

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 x 10¹² 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 přirozeně se vyskytujících AAV za použití rekombinantních DNA technologií.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden ml koncentrátu obsahuje 5 x 10¹² vektorových genomů (vg) voretigenum neparvovecum.

Jedna jednorázová 2ml injekční lahvička přípravku Luxturna obsahuje 0,5 ml extrahovatelného objemu koncentrátu, který je nutné před podáním naředit v poměru 1:10, viz bod 6.6.

Po rozmrazení obsahuje jedna dávka přípravku Luxturna 1,5 x 10¹¹ vg v dodávaném objemu 0,3 ml.

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 potvrzenou bialelickou retinální dystrofií spojenou s mutací genu RPE65, kteří mají dostatek funkčních retinálních buněk.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a podávána retinálním chirurgem se zkušenostmi s operačními zákroky v oblasti makuly.

Dávkování

Pacientovi bude podána jedna dávka 1,5 x 10¹¹ vg voretigen neparvoveku do každého 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 přípravku Luxturna musí být pacient vyšetřen na příznaky aktivního infekčního onemocnění jakéhokoli původu. V případě infekce nesmí být léčba zahájena dříve, dokud se pacient nevyhléčí.

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

Bezpečnost a účinnost voretigen neparvoveku u pacientů ≥ 65 let nebyla dosud stanovena. U těchto pacientů není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce jater a ledvin

Bezpečnost a účinnost voretigen neparvoveku u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nebyla dosud stanovena. U těchto pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost voretigen neparvoveku u dětí do 4 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. U pediatrických pacientů není nutná úprava dávkování.

Způsob podání

Subretinální podání.

Luxturna je sterilní koncentrát pro 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 oka. Přípravek je podáván po vitrektomii jako subretinální injekce do každého 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 zákrokem je třeba lokálně aplikovat širokospektrá antibiotika dle standardní lékařské praxe.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Při přípravě nebo podávání voretigen neparvoveku je nutné používat osobní ochranné pomůcky (jako je laboratorní plášť, ochranné brýle a rukavice) (viz bod 6.6).

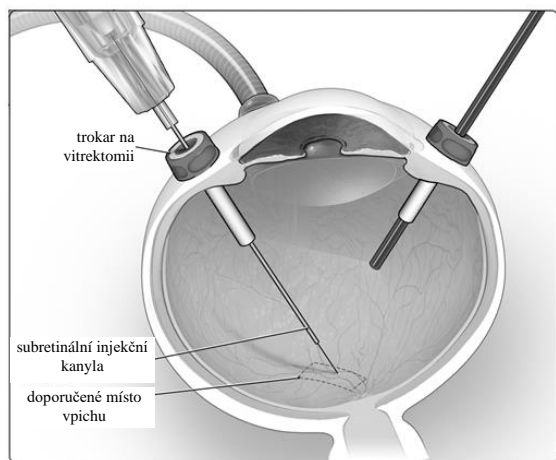
Návod k přípravě a pokyny v případě náhodné expozice a pro zacházení s přípravkem Luxturna jsou uvedeny v bodě 6.6.

Podání

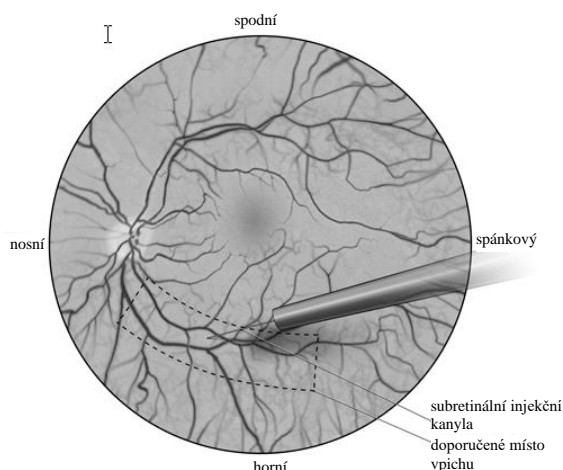
Při podávání voretigen neparvoveku pacientům se postupuje následovně:

- Naředěný přípravek Luxturna má být před podáním vizuálně zkontrolován. Pokud jsou patrné viditelné částice, zákal nebo změna zbarvení, nesmí být přípravek použit.
- Na injekční stříkačku obsahující naředěný přípravek nasadíte spojovací hadičku a mikrokanylu. Přípravek je pomalu injikován přes spojovací hadičku a mikrokanylu, aby se ze systému odstranily všechny vzduchové bubliny.
- Objem přípravku využitelného k injekci se ověří zarovnáním pístu ke značce na 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 je umístěno 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 umístěný 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. Při likvidaci přípravku se řiďte lokálními předpisy pro biologickou bezpečnost.
- Proveďte výměnu tekutina-vzduch, opatrně se zamezí odtoku tekutiny v blízkosti retinotomie vytvořené pro subretinální injekci.
- Polohování 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

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), odtržení sítnice 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, nařazení 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 ošetřen. 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 při očním vyšetření. Pokud jsou vzduchové bublinky přítomny, může rychlý vzestup nadmořské výšky způsobit zvýšení nitroočního tlaku a nevratnou ztrátu zraku.

Během několika týdnů po léčbě se mohou objevit poruchy zraku, jako je rozmazané vidění a fotofobie. 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 z obvazů a se sekrecí 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 voretigen neparvoveku. Doporučuje se, aby pacienti/pečovatelé nosili rukavice při výměně obvazů a nakládání s odpady, zvláště v případě těhotenství, kojení a imunodeficienci pečovatелů.

Pacienti léčení přípravkem Luxturna nemohou darovat krev, orgány, tkáně a buňky pro transplantaci.

Imunogenita

Aby se snížila možnost imunogenity, mají pacienti před a po subretinální injekci voretigen neparvoveku 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 transgenický produkt (RPE65, 65 kDa protein retinálního pigmentového epitelu).

Sledovatelnost

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

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 voretigen neparvoveku 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 voretigen neparvoveku v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Přípravek Luxturna nebyl studován u kojících žen. Není známo, zda se voretigen neparvovek 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 voretigen neparvovekem.

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 neparvovek 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

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

Závažné nežádoucí účinky v souvislosti se způsobem podání byly během klinického programu 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 systémově-orgánových skupin 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 voretigen neparvovekem

Systémově-orgánová skupina / Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy oka	
Časté	retinální depozita

Tabulka 3 Nežádoucí účinky související se způsobem podání

Systémově- orgánová skupina / 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	nausea, zvracení, bolest horní poloviny břicha, bolest rtů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
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

* Tento nežádoucí účinek byl hlášen po uvedení přípravku na trh.

**Zahrnuje degeneraci sítnice, depigmentaci sítnice a atrofii v místě vpichu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Chorioretinální atrofie

Chorioretinální atrofie byla u některých pacientů hlášena jako progresivní. Události měly časovou souvislost s léčbou a objevily se v předpokládané oblasti léčby v místě puchýřku i mimo oblast puchýřku. Byly hlášeny ojedinělé případy retinální atrofie zasahující foveu provázené zhoršením zrakové funkce.

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 voretigen neparvovekem nejsou klinické zkušenosti. V případě předávkování se doporučuje symptomatická a podpurná 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 následně 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 voretigen neparvoveku do subretinálního prostoru vede k transdukcii 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 byla hodnocena ve studii bezpečnosti a stanovení (eskalace) dávky fáze 1 (101), ve které byla 12 subjektům jednostranně podána subretinální injekce voretigen 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 bialelické 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 voretigen 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 voretigen neparvoveku. Do každého oka byla aplikována jedna subretinální injekce 1,5 x 10¹¹ vg voretigen neparvoveku v celkovém objemu 300 µl. 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.

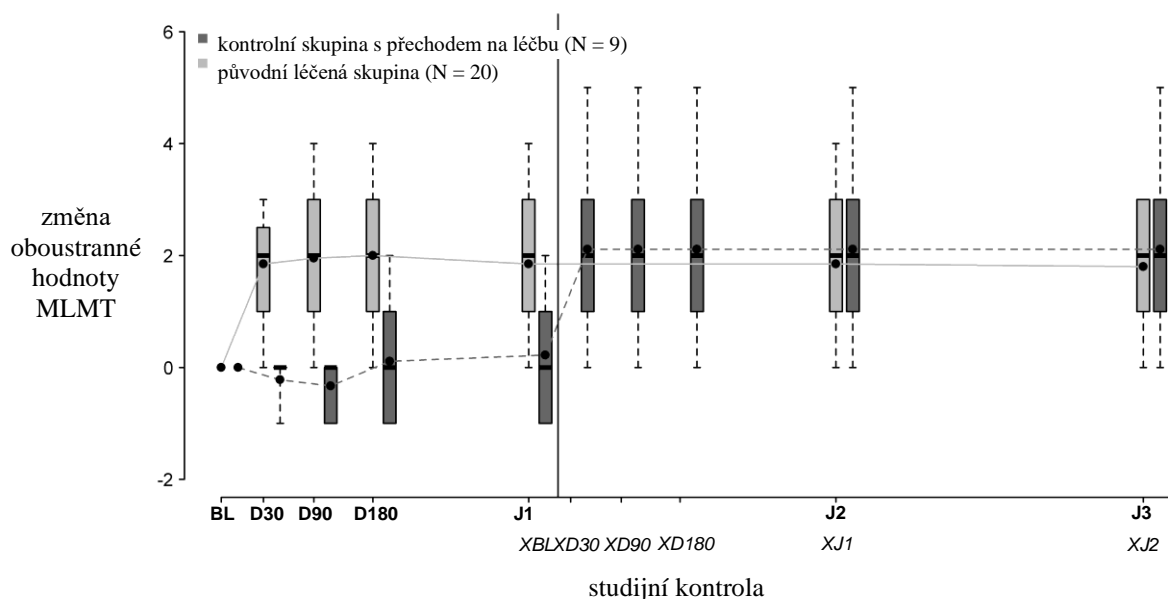
Tabulka 4 Změna hodnoty MLMT: po jednom roce v porovnání s výchozí hodnotou (ITT populace: n=21 intervence, n=10 kontrola)

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 voretigen neparvovekem i účinek v kontrolní skupině po přechodu k podání subretinální injekce voretigen neparvoveku. Významné zlepšení v oboustranných hodnotách MLMT bylo pozorováno ke dni 30 ve skupině léčené voretigen neparvovekem a bylo udrženo po zbývajících 3 roky sledování, v porovnání s žádnou změnou v kontrolní skupině. Nicméně, po přechodu k podání subretinální injekce voretigen neparvoveku vykázaly subjekty z kontrolní skupiny podobnou odpověď jako subjekty ve skupině léčené voretigen 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 voretigen 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/m²)]) jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5 Testování citlivosti na světlo na celém zorném poli

Testování citlivosti na světlo na celém zorném poli – první léčené oko (ITT)			
	Intervence, n = 21		
	Výchozí hodnota	Rok 1	Změna
n	20	20	19
Průměr (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Kontrola, n = 10		
n	9	9	9
Průměr (SE)	-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		
Testování citlivosti na světlo na celém zorném poli – druhé léčené oko (ITT)			
	Intervence, n = 21		
	Výchozí hodnota	Rok 1	Změna
n	20	20	19
Průměr (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Kontrola, n = 10		
n	9	9	9
Průměr (SE)	-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		
Testování citlivosti na světlo na celém zorném poli zprůměrované na obě oči (ITT)			
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 voretigen neparvoveku.

Jeden rok po podání voretigen 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 neparovek je buňkami vychytáván přes receptory proteoglykan-heparinsulfátu a odbouráván endogenními proteiny a katabolickými reakcemi DNA.

Neklinická biodistribuce

Biodistribuce přípravku Luxturna 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 $7,5 \times 10^{11}$ vg (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 byly detekovány vektorové DNA sekvence ve vzorcích slz. Většina těchto subjektů byla po dni 1 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 voretigen 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 voretigen 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 voretigen 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 a naředění

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

Po naředění za aseptických podmínek má být roztok ihned použit. Pokud není použit okamžitě, doba skladování 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

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

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

Jeden foliový přebal obsahuje krabičku s jednou injekční lahvičkou s koncentrátem a dvěma injekčními lahvičkami s rozpouštědlem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Každá krabička obsahující jednu injekční lahvičku s koncentrátem a dvě injekční lahvičky s rozpouštědlem je určena 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.

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

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

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s lokálními předpisy pro biologickou bezpečnost.

Příprava

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

Při pokojové teplotě nechte rozmrazit jednu jednorázovou injekční lahvičku s koncentrátem a dvě injekční lahvičky s rozpouštědlem. Lahvičky opatrně pětkrát obraťte, aby se obsah promíchal.

Zkontrolujte viditelné částice nebo jiné odchylky. Jakékoliv odchylky nebo přítomnost viditelných částic má být nahlášena držiteli registračního rozhodnutí a přípravek nemá být použit.

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

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

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

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

22. listopadu 2018

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

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 (t.j. vitreoretinální chirurgové 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 odborného oftalmologa s kvalifikací pro péči a léčbu pacientů s dědičnou retinální dystrofií (IRD);
2. přítomnost nebo dostupnost retinálního chirurga se zkušenostmi v subretinální chirurgii a způsobilého podat přípravek Luxturna;
3. přítomnost lékárenského zařízení způsobilého k zacházení a přípravě produktu 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 (t.j. vitreoretinálním chirurgům 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 skladování přípravku Luxturna.

Pacientům a jejich pečovatelům 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:

Popis	Termín splnění
SPKRPE-EUPASS: 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 PŘEBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Luxturna 5 x 10¹² vektorových genomů/ml koncentrát a roztok pro injekci voretigenum neparvovecum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 5 x 10¹² vektorových genomů (vg) voretigenum neparvovecum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, poloxamer 188 a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát a rozpouštědlo pro injekci

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 naředit.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Po naředění k subretinálnímu podání.

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 teplotě nižší než -65 °C.

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

Nepoužitý přípravek zlikvidujte.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.

Nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s lokálními předpisy pro biologickou bezpečnost.

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 x 10¹² vektorových genomů/ml koncentrát a roztok pro injekci
voretigenum neparvovecum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 5 x 10¹² vektorových genomů (vg) voretigenum neparvovecum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát
hydrogenfosforečnanu sodného, poloxamer 188 a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát a rozpouštědlo pro injekci

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 naředit.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Po naředění k subretinálnímu podání.

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 ≤ -65 °C.

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

Nepoužitý přípravek zlikvidujte.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.

Nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s lokálními předpisy pro biologickou bezpečnost.

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 10¹² vektorových genomů/ml koncentrát pro roztok pro injekci
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 naředit.
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 ≤ -65 °C.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Luxturna 5 x 10¹² vektorových genomů/ml koncentrát a rozpouštědlo pro injekci 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 přípravek Luxturna podán
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 produkt genové terapie, který obsahuje léčivou látku voretigen neparvovek.

Přípravek Luxturna se používá k léčbě dětí a dospělých se ztrátou zraku s dědičnou formou retinální dystrofie, 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 citlivé na světlo. To umožní sítnici produkovat bílkoviny potřebné k vidění. Virus, který je používán k přenosu 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 přípravek Luxturna podán

Přípravek Luxturna vám nebude 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 nevyléčí, 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.
- U některých pacientů se objeví katarakta. Katarakta je onemocnění čočky oka, při němž dochází ke ztrátě její průzračnosti s postupným zhoršováním zraku. Rozvoj a zhoršení katarakty jsou známou komplikací chirurgického očního zákroku, který je nutné provést před podáním přípravku Luxturna. Dalším rizikem je poškození čočky oka jehlou použitou k aplikaci přípravku do zadní části oka.
- 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.
- Část léčivého přípravku může být přítomna ve Vašich slzách. 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.
- Při výměně obvazů a manipulaci s nimi a jinými odpady používejte Vy nebo ošetřující osoba rukavice, zvláště v případě těhotenství, kojení nebo při oslabené imunitě pečovatele. 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 ve věku do 4 let.

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. Zeptejte se lékaře, zda máte po podání přípravku Luxturna přerušit kojení.

Nejsou dostupné žádné informace o vlivu přípravku Luxturna na mužskou a ženskou plodnost.

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 porad'te se svým lékařem.

Luxturna obsahuje sodík

Přípravek Luxturna 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 k odstranění čiré rosolovité hmoty vyplňující prostor mezi čočkou a sítnicí oka (sklivce) 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 předepsat léky, které potlačí Váš 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.

Pokud Vám bylo podáno větší množství přípravku, než mělo

Tento léčivý přípravek je podáván lékařem, je tedy nepravděpodobné, že by Vám bylo aplikováno větší množství. 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 na sítnici.

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

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

- zčervenání oka,
- katarakta (zakalení čočky),
- zvýšení nitroočního tlaku.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- trhlina v sítnici,
- bolest oka,
- otok oka,
- odchlípení sítnice,
- pocit na zvracení, zvracení, bolest v horní části břicha, bolest rtů,
- změna v EKG srdce,
- bolest hlavy, závrať,
- vyrážka, otok obličeje,
- úzkost,
- problémy se zavedením endotracheální rourky do průdušnice (při intubaci),
- rozestup rány.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- pohyblivý se skvrny v zorném poli (sklivcové zákalky)
- atrofie sítnice (a cévnatky)

Poškození oční tkáně může být provázeno 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 koncentrátu obsahuje 5×10^{12} vektorových genomů (vg) voretigenum neparvovecum. Koncentrát (0,5 ml extrahovatelného objemu v jednorázové 2ml injekční lahvičce) je nutné před podáním naředit v poměru 1:10.
- Jedna dávka naředěného roztoku obsahuje $1,5 \times 10^{11}$ vektorových genomů voretigen neparvoveku v doručitelném objemu 0,3 ml.
- Dalšími složkami koncentrátu 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.
- 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.

Jak Luxturna vypadá a co obsahuje toto balení

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

Jeden foliový přebal obsahuje krabičku s jednou injekční lahvičkou s koncentrátem a dvěma injekčními lahvičkami s rozpouštědlem.

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

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:**Pokyny pro přípravu, při náhodné expozici a pro zacházení s přípravkem Luxturna**

Každá krabička obsahující jednu injekční lahvičku s koncentrátem a dvě injekční lahvičky s rozpouštědlem je určena pouze k jednorázovému použití.

Je třeba zabránit náhodné expozici. Při přípravě, podávání a manipulaci s přípravkem Luxturna je třeba dodržovat lokální předpisy pro biologickou bezpečnost.

- Při přípravě nebo podávání přípravku Luxturna je nutné používat osobní ochranné pomůcky (jako je laboratorní plášť, ochranné brýle a rukavice).
- Náhodná expozice voretigen neparvovekem, včetně kontaktu s kůží, očima a mukózními membránami, musí být vyloučena. Před manipulací je třeba zakrýt všechny otevřené rány.
- Veškeré potřísnění přípravkem Luxturna musí být ošetřeno virucidním přípravkem jako je 1% chlornan sodný a zasypáno absorpčním činidlem.
- Všechny materiály, které mohly přijít do kontaktu s přípravkem Luxturna (jako jsou injekční lahvičky, jehla, gáza, rukavice, maska nebo obvazy) musí být zlikvidovány v souladu s lokálními 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.

Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s lokálními předpisy pro biologickou bezpečnost.

Příprava

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

Při pokojové teplotě nechte rozmrazit jednu jednorázovou injekční lahvičku s koncentrátem a dvě injekční lahvičky s rozpouštědlem. Lahvičky opatrně pětkrát obraťte, aby se obsah promíchal.

Zkontrolujte viditelné částice nebo jiné odchylky. Jakékoliv odchylky nebo přítomnost viditelných částic má být nahlášena držiteli registračního rozhodnutí a přípravek nemá být použit.

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

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

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

Dávkování

Léčba má být zahájena a podávána retinálním chirurgem se zkušenostmi s operačními zákroky v oblasti makuly.

Luxturna je injekční lahvička pro jedno použití určená k jednorázovému podání pouze do oka. Do subretinálního prostoru každého oka bude aplikována jednorázová dávka $1,5 \times 10^{11}$ vg v celkovém objemu 0,3 ml. Jednotlivá podání mají být provedena v různých dnech v krátkém rozestupu, ne však kratším než 6 dní.

Imunomodulační schéma

Před zahájením imunomodulační léčby a před podáním přípravku Luxturna musí být pacient vyšetřen na příznaky aktivního infekčního onemocnění jakéhokoli původu. V případě infekce nesmí být léčba zahájena dříve, dokud se pacient nevyléčí.

Imunomodulační léčbu se doporučuje zahájit 3 dny před podáním přípravku Luxturna do prvního oka a postupovat podle schématu uvedeného v tabulce 1. Zahájení imunomodulační léčby pro druhé oko má probíhat podle stejného schématu a nahradit imunomodulační léčbu 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 populaceStarší populace

Bezpečnost a účinnost voretigen neparoveku u pacientů ≥ 65 let nebyla dosud stanovena. U těchto pacientů není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce jater a ledvin

Bezpečnost a účinnost voretigen neparoveku u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nebyla dosud stanovena. U těchto pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost voretigen neparoveku u dětí do 4 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. U pediatrických pacientů není nutná úprava dávkování.

Způsob podání

Subretinální podání.

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

Tento léčivý přípravek nesmí být podán intravitreálně.

Přípravek je podáván po vitrektomii jako subretinální injekce do každého oka. Přípravek nemá být podáván do bezprostřední blízkosti fovey, aby se zachovala její integrita.

Voretigen neparovek 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 zákrokem je třeba lokálně aplikovat širokospektrá antibiotika dle standardní lékařské praxe.

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

Při přípravě nebo podávání voretigen neparoveku je nutné používat osobní ochranné pomůcky (jako je laboratorní plášť, ochranné brýle a rukavice).

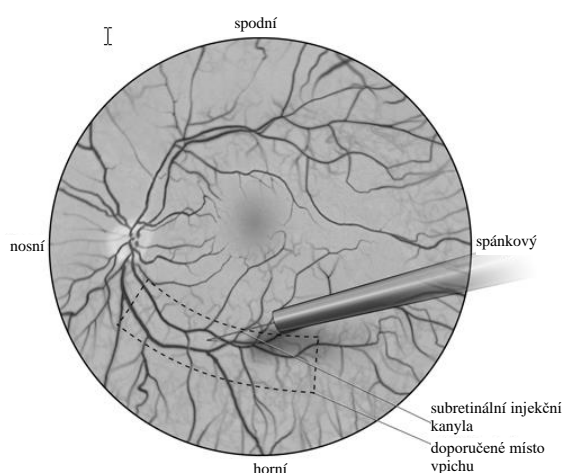
Nitrooční tlak má být před a po podání léčivého přípravku monitorován a náležitě ošetřen.

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

Při podávání přípravku Luxturna pacientům se postupuje následovně:

- Naředěný přípravek Luxturna má být před podáním vizuálně zkontrolován. Pokud jsou patrné viditelné částice, zákal nebo změna zbarvení, nesmí být přípravek použit.
- Na injekční stříkačku obsahující naředěný přípravek nasadíte spojovací hadičku a mikrokanylu. Přípravek je pomalu injikován přes spojovací hadičku a mikrokanylu, aby se ze systému odstranily všechny vzduchové bubliny.
- Objem přípravku využitelného k injekci se ověří zarovnáním pístu ke značce na 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 je umístěno 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 umístění v doporučeném místě vpichu (z pohledu chirurga)



- Po ukončení aplikace se subretinální injekční kanyla vyjme z oka.
- Proveďte výměnu tekutina-vzduch, opatrně se zamezí odtoku tekutiny v blízkosti retinotomie vytvořené pro subretinální injekci.
- Polohování na zádech se zahájí ihned v pooperačním období a po propuštění má být pacientovi doporučeno, aby polohu na zádech udržoval co nejvíce po dobu 24 hodin. Po podání injekce musí být veškerý nepoužitý přípravek zlikvidován. Není nutné ponechávat záložní injekční stříkačku. Při likvidaci přípravku se řiďte lokálními předpisy pro biologickou bezpečnost.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) voretigen neparoveku dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Na základě nedávného vývoje nahlášených případů chorioretinální atrofie obsahujících informaci o zhoršení zraku, navrhnul držitel rozhodnutí o registraci upravit SmPC, bod 4.8 a informovat, že byly pozorovány a hlášeny ojedinělé případy zhoršení zraku v důsledku chorioretinální atrofie. Z pohledu výboru PRAC by navíc úprava měla obsahovat i informaci, že chorioretinální atrofie byla hlášena i mimo oblast puchýřku.

S ohledem na údaje o chorioretinální atrofii dostupné z literatury a spontánních hlášení, včetně několika případů s časovou souvislostí, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi voretigen neparovekem a chorioretinální atrofií za přinejmenším priměřeně pravděpodobnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících voretigen neparovek mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se voretigen neparoveku výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících voretigen neparovek zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.