

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Luxturna 5×10^{12} Vektorgenome/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Voretigen neparvovec ist ein Gentransfer-Vektor, der das Kapsid eines Adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 2 (AAV2) als Transportvehikel für die cDNA des humanen retinalen Pigmentepithel-spezifischen 65 kDa-Protein (hRPE65) in die Retina verwendet. Voretigen neparvovec wird aus Wildtyp-AAV2 mittels rekombinanter DNA-Techniken gewonnen.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Konzentrat enthält 5×10^{12} Vektorgenome (Vg).

Jede Durchstechflasche Luxturna enthält ein extrahierbares Volumen von 0,5 ml Konzentrat (entspricht $2,5 \times 10^{12}$ Vektorgenome), das vor Verabreichung 1:10 verdünnt werden muss, siehe Abschnitt 6.6.

Nach der Verdünnung von 0,3 ml Konzentrat mit 2,7 ml Lösungsmittel enthält jeder ml 5×10^{11} Vektorgenome. Jede Dosis von 0,3 ml Luxturna enthält $1,5 \times 10^{11}$ Vektorgenome.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Nach dem Auftauen aus dem gefrorenen Zustand sind sowohl das Konzentrat als auch das Lösungsmittel klare, farblose Flüssigkeiten mit einem pH-Wert von 7,3.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Luxturna wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss durch einen Netzhautchirurgen mit Erfahrung in der Durchführung von Makulaoperationen eingeleitet und durchgeführt werden.

Dosierung

Patienten erhalten jeweils eine Einzeldosis von $1,5 \times 10^{11}$ Vektorgenomen Voretigen neparvovec pro Auge. Jede Dosis wird in einem Gesamtvolumen von 0,3 ml in den subretinalen Raum verabreicht. Die individuelle Verabreichung pro Auge erfolgt an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls, das jedoch mindestens 6 Tage betragen muss.

Immunmodulatorischer Behandlungsplan

Vor Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans und vor Verabreichung von Voretigen neparvovec muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionserkrankung jeglicher Art untersucht werden. Liegt eine solche Infektion vor, muss der Behandlungsbeginn bis zur Genesung des Patienten verschoben werden.

Es wird empfohlen, 3 Tage vor der Verabreichung von Voretigen neparvovec in das erste Auge einen immunmodulatorischen Behandlungsplan entsprechend nachstehendem Schema einzuleiten (Tabelle 1). Die Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans für das zweite Auge sollte demselben Schema folgen und an die Stelle des immunmodulatorischen Behandlungsplans für das erste Auge treten.

Tabelle 1 Prä- und postoperativer immunmodulatorischer Behandlungsplan für jedes Auge

Präoperativ	3 Tage vor Verabreichung von Luxturna	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 40 mg)
	4 Tage (einschließlich des Tages der Verabreichung)	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 40 mg)
Postoperativ	Gefolgt von 5 Tagen	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 20 mg)
	Gefolgt von 5 Tagen mit jeweils einer Dosis alle zwei Tage	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg alle zwei Tage (Tageshöchstdosis: 20 mg/Tag)

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen neparvovec bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist nicht erwiesen. Die Daten sind begrenzt. Für ältere Patienten ist jedoch keine Dosisanpassung notwendig.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen neparvovec bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Für diese Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen neparvovec bei Kindern unter 4 Jahren ist nicht erwiesen. Die Daten sind begrenzt. Für pädiatrische Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Art der Anwendung

Subretinale Anwendung.

Luxturna ist eine sterile Konzentratlösung zur subretinalen Injektion, die vor Verabreichung aufgetaut und verdünnt werden muss (siehe Abschnitt 6.6).

Dieses Arzneimittel darf nicht als intravitreale Injektion verabreicht werden.

Luxturna ist in einer Einzeldosis-Durchstechflasche zur einmaligen Verabreichung in ein Auge erhältlich. Das Arzneimittel wird nach einer Vitrektomie als subretinale Injektion in jedes Auge verabreicht. Es darf nicht in die unmittelbare Umgebung der Fovea centralis verabreicht werden, damit diese nicht beschädigt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die Verabreichung von Voretigen neparvovec muss in einem Operationssaal unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgen. Vor dem Verfahren ist beim Patienten eine angemessene Anästhesie vorzunehmen. Die Pupille des zu behandelnden Auges muss dilatiert sein und entsprechend gängiger medizinischer Praxis muss vor dem Eingriff ein Breitspektrum-Mikrobizid topisch appliziert werden.

Hinweise zur Vorbereitung, versehentlichen Exposition und Beseitigung von Luxturna, siehe Abschnitt 6.6.

Verabreichung

Folgende Schritte sind bei der Verabreichung von Voretigen neparvovec an Patienten zu befolgen:

- Vor der Verabreichung ist das verdünnte Luxturna visuell zu überprüfen. Sind Partikel, Trübungen oder Verfärbungen sichtbar, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.
- Die Spritze mit dem verdünnten Arzneimittel an den Verlängerungsschlauch und die subretinale Injektionskanüle anschließen. Das Arzneimittel langsam durch den Verlängerungsschlauch und die subretinale Injektionskanüle injizieren, um Luftblasen im System zu entfernen.
- Das injizierbare Volumen des Arzneimittels in der Spritze überprüfen, indem die Kolbenspitze an der 0,3-ml-Marke ausgerichtet wird.
- Nach erfolgter Vitrektomie wird Luxturna als subretinale Injektion verabreicht, indem eine subretinale Injektionskanüle durch die Pars plana eingeführt wird (Abb. 1A).
- Unter direkter Sichtkontrolle wird die Spitze der subretinalen Injektionskanüle auf die Oberfläche der Retina aufgesetzt. Die empfohlene Injektionsstelle liegt entlang des oberen Gefäßbogens, mindestens 2 mm distal zur Fovea centralis (Abb. 1B). Eine geringe Menge des Arzneimittels wird langsam injiziert, bis ein beginnendes subretinales Bläschen sichtbar ist. Anschließend wird das verbleibende Volumen langsam injiziert, bis die 0,3 ml vollständig verabreicht sind.

Abbildung 1A Einführung der subretinalen Injektionskanüle durch die Pars plana

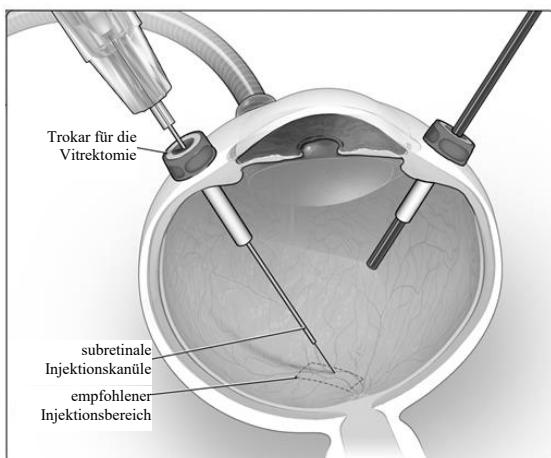
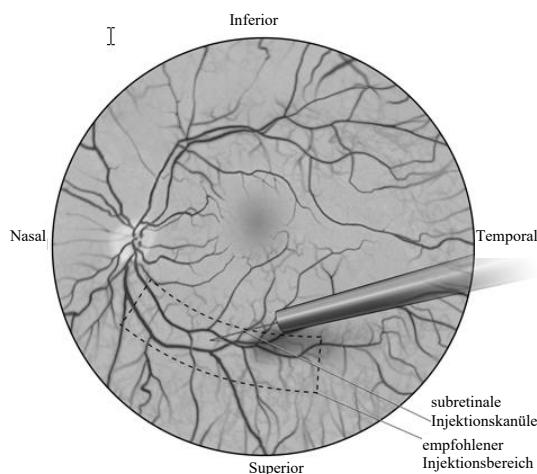


Abbildung 1B Die Spitze der subretinalen Injektionskanüle liegt innerhalb des empfohlenen Injektionsbereichs (aus Sicht des Chirurgen)



- Nach erfolgter Injektion wird die subretinale Injektionskanüle aus dem Auge entfernt.
- Nicht verwendetes Arzneimittel muss nach der Injektion verworfen werden. Die Ersatzspritze darf nicht aufbewahrt werden.
- Beim Flüssigkeits-Gas-Austausch muss ein Abfließen von Flüssigkeit nahe der für die subretinale Injektion geschaffenen Retinotomie-Stelle sorgfältig vermieden werden.
- Direkt nach der Operation soll der Patient eine Rückenlage einnehmen und diese liegende Position auch nach Entlassung so weit wie möglich für 24 Stunden beibehalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Okulare oder periokulare Infektion.

Aktive intraokulare Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit subretinalen Injektionen

Bei der Vorbereitung und Verabreichung von Luxturna sind immer ordnungsgemäße aseptische Methoden zu verwenden.

Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Verabreichung beobachtet:

- Augenentzündung (einschließlich Endophthalmitis), Netzhautriss und Netzhautablösung. Patienten sollten angewiesen werden, alle Symptome, die auf eine Endophthalmitis oder Netzhautablösung hinweisen, unverzüglich zu melden, sodass eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden kann.
- Netzhauterkrankung (foveale Verdünnung, Verlust der Foveafunktion), Makulaforamen, Makulopathie (epiretinale Membran, epiretinale Gliose) und Augenerkrankung (foveale Dehiszenz).
- Anstieg des Augeninnendrucks. Vor und nach der Verabreichung des Arzneimittels muss der Augeninnendruck überwacht und gegebenenfalls behandelt werden. Patienten sollten

angewiesen werden, Flugreisen oder andere Reisen in große Höhen zu vermeiden, bis sich die infolge der Verabreichung von Luxturna gebildete Luftblase im Auge vollständig aufgelöst hat. Das Auflösen der Luftblase kann ab der Injektion bis zu einer Woche oder länger dauern und sollte mittels einer Augenuntersuchung überprüft werden. Ein schneller Höhenanstieg bei noch vorhandener Luftblase kann zum Anstieg des Augeninnendrucks und zu einem irreversiblen Sehverlust führen.

In den Wochen nach der Behandlung können vorübergehende Sehstörungen wie verschwommenes Sehen und Photophobie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten angewiesen werden, bei anhaltenden Sehstörungen ihren Augenarzt aufzusuchen. Patienten sollten aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos am Auge Schwimmen vermeiden. Patienten sollten anstrengende körperliche Aktivitäten aufgrund des erhöhten Verletzungsrisikos für das Auge vermeiden. In Absprache mit ihrem Arzt können Patienten nach mindestens ein bis zwei Wochen das Schwimmen und anstrengende körperliche Aktivitäten wieder aufnehmen.

Freisetzung

Es kann eine vorübergehende und geringfügige Freisetzung des Vektors (Vektor-Shedding) in die Tränenflüssigkeit des Patienten stattfinden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten/Pflegepersonen sollten angewiesen werden, Abfälle, die von Verbänden, Tränenflüssigkeit und Nasensekret stammen, in geeigneter Weise zu handhaben. Dies kann auch die Lagerung des Abfallmaterials in verschlossenen Beuteln bis zur Entsorgung beinhalten. Diese Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung sind in den 14 Tagen nach der Verabreichung von Voretigen neparvovec zu befolgen. Den Patienten und den Pflegepersonen wird empfohlen, beim Verbandswechsel und bei der Abfallbeseitigung Handschuhe zu tragen. Dies gilt insbesondere für schwangere, stillende oder immundefiziente Pflegepersonen.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Luxturna behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

Immunogenität

Zur Verringerung des Immunogenitätspotenzials sollten Patienten vor und nach der subretinalen Injektion von Voretigen neparvovec in jedes Auge systemische Kortikosteroide erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Kortikosteroide können die mögliche Immunreaktion auf das Vektor-Kapsid (Adeno-assozierter viraler Vektor vom Serotyp 2 [AAV2]) oder auf das transgene Produkt (retinales Pigmentepithel-spezifisches 65 kDa-Protein [RPE65]) verringern.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen bekannt. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Auf der Grundlage nicht-klinischer Studien und klinischer Daten aus Studien mit AAV2-Vektoren und angesichts der subretinalen Anwendungsart von Luxturna ist eine unbeabsichtigte Übertragung der AAV-Vektoren in die Keimbahn höchst unwahrscheinlich.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Voretigen neparvovec bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Luxturna während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Luxturna wurde nicht an stillenden Frauen untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Voretigen neparvovec in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Voretigen neparvovec verzichtet werden soll/die Behandlung mit Voretigen neparvovec zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Zu den Auswirkungen des Arzneimittels auf die Fertilität liegen keine klinischen Daten vor. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Voretigen neparvovec hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der subretinalen Injektion von Luxturna können bei den Patienten vorübergehende Sehstörungen auftreten. Patienten sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis ihre Sehkraft nach Feststellung ihres Augenarztes ausreichend wiederhergestellt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den klinischen Studien der Phase 1 und Phase 3 traten drei nicht schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von retinalen Ablagerungen bei drei von 41 (7 %) Patienten auf, bei denen ein Zusammenhang mit Voretigen neparvovec vermutet wurde. Bei allen drei Ereignissen handelte es sich um das vorübergehende Auftreten von asymptomatischen subretinalen Präzipitaten unter der retinalen Injektionsstelle, die 1 bis 6 Tage nach der Injektion auftraten und ohne Folgeschäden abklangen.

Bei drei Patienten traten im Zusammenhang mit der Verabreichung schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Einer von 41 Patienten (2 %) meldete den Anstieg des Augeninnendrucks als schwerwiegendes Ereignis (sekundär zur Verabreichung eines Depot-Steroids), das mit der Behandlung einer Endophthalmitis assoziiert war; diese trat im Zusammenhang mit der Verabreichung auf und führte zu einer Atrophie des Nervus opticus. Einer von 41 Patienten (2 %) meldete das schwerwiegende Ereignis einer Netzhauterkrankung (Verlust der Foveafunktion); dieses wurde als bedingt durch die Verabreichung eingestuft. Einer von 41 Patienten (2 %) meldete das schwerwiegende Ereignis einer Netzhautablösung; dieses wurde als bedingt durch die Verabreichung eingestuft.

Die häufigsten in Zusammenhang mit der Verabreichung bedingten Nebenwirkungen (Inzidenz von $\geq 5\%$) waren Hyperämie der Konjunktiva, Katarakt, Anstieg des Augeninnendrucks, Netzhauteinriss, Hornhautdellen, Makulaforamen, subretinale Ablagerungen, Augenentzündung, Augenreizung, Augenschmerz und Makulopathie (Faltenbildung auf der Makulaoberfläche).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen entsprechend ihrer Häufigkeit, basierend auf folgender Konvention, aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Voretigen neparvovec

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Augenerkrankungen	Häufig	Retinale Ablagerungen
	Nicht bekannt	Chorioretinale Atrophie*

* Einschließlich Netzhautdegeneration, Netzhautdepigmentierung und Atrophie an der Injektionsstelle

Tabelle 3 Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz, Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Hyperämie der Konjunktiva, Katarakt
	Häufig	Netzhauteinriss, Hornhautdellen, Makulaforamen, Augenentzündung, Augenreizung, Augenschmerz, Makulopathie, chorioidale Blutungen, konjunktivale Zyste, Augenbeschwerden, Augenschwellung, Fremdkörpergefühl in den Augen, Makuladegeneration, Endophthalmitis, Netzhautablösung, Netzhauterkrankung, retinale Blutung
	Nicht bekannt	Glaskörpertrübungen, chorioretinale Atrophie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Lippenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag, Gesichtsschwellung
Untersuchungen	Sehr häufig	Anstieg des Augeninnendrucks
	Häufig	T-Inversion im Elektrokardiogramm
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Komplikation infolge endotrachealer Intubation, Wunddehiszenz

* Einschließlich Netzhautdegeneration, Netzhautdepigmentierung und Atrophie an der Injektionsstelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Chorioretinale Atrophie

Im Rahmen von Erfahrungen nach der Markteinführung wurde eine chorioretinale Atrophie als Nebenwirkung festgestellt und bei einigen Patienten als fortschreitend berichtet. Die Ereignisse standen in zeitlichem Zusammenhang mit der Behandlung und traten im abgeschätzten Injektionsbereich des subretinalen Bläschens und außerhalb des Bläschenbereichs auf. Die Netzhautatrophie kann die Fovea betreffen und möglicherweise negative Auswirkungen auf das zentrale Sehvermögen haben.

Infolge von Berichten über chorioretinale Atrophie der Makula nach der Markteinführung wurde eine retrospektive Überprüfung der verfügbaren Fundusfotografien von 39 der 41 in die klinischen Studien aufgenommenen Patienten durchgeführt.

In der Phase 3-Studie wurde eine chorioretinale Atrophie der Makula der behandelten Augen bei 15,4 % vor der Behandlung festgestellt, bei 42,6 % nach einem Jahr und bei 55,6 % nach mehr als einem Jahr. In der Phase 1-Studie war vor der Behandlung eine chorioretinale Atrophie der Makula bei 35 % der Patienten vorhanden, bei 66,7 % nach einem Jahr und bei 73,9 % nach mehr als einem Jahr. Bei den unbehandelten Kontrollaugen wurden folgende Raten von chorioretinaler Atrophie festgestellt: 5,9 % vor der Behandlung und 11,1 % ein Jahr nach der Behandlung in der Phase 3-Studie; 40 % vor der Behandlung, 42,9 % nach einem Jahr und 41,7 % nach mehr als einem Jahr in der Phase 1-Studie.

Einige dieser Atrophien betrafen die Fovea. In der Phase 3-Studie war die Fovea vor der Behandlung sowie nach einem Jahr bei 1,9 % und nach mehr als einem Jahr bei 5,6 % der behandelten Augen betroffen. In der Phase 1-Studie war vor der Behandlung bei 30 % der behandelten Augen die Fovea betroffen, bei 38,9 % nach einem Jahr und bei 47,8 % nach mehr als einem Jahr. In der Phase 3-Studie betrafen die Atrophien bei unbehandelten Kontrollaugen die Fovea nicht. In der Phase 1-Studie war in den unbehandelten Kontrollaugen vor der Behandlung bei 40% der Atrophien die Fovea betroffen, nach einem Jahr bei 42,9 % und nach mehr als einem Jahr bei 33,3 %.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit einer Überdosierung von Voretigen neparvovec vor. Im Falle einer Überdosierung wird eine symptomatische und unterstützende Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, andere Ophthalmika, ATC-Code: S01XA27.

Wirkmechanismus

Das retinale Pigmentepithel-spezifische 65-Kilodalton-Protein (RPE65) befindet sich in den retinalen Pigmentepithelzellen und wandelt all-trans-Retinol in 11-cis-Retinol um, das daraufhin während des Sehzyklus (Retinoidzyklus) zum Chromophor 11-cis-Retinal umgewandelt wird. Diese Schritte sind für die biologische Umwandlung eines Lichtphotons in ein elektrisches Signal innerhalb der Retina entscheidend. Mutationen im *RPE65*-Gen führen zu einer verringerten oder fehlenden RPE65-all-trans-Retinyl-Isomerase-Aktivität, was den Sehzyklus blockiert und so zu einem Sehverlust führt. Im Laufe der Zeit führt die Akkumulation von toxischen Zwischenprodukten zum Absterben der Zellen des retinalen Pigmentepithels und in der Folge zum fortschreitenden Zelltod der Photorezeptoren. Personen mit einer biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netz haut dystrophie weisen oft schon in der Kindheit oder in der Adoleszenz einen Sehverlust auf, einschließlich eingeschränkter Sehfunktionsparameter wie der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes; dieser Sehverlust schreitet letztlich bis zur vollständigen Erblindung fort.

Die Injektion von Voretigen neparvovec in den Subretinalraum führt zur Transduktion von retinalen Pigmentepithelzellen mit cDNA, die für das normale humane RPE65-Protein codiert (Gen-Augmentationstherapie), und bietet dadurch das Potenzial zur Wiederherstellung des Sehzyklus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Luxturna wurden in einer Phase-1-Sicherheits- und Dosisescalationsstudie (101) untersucht, in der 12 Personen unilateral subretinale Injektionen mit Voretigen neparvovec erhielten; in einer Nachfolgestudie (102), in der Voretigen neparvovec bei 11 der 12 Patienten aus der Dosisescalationsstudie in das kontralaterale Auge verabreicht wurde; in einer einjährigen, offenen, kontrollierten Phase-3-Studie (301), in der 31 Patienten in zwei Prüfzentren randomisiert wurden; und in der Fortsetzung der Phase-3-Studie, in der die 9 Kontroll-Patienten nach einem Wechsel in die Interventionsgruppe die Behandlung erhielten. Insgesamt nahmen 41 Patienten (81 behandelte Augen [ein Phase-1-Patient erfüllte die Eignungskriterien für eine zweite Injektion nicht]) an dem klinischen Programm teil. Bei allen Patienten lag die klinische Diagnose einer Leberschen kongenitalen Amaurose vor und für einige Patienten bestanden möglicherweise vorherige oder zusätzliche klinische Diagnosen einschließlich Retinitis pigmentosa. Bestätigte biallelische *RPE65*-Mutationen und das Vorhandensein von ausreichend lebensfähigen Retinazellen (ein retinaler Bereich innerhalb des hinteren Pols von > 100 Mikrometer Dicke, bestimmt mittels optischer Kohärenztomographie [OCT]) wurden bei allen Patienten festgestellt.

Phase-3-Studie

Die Studie 301 war eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. 31 Patienten, darunter 13 männliche und 18 weibliche, wurden eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug 15 Jahre (Spanne zwischen 4 und 44 Jahren); darunter waren 64 % pädiatrische Patienten ($n = 20$, Alter von 4 bis 17 Jahren) und 36 % Erwachsene ($n = 11$). Für alle Patienten bestand eine mittels Genanalyse in einem zertifizierten Labor bestätigte Diagnose einer Leberschen kongenitalen Amaurose aufgrund von *RPE65*-Mutationen.

21 Patienten wurden randomisiert, um eine subretinale Injektion mit Voretigen neparvovec zu erhalten. Die Sehschärfe (logMAR) des ersten Auges dieser Patienten betrug zu Studienbeginn im Mittel 1,18 (0,14 Standardfehler). Ein Patient wurde vor der Behandlung aus der Studie ausgeschlossen. 10 Patienten wurden in die Kontrollgruppe (ohne Intervention) randomisiert. Die Sehschärfe (logMAR) des ersten Auges dieser Patienten betrug zu Studienbeginn im Mittel 1,29 (0,21 Standardfehler). Ein Patient der Kontrollgruppe zog seine Einwilligung zur Studienteilnahme zurück und wurde daraufhin aus der Studie ausgeschlossen. Die neun Patienten, die in die Kontrollgruppe randomisiert worden waren, wechselten nach einem Jahr Beobachtung in die Interventionsgruppe, um eine subretinale Injektion mit Voretigen neparvovec zu erhalten. In jedes Auge wurde eine einzelne subretinale Injektion von $1,5 \times 10^{11}$ Vektorgenomen Voretigen neparvovec mit einem Gesamtvolumen von 300 μl verabreicht. Das Zeitintervall zwischen den Injektionen in die Augen betrug für jeden Patienten zwischen 6 und 18 Tagen.

Der primäre Endpunkt der Phase-3-Studie maß die mittlere Veränderung ab Studienbeginn bis zu einem Jahr mittels Multi-Luminanz-Mobilitätstest (*multi-luminance mobility testing*, MLMT) an beiden Augen zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Der MLMT war dafür ausgelegt, Änderungen im funktionalen Sehen zu messen, speziell die Fähigkeit eines Patienten, einen Parcours präzise und in akzeptabler Geschwindigkeit bei unterschiedlich heller Umgebungsbeleuchtung zu absolvieren. Diese Fähigkeit ist von der Sehschärfe, dem Gesichtsfeld und dem Grad der Nyctalopie (verminderter Wahrnehmungsfähigkeit und/oder Sehfähigkeit bei schwachem Licht) des Patienten abhängig, wobei jede dieser Funktionen spezifisch durch die *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhauterkrankung betroffen ist. In der Phase-3-Studie wurden für den MLMT sieben Helligkeitsstufen, von 400 Lux bis 1 Lux (entsprechend zum Beispiel einem hell beleuchteten Büro bis hin zu einer mondlosen Sommernacht) verwendet. Die Tests an den einzelnen Patienten wurden per Video aufgezeichnet und von unabhängigen Prüfern bewertet. Eine positive Veränderung im Score gibt an, dass der MLMT bei geringerer Helligkeit bestanden wurde; ein Lux-Score von 6 steht für die maximal mögliche MLMT-Verbesserung. Zudem wurden drei sekundäre Endpunkte überprüft: ein Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test (*full-field light sensitivity threshold*, FST) bei Weißlicht, die Änderung des MLMT-Scores für das zuerst behandelte Auge und ein Sehschärfetest (*visual acuity*, VA).

Zu Studienbeginn bestanden die Patienten den Mobilitätstest bei Beleuchtungsstärken zwischen 4 und 400 Lux.

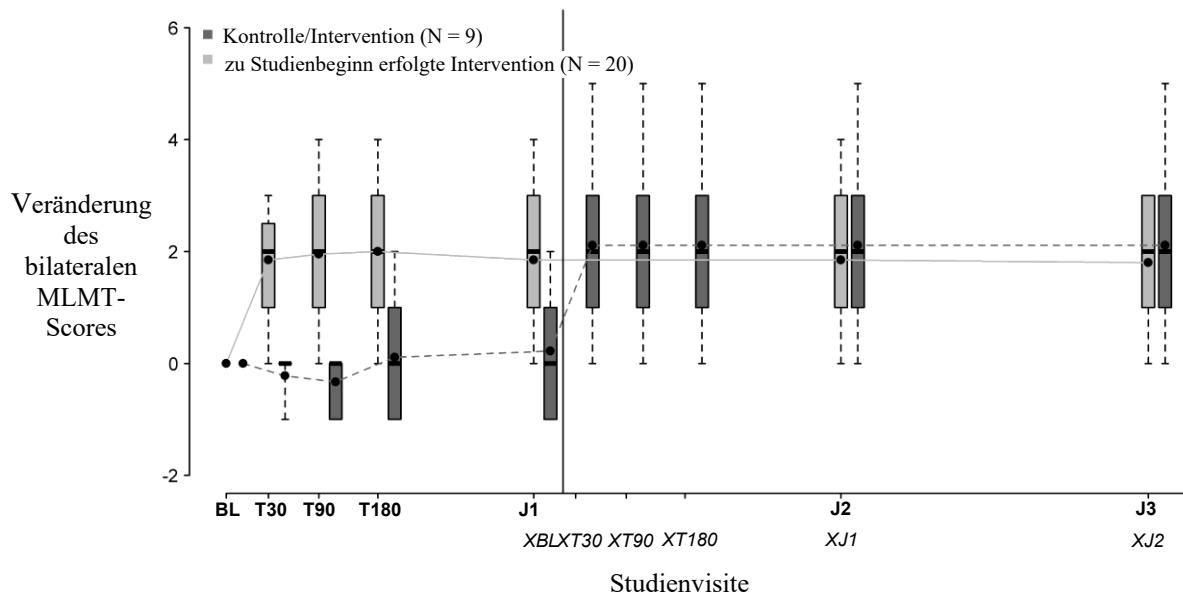
Tabelle 4 Veränderungen des MLMT-Scores: Jahr 1 im Vergleich zu Studienbeginn (ITT-Population: n = 21 Intervention; n = 10 Kontrolle)

Veränderung des MLMT-Scores	Differenz (95%-KI) Intervention/Kontrolle	p-Wert
Mit beiden Augen	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
Nur mit dem zuerst behandelten Auge	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
Nur mit dem als zweites behandelten Auge	2,0 (1,14; 2,85)	< 0,001

Die Veränderung des monokularen MLMT-Scores verbesserte sich in der Behandlungsgruppe signifikant und war ähnlich den binokularen MLMT-Ergebnissen (siehe Tabelle 4).

Abbildung 2 zeigt die Wirkung des Arzneimittels über den 3-Jahres-Zeitraum in der Voretigen neparvovec-Behandlungsgruppe sowie die Wirkung in der Kontrollgruppe nach dem Wechsel in die Interventionsgruppe und dem Erhalt subretinaler Injektionen mit Voretigen neparvovec. An Tag 30 wurden für die Voretigen neparvovec-Behandlungsgruppe signifikante Unterschiede in den binokularen MLMT-Ergebnissen festgestellt, die über die verbleibenden Studienvisiten im gesamten 3-Jahres-Zeitraum aufrechterhalten werden konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der es zu keiner Veränderung kam. Nach dem Wechsel in die Interventionsgruppe und dem Erhalt subretinaler Injektionen mit Voretigen neparvovec, zeigten die Patienten der Kontrollgruppe jedoch ein ähnliches Ansprechen auf Voretigen neparvovec wie die Patienten der Voretigen neparvovec-Behandlungsgruppe.

Abbildung 2 Veränderung des MLMT-Scores mit beiden Augen vs. der Zeit vor/nach Exposition mit Voretigen neparvovec



Jede Box stellt die mittleren 50 % der Verteilung der MLMT-Score-Veränderungen dar. Die vertikal gestrichelten Linien stellen die weiteren 25 % oberhalb und unterhalb der Box dar. Der horizontale Balken innerhalb jeder Box stellt den Median dar. Der Punkt innerhalb jeder Box stellt den Mittelwert dar. Die durchgezogene Linie verbindet die mittleren MLMT-Score-Veränderungen über die Studienvisiten der Behandlungsgruppe hinweg. Die gestrichelte Linie verbindet die mittleren MLMT-Score-Veränderungen über die Studienvisiten der Kontrollgruppe hinweg, einschließlich der 5 Visiten im ersten Jahr ohne Voretigen neparvovec-Behandlung. Die Kontrollgruppe erhielt Voretigen neparvovec nach einem Jahr Beobachtung.

BL (Baseline): Studienbeginn;

T30, T90, T180: 30, 90 und 180 Tage nach Studienbeginn;

J1, J2, J3: ein, zwei und drei Jahre nach Studienbeginn;

XBL; XT30; XT90; XT180: Studienbeginn, 30, 90 und 180 Tage nach Studienbeginn für die Kontrollgruppe mit Wechsel in die Interventionsgruppe;

XJ1; XJ2: ein und zwei Jahre nach Studienbeginn für die Kontrollgruppe mit Wechsel in die Interventionsgruppe.

Die Ergebnisse des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests (FST) bei Weißlicht im ersten Studienjahr [$\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] sind nachstehend in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5 Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test

Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test – mit dem zuerst behandelten Auge (ITT)			
	Intervention, N = 21		
	Studienbeginn	Jahr 1	Veränderung
N	20	20	19
Mittelwert (Standardfehler)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
Kontrolle, N = 10			
N	9	9	9
Mittelwert (Standardfehler)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Differenz (95%-KI) (Intervention/Kontrolle) -2,33 (-3,44; -1,22), p < 0,001		
Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test – mit dem als zweites behandelten Auge (ITT)			
	Intervention, N = 21		
	Studienbeginn	Jahr 1	Veränderung
N	20	20	19
Mittelwert (Standardfehler)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
Kontrolle, N = 10			
N	9	9	9
Mittelwert (Standardfehler)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Differenz (95%-KI) (Intervention/Kontrolle) -1,89 (-3,03; -0,75), p = 0,002		
Durchschnittswert des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests für beide Augen (ITT)			
Differenz (95%-KI) (Intervention/Kontrolle): -2,11 (-3,19; -1,04), p < 0,001			

Die Verbesserung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit wurde für bis zu 3 Jahre nach Verabreichung von Voretigen neparvovec aufrechterhalten.

Ein Jahr nach Verabreichung von Voretigen neparvovec trat in der Interventionsgruppe bei 11/20 (55 %) der zuerst behandelten Augen und bei 4/20 (20 %) der als zweites behandelten Augen eine Verbesserung der Sehschärfe von mindestens 0,3 logMAR ein. In der Kontrollgruppe zeigte keiner eine solche Verbesserung der Sehschärfe, weder am ersten noch am zweiten Auge.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wird angenommen, dass Voretigen neparvovec von den Zellen über Heparansulfat-Proteoglykan-Rezeptoren aufgenommen wird und die Degradation durch körpereigene Proteine und über Abbauwege für DNA erfolgt.

Nicht-klinische Bioverteilung

Die Bioverteilung von Voretigen neparvovec wurde drei Monate nach der subretinalen Verabreichung bei nicht-humanen Primaten ermittelt. Die höchsten Konzentrationen an Vektor-DNA-Sequenzen wurden in intraokularen Flüssigkeiten (Vorderkammerflüssigkeit und Glaskörperflüssigkeit) der mit

dem Vektor injizierten Augen festgestellt. Geringe Konzentrationen an Vektor-DNA-Sequenzen wurden im Nervus opticus des mit dem Vektor injizierten Auges, im Chiasma opticum, in Milz und Leber und vereinzelt im Magen und in Lymphknoten nachgewiesen. Bei einem Tier, dem $7,5 \times 10^{11}$ Vektorgenomen (das 5-Fache der pro Auge empfohlenen Dosis) Voretigen neparvovec verabreicht wurden, wurden Vektor-DNA-Sequenzen im Dickdarm, Zwölffingerdarm und in der Lufröhre nachgewiesen. In den Gonaden wurden keine Vektor-DNA-Sequenzen vorgefunden.

Klinische Pharmakokinetik und Freisetzung

Die Freisetzung des Vektors (Vektor-Shedding) und die Bioverteilung wurden anhand von Tränenflüssigkeit aus beiden Augen, Serum und Vollblut von Patienten der klinischen Phase-3-Studie untersucht. Bei 13/29 (45 %) Patienten mit Verabreichung in beide Augen wurden in Proben der Tränenflüssigkeit Voretigen neparvovec-Vektor-DNA-Sequenzen nachgewiesen. Bei den meisten dieser Patienten waren diese an Tag 1 nach der Injektion nicht mehr nachweisbar. Jedoch zeigten vier der Patienten über Tag 1 hinaus positive Nachweis-Ergebnisse für Luxturna-Vektor-DNA-Sequenzen, einer davon bis zu Tag 14 nach der Injektion in das zweite Auge. Bei 3/29 (10 %) Patienten wurden Vektor-DNA-Sequenzen im Serum nachgewiesen, jedoch nur bis zum Tag 3 nach jeder Injektion und zwei von ihnen zeigten auch positive Ergebnisse in Proben der Tränenflüssigkeit. Insgesamt wurden in der Phase-3-Studie bei 14/29 (48 %) Patienten vorübergehende, geringe Konzentrationen von Vektor-DNA in der Tränenflüssigkeit und vereinzelt in Serumproben gefunden.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Voretigen neparvovec bei besonderen Patientengruppen durchgeführt.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Luxturna wird direkt in das Auge injiziert. Ein Einfluss der Leber- und Nierenfunktion, von Cytochrom P450-Polymorphismen und von Alterungsprozessen auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit des Arzneimittels ist nicht zu erwarten. Daher ist bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In der okularen Histopathologie an Augen von Hunden und nicht-humanen Primaten, die Voretigen neparvovec erhielten, zeigten sich nur geringfügige Veränderungen, die hauptsächlich durch den Heilungsprozess des chirurgischen Eingriffs bedingt waren. In einer früheren toxikologischen Studie führte ein ähnlicher AAV2-Vektor, der Hunden in einer 10-fach höheren Dosis als der empfohlenen Dosis subretinal verabreicht wurde, histologisch zu fokaler Netzhauttoxizität und zur Infiltration mit Entzündungszellen in Regionen, die dem Vektor ausgesetzt gewesen waren. Zu den weiteren Befunden aus nichtklinischen Studien mit Voretigen neparvovec gehörten vereinzelte und isolierte Entzündungszellen in der Netzhaut ohne feststellbare Netzhautdegeneration. Nach einer einmaligen Gabe des Vektors entwickelten Hunde Antikörper gegen das AAV2-Vektor-Kapsid, die bei behandlungsnaiven nicht-humanen Primaten nicht auftraten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Konzentrat

Natriumchlorid

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung)

Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Wert-Einstellung)

Poloxamer 188

Wasser für Injektionszwecke

Lösungsmittel

Natriumchlorid

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung)

Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Wert-Einstellung)

Poloxamer 188

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete tiefgefrorene Durchstechflaschen

3 Jahre

Nach dem Auftauen

Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht wieder tiefgekühlt werden und muss bei Raumtemperatur (unter 25 °C) aufbewahrt werden.

Nach der Verdünnung

Nach der Verdünnung unter aseptischen Bedingungen muss die Lösung umgehend verwendet werden; wenn die Lösung nicht umgehend verwendet wird, darf die Lagerungsdauer bei Raumtemperatur (unter 25 °C) 4 Stunden nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Konzentrat und Lösungsmittel müssen tiefgekühlt bei $\leq -65^{\circ}\text{C}$ gelagert und transportiert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen und der Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Konzentrat

0,5 ml extrahierbares Volumen des Konzentrats in einer 2-ml-Durchstechflasche aus Cycloolefin-Polymer mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen, versiegelt mit einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium.

Lösungsmittel

1,7 ml extrahierbares Volumen des Lösungsmittels in einer 2-ml-Durchstechflasche aus Cycloolefin-Polymer mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen, versiegelt mit einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium.

Jeder Folienbeutel enthält eine Faltschachtel mit einer Durchstechflasche mit 0,5 ml Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel (mit jeweils 1,7 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Bei der Handhabung oder Verabreichung von Voretigen neparvovec sollte persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Laborkittel, Schutzbrille und Handschuhe) getragen werden.

Vorbereitung vor der Anwendung

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel nur für den einmaligen Gebrauch.

Vor der Anwendung ist Luxturna visuell zu überprüfen. Sind Partikel, Trübungen oder Verfärbungen sichtbar, darf die Einzeldosis-Durchstechflasche nicht verwendet werden.

Die Vorbereitung von Luxturna muss innerhalb von 4 Stunden vor der Verabreichung und entsprechend der nachstehenden empfohlenen Vorgehensweise unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Eine Einzeldosis-Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel bei Raumtemperatur auftauen lassen. Sobald alle drei Flaschen (eine Flasche mit Konzentrat und zwei Flaschen mit Verdünnungsmittel) aufgetaut sind, sollte die Verdünnung eingeleitet werden. Die Durchstechflaschen fünfmal vorsichtig über Kopf drehen, um den Inhalt zu mischen.

Auf sichtbare Partikel oder Auffälligkeiten überprüfen. Jeder Fall von Auffälligkeiten oder sichtbaren Partikeln muss dem Zulassungsinhaber gemeldet werden und das Arzneimittel darf in diesem Fall nicht verwendet werden.

2,7 ml Lösungsmittel mit einer 3-ml-Spritze aus den zwei aufgetauten Durchstechflaschen entnehmen und in eine sterile, leere 10-ml-Durchstechflasche aus Glas überführen.

Zur Verdünnung 0,3 ml des aufgetauten Konzentrats in eine 1-ml-Spritze aufziehen und der sterilen 10-ml-Durchstechflasche aus Glas mit dem Lösungsmittel hinzufügen. Die Durchstechflasche mindestens fünfmal vorsichtig über Kopf drehen, um den Inhalt gut zu mischen. Auf sichtbare Partikel überprüfen. Die verdünnte Lösung sollte klar bis leicht opaleszent erscheinen. Die 10-ml-Durchstechflasche aus Glas mit dem verdünnten Konzentrat wie folgt beschriften: „Luxturna verdünnt“.

Die Spritzen nicht vorbereiten, wenn die Durchstechflasche Schäden aufweist oder sichtbare Partikel beobachtet werden können. Die Spritzen zur Injektion vorbereiten, indem 0,8 ml der verdünnten Lösung in eine sterile 1-ml-Spritze aufgezogen werden. Auf gleiche Weise eine Ersatzspritze vorbereiten. Die mit dem Arzneimittel aufgezogenen Spritzen anschließend in einem dafür vorgesehenen Transportbehälter zum Operationssaal transportieren.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Eine versehentliche Exposition ist zu vermeiden. Bei der Vorbereitung, Verabreichung und Handhabung von Voretigen neparvovec sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu befolgen.

- Bei der Handhabung oder Verabreichung von Voretigen neparvovec sollte eine persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Laborkittel, Schutzbrille und Handschuhe) getragen werden.
- Eine versehentliche Exposition mit Voretigen neparvovec, einschließlich des Kontakts mit Haut, Augen und Schleimhäuten, ist zu vermeiden. Alle freiliegenden Wunden müssen vor der Handhabung abgedeckt werden.

- Jegliche verschüttete Flüssigkeit, die Voretigen neparvovec enthält, muss mit einem Viruzid, wie z. B. 1%igem Natriumhypochlorit, behandelt und mit saugfähigen Materialien trockengetupft werden.
- Alle Materialien, die mit Voretigen neparvovec in Kontakt gekommen sein könnten (z. B. Durchstechflasche, Spritze, Kanüle, Baumwollgaze, Handschuhe, Masken oder Verbände), müssen gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit entsorgt werden.

Versehentliche Exposition

- Im Fall einer versehentlichen Exposition beim Arbeiten mit dem Arzneimittel (z. B. durch einen Spritzer in die Augen oder auf Schleimhäute), mindestens 5 Minuten mit sauberem Wasser spülen.
- Im Fall einer Exposition von verletzter Haut oder bei einer Verletzung durch die Spritze, den betroffenen Bereich gründlich mit Wasser und Seife und/oder einem Desinfektionsmittel reinigen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1331/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2018
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Spark Therapeutics Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia
PA19104
Vereinigte Staaten von Amerika

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Luxturna muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, einigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Luxturna vermarktet wird, das Arzneimittel nur von Behandlungszentren verwendet wird, in denen qualifiziertes Personal (d.h. Augenärzte mit Erfahrung in vitreoretinaler Chirurgie und Apotheker) an dem verpflichtenden Schulungsprogramm über die Anwendung und Handhabung des Arzneimittels teilgenommen hat. Dies soll die korrekte Anwendung von Luxturna sicherstellen und die mit der Verabreichung und/oder die in Zusammenhang mit der Verabreichung bedingten Risiken (erhöhter Augeninnendruck, Netzhauteinriss, Erkrankungen der Makula, Katarakt, intraokulare Entzündung und/oder Infektion im Zusammenhang mit der Verabreichung sowie Netzhautablösung und Übertragung an Dritte) minimieren.

Folgende Kriterien sollten für Studienzentren/Behandlungszentren gelten:

1. Verfügbarkeit eines spezialisierten Augenarztes mit Expertise in der Betreuung und Behandlung von Patienten mit erblicher Netzhautdystrophie (*inherited retinal dystrophy*,IRD);
2. Direkte oder indirekte Verfügbarkeit eines in subretinaler Chirurgie erfahrenen und zur Verabreichung von Luxturna befähigten, Netzhautchirurgen;
3. Das Vorhandensein einer Klinikapotheke am Zentrum, die in der Lage ist, AAV-vektorbasierte Gentherapieprodukte zu handhaben und für die Injektion vorzubereiten;

Eine Schulung und Anweisungen für den sicheren Umgang und die sichere Entsorgung kontaminiert Materialien bis 14 Tage nach der Verabreichung des Arzneimittels sollten ebenso bereitgestellt werden wie Informationen darüber, dass Patienten nach der Verabreichung von Luxturna kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden dürfen.

Dem qualifizierten Personal (d. h. Augenärzten mit Erfahrung in vitreoretinaler Chirurgie und Apotheker) am Behandlungszentrum müssen die folgenden Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt werden:

- Fachinformation;
- Chirurgisches Training zur Verabreichung von Luxturna, einschließlich einer Beschreibung aller benötigten Materialien und der Verfahren, die zur Durchführung der subretinalen Injektion mit Luxturna erforderlich sind.
oder
- Schulungshandbuch für Apotheken, einschließlich Informationen über die Vorbereitung und Lagerung von Luxturna;

Den Patienten und ihren Pflegepersonen müssen die folgenden Schulungsmaterialien für Patienten zur Verfügung gestellt werden:

- Die Packungsbeilage, die auch in alternativen Formaten (einschließlich Großdruckformat und Audiodatei) verfügbar sein sollte;
- Eine Patientenkarte, die
 - die Wichtigkeit von Nachuntersuchungen und der Meldung von Nebenwirkungen an den Arzt betont.
 - medizinisches Fachpersonal darüber informiert, dass der Patient eine Gentherapie erhalten hat und die Meldung von Nebenwirkungen in diesem Zusammenhang von äußerster Wichtigkeit ist.
 - Kontaktinformationen für die Meldung von Nebenwirkungen enthält.
 - Die Patientenkarte wird in speziellen Formaten, einschließlich Großdruckformat und Audiodatei verfügbar sein. Die Informationen darüber, wie diese speziellen Formate erhältlich sind, werden in der Patientenkarte aufgezeigt.

- Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
CLTW888A12401: Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation safety study (PASS)]: Um die Unbedenklichkeit einschließlich der langfristigen Sicherheit von Luxturna weiter zu charakterisieren, muss der Antragsteller eine Studie durchführen und vorlegen, die auf Daten aus einem Krankheitsregister bei Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, basiert.	30. Juni 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Um die langfristigen Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse von Luxturna bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, weiter zu evaluieren, muss der Antragsteller ein Follow-up der langfristigen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Luxturna bei Studienteilnehmern, die Luxturna im Rahmen des klinischen Programms erhalten haben, vorlegen (15-Jahres-Follow-up).	31. Dezember 2031

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**BEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Luxturna 5×10^{12} Vektorgenome/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Voretigen neparvovec

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml des Konzentrats enthält 5×10^{12} Vektorgenome.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Durchstechflasche Konzentrat
Zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Verabreichung als subretinale Injektion in ein (1) Auge.
Vor Gebrauch verdünnen.
Packungsbeilage beachten.
Subretinale Anwendung nach Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Tiefgekühlt bei $\leq -65^{\circ}\text{C}$ aufbewahren und transportieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1331/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Luxturna 5×10^{12} Vektorgenome/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Voretigen neparvovec

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Konzentrat enthält 5×10^{12} Vektorgenome

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Durchstechflasche Konzentrat
Zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Verabreichung als subretinale Injektion in ein (1) Auge.
Vor Gebrauch verdünnen.
Packungsbeilage beachten.
Subretinale Anwendung nach Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Tiefgekühlt bei $\leq -65^{\circ}\text{C}$ aufbewahren und transportieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europaharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1331/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE (KONZENTRAT)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Luxturna 5×10^{12} Vektorgenome/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung
Voretigen neparvovec
Subretinale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Einздosis-Durchstechflasche, 0,5 ml extrahierbares Volumen

6. WEITERE ANGABEN

Vor Gebrauch verdünnen.

Nicht verwendetes Produkt verwerfen.

Bei $\leq -65^{\circ}\text{C}$ lagern.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE (LÖSUNGSMITTEL)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Luxturna

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,7 ml extrahierbares Volumen

6. WEITERE ANGABEN

Bei $\leq -65^{\circ}\text{C}$ lagern.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Luxturna 5×10^{12} Vektorgenome/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Voretigen neparvovec

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Luxturna und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Luxturna verabreicht wird?
3. Wie wird Ihnen Luxturna verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Luxturna aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Luxturna und wofür wird es angewendet?

Luxturna ist ein gentherapeutisches Arzneimittel, das den Wirkstoff Voretigen neparvovec enthält.

Luxturna wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die durch Mutationen im *RPE65*-Gen verursacht ist. Diese Mutationen verhindern, dass der Körper ein Protein bildet, welches für die Sehkraft notwendig ist, und führen somit zum Verlust des Sehvermögens und möglicherweise zur Erblindung.

Der Wirkstoff von Luxturna, Voretigen neparvovec, ist ein modifiziertes Virus, das eine funktionsfähige Kopie des *RPE65*-Gens enthält. Nach der Injektion transportiert das Virus dieses Gen in die Zellen der Netzhaut, die Zellschicht im hinteren Teil des Auges, die für die Lichtdetektion zuständig ist. Dadurch kann die Netzhaut die Proteine bilden, die für das Sehen benötigt werden. Das Virus, welches das Gen in die Zellen transportiert, verursacht beim Menschen keine Erkrankungen.

Luxturna wird Ihnen nur dann verabreicht, wenn ein Gentest bestätigt hat, dass Ihr Sehverlust durch Mutationen im *RPE65*-Gen verursacht ist.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Luxturna verabreicht wird?

Luxturna wird Ihnen nicht verabreicht,

- wenn Sie allergisch gegen Voretigen neparvovec oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eine Augeninfektion haben
- wenn Sie eine Augenentzündung haben

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, oder wenn Sie sich darüber nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie Luxturna erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bevor Sie mit Luxturna behandelt werden:

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Anzeichen einer Augeninfektion oder eine Augenentzündung haben, z. B. wenn Sie eine Rötung am Auge haben, lichtempfindlich sind, eine Schwellung am Auge haben oder Augenschmerzen haben.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen eine aktive Infektion jeglicher Art vorliegt. Möglicherweise verschiebt Ihr Arzt die Behandlung so lange, bis die Infektion abgeklungen ist, da dieses Arzneimittel es Ihrem Körper erschweren kann, eine Infektion zu bekämpfen. Siehe auch Abschnitt 3.

Nachdem Sie Luxturna erhalten haben:

- Suchen Sie umgehend Ihren Augenarzt auf, wenn sich ein oder beide Augen röten, wenn Sie Augenschmerzen bekommen, lichtempfindlich werden, Blitze oder „fliegende Mücken“ sehen oder wenn Sie eine Verschlechterung Ihrer Sehkraft oder verschwommenes Sehen bemerken.
- Flugreisen oder andere Reisen in große Höhen sollten Sie vermeiden, bis Ihr Arzt es Ihnen wieder erlaubt. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel bringt der Arzt eine Luftblase in das Auge ein, die langsam von Ihrem Körper aufgenommen wird. Bis sich diese Blase vollständig aufgelöst hat, könnte sie sich durch Flüge oder durch Reisen in große Höhen ausdehnen und so zu Schäden am Auge bis hin zum Sehverlust führen. Bitte sprechen Sie vor einer Reise mit Ihrem Arzt.
- Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos am Auge, sollten Sie Schwimmen vermeiden. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie nach einer Behandlung mit Luxturna schwimmen gehen.
- Aufgrund des erhöhten Verletzungsrisikos für das Auge, sollten Sie anstrengende körperliche Tätigkeiten vermeiden. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie nach einer Behandlung mit Luxturna anstrengende körperliche Tätigkeiten ausüben.
- Es können vorübergehende Sehstörungen wie Lichtempfindlichkeit und verschwommenes Sehen auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Sehstörungen feststellen. Ihr Arzt kann Ihnen möglicherweise helfen, die Unannehmlichkeiten, die durch diese vorübergehenden Sehstörungen entstehen, zu mildern.
- Der Wirkstoff in Luxturna kann vorübergehend über Ihre Tränen ausgeschieden werden. Sie und Ihre Pflegeperson sollten alle gebrauchten Verbände und Abfälle, an denen sich Tränenflüssigkeit und Nasensekret befinden könnten, vor der Entsorgung in verschließbare Beutel geben. Diese Vorsichtsmaßnahmen sollten Sie 14 Tage lang befolgen.
- Nachdem Sie mit Luxturna behandelt worden sind, dürfen Sie möglicherweise kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden.

Kinder und Jugendliche

Luxturna wurde nicht an Kindern im Alter unter 4 Jahren untersucht. Die Daten sind begrenzt.

Anwendung von Luxturna zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Ihnen Luxturna verabreicht wird.

Die Auswirkungen dieses Arzneimittels auf die Schwangerschaft und das ungeborene Kind sind nicht bekannt. Als Vorsichtsmaßnahme soll Ihnen Luxturna während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.

Luxturna wurde nicht an stillenden Frauen untersucht. Es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen. Ihr Arzt wird

Ihnen dann bei der Entscheidung helfen, ob Sie mit dem Stillen aufhören oder Luxturna nicht erhalten sollen, wobei er den Nutzen des Stillens für Ihr Baby und den Nutzen von Luxturna für Sie berücksichtigt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Verabreichung von Luxturna können Sie vorübergehende Sehstörungen haben. Fahren Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bis sich Ihre Sehfähigkeit wieder normalisiert hat. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie solche Tätigkeiten wieder aufnehmen.

Luxturna enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Ihnen Luxturna verabreicht?

Luxturna wird Ihnen in einem Operationssaal von Chirurgen mit Erfahrung in Augenoperationen verabreicht.

Luxturna wird unter Narkose verabreicht. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die Narkose und die Verabreichung sprechen.

Ihr Arzt wird eine Augenoperation durchführen, bei der er die klare, gelförmige Flüssigkeit im Augeninneren entfernt und Ihnen Luxturna anschließend direkt unter die Netzhaut, die dünne lichtempfindliche Schicht im hinteren Teil des Auges, injiziert. Dies wird an Ihrem anderen Auge mindestens 6 Tage später ebenfalls durchgeführt. Nach jeder Operation müssen Sie für mindestens einige Stunden zur Nachbeobachtung bleiben, damit Ihr Allgemeinzustand und etwaige Nebenwirkungen der Operation oder der Narkose überwacht werden können.

Vor der Verabreichung von Luxturna wird Ihr Arzt Sie bitten, ein Medikament einzunehmen, das Ihr Immunsystem (die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers) unterdrückt, sodass dieses nicht versucht, Luxturna zu bekämpfen, wenn es verabreicht wird. Es ist wichtig, dass Sie dieses Medikament entsprechend den Anweisungen einnehmen. Brechen Sie die Einnahme dieses Medikaments nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben.

Wenn Ihnen eine größere Menge Luxturna als vorgesehen verabreicht wurde

Da Ihnen dieses Arzneimittel von einem Arzt verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass Ihnen eine zu große Menge verabreicht wird. Sollte dies dennoch eintreten, wird Ihr Arzt die Symptome entsprechend behandeln. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Sehstörungen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können durch Luxturna auftreten:

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Ablagerungen unter der Netzhaut

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Atrophie der Netzhaut (und der Aderhaut)

Die folgenden Nebenwirkungen können durch das Injektionsverfahren auftreten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Rötung des Auges
- Grauer Star (Trübung der Augenlinse)
- Anstieg des Augeninnendrucks

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Netzhauteinriss
- Augenschmerz
- Schwellung des Auges
- Netzhautablösung
- Blutungen im Augenhintergrund
- Schmerzen oder verstärktes Unbehagen im Auge
- Unschärfe des zentralen Sehens durch ein Loch in der Mitte der Netzhaut
- Verdünnung der Augenoberfläche (Hornhautdellen)
- Augenreizung
- Augenentzündung
- Fremdkörpergefühl im Auge
- Unbehagen im Auge
- Anomalien am Augenhintergrund
- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Lippenschmerzen
- Änderung der elektrischen Aktivität des Herzens
- Kopfschmerz, Schwindelgefühl
- Hautausschlag, Gesichtsschwellung
- Angstzustände
- Probleme bedingt durch die Einführung des Beatmungsschlauchs in die Luftröhre
- Aufreißen der Operationswunde

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Trübung in der gelartigen Substanz im Auge (Glaskörpertrübungen)
- Atrophie der Netzhaut (und der Aderhaut)

Gewebeschädigungen im Auge können von Blutungen und Schwellungen und einem erhöhten Infektionsrisiko begleitet sein. In den Tagen nach dem Eingriff ist die Sehkraft reduziert, was sich für gewöhnlich von selbst verbessert; informieren Sie Ihren Arzt, sollte dies nicht der Fall sein.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Luxturna aufzubewahren?

Luxturna wird vom medizinischen Fachpersonal in der medizinischen Einrichtung aufbewahrt. Das Konzentrat und das Lösungsmittel müssen tiefgekühlt bei $\leq -65^{\circ}\text{C}$ gelagert und transportiert werden. Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht wieder eingefroren werden und muss bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“/„verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Luxturna enthält

- Der Wirkstoff ist: Voretigen neparvovec. Jeder ml Konzentrat enthält 5×10^{12} Vektorgenome (Vg). Das Konzentrat (0,5 ml extrahierbares Volumen in einer 2-ml-Einzeldosis-Durchstechflasche) erfordert vor der Verabreichung eine 1:10-Verdünnung.
- Jede Dosis der verdünnten Lösung enthält $1,5 \times 10^{11}$ Vektorgenome Voretigen neparvovec in dem zu verabreichenden Volumen von 0,3 ml.
- Die sonstigen Bestandteile des Konzentrats sind: Natriumchlorid (siehe „Luxturna enthält Natrium“ in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage), Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung), Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Wert-Einstellung), Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke.
- Das Lösungsmittel enthält: Natriumchlorid (siehe Ende von Abschnitt 2), Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung), Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Wert-Einstellung), Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen.

Wie Luxturna aussieht und Inhalt der Packung

Luxturna ist ein klares, farbloses Konzentrat zur Herstellung einer subretinalen Injektionslösung, das in einer Durchstechflasche aus durchsichtigem Kunststoff bereitgestellt wird. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit, die ebenfalls in einer Durchstechflasche aus durchsichtigem Kunststoff bereitgestellt wird.

Jeder Folienbeutel enthält eine Faltschachtel mit einer 0,5 ml Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel (jeweils 1,7 ml).

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Diese Packungsbeilage ist als Audiodatei und in Großdruck auf folgender Webseite verfügbar:
<http://www.voretigeneneparvovec.support>

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Bei der Handhabung oder Verabreichung von Voretigen neparvovec sollte persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Laborkittel, Schutzbrille und Handschuhe) getragen werden.

Der Augeninnendruck sollte vor und nach der Verabreichung des Arzneimittels überwacht und entsprechend gesteuert werden.

Nach der Verabreichung sollten die Patienten angewiesen werden, alle Symptome, die auf eine Endophthalmitis oder Netzhautablösung hindeuten, unverzüglich zu melden, und sie sollten entsprechend behandelt werden.

Vorbereitung vor der Anwendung

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel nur für den einmaligen Gebrauch.

Vor der Anwendung ist Luxturna visuell zu überprüfen. Sind Partikel, Trübungen oder Verfärbungen sichtbar, darf die Einzeldosis-Durchstechflasche nicht verwendet werden.

Die Vorbereitung von Luxturna muss innerhalb von 4 Stunden vor der Verabreichung und entsprechend der nachstehenden empfohlenen Vorgehensweise unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Eine Einzeldosis-Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel bei Raumtemperatur auftauen lassen. Sobald alle drei Flaschen (eine Flasche mit Konzentrat und zwei Flaschen mit Verdünnungsmittel) aufgetaut sind, sollte die Verdünnung eingeleitet werden. Die Durchstechflaschen fünfmal vorsichtig über Kopf drehen, um den Inhalt zu mischen.

Auf sichtbare Partikel oder Auffälligkeiten überprüfen. Jeder Fall von Auffälligkeiten oder sichtbaren Partikeln muss dem Zulassungsinhaber gemeldet werden und das Arzneimittel darf in diesem Fall nicht verwendet werden.

2,7 ml Lösungsmittel mit einer 3-ml-Spritze aus den zwei aufgetauten Durchstechflaschen entnehmen und in eine sterile, leere 10-ml-Durchstechflasche aus Glas überführen.

Zur Verdünnung 0,3 ml des aufgetauten Konzentrats in eine 1-ml-Spritze aufziehen und der sterilen 10-ml-Durchstechflasche aus Glas mit dem Lösungsmittel hinzufügen. Die Durchstechflasche mindestens fünfmal vorsichtig über Kopf drehen, um den Inhalt gut zu mischen. Auf sichtbare Partikel überprüfen. Die verdünnte Lösung sollte klar bis leicht opaleszent erscheinen. Die 10-ml-Durchstechflasche aus Glas mit dem verdünnten Konzentrat wie folgt beschriften: „Luxturna verdünnt“.

Die Spritzen nicht vorbereiten, wenn die Durchstechflasche Schäden aufweist oder sichtbare Partikel beobachtet werden können. Die Spritzen zur Injektion vorbereiten, indem 0,8 ml der verdünnten Lösung in eine sterile 1-ml-Spritze aufgezogen werden. Auf gleiche Weise eine Ersatzspritze vorbereiten. Die mit dem Arzneimittel aufgezogenen Spritzen anschließend in einem dafür vorgesehenen Transportbehälter zum Operationssaal transportieren.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Eine versehentliche Exposition ist zu vermeiden. Bei der Vorbereitung, Verabreichung und Handhabung von Voretigen neparvovec sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu befolgen.

- Bei der Handhabung oder Verabreichung von Voretigen neparvovec sollte eine persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Laborkittel, Schutzbrille und Handschuhe) getragen werden.
- Eine versehentliche Exposition mit Voretigen neparvovec, einschließlich des Kontakts mit Haut, Augen und Schleimhäuten, ist zu vermeiden. Alle freiliegenden Wunden müssen vor der Handhabung abgedeckt werden.
- Jegliche verschüttete Flüssigkeit, die Voretigen neparvovec enthält, muss mit einem Viruzid, wie z. B. 1%igem Natriumhypochlorit, behandelt und mit saugfähigen Materialien trockengetupft werden.
- Alle Materialien, die mit Voretigen neparvovec in Kontakt gekommen sein könnten (z. B. Durchstechflasche, Spritze, Kanüle, Baumwollgaze, Handschuhe, Masken oder Verbände), müssen gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit entsorgt werden.

Versehentliche Exposition

- Im Fall einer versehentlichen Exposition (z. B. durch einen Spritzer in die Augen oder auf Schleimhäute), mindestens 5 Minuten mit sauberem Wasser spülen.
- Im Fall einer Exposition von verletzter Haut oder bei einer Verletzung durch die Spritze, den betroffenen Bereich gründlich mit Wasser und Seife und/oder einem Desinfektionsmittel reinigen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dosierung

Die Behandlung muss durch einen Netzhautchirurgen mit Erfahrung in der Durchführung von Makulaoperationen eingeleitet und durchgeführt werden.

Patienten erhalten eine Einzeldosis von $1,5 \times 10^{11}$ Vektorgenomen Voretigen neparvovec in jedes Auge. Jede Dosis wird in einem Gesamtvolumen von 0,3 ml in den subretinalen Raum verabreicht. Die individuelle Verabreichung pro Auge erfolgt an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls, das jedoch mindestens 6 Tage betragen muss.

Immunmodulatorischer Behandlungsplan

Vor Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans und vor Verabreichung von Voretigen neparvovec muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionserkrankung jeglicher Art untersucht werden. Liegt eine solche Infektion vor, muss der Behandlungsbeginn bis zur Genesung des Patienten verschoben werden.

Es wird empfohlen, 3 Tage vor der Verabreichung von Voretigen neparvovec in das erste Auge, einen immunmodulatorischen Behandlungsplan entsprechend nachstehendem Schema einzuleiten (Tabelle 1). Die Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans für das zweite Auge sollte demselben Schema folgen und an die Stelle des immunmodulatorischen Behandlungsplans für das erste Auge treten.

Tabelle 1 Prä- und postoperativer immunmodulatorischer Behandlungsplan für jedes Auge

Präoperativ	3 Tage vor Verabreichung von Luxturna	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 40 mg)
	4 Tage (einschließlich des Tages der Verabreichung)	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 40 mg)
Postoperativ	Gefolgt von 5 Tagen	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 20 mg)
	Gefolgt von 5 Tagen mit jeweils einer Dosis alle zwei Tage	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg alle zwei Tage (Tageshöchstdosis: 20 mg)

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen neparvovec bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist nicht erwiesen. Die Daten sind begrenzt. Für ältere Patienten ist jedoch keine Dosisanpassung notwendig.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen neparvovec bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Für diese Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen neparvovec bei Kindern unter 4 Jahren ist nicht erwiesen. Die Daten sind begrenzt. Für pädiatrische Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Art der Anwendung

Subretinale Anwendung.

Luxturna ist eine sterile Konzentratlösung zur subretinalen Injektion, die vor Verabreichung aufgetaut und verdünnt werden muss.

Dieses Arzneimittel darf nicht als intravitreale Injektion verabreicht werden.

Luxturna ist in einer Einzeldosis-Durchstechflasche zur einmaligen Verabreichung in ein Auge erhältlich. Das Arzneimittel wird nach einer Vitrectomie als subretinale Injektion in jedes Auge verabreicht. Es darf nicht in die unmittelbare Umgebung der Fovea centralis verabreicht werden, damit diese nicht beschädigt wird.

Die Verabreichung von Voretigen neparvovec muss in einem Operationssaal unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgen. Vor dem Verfahren ist an dem Patienten eine angemessene Anästhesie vorzunehmen. Die Pupille des zu behandelnden Auges muss dilatiert sein und entsprechend gängiger medizinischer Praxis muss vor dem Eingriff ein Breitspektrum-Mikrobioid topisch appliziert werden.

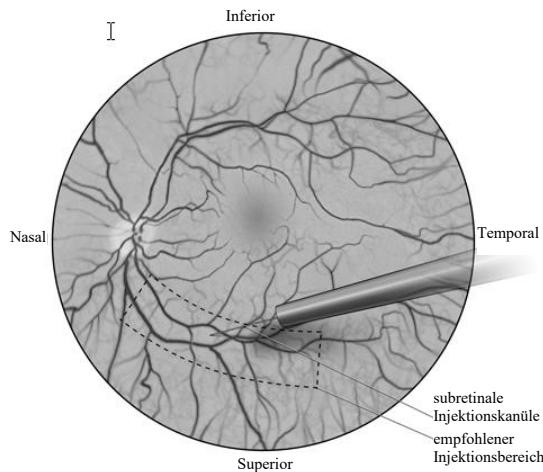
Verabreichung

Folgende Schritte sind bei der Verabreichung von Voretigen neparvovec an Patienten zu befolgen:

- Vor der Verabreichung ist das verdünnte Luxturna visuell zu überprüfen. Sind Partikel, Trübungen oder Verfärbungen sichtbar, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.
- Die Spritze mit dem verdünnten Arzneimittel an den Verlängerungsschlauch und die subretinale Injektionskanüle anschließen. Das Arzneimittel langsam durch den Verlängerungsschlauch und die subretinale Injektionskanüle injizieren, um Luftblasen im System zu entfernen.

- Das injizierbare Volumen des Arzneimittels in der Spritze überprüfen, indem die Kolbenspitze an der 0,3-ml-Marke ausgerichtet wird.
- Nach erfolgter Vitrektomie wird Luxturna als subretinale Injektion verabreicht, indem eine subretinale Injektionskanüle durch die Pars plana eingeführt wird.
- Unter direkter Sichtkontrolle wird die Spitze der subretinalen Injektionskanüle auf die Oberfläche der Retina aufgesetzt. Die empfohlene Injektionsstelle sollte entlang des oberen Gefäßbogens liegen, mindestens 2 mm distal zur Fovea centralis. Eine geringe Menge des Arzneimittels wird langsam injiziert, bis ein beginnendes subretinales Bläschen sichtbar ist. Anschließend wird das verbleibende Volumen langsam injiziert, bis die 0,3 ml vollständig verabreicht sind (Abb. 1).

Abbildung 1 Die Spitze der subretinalen Injektionskanüle liegt innerhalb des empfohlenen Injektionsbereichs (aus Sicht des Chirurgen)



- Nach erfolgter Injektion wird die subretinale Injektionskanüle aus dem Auge entfernt.
- Nicht verwendetes Arzneimittel muss nach der Injektion verworfen werden. Die Ersatzspritze darf nicht aufbewahrt werden.
- Beim Flüssigkeits-Gas-Austausch muss ein Abfließen von Flüssigkeit nahe der für die subretinale Injektion geschaffenen Retinotomie-Stelle sorgfältig vermieden werden.
- Direkt nach der Operation soll der Patient eine Rückenlage einnehmen und diese nach Entlassung für 24 Stunden beibehalten.