

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vektorových genómov/ml koncentrát a rozpúšťadlo na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### 2.1 Všeobecný opis

Voretigén neparvovek je vektor na prenos génu, ktorý využíva kapsid adeno-asociovaného vírusového vektora sérotypu 2 (AAV2) ako nosič cDNA kódujúcej ľudský 65 kDa proteín (hRPE65) retinálneho pigmentového epitelu do sietnice. Voretigén neparvovek sa získava z divokého typu AAV2 pomocou technológie rekombinantnej DNA.

### 2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každý ml koncentráту obsahuje  $5 \times 10^{12}$  vektorových genómov (vg).

Každá injekčná liekovka Luxturny obsahuje 0,5 ml extrahovateľného koncentrátu (zodpovedajúceho  $2,5 \times 10^{12}$  vektorových genómov), ktorý pred podaním vyžaduje riedenie v pomere 1:10, pozri časť 6.6.

Po zriedení 0,3 ml koncentrátu s 2,7 ml rozpúšťadla, obsahuje každý ml  $5 \times 10^{11}$  vektorových genómov. Každá dávka 0,3 ml Luxturny obsahuje  $1,5 \times 10^{11}$  vektorových genómov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Po rozmrazení zo zmrazeného stavu sú koncentrát aj rozpúšťadlo číre, bezfarebné kvapaliny s pH 7,3.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Luxturna je indikovaná na liečbu dospelým a deťom so stratou zraku v dôsledku dedičnej retinálnej dystrofie spôsobenej potvrdenými biálelickými mutáciami *RPE65*, u ktorých sa nachádzajú dostatočne životaschopné retinálne bunky.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a podávať retinálny chirurg so skúsenosťami s operáciami makuly.

### Dávkovanie

Pacientom bude podaná jedna dávka  $1,5 \times 10^{11}$  vektorových genómov voretigén neparvoveku do každého oka. Každá dávka bude podaná do subretinálneho priestoru v celkovom objeme 0,3 ml. Liek sa podáva do každého oka samostatne v rôznych dňoch v krátkom intervale, nie kratšom ako 6 dní.

### Imunomodulačné schéma liečby

Pred začiatkom imunomodulačnej liečby a pred podaním voretigén neparvoveku musí byť pacient skontrolovaný, či nemá príznaky aktívneho infekčného ochorenia akejkoľvek povahy a v prípade takejto infekcie sa začiatok liečby musí odložiť dovtedy, kým pacient nevyzdravie.

Odporúča sa, aby sa 3 dni pred podaním voretigén neparvoveku do prvého oka začalo s imunomodulačnou liečbou podľa harmonogramu uvedeného nižšie (tabuľka č. 1). Začiatok imunomodulačnej liečby druhého oka má postupovať podľa rovnakého harmonogramu a má nastúpiť po ukončení imunomodulačnej liečby prvého oka.

**Tabuľka č. 1 Pred- a pooperačná imunomodulačné schéma liečby pre každé oko**

|              |   |   |
|--------------|---|---|
| Predoperačná | 3 dni pred podaním Luxturny                   | Prednizón (alebo jeho ekvivalent)<br>1 mg/kg/deň<br>(najviac 40 mg/deň)               |
| Pooperačná   | 4 dni<br>(vrátane dňa podania)                | Prednizón (alebo jeho ekvivalent)<br>1 mg/kg/deň<br>(najviac 40 mg/deň)               |
|              | Následne 5 dní                                | Prednizón (alebo jeho ekvivalent)<br>0,5 mg/kg/deň<br>(najviac 20 mg/deň)             |
|              | Následne 5 dní jedna dávka<br>každý druhý deň | Prednizón (alebo jeho ekvivalent)<br>0,5 mg/kg každý druhý deň<br>(najviac 20 mg/deň) |

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

Bezpečnosť a účinnosť voretigén neparvoveku u pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov neboli doteraz stanovené. Údaje sú obmedzené. Úprava dávky u starších pacientov však nie je potrebná.

#### *Poruchy funkcie pečene a obličiek*

Bezpečnosť a účinnosť voretigén neparvoveku u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek neboli doteraz stanovené. U týchto pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť voretigén neparvoveku u detí vo veku do 4 rokov neboli doteraz stanovené. Údaje sú obmedzené. U pediatrických pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

## Spôsob podávania

Subretinálne použitie.

Luxturna je sterilný roztok koncentráту na subretinálnu injekciu, ktorý pred podaním vyžaduje rozmrazenie a riedenie (pozri časť 6.6).

Tento liek sa nesmie podávať intravitreálnou injekciou.

Luxturna je jednorazová injekčná liekovka, iba na jedno podanie a do jedného oka. Liek sa podáva po vitrektómii ako subretinálna injekcia do každého oka. Nemá sa podávať v bezprostrednej blízkosti fovey, aby fovea ostala neporušená (pozri časť 4.4).

Podávanie voretigén neparvoveku sa má vykonávať na operačnej sále za kontrolovaných aseptických podmienok. Pred týmto úkonom sa má pacientovi podať vhodná anestézia. Zrenica oka, do ktorej sa má podať injekcia, musí byť rozšírená a pred operáciou sa má v súlade so štandardnou lekárskou praxou podať lokálny širokospektrálny mikrobicíd.

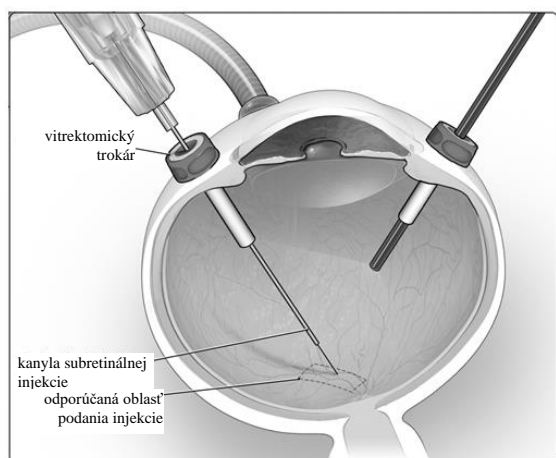
Pokyny na prípravu, opatrenia pri náhodnej expozícii a likvidáciu Luxturny, pozri časť 6.6.

### Podávanie

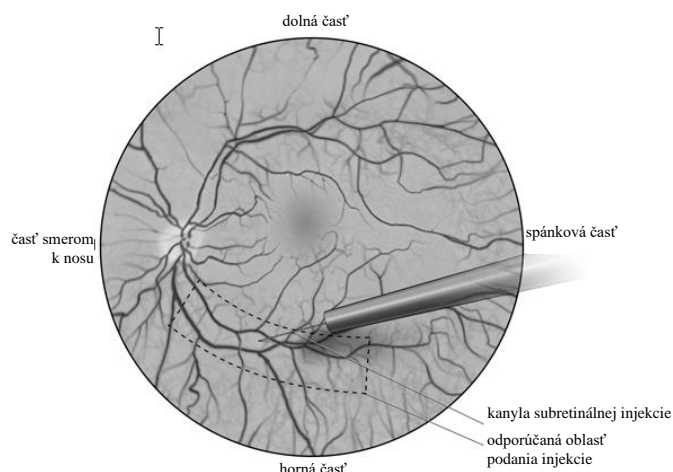
Pri podávaní voretigén neparvoveku pacientom dodržiavajte nižšie uvedené kroky:

- Zriedená Luxturna sa má pred podaním vizuálne skontrolovať. Ak sú v nej viditeľné častice, zakalenie alebo zmena farby, liek sa nesmie použiť.
- Pripojte injekčnú striekačku obsahujúcu zriedený liek k predlžovacej hadičke a kanylu subretinálnej injekcie. Liek sa podáva cez predlžovaciu hadičku a kanylu subretinálnej injekcie pomaly, aby sa zo systému odstránili všetky vzduchové bubliny.
- Objem, ktorý sa má podať, je v injekčnej striekačke nastavený tak, že koniec piestu je zároveň s čiarou označujúcou 0,3 ml.
- Po ukončení vitrektómie sa Luxturna podáva subretinálnou injekciou pomocou kanyly subretinálnej injekcie zavedenej cez pars plana (obrázok č. 1A).
- Pri priamej vizualizácii sa hrot kanyly subretinálnej injekcie dostane do kontaktu s povrchom sietnice. Odporúčané miesto podania injekcie sa má nachádzať pri hornej cievnjej arkáde najmenej 2 mm distálne od stredu fovey (obrázok č. 1B). Malé množstvo lieku sa pomaly podáva dovtedy, kým sa neobjaví prvá subretinálna bublina a potom sa pomaly podáva zvyšné množstvo lieku, až kým sa nepodá celková dávka 0,3 ml.

**Obrázok č. 1A Kanyla subretinálnej injekcie zavedená cez pars plana**



## Obrázok č. 1B Hrot kanyly subretinálnej injekcie umiestnený v odporúčanej oblasti podania injekcie (z pohľadu chirurga)



- Po ukončení podania injekcie sa kanyla subretinálnej injekcie z oka odstráni.
- Po podaní injekcie sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať. Rezervná injekčná striekačka sa tiež nesmie uchovávať.
- Počas výmeny vzduchu a tekutiny sa treba starostlivo vyhýbať odtoku tekutiny v blízkosti retinotómie vykonávanej kvôli subretinálnej injekcii.
- S polohovaním hlavy v supinačnej polohe sa začína okamžite v pooperačnom období a po prepustení z nemocnice ju pacient musí dodržiavať počas 24 hodín.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.  
Očná alebo periokulárna infekcia.  
Aktívny vnútroočný zápal.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Reakcie súvisiace s podaním subretinálnej injekcie

Na prípravu a podávanie Luxturny sa majú vždy použiť vhodné aseptické postupy.

Počas postupu pri podávaní lieku boli pozorované nasledujúce nežiaduce reakcie:

- Zápal oka (vrátane endoftalmitídy), trhlina v sietnici a odlúčenie sietnice. Pacientov je potrebné poučiť, aby bezodkladne hlásili akékoľvek príznaky pripomínajúce endoftalmitídu alebo odlúčenie sietnice a má im byť podaná vhodná liečba.
- Porucha sietnice (stenčenie fovey, strata foveálnej funkcie), makulárna diera, makulopatia (epiretinálna membrána, makulárne zvrásnenie) a porucha oka (dehiscencia fovey).
- Zvýšenie vnútroočného tlaku. Vnútroočný tlak sa má sledovať pred aj po podaní lieku a má sa vhodne liečiť. Pacienti majú byť poučení, aby sa vyhýbali cestovaniu lietadlom alebo inému cestovaniu vo výškach dovedy, kým sa vzduchová bublina, ktorá sa vytvorila ako následok podania Luxturny, úplne z oka vytratí. Vymiznutie vzduchovej bubliny si môže vyžadovať časový úsek v dĺžke až jedného týždňa alebo viac od podania injekcie, čo sa musí overiť oftalmologickým vyšetrením. Rýchly nárast výšky v čase, keď je ešte vzduchová bublina prítomná, môže spôsobiť zvýšenie očného tlaku a nezvratnú stratu videnia.

V priebehu týždňov po liečbe sa môžu vyskytnúť dočasné poruchy videnia, ako napríklad rozmazané videnie a fotofóbia (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby sa v prípade pretrvávania zrakových porúch obrátili na svojho lekára. Pacienti sa majú vyhýbať plávaniu kvôli zvýšenému riziku infekcie v oku. Pacienti sa majú vyhýbať namáhavej fyzickej aktivite kvôli zvýšenému riziku poranenia oka. Po porade s lekárom, po minimálne jednom až dvoch týždňoch, môžu pacienti opäť začať s plávaním a namáhavou aktivitou.

#### Vylučovanie vektora (shedding)

V slzách pacienta sa môže vyskytnúť prechodné vylučovanie nízkej hladiny vektora (pozri časť 5.2). Pacienti/opatrovatelia majú byť poučení o správnej manipulácii s odpadovým materiálom, ktorý bol vytvorený z obväzov, slz a nosových sekrétov, čo môže zahŕňať skladovanie odpadového materiálu v hermeticky uzavretých vreciach pred likvidáciou. Tieto preventívne opatrenia na manipuláciu sa majú dodržiavať 14 dní po podaní voretigén neparvoveku. Odporúča sa, aby pacienti/opatrovatelia používali pri výmene obväzov a likvidácii odpadu rukavice, obzvlášť v prípade novej gravidity, dojčenia a imunodeficiencie opatrovateľov.

#### Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení Luxturnou nesmú darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

#### Imunogenita

Na zníženie novej imunogenity sa majú pacientom podať systémové kortikosteroidy pred a po subretinálnej injekcii voretigén neparvoveku do každého oka (pozri časť 4.2). Kortikosteroidy môžu znižovať potenciálnu imunitnú reakciu na vektorový kapsid (adeno-asociovaný vírusový vektor sérotypu 2 [AAV2]) alebo transgénny liek (proteín retinálneho pigmentového epitelu 65 kDa [RPE65]).

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Nie sú známe žiadne klinicky významné interakcie. Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Na základe neklinických štúdií a klinických údajov z klinických skúšaní AAV2 vektorov a vzhľadom na subretinálnu cestu podávania Luxturny je neúmyselný prenos v zárodočnej línii prostredníctvom AAV vektorov vysoko nepravdepodobný.

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití voretigén neparvoveku u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Luxturny počas gravidity.

## Dojčenie

Luxturna nebola skúmaná u dojčiacich žien. Nie je známe, či sa voretigén neparvovek vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu voretigén neparvovekom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

## Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinku tohto lieku na fertilitu. V štúdiách na zvieratách neboli hodnotené účinky na mužskú a ženskú fertilitu.

### **4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Voretigén neparvovek má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov sa po podaní subretinálnej injekcie Luxturny môžu vyskytnúť dočasné poruchy videnia. Pacienti nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať ťažké stroje dovtedy, kým sa ich vizuálna funkcia dostatočne nezlepší, ako to odporúča ich oftalmológ.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách fázy 1 a fázy 3 sa vyskytli tri nezávažné nežiaduce reakcie vo forme retinálnych usadenín u troch zo 41 (7 %) pacientov, ktoré pravdepodobne súviseli s voretigén neparvovekom. Všetky tieto tri prípady boli iba prechodný výskyt asymptomatického subretinálneho precipitátu pod miestom retinálnej injekcie 1-6 dní po podaní injekcie a vymizli bez následkov.

Závažné nežiaduce reakcie súvisiace s postupom pri podávaní injekcie boli hlásené u troch pacientov. Jeden zo 41 (2 %) pacientov hlásil závažný výskyt zvýšeného vnútroočného tlaku (po podaní depozitného steroidu), ktorý súvisel s liečbou endoftalmitídy spojenou s postupom pri podávaní lieku a mal za následok atrofiu zrakového nervu a jeden zo 41 (2 %) pacientov hlásil závažný výskyt retinálnej poruchy (stratu funkcie fovey), ktorá bola vyhodnotená ako súvisiaca s postupom pri podávaní injekcie. Jeden zo 41 (2 %) pacientov hlásil závažný prípad odlúčenia sietnice, ktorý bol vyhodnotený ako súvisiaci s postupom pri podávaní lieku.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (výskyt  $\geq 5\%$ ) súvisiacimi s postupom pri podávaní lieku boli hyperémia spojoviek, katarakta, zvýšený vnútroočný tlak, trhlina v sietnici, stenčenie rohovky dellenn, makulárna diera, subretinálne usadeniny, zápal oka, podráždenie oka, bolesť oka a makulopatia (zvrásnenie na povrchu makuly).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zatriedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v súlade s nasledujúcou konvenciou: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

#### **Tabuľka č. 2 Nežiaduce reakcie súvisiace s voretigén neparvovekom**

| <b>Trieda orgánových systémov</b> | <b>Frekvencia</b> | <b>Nežiaduca reakcia</b> |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------------|
| Poruchy oka                       | Časté             | Retinálne usadeniny      |

**Tabuľka č. 3 Nežiaduce reakcie súvisiace s postupom pri podávaní**

| Trieda orgánových systémov   | Frekvencia  | Nežiaduce reakcie  |
|--|-------------|--|
| Psychické poruchy  | Časté       | Úzkosť   |
| Poruchy nervového systému  | Časté       | Bolesť hlavy, závrat   |
| Poruchy oka  | Veľmi časté | Hyperémia spojovky, katarakta  |
|  | Časté       | Trhlina v sietnici, stenčenie rohovky dellen, makulárna diera, zápal oka, podráždenie oka, bolesť oka, makulopatia, choroidálne krvácanie, spojková cysta, porucha oka, opuch oka, pocit cudzieho telieska v očiach, degenerácia makuly, endoftalmitída, odlúčenie sietnice, porucha sietnice, retinálne krvácanie |
|  | Neznáme     | Zákaly sklovca, chorioretinálna atrofia*   |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu  | Časté       | Nauzea, vracanie, bolesť v hornej časti brucha, bolesť pery  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva  | Časté       | Vyrážka, opuch tváre   |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia   | Veľmi časté | Zvýšený vnútroočný tlak  |
|  | Časté       | Inverzia T vlny EKG  |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu   | Časté       | Komplikácie pri endotrachálnej intubácii, dehiscencia rany   |
| *Zahŕňa degeneráciu sietnice, depigmentáciu sietnice a atrofiu v mieste podania injekcie |             |  |

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### Chorioretinálna atrofia

U niektorých pacientov bola chorioretinálna atrofia hlásená ako progresívna. Udalosti dočasne súviseli s liečbou a vyskytli sa v odhadovanej ošetrenej oblasti v mieste bubliny a mimo oblasti bubliny. Boli hlásené ojedinelé prípady retinálnej atrofie siahajúcej až po foveu s poruchou zraku.

##### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

#### **4.9 Predávkovanie**

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s predávkovaním voretigén neparvovekom. V prípade predávkovania sa odporúča symptomatická a podporná liečba, ak ju ošetrojúci lekár považuje za potrebnú.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, iné oftalmologiká, ATC kód: S01XA27.

#### Mechanizmus účinku

Proteín 65 kDa (RPE65) špecifický pre retinálny pigmentový epitel sa nachádza v retinálnych pigmentových epitelových bunkách a mení all-trans-retinol na 11-cis-retinol, ktorý následne v priebehu zrakového (retinoidného) cyklu vytvára chromofór, 11-cis-retinálny. Tieto kroky sú kľúčové pri biologickej konverzii fotónu svetla na elektrický signál v sietnici. Mutácie v géne *RPE65* vedú k zníženiu alebo absencii aktivity RPE65 all-trans-retinyl izomerázy, pričom blokujú zrakový cyklus a majú za následok stratu videnia. V priebehu času hromadenie toxických prekuzorov vedie k smrti buniek retinálneho pigmentového epitelu a následne k smrti progresívnej fotoreceptorovej bunky. U osôb s bialelickou *RPE65* mutáciou súvisiacou s retinálnou dystrofiou sa často v detstve a počas dospievania prejavuje strata videnia vrátane zhoršenia funkčných zrakových parametrov ako sú zraková ostrosť a zrakové pole. Táto strata zraku nakoniec prechádza do úplnej slepoty.

Injekcia voretigén neparvoveku do subretinálnej oblasti má za následok transdukcii buniek retinálneho pigmentového epitelu s cDNA kódujúcou normálny ľudský RPE65 proteín (génová augmentačná liečba), čo poskytuje možnosť obnovenia zrakového cyklu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť Luxturny sa hodnotili v štúdií fázy 1 skúmajúcej bezpečnosť a zvyšovanie dávky (101), v ktorej boli 12 pacientom unilaterálne podané subretinálne injekcie voretigén neparvoveku; v kontrolnej štúdií (102), v ktorej bol voretigén neparvovek podaný do kontralaterálneho oka u 11 z 12 pacientov, ktorí sa zúčastnili štúdie so zvyšovaním dávky; v jednoročnej, otvorenej kontrolovanej štúdií fázy 3 (301), v ktorej bolo v dvoch centrách výskumu randomizovaných 31 pacientov a v pokračovaní štúdie fázy 3, v ktorej 9 kontrolných pacientov prešlo na inú liečbu a podstúpilo zákrok. V klinickom programe sa zúčastnilo celkom 41 pacientov (injekcia bola podaná do 81 očí [jeden pacient z fázy 1 nesplnil kritérium spôsobilosti pre druhú injekciu]). Všetci účastníci štúdií mali klinickú diagnózu Leberova vrodená amauroza a niektorí mohli mať aj predchádzajúce alebo ďalšie klinické diagnózy, vrátane retinitis pigmentosa. Potvrdené bialelické mutácie *RPE65* a prítomnosť dostatočne životaschopných retinálnych buniek (oblasť sietnice na zadnom póle s hrúbkou > 100 mikrónov, určených pomocou optickej koherentnej tomografie [OCT]), boli preukázané u všetkých účastníkov.

#### Štúdia fázy 3

Štúdia 301 bola otvorená, randomizovaná, kontrolná štúdia. Bolo do nej zaradených 31 pacientov, 13 mužov a 18 žien. Priemerný vek bol 15 rokov (rozpätie od 4 do 44 rokov) vrátane 64 % pediatrických pacientov (n=20, vek od 4 do 17 rokov) a 36 % dospelých (n=11). Všetci pacienti mali diagnózu Leberova vrodená amauroza, ako následok *RPE65* mutácií, potvrdených genetickou analýzou v certifikovanom laboratóriu.

21 pacientov bolo randomizovaných na podávanie subretinálnej injekcie voretigén neparvoveku. Zraková ostrosť (LogMAR) prvého oka týchto pacientov na začiatku liečby bola 1,18 (0,14), priemer (SE). Účasť jedného pacienta v štúdií bola ukončená ešte pred začiatkom liečby. 10 pacientov bolo randomizovaných do kontrolnej (neintervenčnej) skupiny. Zraková ostrosť (LogMAR) prvého oka týchto pacientov na začiatku liečby bola 1,29 (0,21), priemer (SE). Jeden pacient v kontrolnej skupine odvolal svoj súhlas a jeho účasť v štúdií bola ukončená. Deväť pacientov, ktorí boli randomizovaní do kontrolnej skupiny, prešlo po jednom roku pozorovania na liečbu subretinálnou injekciou voretigén neparvoveku. Do každého oka bola podaná jedna subretinálna injekcia s  $1,5 \times 10^{11}$  vektorových génomov voretigén neparvoveku v celkovom objeme 300  $\mu$ l. Interval medzi injekciami do očí bol u každého pacienta od 6 do 18 dní.

Primárny koncový ukazovateľ v štúdiu fázy 3 meral priemernú zmenu od začiatku liečby do jedného roka u intervenčnej a kontrolnej skupiny v testovaní binokulárnej multiluminančnej mobility (MLMT). MLMT bolo určené na meranie zmien vo funkčnom videní, konkrétne schopnosti pacienta nájsť cestu presne a v rozumnom tempe pri rôznych úrovniach osvetlenia okolitého prostredia. Táto schopnosť závisí od zrakovej ostrosti pacienta, zrkovéhého poľa a rozsahu nyktalopie (znížená schopnosť vnímať a/alebo vidieť pri tlmenom svetle), pričom každá z týchto funkcií je jasne ovplyvnená retinálnym ochorením súvisiacim s mutáciami *RPE65*. V štúdiu fázy 3 MLMT testovaní sa použilo sedem hladín osvetlenia v rozsahu 400 luxov až 1 lux (čo napríklad zodpovedá jasne osvetlenej kancelárii až bezmesačnej letnej noci). Vyšetovanie každého pacienta sa nahrávalo na videokazetu a hodnotili ho nezávislí klasifikátori. Pozitívna zmena skóre vyjadruje zvládnutie testu MLMT pri nižšej hladine svetla a lux skóre 6 vyjadruje najvyššie možné zlepšenie MLMT. Skúmali sa aj tri sekundárne koncové ukazovatele: testovanie prahu citlivosti na plné svetlo (FST) s použitím bieleho svetla, zmena v skóre MLMT pri prvom určenom oku a vyšetrenie zrakovej ostrosti (VA).

Na začiatku liečby dosahovali pacienti v teste mobility úspešné hodnotenie medzi 4 a 400 luxov okolitého prostredia.

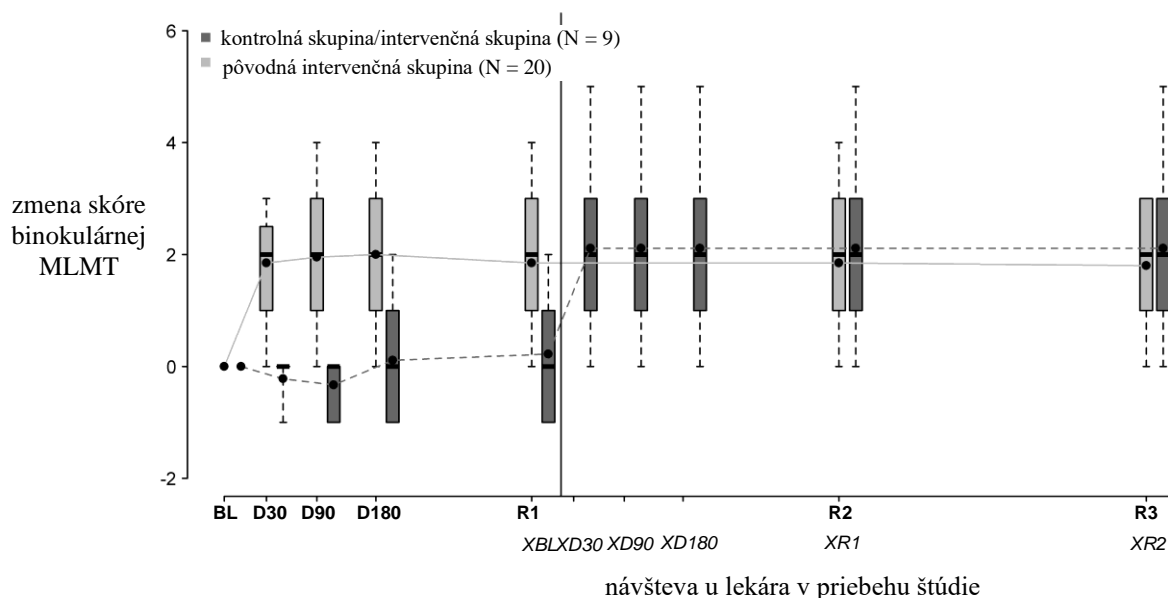
**Tabuľka č. 4 Zmeny v skóre MLMT: po jednom roku, v porovnaní so začiatkom liečby (populácia ITT: n=21 intervenčná skupina, n=10 kontrolná skupina)**

| Zmena v skóre MLMT                | Rozdiel (95 % CI) intervenčná skupina – kontrolná skupina | p-hodnota |
|-----------------------------------|---|-----------|
| použitie binokulárneho videnia    | 1,6 (0,72; 2,41)  | 0,001     |
| použitie iba prvého určeného oka  | 1,7 (0,89; 2,52)  | 0,001     |
| použitie iba druhého určeného oka | 2,0 (1,14; 2,85)  | < 0,001   |

Skóre zmeny monokulárnej MLMT sa v liečenej skupine významne zlepšilo a bolo podobné výsledkom binokulárnej MLMT (pozri tabuľku č. 4).

Obrázok č. 2 ukazuje účinok lieku v priebehu trojročného obdobia v skupine liečenej s voretigén neparovekom, ako aj účinok v kontrolnej skupine po prechode na podávanie subretinálnej injekcie voretigén neparoveku. Významné rozdiely vo výsledku binokulárnej MLMT boli v skupine liečenej voretigén neparovekom zaznamenané v 30. dni a udržali sa počas zostávajúcich kontrolných návštev v priebehu trojročného obdobia, v porovnaní so žiadnou zmenou v kontrolnej skupine. Po prechode na podávanie subretinálnej injekcie voretigén neparoveku však pacienti v kontrolnej skupine vykazovali podobnú odpoveď na voretigén neparovek, ako pacienti v skupine liečenej voretigén neparovekom.

**Obrázok č. 2 Zmena v skóre MLMT pri používaní binokulárneho videnia oproti času pred/po expozícii voretigén neparvoveku**



Každý rámček predstavuje stredných 50 % distribúcie zmeny skóre MLMT. Vertikálne vybodkované čiary predstavujú ďalších 25 % nad a pod rámčekom. Vodorovný prúžok v každom poličku predstavuje strednú hodnotu. Bodka v každom poličku predstavuje priemer. Plná čiara spája priemerné zmeny MLMT skóre v priebehu návštev pre každú skupinu. Vybodkovaná čiara spája priemernú zmenu MLMT skóre v priebehu návštev u kontrolnej skupiny vrátane piatich návštev v priebehu prvého roka bez podávania voretigén neparvoveku. Kontrolnej skupine bol podávaný voretigén neparvovek po 1 roku pozorovania.

BL (Baseline): začiatok liečby;

D30, D90, D180: 30, 90 a 180 dní po začiatku štúdie;

R1, R2, R3: jeden, dva a tri roky po začiatku štúdie.

XBL; XD30; XD90; XD180: začiatok liečby, 30, 90 a 180 dní po začiatku štúdie u kontrolnej skupiny po prechode na inú liečbu;

XR1; XR2: jeden a dva roky po začiatku štúdie u kontrolnej skupiny po prechode na inú liečbu.

Výsledky vyšetrenia celého zorného poľa na citlivosť na svetlo v prvom roku štúdie: biele svetlo [Log10(cd.s/m<sup>2</sup>)] sú uvedené v tabuľke č. 5 nižšie.

**Tabuľka č. 5 Vyšetrenie celého zorného poľa na citlivosť na svetlo**

| <b>Vyšetrenie celého zorného poľa na citlivosť na svetlo – prvé určené oko (ITT)</b>     |  |               |              |
|--|--|---------------|--------------|
|  | <b>Intervenčná skupina, N = 21</b>   |               |              |
|  | <b>začiatok liečby</b>   | <b>1. rok</b> | <b>zmena</b> |
| <b>N</b>   | 20   | 20            | 19           |
| <b>Priemer (SE)</b>  | -1,23 (0,10)   | -3,44 (0,30)  | -2,21 (0,30) |
|  | <b>Kontrolná skupina, N = 10</b>   |               |              |
| <b>N</b>   | 9  | 9             | 9            |
| <b>Priemer (SE)</b>  | -1,65 (0,14)   | -1,54 (0,44)  | 0,12 (0,45)  |
|  | Rozdiel (95 % CI) (intervenčná skupina-kontrolná skupina)<br>-2,33 (-3,44; -1,22), p<0,001 |               |              |
| <b>Vyšetrenie celého zorného poľa na citlivosť na svetlo – druhé určené oko (ITT)</b>    |  |               |              |
|  | <b>Intervenčná skupina, N = 21</b>   |               |              |
|  | <b>začiatok liečby</b>   | <b>1. rok</b> | <b>zmena</b> |
| <b>N</b>   | 20   | 20            | 19           |
| <b>Priemer (SE)</b>  | -1,35 (0,09)   | -3,28 (0,29)  | -1,93 (0,31) |
|  | <b>Kontrolná skupina, N = 10</b>   |               |              |
| <b>N</b>   | 9  | 9             | 9            |
| <b>Priemer (SE)</b>  | -1,64 (0,14)   | -1,69 (0,44)  | 0,04 (0,46)  |
|  | Rozdiel (95 % CI) (intervenčná skupina-kontrolná skupina)<br>-1,89 (-3,03; -0,75), p=0,002 |               |              |
| <b>Vyšetrenie celého zorného poľa na citlivosť na svetlo – priemer za obe oči (ITT)</b>  |  |               |              |
| Rozdiel (95 % CI) (intervenčná skupina-kontrolná skupina): -2,11 (-3,19; -1,04), p<0,001 |  |               |              |

Zlepšenie celého zorného poľa na citlivosť na svetlo sa udržalo až 3 roky po expozícii voretigén neparvoveku.

Po jednom roku od expozície voretigén neparvovekom sa v intervenčnej skupine zaznamenalo zlepšenie zrakovkej ostrosti s hodnotou najmenej 0,3 LogMAR u 11/20 (55 %) očí liečených ako prvých a u 4/20 (20 %) očí liečených ako druhých. U nikoho z kontrolnej skupiny sa nezaznamenalo také zlepšenie zrakovkej ostrosti, ani v prvom ani v druhom oku.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Predpokladá sa, že voretigén neparvovek bude vstrebaný bunkami prostredníctvom receptorov proteoglykán heparínsulfátu a že sa bude odbúravať pomocou endogénnych proteínov a katabolických dráh DNA.

### Neklinická biodistribúcia

Biodistribúcia voretigén neparvoveku sa hodnotila u nehumánnych primátov v treťom mesiaci od subretinálneho podania. Najvyššia hladina sekvencií DNA vektora bola zistená vo vnútroočných tekutinách (tekutina v prednej komore a sklovci) očí, do ktorých bol vektor injekčne podaný. Nízke hladiny sekvencií DNA vektora boli zistené v zrakovom nerve oka, do ktorého bol vektor injekčne podaný, v optickej chiasme, slezine a pečeni a ojedinele v žalúdku a lymfatických uzlinách. U jedného zvierat'a, ktorému bol podaný voretigén neparvovek s objemom  $7,5 \times 10^{11}$  vektorových genómov (5-krát viac ako je odporúčaná dávka pre jedno oko), boli sekvencie DNA vektora zistené v hrubom čreve, dvanástniku a v priedušnici. V gonádach sekvencie DNA vektora zistené neboli.

## Klinická farmakokinetika a vylučovanie vektora (shedding)

Vylučovanie a biodistribúcia vektora boli hodnotené v slzách oboch očí, v sére a v celej krvi pacientov v klinickej štúdií fázy 3. U 13/29 (45 %) pacientov ktorým bol voretigén neparvovek podávaný bilaterálne, boli vo vzorkách slz zistené sekvencie DNA vektora. U väčšiny týchto pacientov boli vzorky pri návšteve 1 deň po podaní injekcie negatívne, ale u štyroch z týchto pacientov boli vzorky slz pozitívne po prvom dni a u jedného pacienta až do 14. dňa po podaní injekcie do oka. Sekvencie vektorovej DNA boli zistené v sére u 3/29 (10 %) pacientov vrátane dvoch s pozitívnymi vzorkami slz, a to iba do 3. dňa po každej injekcii. Celkovo boli prechodné a nízke hladiny vektorovej DNA zistené v slzách a príležitostných vzorkách séra u 14/29 (48 %) pacientov v štúdií fázy 3.

## Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

V osobitných skupinách pacientov sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie s voretigén neparvovekom.

### Porucha funkcie pečene a obličiek

Luxturna sa injekčne podáva priamo do oka. Nepredpokladá sa, že funkcie pečene a obličiek, polymorfizmus cytochrómu P450 a starnutie majú vplyv na klinickú účinnosť alebo bezpečnosť lieku. Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Očná histopatológia u psov a nehumánných primátov vystavených pôsobeniu voretigén neparvoveku ukázala iba mierne zmeny, ktoré sa väčšinou týkali uzdravovania sa po chirurgickom poškodení. V predchádzajúcej toxikologickej štúdií mal podobný AAV2 vektor podávaný subretinálne psov dávkou 10-krát vyššej ako odporúčaná dávka za následok fokálnu retinálnu toxicitu a infiltráty zápalových buniek histologicky v oblastiach vystavených pôsobeniu vektora. Ďalšie zistenia z neklinických štúdií s voretigén neparvovekom zahŕňali príležitostný a izolovaný výskyt zápalových buniek v sietnici bez akejkoľvek zjavnej degenerácie sietnice. Po jednom podaní vektora sa u psov vyvinuli protilátky proti kapsidu vektora AAV2, ktoré u predtým neliečených nehumánných primátov neboli prítomné.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Koncentrát

chlorid sodný  
monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH)  
dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH)  
poloxamér 188  
voda na injekcie

#### Rozpúšťadlo

chlorid sodný  
monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH)  
dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH)  
poloxamér 188  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorené zmrazené injekčné liekovky

3 roky

#### Po rozmrazení

Po rozmrazení sa liek nesmie opakovane zmraziť a má sa nechať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C).

#### Po zriedení

Po zriedení pri aseptických podmienkach sa roztok musí ihneď použiť; ak sa nepoužije okamžite, uchovávanie pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C) nemá byť dlhšie ako 4 hodiny.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Koncentrát a rozpúšťadlo sa musia uchovávať a prepravovať v mraze pri  $\leq -65$  °C.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení a riedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Koncentrát

0,5 ml extrahovateľného objemu koncentráту v 2 ml injekčnej liekovke z cyklického olefinového polyméru s chlorobutylovou gumenou zátkou utesenou odtrhávacím hliníkovým viečkom.

#### Rozpúšťadlo

1,7 ml extrahovateľného objemu rozpúšťadla v 2 ml z cyklického olefinového polyméru s chlorobutylovou gumenou zátkou utesenou odtrhávacím hliníkovým viečkom.

V každom hliníkovom vâčiku sa nachádza škatuľa obsahujúca 1 injekčnú liekovku s 0,5 ml koncentráту a 2 injekčné liekovky rozpúšťadla (každá obsahujúca 1,7 ml).

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

#### Opatrenie pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy. Pri zaobchádzaní alebo podávaní voretigén neparovoku je potrebné používať osobné ochranné prostriedky (zahŕňajúce laboratórny plášť, ochranné okuliare a rukavice).

#### Príprava pred podávaním

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku koncentráту a 2 injekčné liekovky rozpúšťadla určené iba na jednorazové použitie.

Luxturna sa má pred podaním vizuálne skontrolovať. Ak sú v nej viditeľné častice, zakalenie alebo zmena farby, injekčná liekovka na jednorazové použitie sa nesmie použiť.

Príprava Luxturny sa má vykonať do 4 hodín od začiatku postupu prípravy, v súlade s nasledujúcim odporúčaným postupom vykonávaným za aseptických podmienok.

Pri izbovej teplote rozmrazte jednu injekčnú liekovku koncentrátu na jednorazové použitie a dve injekčné liekovky rozpúšťadla. Po rozmrazení všetkých 3 injekčných liekoviek (1 injekčná liekovka koncentrátu a 2 injekčné liekovky rozpúšťadla) sa má začať riedenie. Injekčné liekovky päťkrát opatrne obráťte, aby sa obsah premiešal.

Skontrolujte injekčné liekovky na akékoľvek viditeľné častice alebo akékoľvek odlišnosti. Akékoľvek odlišnosti alebo vznik viditeľných častíc sa majú nahlásiť držiteľovi rozhodnutia o registrácii a liek sa nemá používať.

Preňte 2,7 ml rozpúšťadla odobratého z dvoch rozmrazených injekčných liekoviek pomocou 3 ml injekčnej striekačky do sterilnej 10 ml prázdnej sklenenej injekčnej liekovky.

Na riedenie naberte 0,3 ml rozmrazeného koncentrátu do 1 ml injekčnej striekačky a pridajte ho do 10 ml sterilnej injekčnej liekovky obsahujúcej rozpúšťadlo. Opatrne injekčnú liekovku najmenej päťkrát obráťte, aby sa obsah riadne premiešal. Skontrolujte obsah na akékoľvek viditeľné častice. Zriedený roztok má byť číry až mierne opalescenný. Označte 10 ml sklenenú injekčnú liekovku obsahujúcu zriedený koncentrát nápisom: „Zriedená Luxturna“.

Nepripravujte injekčné striekačky, ak injekčná liekovka vykazuje nejaké poškodenie alebo ak sa v nej dajú pozorovať nejaké viditeľné častice. Pripravte si injekčné striekačky na podanie injekcie tak, že do sterilnej 1 ml injekčnej striekačky naberiete 0,8 ml zriedeného roztoku. Ten istý postup zopakujte pri príprave rezervnej injekčnej striekačky. Injekčné striekačky naplnené liekom sa potom majú v označenom prepravnom kontajneri preniesť do operačnej sály.

#### Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

Je potrebné vyhýbať sa náhodnej expozícii. Pri príprave, podávaní a zaobchádzaní s voretigén neparvovekom je potrebné dodržiavať národné predpisy pre biologickú bezpečnosť.

- Pri zaobchádzaní alebo podávaní voretigén neparvoveku je potrebné používať osobné ochranné prostriedky (zahŕňajúce laboratórny plášť, ochranné okuliare a rukavice).
- Je potrebné vyhýbať sa náhodnej expozícii voretigén neparvoveku, vrátane jeho kontaktu s pokožkou, očami a sliznicami. Akékoľvek otvorené rany sa majú pred zaobchádzaním s liekom prikryť.
- Všetky prípady rozliatia voretigén neparvoveku sa musia ošetriť virusocídnym prostriedkom, ako je napr. 1 % chlórnan sodný a osušiť pomocou absorpčných materiálov.
- Všetky materiály, ktoré mohli prísť do styku s voretigén neparvovekom (napr. injekčná liekovka, injekčná striekačka, ihla, bavlnená gáza, rukavice, masky alebo obvazy) sa musia zlikvidovať v súlade s národnými predpismi pre biologickú bezpečnosť.

#### Náhodná expozícia

- V prípade náhodnej expozície na pracovisku (napr. postriekania očí alebo slizníc), oplachujte najmenej 5 minút čistou vodou.
- V prípade expozície poškodenej pokožky alebo poranenia injekčnou ihlou dôkladne očistite zasiahnutú plochu mydlom a vodou a/alebo dezinfekčným prostriedkom.

#### Opatrenia na likvidáciu lieku

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými predpismi pre farmaceutický odpad.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1331/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. november 2018  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberg  
Nemecko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Luxturny na trh v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) dohodnúť s národnou kompetentnou autoritou na obsahu a formáte edukačného programu, vrátane spôsobu komunikácie, spôsobu distribúcie a na ostatných aspektoch programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte, kde sa Luxturna uvádza na trh, sa musí uistiť, že liek je distribuovaný prostredníctvom zdravotníckych zariadení, ktorých kvalifikovaní pracovníci (t.j. vitreoretinálni chirurgovia a lekárnici) absolvovali povinný edukačný program o použití lieku a lekárske školenie s cieľom zabezpečiť správne použitie lieku Luxturna a minimalizovať tak riziko spojené s jeho podávaním a/alebo spôsobom podávania (zvýšený vnútroočný tlak, trhlina v sietnici, poškodenia makuly, katarakta, vnútroočný zápal a/alebo infekcia spojená s podávaním, odlúčenie sietnice, prenos z tretej strany).

Kritériá pre zariadenia kde prebiehajú štúdie/liečba majú zahŕňať:

1. prítomnosť špecialistu oftalmológa so skúsenosťami so starostlivosťou a liečbou pacientov s dedičnou retinálnou dystrofiou (IRD);
2. prítomnosť alebo pridruženie retinálneho chirurga so skúsenosťami so subretinálnymi operáciami a spôsobilého podávať Luxturnu;
3. prítomnosť nemocničnej lekárne schopnej manipulácie a prípravy AAV vektora-lieku na génovú terapiu.

Školenie a pokyny ohľadom bezpečnej manipulácie a likvidácie odpadového materiálu 14 dní po podaní lieku majú byť poskytnuté spolu s informáciou ohľadne toho, že pacienti nemôžu darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu po podaní Luxturny.

Kvalifikovaní pracovníci (t.j. vitreoretinálni chirurgovia a lekárnici) v zdravotníckom zariadení majú dostať edukačné materiály zahŕňajúce:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC);
  - Edukácia chirurga pre podanie Luxturny, vrátane popisu materiálov a postupu potrebného na podanie subretinálnej injekcie Luxturny,
- alebo
- Školiaci materiál pre lekárne, vrátane informácie o príprave a skladovaní Luxturny.

Pacienti a ich ošetrovatelia majú dostať balík informácií pre pacienta, ktorý obsahuje nasledujúce prvky:

- Písomná informácia pre používateľa (PIL), ktorá ma byť dostupná aj v alternatívnych formátoch (vrátane formátu s veľkým písmom a audio záznamu);
- Karta pacienta
  - Zdôrazňuje dôležitosť kontrolných návštev a hlásenia vedľajších účinkov ošetrojúcemu lekárovi.
  - Informuje zdravotníckych pracovníkov o tom, že pacient dostal génovú terapiu a o dôležitosti hlásenia nežiaducich účinkov.
  - Kontaktné údaje pre hlásenie nežiaducich účinkov.
  - Karta pacienta bude dostupná aj v alternatívnych formátoch, vrátane formátu s veľkým písmom a audio záznamom. Informácia o tom, ako získať špeciálne formáty bude uvedená v karte pacienta.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

| <b>Popis</b>  | <b>Termín vykonania</b> |
|---|-------------------------|
| CLTW888A12401: Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): S cieľom lepšie charakterizovať bezpečnosť, vrátane dlhodobej bezpečnosti Luxturny, žiadateľ vykoná štúdiu a predloží údaje na základe štúdie z registra chorôb u pacientov so stratou zraku v dôsledku dedičnej retinálnej dystrofie spôsobenej potvrdenými bialelickými mutáciami <i>RPE65</i> .                                     | 30 jún 2030             |
| AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: S cieľom lepšie zhodnotiť dlhodobú účinnosť a bezpečnosť Luxturny u dospelých a pediatrických pacientov so stratou zraku v dôsledku dedičnej retinálnej dystrofie spôsobenej potvrdenými bialelickými mutáciami <i>RPE65</i> , žiadateľ predloží údaje zo sledovania dlhodobej účinnosti a bezpečnosti u pacientov štúdie, ktorí dostali Luxturnu v klinickom programe (15-ročné sledovanie) | 31 december 2031        |

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VÁČIK

#### 1. NÁZOV LIEKU

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vektorových genómov/ml koncentrát a rozpúšťadlo na injekčný roztok voretigén neparvovek

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml koncentrátu obsahuje  $5 \times 10^{12}$  vektorových genómov.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného, poloxamér 188, voda na injekcie. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát a rozpúšťadlo na injekčný roztok

1 injekčná liekovka koncentrátu  
2 injekčné liekovky rozpúšťadla

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové podanie subretinálnou injekciou do jedného (1) oka.  
Pred použitím zriedte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Subretinálne použitie po zriedení.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce a prepravujúce v mraze pri teplote  $\leq -65$  °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.  
Zlikvidujúce v súlade s národnými predpismi pre farmaceutický odpad.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1331/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

### ŠKATULEA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  vektorových genómov/ml koncentrát a rozpúšťadlo na injekčný roztok voretigén neparvovek

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml koncentrátu obsahuje  $5 \times 10^{12}$  vektorových genómov.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného, poloxamér 188, voda na injekcie. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát a rozpúšťadlo na injekčný roztok

1 injekčná liekovka koncentrátu  
2 injekčné liekovky rozpúšťadla

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové podanie subretinálnou injekciou do jedného (1) oka.  
Pred použitím zriedte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Subretinálne použitie po zriedení.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce a prepravujúce v mraze pri teplote  $\leq -65$  °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.  
Zlikvidujte v súlade s národnými predpismi pre farmaceutický odpad.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/18/1331/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY (KONCENTRÁT)**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Luxturna 5 x 10<sup>12</sup> vektorových genómov/ml koncentrát na injekčný roztok  
voretigén neparvovek  
subretinálne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

Jednorazová injekčná liekovka, 0,5 ml extrahovateľného objemu

**6. INÉ**

Pred použitím zried'te.  
Nepoužitý liek zlikvidujte.  
Uchovávajte pri teplote ≤ -65 °C.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY (ROZPÚŠŤADLO)**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Rozpúšťadlo na Luxturnu

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

1,7 ml extrahovateľného objemu

**6. INÉ**

Uchovávajúte pri teplote  $\leq -65$  °C.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Luxturna $5 \times 10^{12}$ vektorových genómov/ml koncentrát a rozpúšťadlo na injekčný roztok voretigén neparvovek

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Luxturna a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Luxturna
3. Ako sa Luxturna podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Luxturnu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Luxturna a na čo sa používa**

Luxturna je liek na génovú terapiu, ktorý obsahuje liečivo voretigén neparvovek.

Luxturna sa používa na liečbu dospelých a detí so stratou zraku, ako následkom vrodenej retinálnej dystrofie, spôsobenej mutáciami génu *RPE65*. Tieto mutácie bránia telu vytvárať bielkovinu potrebnú pre zrak, a tak vedú k strate zraku a prípadnej slepote.

Liečivo v Luxturne, voretigén neparvovek, je modifikovaný vírus, ktorý obsahuje kópiu génu *RPE65*. Po podaní injekcie doručí tento gén do buniek v sietnici, vrstvy zadnej časti oka, ktorá detekuje svetlo. Toto umožňuje sietnici produkovať bielkoviny potrebné pre zrak. Vírus, ktorý dodáva tento gén, nespôsobuje u ľudí ochorenie.

Luxturnu dostanete iba vtedy, ak genetické vyšetrenie preukáže, že strata vášho zraku je spôsobená mutáciami v géne *RPE65*.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Luxturna

### Luxturna vám nesmie byť podaná

- ak ste alergický na voretigén neparvovek alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte očnú infekciu
- ak máte zápal oka

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka alebo ak si nie ste istí niektorým z vyššie uvedených faktov, porozprávajte sa so svojim lekárom predtým ako vám podajú Luxturnu.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Luxturnu:

- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte prejavy očnej infekcie alebo zápal v oku, napríklad ak máte začervenané oko, ste citliví na svetlo, máte opuchnuté oko alebo bolesť v oku.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte aktívnu infekciu akéhokoľvek druhu. Lekár môže vašu liečbu odložiť dovtedy, kým sa infekcia nevylieči, pretože tento liek môže liečbu infekcie sťažiť. Pozrite tiež časť 3.

Po podaní Luxturny:

- Ak vám oko alebo oči sčervenajú, objaví sa bolesť, budete citliví na svetlo, budete v zornom poli vidieť záblesky či tmavé škvrny alebo ak spozorujete akékoľvek zhoršenie zraku alebo zahmlené videnie, okamžite sa obráťte na svojho lekára.
- Vyhýbajte sa cestovaniu lietadlom alebo iným druhom dopravy vo veľkých výškach dovtedy, kým vám to váš lekár neodporučí. Počas liečby týmto liekom, vám lekár do oka vstrekne vzduchovú bublinu, ktorú bude vaše telo pomaly absorbovať. Dovtedy, kým sa bublina úplne neabsorbuje, môže letecká doprava alebo iný druh dopravy vo veľkých výškach spôsobiť zväčšenie bubliny a viesť k poškodeniu oka, vrátane straty zraku. Pred cestovaním sa porozprávajte so svojim lekárom.
- Vyhýbajte sa plávaniu, kvôli zvýšenému riziku očnej infekcie. Ak sa po liečbe Luxturnou budete chystať plávať, porozprávajte sa predtým so svojim lekárom.
- Vyhýbajte sa namáhavej fyzickej aktivite, kvôli zvýšenému riziku poranenia oka. Predtým, ako po podaní Luxturny začnete vykonávať namáhavú fyzickú aktivitu, porozprávajte sa so svojim lekárom.
- Môžete mať dočasné poruchy zraku, ako napríklad citlivosť na svetlo a zahmlené videnie. Informujte svojho lekára o akýchkoľvek poruchách videnia, ktoré sa u vás vyskytnú. Lekár vám môže pomôcť zmierniť vaše obtiaže, spôsobené týmito dočasnými poruchami.
- Liečivo v Luxturne sa môže dočasne vylučovať slzami. Vy a váš/vaša opatrovatel'/-ka musíte pred likvidáciou všetky použité obvazy a odpadový materiál so slzami a nosovými sekrétmi odkladať do hermeticky uzavretých vriec. Tieto preventívne opatrenia dodržiavajte 14 dní.
- Po liečbe Luxturnou možno nebudete môcť darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

### Deti a dospelí

Luxturna nebola skúmaná u detí vo veku menej ako 4 roky. Údaje sú obmedzené.

### Iné lieky a Luxturna

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

### Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete byť liečená Luxturnou.

Účinky tohto lieku na tehotenstvo a ešte nenarodené dieťa nie sú doteraz známe. Ako preventívne opatrenie, Luxturna vám nesmie byť podaná, ak ste tehotná.

Luxturna nebola skúmaná u dojčiacich žien. Nie je známe, či prechádza do materského mlieka. Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Váš lekár vám potom pomôže rozhodnúť sa, či prestanete dojčiť alebo nedostanete Luxturnu, vzhľadom na prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos Luxturny pre vás.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Po podaní Luxturny môžete mať dočasné poruchy videnia. Neved'te vozidlá ani neobsluhujte ťažké stroje dovtedy, kým sa váš zrak nezlepší. Pred opakovaným vykonávaním týchto aktivít sa poraďte so svojím lekárom.

### **Luxturna obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako sa Luxturna podáva**

Luxturnu vám podá chirurg so skúsenosťami s vykonávaním operácií oka na operačnej sále.

Luxturna sa podáva s anestéziou. Lekár vám vysvetlí, čo je anestézia a ako vám bude podaná.

Váš lekár vykoná operáciu oka na odstránenie priehľadného gélu vo vnútri oka a potom vám podá injekciu s Luxturnou priamo pod sietnicu, tenkú svetlo-citlivú vrstvu v zadnej časti oka. Tento zákrok sa zopakuje aj na vašom druhom oku najmenej 6 dní po prvom zákroku. Niekoľko hodín po každom zákroku budete musieť zostať v nemocnici kvôli pooperačnému pozorovaniu, aby sa mohlo sledovať vaše zotavovanie a pozorovať všetky prípadné nežiaduce účinky súvisiace s operáciou alebo anestéziou.

Pred začatím liečby Luxturnou vás lekár môže požiadať užívať liek, ktorý oslabí váš imunitný systém (obraný systém vášho tela) tak, že sa nebude pokúšať bojovať s Luxturnou, keď vám bude podaná. Je dôležité, aby ste tento liek užívali podľa poskytnutých pokynov. Neprestávajte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv porozprávali so svojím lekárom.

### **Ak sa vám podá viac Luxturny, ako sa má**

Keďže vám tento liek bude podávať lekár, je nepravdepodobné, že vám bude aplikované väčšie množstvo. Ak sa tak stane, lekár bude liečiť príznaky podľa potreby. Ak máte nejaké ťažkosti s videním, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Pri podávaní Luxturny sa môžu objaviť tieto vedľajšie účinky:

### **Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- usadeniny pod sietnicou



Nasledujúce vedľajšie účinky sa môžu objaviť pri podávaní injekcie:

**Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)**

- začervenanie oka
- katarakta (zakalenie šošovky)
- zvýšený tlak v oku

**Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- trhlina v sietnici
- bolesť oka
- opuch oka
- odlúčenie sietnice
- krvácanie v zadnej časti oka
- bolesť alebo zvýšený nepríjemný pocit v oku
- rozmazané centrálné videnie v dôsledku diery v strede sietnice
- stenčenie povrchu oka (dellen)
- podráždenie oka
- zápal oka
- pocit cudzieho telieska v oku
- nepríjemný pocit v oku
- abnormality v zadnej časti oka
- nevoľnosť (pocit na vracanie), vracanie, bolesť brucha, bolesť pery
- zmena elektrickej aktivity srdca
- bolesť hlavy, závrat
- vyrážka, opuch tváre
- úzkosť
- ťažkosti súvisiace so zavedením dýchacej hadičky do priedušnice
- rozklad operačnej rany

**Neznáme (z dostupných údajov)**

- zakalenie gélovitej látky vo vnútri oka spôsobujúce škvrnky v zornom poli (zákaly sklovca)
- (chorio)retinálna atrofia

Poškodenie tkanív oka môže byť sprevádzané krvácaním, opuchom a zvýšeným rizikom infekcie. V dňoch po operácii sa objavuje zhoršené videnie, ktoré sa obvykle zlepši; ak sa videnie neobnoví, povedzte to lekárovi.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Luxturnu**

Luxturna bude uchovávaná u lekára vo vašom zdravotníckom zariadení.

Koncentrát a rozpúšťadlo sa musia uchovávať a prepravovať v mraze pri teplote  $\leq -65$  °C. Po rozmrazení sa liek nemá opakovane zmraziť a má sa nechať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C).

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Luxturna obsahuje

- Liečivo je voretigén neparvovek. Každý ml koncentrátu obsahuje  $5 \times 10^{12}$  vektorových genómov (vg). Koncentrát (0,5 ml extrahovateľného objemu v 2 ml injekčnej liekovke na jednorazovú dávku) vyžaduje pred podaním riedenie v pomere 1:10.
- Každá dávka zriedeného roztoku obsahuje  $1,5 \times 10^{11}$  vektorových genómov voretigén neparvoveku v podávanom objeme 0,3 ml.
- Ďalšie zložky koncentrátu sú chlorid sodný (pozri „Luxturna obsahuje sodík“ v časti 2 tejto písomnej informácie), monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH), dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH), poloxamér 188 a voda na injekcie.
- Rozpúšťadlo obsahuje chlorid sodný (pozri záver časti 2), monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH), dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH), poloxamér 188 a vodu na injekcie.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.

### Ako vyzerá Luxturna a obsah balenia

Luxturna je číry, bezfarebný koncentrát na roztok na subretinálnu injekciu, dodávaný v priehľadnej plastovej injekčnej liekovke. Rozpúšťadlo je číra, bezfarebná tekutina dodávaná v priehľadnej plastovej injekčnej liekovke.

V každom hliníkovom vâčiku sa nachádza škatuľa obsahujúca 1 injekčnú liekovku s 0,5 ml koncentrátu a 2 injekčné liekovky rozpúšťadla (každá obsahujúca 1,7 ml).

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberg  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### 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

#### 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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Táto písomná informácia je dostupná ako zvukový záznam a aj vo formáte s veľkým písmom na webových stránkach: <http://www.voretigeneparvovec.support>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

---

## **Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

### Opatrenie pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy. Pri zaobchádzaní alebo podávaní voretigén neparvoveku je potrebné používať osobné ochranné prostriedky (zahŕňajúce laboratórny plášť, ochranné okuliare a rukavice).

Vnútroočný tlak sa má sledovať pred aj po podaní lieku a má sa vhodne liečiť.

Po podaní lieku je potrebné pacientov poučiť, aby bezodkladne hlásili akékoľvek príznaky pripomínajúce endoftalmitídu alebo odlúčenie sietnice a má im byť podaná vhodná liečba.

### Príprava pred podávaním

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku koncentrátu a 2 injekčné liekovky rozpúšťadla určené iba na jednorazové použitie.

Luxturna sa má pred podaním vizuálne skontrolovať. Ak sú v nej viditeľné častice, zakalenie alebo zmena farby, injekčná liekovka na jednorazové použitie sa nesmie použiť.

Príprava Luxturny sa má vykonať do 4 hodín od začiatku postupu prípravy, v súlade s nasledujúcim odporúčaným postupom vykonávaným za aseptických podmienok.

Pri izbovej teplote rozmrazte jednu injekčnú liekovku koncentrátu na jednorazové použitie a dve injekčné liekovky rozpúšťadla. Po rozmrazení všetkých 3 injekčných liekoviek (1 injekčná liekovka koncentrátu a 2 injekčné liekovky rozpúšťadla) sa má začať riedenie. Injekčné liekovky päťkrát opatrne obráťte, aby sa obsah premiešal.

Skontrolujte injekčné liekovky na akékoľvek viditeľné častice alebo akékoľvek odlišnosti. Akékoľvek odlišnosti alebo vznik viditeľných častíc sa majú nahlásiť držiteľovi rozhodnutia o registrácii a liek sa nemá používať.

Preneste 2,7 ml rozpúšťadla odobratého z dvoch rozmrazených injekčných liekoviek pomocou 3 ml injekčnej striekačky do sterilnej 10 ml prázdnej sklenenej injekčnej liekovky.

Na riedenie naberte 0,3 ml rozmrazeného koncentrátu do 1 ml injekčnej striekačky a pridajte ho do 10 ml sterilnej injekčnej liekovky obsahujúcej rozpúšťadlo. Opatrne injekčnú liekovku najmenej päťkrát obráťte, aby sa obsah riadne premiešal. Skontrolujte obsah na akékoľvek viditeľné častice. Zriedený roztok má byť číry až mierne opalescenný. Označte 10 ml sklenenú injekčnú liekovku obsahujúcu zriedený koncentrát nápisom: „Zriedená Luxturna“.

Nepripravujte injekčné striekačky, ak injekčná liekovka vykazuje nejaké poškodenie alebo ak sa v nej dajú pozorovať nejaké viditeľné častice. Pripravte si injekčné striekačky na podanie injekcie tak, že do sterilnej 1 ml injekčnej striekačky naberiete 0,8 ml zriedeného roztoku. Ten istý postup zopakujte pri príprave rezervnej injekčnej striekačky. Injekčné striekačky naplnené liekom sa potom majú v označenom prepravnom kontajneri preniesť do operačnej sály.

### Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

Je potrebné vyhýbať sa náhodnej expozícii. Pri príprave, podávaní a zaobchádzaní s voretigén neparvovekom je potrebné dodržiavať národné predpisy pre biologickú bezpečnosť.

- Pri zaobchádzaní alebo podávaní voretigén neparvoveku je potrebné používať osobné ochranné prostriedky (zahŕňajúce laboratórny plášť, ochranné okuliare a rukavice).
- Je potrebné vyhýbať sa náhodnej expozícii voretigén neparvoveku, vrátane jeho kontaktu s pokožkou, očami a sliznicami. Akékoľvek otvorené rany sa majú pred zaobchádzaním s liekom prikryť.
- Všetky prípady rozliatia voretigén neparvoveku sa musia ošetriť virusocídnym prostriedkom, ako je napr. 1 % chlórnan sodný a osušiť pomocou absorpčných materiálov.
- Všetky materiály, ktoré mohli prísť do styku s voretigén neparvovekom (napr. injekčná liekovka, injekčná striekačka, ihla, bavlnená gáza, rukavice, masky alebo obvazy) sa musia zlikvidovať v súlade s národnými predpismi pre biologickú bezpečnosť.

### Náhodná expozícia

- V prípade náhodnej expozície na pracovisku (napr. postriekania očí alebo slizníc), oplachujte najmenej 5 minút čistou vodou.
- V prípade expozície poškodenej pokožky alebo poranenia injekčnou ihlou dôkladne očistite zasiahnutú plochu mydlom a vodou a/alebo dezinfekčným prostriedkom.

### Opatrenia na likvidáciu lieku

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými predpismi pre farmaceutický odpad.

### Dávkovanie

Liečbu má začať a podávať retinálny chirurg so skúsenosťami s operáciami makuly.

Pacientom bude podaná jedna dávka  $1,5 \times 10^{11}$  vektorových genómov voretigén neparvoveku do každého oka. Každá dávka bude podaná do subretinálneho priestoru v celkovom objeme 0,3 ml. Liek sa podáva do každého oka samostatne v rôznych dňoch v krátkom intervale, nie kratšom ako 6 dní.

### Imunomodulačné schéma liečby

Pred začiatkom imunomodulačnej liečby a pred podaním voretigén neparvoveku musí byť pacient skontrolovaný, či nemá príznaky aktívneho infekčného ochorenia akejkoľvek povahy a v prípade takejto infekcie sa začiatok liečby musí odložiť dovtedy, kým pacient nevyzdravie.

Odporúča sa, aby sa 3 dni pred podaním voretigén neparvoveku do prvého oka začalo s imunomodulačnou liečbou podľa harmonogramu uvedeného nižšie (tabuľka č. 1). Začiatok imunomodulačnej liečby druhého oka má postupovať podľa rovnakého harmonogramu a má nastúpiť po ukončení imunomodulačnej liečby prvého oka.

**Tabuľka č. 1 Pred- a pooperačná imunomodulačná schéma liečby pre každé oko**

|              |   |   |
|--------------|---|---|
| Predoperačná | 3 dni pred podaním Luxturny                   | Prednizón (alebo jeho ekvivalent)<br>1 mg/kg/deň<br>(najviac 40 mg/deň)               |
| Pooperačná   | 4 dni<br>(vrátane dňa podania)                | Prednizón (alebo jeho ekvivalent)<br>1 mg/kg/deň<br>(najviac 40 mg/deň)               |
|              | Následne 5 dní                                | Prednizón (alebo jeho ekvivalent)<br>0,5 mg/kg/deň<br>(najviac 20 mg/deň)             |
|              | Následne 5 dní jedna dávka<br>každý druhý deň | Prednizón (alebo jeho ekvivalent)<br>0,5 mg/kg každý druhý deň<br>(najviac 20 mg/deň) |

Osobitné skupiny pacientov

*Starší pacienti*

Bezpečnosť a účinnosť voretigén neparvoveku u pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov neboli doteraz stanovené. Údaje sú obmedzené. Úprava dávky u starších pacientov však nie je potrebná.

*Poruchy funkcie pečene a obličiek*

Bezpečnosť a účinnosť voretigén neparvoveku u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek neboli doteraz stanovené. U týchto pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť voretigén neparvoveku u detí vo veku do 4 rokov neboli doteraz stanovené. Údaje sú obmedzené. U pediatrických pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Subretinálne použitie.

Luxturna je sterilný roztok koncentráту na subretinálnu injekciu, ktorý pred podaním vyžaduje rozmrazenie a riedenie.

Tento liek sa nesmie podávať intravitreálnou injekciou.

Luxturna je jednorazová injekčná liekovka, iba na jedno podanie a do jedného oka. Liek sa podáva po vitrektómii ako subretinálna injekcia do každého oka. Nemá sa podávať v bezprostrednej blízkosti fovey, aby fovea zostala neporušená.

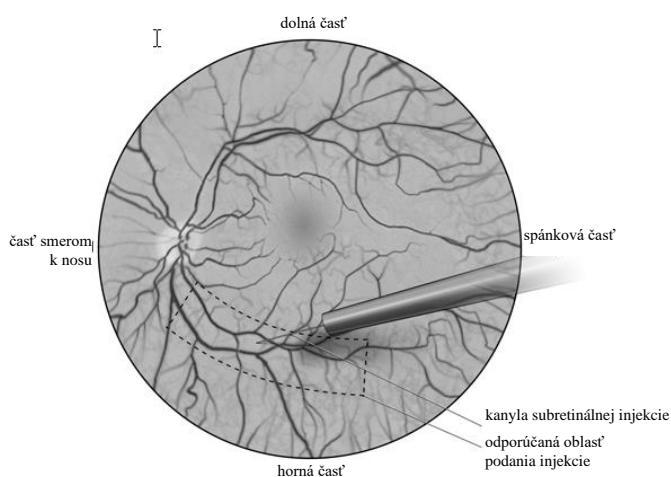
Podávanie voretigén neparvoveku sa má vykonávať na operačnej sále za kontrolovaných aseptických podmienok. Pred týmto úkonom sa má pacientovi podať vhodná anestézia. Zrenica oka, do ktorej sa má podať injekcia, musí byť rozšírená a pred operáciou sa má v súlade so štandardnou lekárskou praxou podať lokálny širokospektrálny mikrobicíd.

### Podávanie

Pri podávaní voretigénu neparvoveku pacientom dodržiavajte nižšie uvedené kroky:

- Zriedená Luxturna sa má pred podaním vizuálne skontrolovať. Ak sú v nej viditeľné častice, zakalenie alebo zmena farby, liek sa nesmie použiť.
- Pripojte injekčnú striekačku obsahujúcu zriedený liek k predlžovacej hadičke a kanyle subretinálnej injekcie. Liek sa podáva cez predlžovaciu hadičku a kanylu subretinálnej injekcie pomaly, aby sa zo systému odstránili všetky vzduchové bubliny.
- Objem, ktorý sa má podať, je v injekčnej striekačke nastavený tak, že koniec piestu je zároveň s čiarou označujúcou 0,3 ml.
- Po ukončení vitrektómie sa Luxturna podáva subretinálnou injekciou pomocou kanyly subretinálnej injekcie zavedenej cez pars plana.
- Pri priamej vizualizácii sa hrot kanyly subretinálnej injekcie dostane do kontaktu s povrchom sietnice. Odporúčané miesto podania injekcie sa má nachádzať pri hornej cievnjej arkáde najmenej 2 mm distálne od stredu fovey. Malé množstvo lieku sa pomaly podáva dovtedy, kým sa neobjaví prvá subretinálna bublina a potom sa pomaly podáva zvyšné množstvo lieku, až kým sa nepodá celková dávka 0,3 ml (obrázok č. 1).

**Obrázok č. 1 Hrot kanyly subretinálnej injekcie umiestnený v odporúčanej oblasti podania injekcie (z pohľadu chirurga)**



- Po ukončení podávania injekcie sa kanyla subretinálnej injekcie z oka odstráni.
- Po podaní injekcie sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať. Rezervná injekčná striekačka sa tiež nesmie uchovávať.
- Počas výmeny vzduchu a tekutiny sa treba starostlivo vyhýbať odtoku tekutiny v blízkosti retinotómie vykonávanej kvôli subretinálnej injekcii.
- S polohovaním hlavy v supinačnej polohe sa začína okamžite v pooperačnom období a po prepustení z nemocnice ju pacient musí dodržiavať počas 24 hodín.