства за фармацевтични отпадъци.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1331/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (КОНЦЕНТРАТ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Luxturna 5 x 10<sup>12</sup> векторни геноми/ml концентрат за инжекционен разтвор  
воретиген непарвовек  
Субретинално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

Еднодозов флакон. Обемът, който може да бъде изтеглен е 0,5 ml.

**6. ДРУГО**

Да се разрежи преди употреба.  
Изхвърлете неизползвания продукт.  
Да се съхранява на  $\leq -65^{\circ}\text{C}$ .

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (РАЗТВОРИТЕЛ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за Luxturna

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1,7 ml обем, който може да бъде изтеглен

**6. ДРУГО**

Да се съхранява на  $\leq -65^{\circ}\text{C}$ .

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### **Luxturna $5 \times 10^{12}$ векторни геноми/ml концентрат и разтворител за инжекционен разтвор воретиген непарвовек (voretigene neparvovec)**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Luxturna и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Luxturna
3. Как се прилага Luxturna
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Luxturna
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### **1. Какво представлява Luxturna и за какво се използва**

Luxturna е продукт за генна терапия, който съдържа активното вещество воретиген непарвовек.

Luxturna се използва за лечение на възрастни и деца със загуба на зрението поради вродена дистрофия на ретината, причинена от мутации в *RPE65* гена. Тези мутации пречат на тялото да произвежда белтък, който е необходим за зрителния процес и това води до загуба на зрението и евентуална слепота.

Активното вещество в Luxturna, воретиген непарвовек, е модифициран вирус, който съдържа работещо копие на *RPE65* гена. След инжектиране той пренася този ген в клетките на ретината, слой в задната част на окото, който улавя светлината. Това позволява на ретината да произвежда необходимите за зрителния процес белтъци. Вирусът, който се използва за пренасяне на гена, не причинява заболяване при хора.

Luxturna ще Ви бъде приложен само ако чрез генетични изследвания е потвърдено, че Вашата загуба на зрение се дължи на мутации в *RPE65* гена.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Luxturna**

### **Не трябва да Ви бъде приложен Luxturna**

- ако сте алергични към вретиген непарволек или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако имате инфекция на окото;
- ако имате възпаление на окото.

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас или ако не сте сигурни за нещо от написаното по-горе, моля говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Luxturna.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Преди да Ви бъде приложено лечение с Luxturna:

- Информирайте Вашия лекар, ако имате признаци на инфекция на окото или възпаление на окото, например, ако имате зачервяване на окото, чувствителност към светлина, подуване на окото или болка в окото.
- Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква друга активна инфекция. Вашият лекар може да отложи началото на лечението докато инфекцията отmine, тъй като това лекарство може да направи по-трудно за Вас преборването на инфекцията. Вижте също точка 3.

След прилагане на Luxturna:

- Потърсете незабавно помощ от Вашия лекар, ако Вашето око или очи станат зачервени, болезнени, чувствителни към светлина, виждате светкавици или имате мътнини, или ако забележите някакво влошаване или замъгляване на зрението.
- Трябва да избягвате да пътувате по въздух или други пътувания на големи височини, докато не получите позволение от Вашия лекар. По време на лечението с това лекарство лекарят вкарва въздушно балонче в окото, което бавно се абсорбира в тялото. Докато въздушното балонче не се абсорбира напълно, пътуванията по въздух или другите пътувания на големи височини могат да разширят въздушното балонче, което да доведе до увреждане на окото, включително до загуба на зрение. Моля, говорете с Вашия лекар преди да пътувате.
- Трябва да избягвате да плувате поради повишения риск от инфекции. Моля, говорете с Вашия лекар преди да отидете да плувате, след като Ви е било приложено лечение с Luxturna.
- Трябва да избягвате интензивна физическа активност поради повишения риск от увреждане на окото. Моля, говорете с Вашия лекар преди да започнете да се занимавате с интензивна физическа активност, след като Ви е било приложено лечение с Luxturna.
- Може да имате временни зрителни нарушения като чувствителност към светлина или замъглено зрение. Информирайте Вашия лекар за всички зрителни нарушения, които имате. Вашият лекар може да е в състояние да намали дискомфорта, предизвикан от тези временни нарушения.
- Активното вещество в Luxturna може временно да се отделя чрез сълзите Ви. Вие и човекът, който се грижи за Вас трябва да поставяте превръзките и всички отпадъци, върху които има сълзи и секрети от носа, в запечатващи се торбички преди да ги изхвърлите. Трябва да спазвате тези предпазни мерки 14 дни.
- Възможно е да не можете да дарявате кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация, след като сте били лекувани с Luxturna.

### **Деца и юноши**

Luxturna не е проучен при деца на възраст под 4 години. Има ограничени данни.

### **Други лекарства и Luxturna**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.



### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви бъде приложено лечение с Luxturna.

Ефектите на това лекарство върху бременността и детето в утробата на майката са неизвестни. Като предпазна мярка не трябва да Ви се прилага Luxturna докато сте бременна.

Luxturna не е проучен при кърмачки. Не е известно дали преминава в кърмата. Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вашият лекар ще Ви помогне да вземете решение дали да спрете да кърмите, или да не Ви се прилага Luxturna, като се вземе предвид ползата от кърменето за Вашето бебе и ползата от Luxturna за Вас.

### **Шофиране и работа с машини**

Възможно е да имате временни зрителни нарушения след приложението на Luxturna. Не шофирайте и не работете с тежки машини докато зрението Ви се възстанови. Консултирайте се с Вашия лекар преди да подновите тези дейности.

### **Luxturna съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как се прилага Luxturna**

Luxturna ще Ви бъде приложен в операционна зала от хирурзи с опит в очната хирургия.

Luxturna се прилага под анестезия. Вашият лекар ще говори с Вас за анестезията и как ще Ви бъде приложена.

Вашият лекар ще извърши оперативна интервенция, за да отстрани бистрия гел във вътрешността на окото, след което ще инжектира Luxturna директно под ретината, тънкия светлочувствителен слой в задната част на окото. Това ще се повтори и при другото Ви око след интервал от поне 6 дни. Трябва да останете за следоперативно наблюдение в продължение на поне няколко часа след всяка процедура, за да се проследи Вашето възстановяване и да се следи за нежелани реакции вследствие на операцията или анестезията.

Преди да започне лечението с Luxturna Вашият лекар може да Ви каже да приемате лекарство, което ще потисне имунната Ви система (естествената защита на тялото), за да не се опитва да се бори с Luxturna, когато се прилага. Важно е да приемете това лекарство съгласно дадените инструкции. Не спирайте да приемате лекарството без преди това да се консултирате с Вашия лекар.

### **Ако Ви е била приложена повече от необходимата доза Luxturna**

Тъй като това лекарство ще Ви бъде приложено от лекар, е малко вероятно да Ви се приложи прекалено много. Ако това се случи, Вашият лекар ще третира симптомите както е нужно. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви зрителни проблеми.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При лечение с Luxturna могат да настъпят следните нежелани реакции:

##### **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

- Отлагания под ретината

Следващите нежелани реакции могат да настъпят при процедурата на инжектиране:

##### **Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- Зачервяване на окото
- Катаракта (помътняване на лещите)
- Повишено налягане в окото

##### **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

- Разкъсване на ретината
- Болка в окото
- Подуване на окото
- Отлепване на ретината
- Кървене в задната част на окото
- Болка или повишен дискомфорт в окото
- Замъгляване на централното зрение поради дупка в центъра на ретината
- Изтъняване на повърхността на окото (роговичен делен)
- Дразнене в окото
- Възпаление на окото
- Усещане за чуждо тяло в окото
- Дискомфорт в окото
- Аномалии в задната част на окото
- Гадене (чувство на гадене), повръщане, болка в корема, болка в устните
- Промяна в електрическата активност на сърцето
- Главоболие, замаяност
- Обрив, оток на лицето
- Тревожност
- Проблеми, свързани с поставянето на дихателна тръба в трахеята
- Отваряне на хирургичната рана

##### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

- Замъгляване на гелообразното вещество вътре в окото (помътнявания /опацитати/ в стъкловидното тяло)
- Хориоретинална атрофия

Разрушаването на тъканите в окото може да е съпроводено от кървене и оток и повишен риск от инфекции. В дните след операцията зрението е намалено и обичайно се подобрява; информирайте Вашия лекар, ако зрението Ви не се възстанови.

##### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Luxturna

Luxturna ще се съхранява от медицинските специалисти във Вашето здравно заведение. Концентратът и разтворителят трябва да се съхраняват и транспортират замразени на  $\leq -65^{\circ}\text{C}$ . След като веднъж се размрази лекарството не трябва да се замразява повторно и трябва да се остави на стайна температура (под  $25^{\circ}\text{C}$ ). Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“/„EXP“.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Luxturna

- Активно вещество: воретиген непарвовек. Всеки милилитър концентрат съдържа  $5 \times 10^{12}$  векторни геноми (вг). Концентратът (0,5 ml обем, който може да бъде изтеглен, в едnodозов флакон от 2 ml) изисква разреждане 1:10 преди приложение.
- Всяка доза разреден разтвор съдържа  $1,5 \times 10^{11}$  векторни геноми воретиген непарвовек в обем за приложение 0,3 ml.
- Други съставки на концентрата: натриев хлорид (вижте „Luxturna съдържа натрий“ в точка 2 от тази листовка), натриев дихидрогенфосфат монохидрат (за корекция на рН), динатриев хидрогенфосфат дихидрат (за корекция на рН), полоксамер 188 и вода за инжекции.
- Разтворителят съдържа натриев хлорид (вижте края на точка 2), натриев дихидрогенфосфат монохидрат (за корекция на рН), динатриев хидрогенфосфат дихидрат (за корекция на рН), полоксамер 188 и вода за инжекции.

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.

### Как изглежда Luxturna и какво съдържа опаковката

Luxturna е бистър, безцветен концентрат за разтвор за субретинална инжекция, който се предоставя в прозрачен пластмасов флакон. Разтворителят е бистра, безцветна течност, която се доставя в прозрачен пластмасов флакон.

Във всяка торбичка от фолио има картонена кутия, съдържаща 1 флакон с 0,5 ml концентрат и 2 флакона разтворител (всеки съдържащ 1,7 ml).

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

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

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

**Latvija**  
SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

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

#### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

#### **Други източници на информация**

Тази листовка е налична и като аудио файл и отпечатана с едър шрифт от уеб сайта:

<http://www.voretigeneparvovec.support>

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

---

#### **Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

##### Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми. Лични предпазни средства (включващи лабораторна престилка, предпазни очила и ръкавици) трябва да се носят при работа със или приложение на воротиген непарвовек.

Вътреочното налягане трябва да се измери преди и след приложение на лекарствения продукт и съответно да се лекува.

След приложението, пациентите да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви симптоми, предполагащи наличие на енд офталмит или отлепване на ретината без да се бавят и трябва да бъдат лекувани своевременно.

##### Приготвяне преди приложение

Всяка опаковка съдържа 1 флакон концентрат и 2 флакона разтворител за еднократна употреба.

Luxtorna трябва да се провери визуално преди приложение. Ако има видими частици, помътняване или промени в цвета, флаконът за еднократна употреба не трябва да се използва.

Приготвянето на Luxturna трябва да се осъществи в рамките на 4 часа преди процедурата за приложение в съответствие със следната препоръчителна процедура, проведена при асептични условия.

Размразете един едnodозов флакон концентрат и два флакона разтворител при стайна температура. След като всички 3 флакона (1 флакон концентрат и 2 флакона разределител) са размразени, трябва да се започне разреждането. Внимателно обърнете нагоре надолу флаконите пет пъти, за да смесите съдържанието.

Проверете за наличие на някакви видими частици или отклонения. Всички отклонения или наличието на видими частици трябва да се съобщят на Притежателя на разрешението за употреба и продуктът не трябва да се използва.

Като използвате спринцовка от 3 ml, прехвърлете 2,7 ml разтворител, взет от двата размразени флакона, в стерилен и празен стъклен флакон от 10 ml.

За разреждане изтеглете 0,3 ml от размразения концентрат в спринцовка от 1 ml и ги добавете към стерилния флакон от 10 ml, съдържащ разтворителя. Внимателно обърнете нагоре надолу стъкления флакон от 10 ml поне пет пъти, за да се смеси добре съдържанието. Проверете за видими частици. Разределеният разтвор трябва да бъде бистър до слабо опалесциращ. Етикетирайте стъкления флакон от 10 ml, съдържащ разределения концентрат, както следва: „Разредена Luxturna“.

Не приготвяйте спринцовките, ако флаконът показва някаква повреда или ако се наблюдават някакви видими частици. Подгответе спринцовките за инжекция, като изтеглите по 0,8 ml от разределения разтвор в стерилна спринцовка от 1 ml. Повторете процедурата, за да подготвите резервна спринцовка. Спринцовките, напълнени с продукта, трябва да се пренесат в предназначен за целта транспортен контейнер до хирургичното отделение.

#### Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

Случайната експозиция трябва да се избягва. При приготвяне, приложение и работа с воретиген непарвовек трябва да се следват местните ръководства за биобезопасност.

- Необходимо е да се носят лични предпазни средства (включващи лабораторна престилка, предпазни очила и ръкавици) при работа със или приложението на воретиген непарвовек.
- Случайната експозиция на воретиген непарвовек, включително контакт с кожата, очите и лигавиците, трябва да се избягва. Всички открити рани трябва да бъдат покрити преди работа.
- Всички разливания на воретиген непарвовек трябва да се третира с вируцидни средства като 1% натриев хипохлорит и да се подсушат като използвате абсорбиращи материали.
- Всички материали, които могат да влязат в контакт с воретиген непарвовек (напр. флакон, спринцовка, игла, късчета памук, ръкавици, маски или превръзки) трябва да се изхвърлят в съответствие с местните ръководства за биобезопасност.

#### Случайна експозиция

- В случай на случайна експозиция при работа (напр. при попадане на пръски в окото или лигавиците), промийте с чиста вода в продължение на поне 5 минути.
- В случай на експозиция на наранена кожа или при убождане с игла, почистете засегнатото място внимателно със сапун и вода и/или дезинфектант.

#### Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните ръководства за фармацевтични отпадъци.

#### Дозировка

Лечението трябва да се започне и проведе от хирург, профилиран в хирургия на ретината, който има опит в хирургията на макулата.

Пациентите ще получат единична доза  $1,5 \times 10^{11}$  векторни геноми воретиген непарвовек във всяко око. Всяка доза ще бъде приложена в субретиналното пространство в общ обем 0,3 ml. Отделните процедури на приложение във всяко око се провеждат в различни дни с кратък интервал помежду им, но не по-кратък от 6 дни.

### Имуномодулираща терапия

Преди започването на имуномодулираща терапия и преди приложението на воретиген непарвовек пациентът трябва да бъде прегледан за наличие на симптоми на активна инфекция от всякакво естество и при наличие на инфекция началото на лечението трябва да се отложи, докато пациентът се възстанови.

Препоръчва се започване на имуномодулираща терапия 3 дни преди приложението на воретиген непарвовек в първото око, като се следва схемата по-долу (Таблица 1). Започването на имуномодулираща терапия за второто око трябва да следва същата схема и да замести финалния етап от имуномодулиращата терапия на първото око.

**Таблица 1 Пред- и постоперативна имуномодулираща терапия при всяко око**

Предоперативна	3 дни преди приложението на Luxturna	Преднизон (или еквивалент) 1 mg/kg/ден (максимум 40 mg/ден)
Постоперативна	4 дни (включително деня на приложение)	Преднизон (или еквивалент) 1 mg/kg/ден (максимум 40 mg/ден)
	Последвани от 5 дни	Преднизон (или еквивалент) 0,5 mg/kg/ден (максимум 20 mg/ден)
	Последвани от 5 дни приложение на една доза през ден	Преднизон (или еквивалент) 0,5 mg/kg през ден (максимум 20 mg/ден)

### Специални популации

#### Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на воретиген непарвовек при пациенти на възраст  $\geq 65$  години не са установени. Има ограничени данни. Независимо от това, не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

#### Чернодробно и бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на воретиген непарвовек при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане не са установени. Не се изисква коригиране на дозата при тези пациенти (вж. точка 5.2).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на воретиген непарвовек при деца на възраст до 4 години не са установени. Има ограничени данни. Не се изисква коригиране на дозата при педиатрични пациенти.

### Начин на приложение

Субретинално приложение.

Luxturna е стерил концентриран разтвор за субретинално инжектиране, който изисква размразяване и разреждане преди приложение.

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага чрез интравитреална инжекция.

Luxturna е флакон за еднократна употреба за еднократно приложение само в едното око. Продуктът се прилага като субретинална инжекция след витректомия във всяко око. Не трябва да се прилага в непосредствена близост до фовеята, за да се запази интегритета на фовеята.

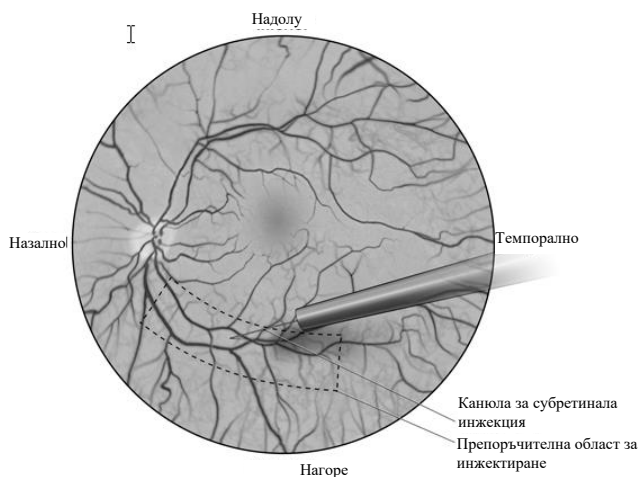
Приложението на вортиген непарвовек трябва да се извърши в хирургично отделение при контролирани асептични условия. Преди процедурата на пациента трябва да се приложи подходяща анестезия. Зеницата на окото, в което ще бъде приложена инжекцията, трябва да бъде дилатирана и преди оперативната интервенция да бъдат приложени локално широкоспектърни антибиотици съгласно медицинския стандарт.

### Приложение

Следвайте стъпките по-долу при приложение на вортиген непарвовек на пациентите:

- Разределения Luxturna трябва да се провери визуално преди приложение. Ако се виждат частици, помътняване или промяна на цвета, лекарственият продукт не трябва да се използва.
- Свържете спринцовката, съдържаща разределения продукт, с тръбичката за удължаване и канюлата за субретинална инжекция. Продуктът се инжектира бавно през тръбичката за удължаване и канюлата за субретинална инжекция, за да се елиминират въздушните мехурчета в системата.
- Обемът на наличния за инжектиране продукт се потвърждава в спринцовката, като върхът на буталото се нагласи така, че да е на линията, отбелязваща 0,3 ml.
- След като се извърши витректомия, Luxturna се прилага чрез субретинална инжекция като се използва канюла за субретинална инжекция, въведена през парс плана.
- При директна визуализация върхът на канюлата за субретинална инжекция влиза в контакт с повърхността на ретината. Препоръчителното място за инжектиране трябва да е разположено по хода на горната съдова аркада, на поне 2 mm дистално от центъра на фовеята. Малко количество от продукта се инжектира бавно, докато се появи субретинално мехурче, след което и останалият обем се инжектира бавно, докато се достави целият обем от 0,3 ml (Фигура 1).

**Фигура 1** Върхът на канюлата за субретинална инжекция, поставен в препоръчителното място за инжектиране (образ, който вижда хирургът)



- При завършване на инжекцията канюлата за субретинална инжекция се отстранява от окото.
- След инжектиране неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Резервната спринцовка не трябва да се пази.
- Осъществява се обмен течност-газ като внимателно се избягва дрирането на течност в близост до ретиномията, създадена за субретиналната инжекция.
- В постоперативния период се заема незабавно легнало по гръб положение и след изписване пациентите трябва да останат в това положение в продължение на 24 часа.