

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Luxturna 5×10^{12} vektorgenomer/ml koncentrat og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Voretigen neparvovec er en genvektor, som anvender et adeno-associeret virusvektor serotype 2 (AAV2)-kapsid som fremføringsmiddel til det humane retinal pigmentepitel 65 kDa-protein (hRPE65) cDNA til retina. Voretigen neparvovec er fremstillet af vildtype AAV2 ved hjælp af rekombinant-DNA-teknikker.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

En ml koncentrat indeholder 5×10^{12} vektorgenomer (vg).

Hvert hætteglas med Luxturna indeholder 0,5 ekstraherbart ml koncentrat (svarende til $2,5 \times 10^{12}$ vektorgenomer), som kræver en 1:10-fortynding inden administration. Se pkt. 6.6.

Efter fortynding af 0,3 ml koncentrat med 2,7 ml solvens, vil hver ml indeholde 5×10^{11} vektorgenomer. Hver dosis af 0,3 ml Luxturna indeholder $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenomer.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Efter optøning fra nedfrosen tilstand er både koncentrat og solvens klare, farveløse væsker med en pH-værdi på 7,3.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Luxturna er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med synstab som følge af nedarvet retinal dystrofi, der skyldes bekræftede biallele RPE65-mutationer, og som har et tilstrækkeligt antal levedygtige retinaceller.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes og administreres af en øjenkirurg med erfaring i makulakirurgi.

Dosering

Patienterne får en enkeltdosis på $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenomer voretigen neparvovec i hvert øje. Hver dosis administreres til det subretinale rum med et samlet volumen på 0,3 ml. Den enkelte administration i hvert øje udføres på forskellige dage tæt på hinanden, men med et mellemrum på mindst 6 dage.

Immunmodulerende regime

Inden indledning af det immunmodulerende regime og inden administration af voretigen neparvovec skal patienten undersøges for symptomer på alle former for aktive infektioner, og i tilfælde af en sådan infektion, må behandlingen ikke påbegyndes, før patienten er blevet rask.

Det anbefales, at der indledes et immunmodulerende regime 3 dage før administration af voretigen neparvovec i det første øje. Planen nedenfor (tabel 1) skal følges. Indledning af det immunmodulerende regime for det andet øje skal følge samme plan og skal erstatte fuldførelse af det immunmodulerende regime for det første øje.

Tabel 1 Præ- og post-operativt immunmodulerende regime for hvert øje

Præ-operativt	3 dage før administration af Luxturna	Prednison (eller tilsvarende) 1 mg/kg/dag (maksimalt 40 mg/dag)
Post-operativt	4 dage (inklusive dagen for administration)	Prednison (eller tilsvarende) 1 mg/kg/dag (maksimalt 40 mg/dag)
	Efterfulgt af 5 dage	Prednison (eller tilsvarende) 0,5 mg/kg/dag (maksimalt 20 mg/dag)
	Efterfulgt af 5 dage med én dosis hver anden dag	Prednison (eller tilsvarende) 0,5 mg/kg hver anden dag (maksimalt 20 mg/dag)

Særlige populationer

Ældre

Voretigen neparvovecs sikkerhed og virkning hos patienter ≥ 65 år er ikke klarlagt. Data er begrænsede. Det er dog ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Voretigen neparvovecs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Voretigen neparvovecs sikkerhed og virkning hos børn i alderen op til 4 år er ikke klarlagt. Data er begrænsede. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos pædiatriske patienter.

Administration

Subretinal brug.

Luxturna er en steril koncentrationopløsning til subretinal injektion, som skal optøs og fortyndes inden administration (se pkt. 6.6).

Dette lægemiddel må ikke administreres vha. intravitreal injektion.

Luxturna er et hætteglas til engangsbrug til en enkelt administration i ét øje alene. Produktet administreres som en subretinal injektion efter vitrektomi i hvert øje. Det må ikke administreres i umiddelbar nærhed af fovea for at opretholde foveal integritet (se pkt. 4.4).

Administration af voretigen neparovec skal udføres på en operationsstue under kontrollerede aseptiske forhold. Patienten skal gives passende anæstesi inden proceduren. Pupillen i det øje, der skal injiceres, skal være dilateret, og et bredspektret mikrobiocid skal administreres topikalt inden operationen i henhold til den medicinske standardpraksis.

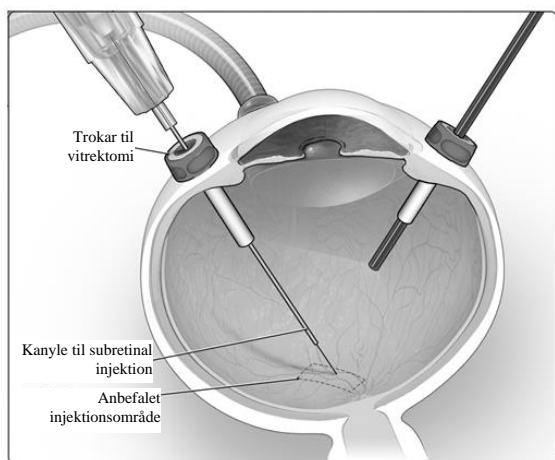
For instruktioner om klargøring, utilsigtet eksponering og bortskaffelse af Luxturna, se pkt. 6.6.

Administration

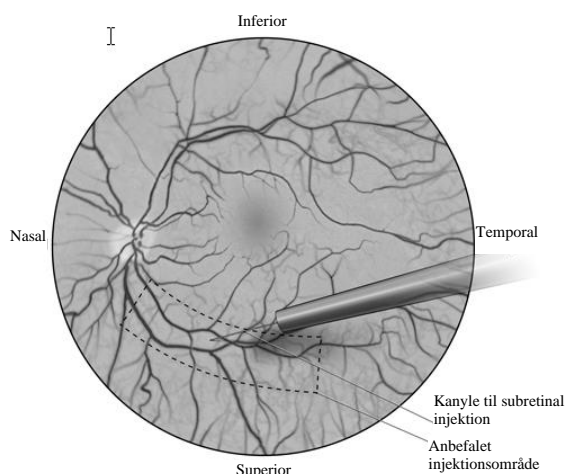
Følg trinene nedenfor for at administrere voretigen neparovec til patienten:

- Fortyndet Luxturna skal kontrolleres visuelt inden administration. Hvis der ses partikler, uklarerheder eller misfarvning, må lægemidlet ikke anvendes.
- Tilslut sprøjten med det fortyndede produkt til forlængerslangen og kanylen til subretinal injektion. Injicér produktet langsomt gennem forlængerslangen og kanylen til subretinal injektion for at eliminere eventuelle bobler i systemet.
- Det tilgængelige volumen til injektion i sprøjten bekræftes ved at rette stemplets spids ind efter den streg, der markerer 0,3 ml.
- Når vitrektomien er gennemført, administreres Luxturna ved subretinal injektion med en kanyle til subretinal injektion, der indføres via pars plana (figur 1A).
- Spidsen af kanylen til subretinal injektion anbringes i kontakt med den retinale overflade under direkte visualisering. Det anbefalede injektionssted skal befinde sig langs den superiore vaskulære arkade, mindst 2 mm distalt for centrum af fovea (figur 1B). Injicér langsomt en lille mængde af produktet, indtil der ses en indledende subretinal blære, og injicér derefter det resterende volumen, indtil alle 0,3 ml er administreret.

Figur 1A Kanyle til subretinal injektion indført via pars plana



Figur 1B. Spidsen af kanylen til subretinal injektion anbragt på det anbefalede injektionssted (set fra kirurgens synsvinkel)



- Når injektionen er fuldført, fjernes kanylen til subretinal injektion fra øjet.
- Alt ubrugt produkt skal kasseres efter injektion. Reservesprøjten må ikke beholdes.
- Der udføres væske/luft-udveksling, idet væskedrenage omhyggeligt undgås i nærheden af retinotomien, der blev skabt til den subretinale injektion.
- Patientens anbringes i rygliggende stilling, så snart den post-operative periode begynder, og skal fortsættes af patienten i 24 timer efter udskrivning.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Okulær eller periokulær infektion.

Aktiv intraokulær inflammation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Subretinal injektionsrelaterede reaktioner

Anvend altid korrekt aseptisk teknik ved klargøring og administration af Luxturna.

Følgende bivirkninger er blevet observeret i forbindelse med administrationsproceduren:

- Øjenbetændelse (herunder endoftalmitis), rifter i retina og retinaløsning. Patienten skal instrueres om straks at indberette alle symptomer, der tyder på endoftalmitis eller retinaløsning, og sådanne symptomer skal behandles på passende vis.
- Retinasygdom (udtynding af fovea, tab af foveal funktion), makulahul, makulopati (epiretinal membran, makularynkning) samt øjensygdom (fovearuptur).
- Stigning i det intraokulære tryk. Det intraokulære tryk skal overvåges før og efter administration af lægemidlet og behandles på passende vis. Patienten skal instrueres om at undgå flyrejser eller at rejse til højtliggende steder, indtil den luftboble, der er dannet som følge af administration af Luxturna, er helt forsvundet fra øjet. Det kan tage en uge eller længere efter injektionen, inden luftboblen er forsvundet, og dette skal bekræftes med en øjenundersøgelse. En hurtig højdestigning mens luftboblen stadig er til stede, kan medføre en stigning i trykket i øjet og irreversibelt synstab.

Der kan forekomme midlertidige synsforstyrrelser, som for eksempel sløret syn og fotofobi (se pkt. 4.8), i ugerne efter behandlingen. Patienten skal instrueres om at kontakte øjenlægen, hvis synsforstyrrelserne varer ved. Patienten skal undgå svømning på grund af en øget risiko for infektion i øjet. Patienten skal undgå anstrengende fysisk aktivitet grund af en øget risiko for øjenskader. Patienten kan genoptage svømning og anstrengende fysisk aktivitet efter mindst en til to uger, alt efter øjenlægens anbefaling.

Ekskretion

Der kan forekomme forbigående ekskretion af lave mængder vektor i patientens tårer (se pkt. 5.2). Patienter/omsorgspersoner skal instrueres i at håndtere affald fra forbindinger, tårer og næsesekret på passende vis, hvilket kan omfatte opbevaring af affald i forseglede poser inden bortskaffelse. Disse forholdsregler skal følges i 14 dage efter administration af voretigen neparvovec. Det anbefales, at patienten/omsorgspersoner bærer handsker ved skift af forbindinger og bortskaffelse af affald, især hvis omsorgspersonen er gravid, ammer eller har nedsat immunforsvar.

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter behandlet med Luxturna må ikke donere blod, organer, væv og celler til transplantation.

Immunogenicitet

For at reducere potentialet for immunogenicitet skal patienten have systemiske kortikosteroider før og efter den subretinale injektion af voretigen neparvovec i hvert øje (se pkt. 4.2). Kortikosteroiderne kan mindske den potentielle immunreaktion på enten vektorkapsid (adeno-associeret virus serotype 2 [AAV2]-vektor) eller transgent produkt (retinal pigment-epitelial 65 kDa-protein [RPE65]).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis; dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ingen kendte klinisk signifikante interaktioner. Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Baseret på ikke-kliniske studier og kliniske data fra forsøg med AAV2-vektorer, og under hensyntagen til Luxturnas subretinale administrationsvej, er utilsigtet kimcelletransmission med AAV-vektorer meget usandsynlig.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af voretigen neparvovec til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Luxturna undgås under graviditeten.

Amning

Luxturna er ikke undersøgt hos ammende kvinder. Det er ukendt, om voretigen neparvovec udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med voretigen neparvovec skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om lægemidlets virkning på fertilitet. Virkningen på handys og hundys fertilitet er ikke blevet undersøgt i dyreforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Voretigen neparvovec påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienten kan opleve midlertidige synsforstyrrelser efter den subretinale injektion med Luxturna. Patienten må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil synsevnen er tilstrækkeligt bedret efter øjenlægens skøn.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I de kliniske fase 1- og fase 3-studier var der tre ikke- alvorlige bivirkninger med retinale aflejringer hos tre ud af 41 (7 %) forsøgsdeltagere, som blev vurderet at være relateret til voretigen neparvovec. Alle tre hændelser var en forbigående forekomst af asymptomatiske subretinale udfældninger inferiort for det retinale injektionssted, opstod 1-6 dage efter injektion og gik i sig selv uden følgevirkninger.

Alvorlige bivirkninger relateret til administrationsproceduren blev rapporteret for tre forsøgsdeltagere. En ud af 41 (2 %) forsøgsdeltagere indberettede en alvorlig bivirkning i form af forhøjet intraokulært tryk (sekundært til administration af depo-steroid), som var forbundet med behandlingen for endoftalmitis relateret til administrationsproceduren og medførte optisk atrofi, og en ud af 41 (2 %) forsøgsdeltagere indberettede en alvorlig bivirkning i form af retinasygdom (tab af foveal funktion), som blev vurderet at være relateret til administrationsproceduren. En ud af 41 (2 %) forsøgsdeltagere indberettede en alvorlig bivirkning i form af retinaløsning, som blev vurderet at være relateret til administrationsproceduren.

De mest almindelige bivirkninger (forekomst $\geq 5\%$) relateret til administrationsproceduren var konjunktival hyperæmi, katarakt, forhøjet intraokulært tryk, retinale rifter, reduktion af corneas tykkelse, makulahul, subretinale aflejringer, øjenbetændelse, øjenirritation, øjensmerter og makulopati (rynker på makulas overflade).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og hyppighed med følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2 Bivirkninger relateret til voretigen neparvovec

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Øjne	Almindelig	Retinale aflejringer

Tabel 3 Bivirkninger relateret til administrationsproceduren

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Angst
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine, svimmelhed
Øjne	Meget almindelig	Konjunktival hyperæmi, katarakt
	Almindelig	Retinal rift, reduktion af corneas tykkelse, makulahul, øjenbetændelse, øjenirritation, øjensmerter, makulopati, choroideal blødning, konjunktival cyste, øjensygdom, hævede øjne, følelse af et fremmedlegeme i øjet, makuladegeneration, endoftalmitis, retinaløsning, retinasygdom, retinal blødning
	Ikke kendt	Uklarheder i glaslegemet, chorioretinal atrofi*
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme, opkastning, smerter i øverste del af abdomen, læbesmerter
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt, hævelse af ansigtet
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet intraokulært tryk
	Almindelig	T-tak-inversion på elektrokardiogram
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Komplikationer ved endotracheal intubation, sårruptur
*Inkluderer retinadegeneration, retinal depigmentering og atrofi på injektionsstedet		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Chorioretinal atrofi

Chorioretinal atrofi blev rapporteret som progredierende hos nogle patienter. Bivirkningerne blev midlertidigt relateret til behandlingen og opstod i det estimerede behandlede område ved blæren og udenfor blærens område. Der blev rapporteret om isolerede tilfælde af retinal atrofi, som spredte sig til fovea og som medførte nedsat syn.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med overdosering af voretigen neparvovec. Symptomatisk og understøttende behandling efter den behandlende læges skøn anbefales i tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Ophthalmologica, andre ophthalmologiske midler, ATC-kode: S01XA27.

Virkningsmekanisme

RPE65 er et retinapigment-specifikt 65 kilodalton protein, der er lokaliseret i retinapigment epithelcellerne og konverterer all-trans-retinol til 11-cis-retinol, som efterfølgende danner det chromofore 11-cis-retinal, under den visuelle (retinoide) cyklus. Disse forandringer er nødvendige for den biologiske ændring af lys til et elektrisk signal i retina. Mutationer i RPE65 genet fører til nedsat eller fraværende RPE65 all-trans-retinyl-isomeraseaktivitet, hvilket blokerer den visuelle cyklus og medfører synstab. Med tiden fører akkumulation af toksiske prækursorer til celledød for de retinale pigmentepitelceller og efterfølgende til progressiv fotoreceptorcelledød. Personer med biallel RPE65-mutationsassocieret retinal dystrofi oplever synstab, herunder nedsatte synsfunktionsparametre som for eksempel synsstyrke og synsfelt, som ofte forekommer i barn- eller ungdommen. Dette synstab progresserer i sidste ende til komplet blindhed.

Injektion af voretigen neparvovec i det subretinale rum resulterer i transduktion af retinale pigmentepitelceller med et cDNA indkodende, normalt humant RPE65-protein (genterapi), som potentielt kan genoprette synscyklussen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Luxturnas sikkerhed og virkning på længere sigt blev vurderet i et fase 1-studie af sikkerhed og dosiseskalering (101), i hvilket 12 forsøgsparticipanter fik unilaterale subretinale injektioner af voretigen neparvovec; et opfølgende studie (102), hvor voretigen neparvovec blev administreret til det kontralaterale øje hos 11 af de 12 forsøgsparticipanter, der deltog i dosiseskaleringsstudiet; et etårigt, åbent, kontrolleret fase 3-studie (301), hvor 31 forsøgsparticipanter blev randomiseret på to klinikker; samt fortsættelsen af fase 3-studiet, hvor de 9 kontrolforsøgsparticipanter krydsede over og fik foretaget interventionen. I alt 41 forsøgsparticipanter (81 injicerede øjne [én fase 1-forsøgsparticipant opfyldte ikke inklusionskriterierne for en sekundær injektion]) deltog i det kliniske program. Alle deltagere havde den kliniske diagnose Lebers kongenitte amaurose, og nogle kan også have haft tidligere eller yderligere kliniske diagnoser, herunder retinitis pigmentosa. Biallele RPE65-mutationer og tilstedeværelse af et tilstrækkeligt antal levedygtige retinaceller (et område af retina inden for den posteriore pol med en tykkelse på > 100 mikrometer, vurderet med optisk kohærenstomografi [OCT]), blev bekræftet for alle deltagere.

Fase 3-studie

Studie 301 var et åbent, randomiseret, kontrolleret studie. 31 forsøgsparticipanter blev inkluderet: 13 mænd og 18 kvinder. Gennemsnitsalderen var 15 år (interval 4 til 44 år), inklusive 64 % pædiatriske patienter (n = 20, i alderen fra 4 til 17 år) og 36 % voksne (n = 11). Alle forsøgsparticipanter havde diagnosen Lebers kongenitte amaurose som følge af RPE65-mutationer bekræftet ved genanalyse i et certificeret laboratorium.

21 forsøgsparticipanter blev randomiseret til at få den subretinale injektion af voretigen neparvovec. Synsstyrken (LogMAR) i første øje hos disse personer var ved *baseline* 1,18 (0,14), middelværdi (SE). Én forsøgsparticipant udgik af studiet inden behandlingen. 10 forsøgsparticipanter blev randomiseret til kontrolgruppen (uden intervention). Synsstyrken (LogMAR) i første øje hos disse personer var ved *baseline* 1,29 (0,21), middelværdi (SE). Én forsøgsparticipant i kontrolgruppen trak sit samtykke tilbage og blev ekskluderet fra studiet. De ni forsøgsparticipanter, som blev randomiseret til kontrolgruppen, krydsede over til at få den subretinale injektion af voretigen neparvovec efter ét års observation. Der blev administreret en enkelt subretinal injektion af $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenomer voretigen neparvovec i hvert øje; det samlede volumen var 300 µl. Intervallet mellem injektion i øjnene for de enkelte forsøgsparticipanter var mellem 6 og 18 dage.

Fase 3-studiets primære endepunkt målte middelændringen fra *baseline* til ét år med MLMT (*binocular multi-luminance mobility*)-test mellem interventions- og kontrolgrupperne. MLMT blev udarbejdet til at måle ændringer i funktionelt syn, specifikt forsøgsdeltagerens evne til at navigere en rute nøjagtigt og med rimelig hastighed ved forskellige grader af belysning i omgivelserne. Denne evne afhænger af forsøgsdeltagerens synsstyrke, synsfelt og omfanget af nyktalopi (nedsat evne til at opfatte og/eller se under svage lysforhold). Disse funktioner påvirkes specifikt af den retinasygdom, der er forbundet med RPE65-mutationer. I fase 3-studiet anvendte MLMT syv niveauer af belysning i intervallet 400 lux til 1 lux (svarende til for eksempel et godt oplyst kontor ned til en måneløs sommernat). De enkelte forsøgsdeltageres test blev optaget på video og vurderet af uafhængige bedømmere. En positiv ændring i score betyder, at MLMT blev bestået ved lav belysning, og en lux-score på 6 betyder den størst mulige MLMT-forbedring. Der blev også testet for tre sekundære endepunkter: tærskel for fuldfeltslysfølsomhed (FST) med brug af hvidt lys, ændring i MLMT-score for det første behandlede øje samt test af synsstyrke (VA).

Ved *baseline* bestod forsøgsdeltagerne mobilitetstesten ved en omgivende belysning på mellem 4 og 400 lux.

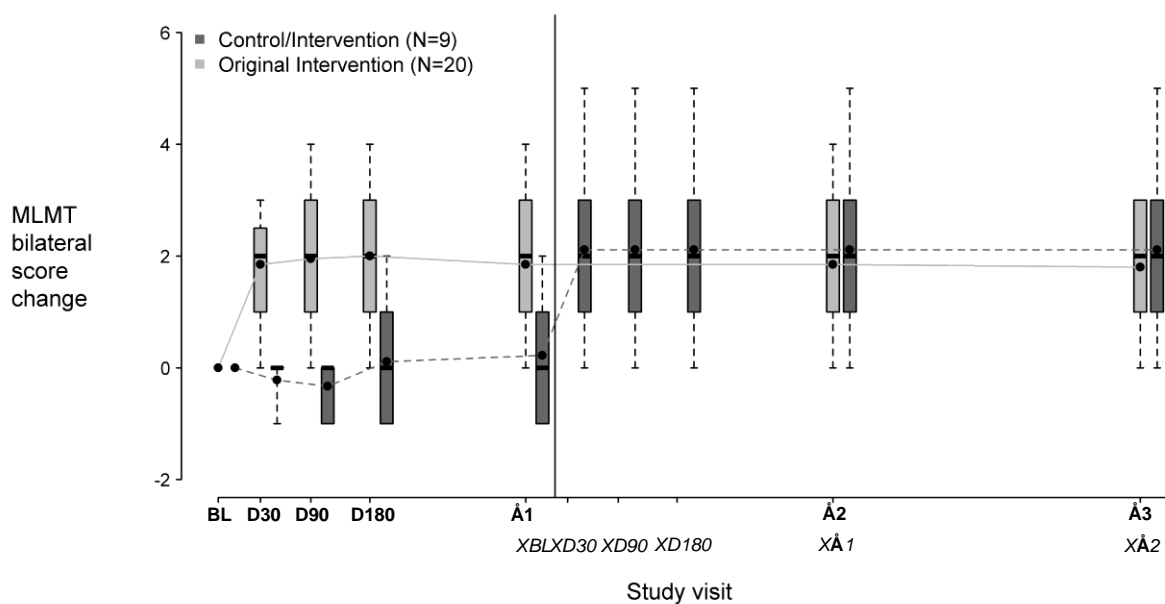
Tabel 4 Ændringer i MLMT-score: år 1 sammenlignet med *baseline* (ITT-population: intervention n = 21, kontrol n = 10)

Ændringer i MLMT-score	Forskel (95 % CI) Intervention - Kontrol	p-værdi
ved brug af binokulært syn	1,6 (0,72, 2,41)	0,001
ved brug af tildelte første øje alene	1,7 (0,89, 2,52)	0,001
ved brug af tildelte andet øje alene	2,0 (1,14, 2,85)	< 0,001

Ændring i monokulær MLMT-score var markant bedre i behandlingsgruppen og svarede til de binokulære MLMT-resultater (se tabel 4).

Figur 2 viser lægemidlets virkning over den treårige periode i den gruppe, der fik behandling med voretigen neparvovec, samt virkningen i kontrolgruppen efter overkrydsning til at få subretinal injektion af voretigen neparvovec. Ved dag 30 blev der observeret signifikante forskelle i binokulære MLMT-resultater for den gruppe, der fik behandling med voretigen neparvovec, og de blev opretholdt ved de resterende opfølgingsbesøg i den treårige periode sammenlignet med ingen ændring i kontrolgruppen. Efter overkrydsning til at få den subretinale injektion af voretigen neparvovec viste forsøgsdeltagerne i kontrolgruppen imidlertid et lignende respons på voretigen neparvovec som forsøgsdeltagerne i den gruppe, der blev behandlet med voretigen neparvovec.

Figur 2 Ændring i MLMT-score med brug af binokulært syn kontra tid før/efter eksponering for voretigen neparvovec



De enkelte kasser repræsenterer de midterste 50 % af fordelingen af ændring i MLMT-score. Lodrette stiplede linjer repræsenterer yderligere 25 % over og under kassen. Den vandrette bjælke i hver kasse repræsenterer medianen. Prikken i hver kasse repræsenterer middelværdien. Den ubrudte streg forbinder middelværdien for ændringer i MLMT-score over besøgene for behandlingsgruppen. Den stiplede streg forbinder middelværdien for ændring i MLMT-score over besøgene for kontrolgruppen, inklusive fem besøg i løbet af det første år uden at få voretigen neparvovec. Kontrolgruppen fik voretigen neparvovec efter 1 års observation.

BL: *baseline*;

D30, D90, D180: 30, 90 og 180 dage efter studiets start;

Å1, Å2, Å3: et, to og tre år efter studiets start;

XBL; XD30; XD90; XD180: *baseline*, 30, 90 og 180 dage efter studiets start for kontrol/overkrydsningsgruppen;

XÅ1; XÅ2: et og to år efter studiets start for kontrol/overkrydsningsgruppen.

Resultaterne af testen af fuldfeltslysfølsomhed efter første studieår: hvidt lys [$\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] er vist i tabel 5 nedenfor.

Tabel 5 Test af fuldfeltslysfølsomhed

Test af fuldfeltslysfølsomhed – første tildelte øje (ITT)			
	Intervention, N = 21		
	<i>Baseline</i>	År 1	Ændring
N	20	20	19
Middelværdi (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Kontrol, N = 10		
N	9	9	9
Middelværdi (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Forskел (95 % CI) (Intervention - Kontrol) -2,33 (-3,44, -1,22), $p < 0,001$		
Test af fuldfeltslysfølsomhed – andet tildelte øje (ITT)			
	Intervention, N = 21		
	<i>Baseline</i>	År 1	Ændring
N	20	20	19
Middelværdi (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Kontrol, N = 10		
N	9	9	9
Middelværdi (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Forskел (95 % CI) (Intervention - Kontrol) -1,89 (-3,03, -0,75), $p = 0,002$		
Test af fuldfeltslysfølsomhed - gennemsnit af begge øjne (ITT)			
	Forskel (95 % CI) (Intervention - Kontrol): -2,11 (-3,19, -1,04), $p < 0,001$		

Forbedringen i fuldfeltslysfølsomhed blev opretholdt i op til 3 år efter eksponering for voretigen neparvovec.

Ét år efter eksponering for voretigen neparvovec var der forbedring i synsstyrke på mindst 0,3 LogMAR hos 11/20 (55 %) for det første øje behandlet og 4/20 (20 %) for det andet øje behandlet i interventionsgruppen; ingen i kontrolgruppen havde en sådan forbedring af synsstyrken i hverken det første eller andet øje.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Voretigen neparvovec forventes at blive optaget af cellerne gennem heparinsulphat-proteoglycan-receptorer og blive nedbrudt af endogene proteiner og DNA-kataboliske veje.

Ikke-klinisk biodistribution

Voretigen neparvovecs biodistribution blev vurderet tre måneder efter subretinal administration hos ikke-humane primater. De højeste niveauer af vektor-DNA-sekvenser blev påvist i intraokulære væsker (i forkammeret samt i glaslegemet) i vektorinjicerede øjne. Der blev påvist lave niveauer af vektor-DNA-sekvenser i synsnerven i det vektorinjicerede øje, i øjets chiasma, i milt og lever samt sporadisk i mavesæk og lymfeknuder. Hos ét dyr, der havde fået administreret voretigen neparvovec med en dosis på $7,5 \times 10^{11}$ vektorgenomer (5 gange den anbefalede dosis pr. øje) blev der påvist vektor-DNA-sekvenser i colon, duodenum og trachea. Der blev ikke påvist vektor-DNA-sekvenser i gonader.

Klinisk farmakokinetik og ekskretion

Vektorekskretion og biofordeling blev evalueret i tårer fra begge øjne, serum og fuldblod hos forsøgspartagere i det kliniske fase 3-studie. Hos 13/29 (45 %) af de forsøgspartagere, der fik bilaterale administrationer, blev der påvist vektor-DNA-sekvenser af voretigen neparvovec i tåreprøver. De fleste af disse forsøgspartagere blev testet negative efter besøget 1 dag efter injektion, men fire af disse forsøgspartagere havde positive tåreprøver efter den første dag, og én forsøgspartager op til 14 dage efter injektion i det andet øje. Der blev påvist vektor-DNA-sekvenser i serum hos 3/29 (10 %) af forsøgspartagerne, herunder to med positive tåreprøver, og kun op til dag 3 efter hver injektion. Generelt blev der målt forbigående og lave niveauer af vektor-DNA i tårer og sporadiske serumprøver fra 14/29 (48 %) af forsøgspartagerne i fase 3-studiet.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med voretigen neparvovec hos særlige populationer.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Luxturna injiceres direkte ind i øjet. Lever- og nyrefunktion, cytochrom P450-polymorfi og stigende alder forventes ikke at påvirke produktets kliniske virkning eller sikkerhed. Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Okulær histopatologi af øjne fra hunde og ikke-humane primater, som var blevet eksponeret for voretigen neparvovec, viste kun lette ændringer, som for det meste var relateret til heling efter kirurgisk skade. I et tidligere toksikologisk studie medførte en lignende AAV2-vektor, administreret subretinalt til hunde med en dosis på 10 gange den anbefalede dosis, fokal retinal toksicitet og inflammatoriske celleinfiltrater histologisk i områder eksponeret for vektoren. Andre fund fra ikke-kliniske studier af voretigen neparvovec omfattede sporadiske og isolerede inflammatoriske celler i retina uden tilsyneladende retinal degeneration. Efter en enkelt vektoradministration udviklede hunde antistoffer mod AAV2-vektorkapsidet, som var fraværende hos ikke-humane primater, som ikke tidligere havde modtaget behandling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Koncentrat

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (til justering af pH-værdi)
Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat (til justering af pH-værdi)
Poloxamer 188
Vand til injektionsvæsker

Solvens

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (til justering af pH-værdi)
Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat (til justering af pH-værdi)
Poloxamer 188
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede frosne hætteglas

3 år

Efter optøning

Efter optøning må lægemidlet ikke nedfryses igen og skal opbevares ved stuetemperatur (under 25 °C).

Efter fortynding

Efter fortynding under aseptiske forhold skal opløsningen bruges med det samme. Hvis den ikke bruges med det samme, må opbevaringstiden ved stuetemperatur (under 25 °C) ikke overskride 4 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Koncentrat og solvens skal opbevares og transporteres nedfrosset ved ≤ -65 °C.

Opbevaringsforhold efter optøning og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Koncentrat

0,5 ml ekstraherbart volumen af koncentrat i et 2 ml hætteglas af cyklisk olefinpolymer med prop af klorbutylgummi forseget med en aluminium afrivningskapsel.

Solvens

1,7 ml ekstraherbart volumen af solvens i et 2 ml hætteglas af cyklisk olefinpolymer med prop af klorbutylgummi forseget med en aluminium afrivningskapsel.

Hver foliepose indeholder en æske med 1 hætteglas med 0,5 ml koncentrat og 2 hætteglas med solvens (hver indeholdende 1,7 ml).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer. Der skal bæres personligt sikkerhedsudstyr (inklusive kittel, beskyttelsesbriller og handsker) under håndtering eller administration af voretigen neparvovec.

Klargøring inden administration

Hver æske indeholder 1 hætteglas med koncentrat og 2 hætteglas med solvens kun til engangsbrug.

Luxturna skal kontrolleres visuelt inden administration. Hvis der ses partikler, uklarheder eller misfarvning, må enkeltdosis-hætteglasset ikke anvendes.

Luxturna skal klargøres inden for 4 timer før administrationsprocedurens påbegyndelse i overensstemmelse med følgende anbefalede procedure udført under aseptiske forhold.

Optø ét enkeltdosis-hætteglas med koncentrat og to hætteglas med solvens ved stuetemperatur. Fortynding bør påbegyndes, når alle 3 hætteglas (1 hætteglas med koncentrat og 2 hætteglas med solvens) er optøet. Vend forsigtigt hætteglassene på hovedet fem gange for at blande indholdet.

Kontroller for eventuelle synlige partikler eller andre anomalier. Anomalier af enhver art eller synlige partikler skal indberettes til indehaveren af markedsføringstilladelsen, og produktet må ikke anvendes.

Overfør 2,7 ml solvens fra de to optøede hætteglas, og dispenser dem til et sterilt, tomt 10 ml hætteglas med en 3 ml sprøjte.

Til fortynding trækkes 0,3 ml optøet koncentrat op i en 1 ml sprøjte og tilsættes til det sterile 10 ml hætteglas, som indeholder solvenset. Vend forsigtigt hætteglasset på hovedet mindst fem gange for at blande indholdet. Kontroller for eventuelle synlige partikler. Den fortyndede opløsning skal være klar til let opaliserende. Mærk 10 ml hætteglasset med det fortyndede koncentrat som følger: "Fortyndet Luxturna".

Klargør ikke sprøjter, hvis hætteglasset viser tegn på skader, eller hvis der observeres synlige partikler. Sprøjterne til injektion klargøres ved at trække 0,8 ml fortyndet opløsning op i en steril 1 ml sprøjte. Gentag den samme procedure for at klargøre en reservesprøjte. Sprøjterne med produktet skal derefter overføres i en egnet transportbeholder til operationsstuen.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Utilsigtet eksponering skal undgås. Lokale retningslinjer for biologisk sikkerhed ved klargøring, administration og håndtering af voretigen neparvovec skal følges.

- Der skal bæres personligt sikkerhedsudstyr (inklusive kittel, beskyttelsesbriller og handsker) under håndtering eller administration af voretigen neparvovec.
- Utilsigtet eksponering for voretigen neparvovec, herunder kontakt med hud, øjne og slimhinder, skal undgås. Eventuelle blotlagte sår skal tildækkes inden håndtering.
- Alle spild af voretigen neparvovec skal behandles med et virusdræbende middel som for eksempel 1 % natriumhypochlorit og opsuges med absorberende materialer.
- Alle materialer, der kan være kommet i kontakt med voretigen neparvovec (fx hætteglas, sprøjte, kanyler, gaze, handsker, masker eller forbindinger), skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for biologisk sikkerhed.

Utilsigtet eksponering

- I tilfælde af utilsigtet eksponering (fx i form af stænk i øjne eller slimhinder) skal der skylles med rent vand i mindst 5 minutter.
- I tilfælde af eksponering af beskadiget hud eller ved kanylestikskader skal det berørte område renses grundigt med sæbe og vand og/eller et desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for lægemiddelfald.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1331/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. november 2018

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Spark Therapeutics Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia
PA19104
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Luxturna skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) i hver medlemsstat nå til enighed med den nationale kompetente myndighed om indhold og format af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetode og andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor Luxturna er markedsført, sikre, at produktet distribueres via behandlingscentre, hvor kvalificeret personale (dvs. vitreoretinale kirurger og farmaceuter) har deltaget i det obligatoriske uddannelsesprogram vedrørende anvendelsen af produktet og farmaceutisk træning. Dette skal sikre, at Luxturna anvendes korrekt for at mindske de risici, som er associeret med administrationen og/eller administrationsproceduren (forhøjet intraokulært tryk, retinal rift, sygdomme i macula, katarakt, intraokulær inflammation og/eller infektion relateret til proceduren og retinaløsning, overførsel til tredje part).

Kriterier for studiecentre/behandlingscentre bør inkludere:

1. Tilstedeværelse af en specialiseret øjenlæge med ekspertise inden for pleje og behandling af patienter med nedarvet retinal dystrofi (IRD)
2. Tilstedeværelse af eller tilknytning til en retinal kirurg med erfaring i sub-retinale operationer, og som er i stand til at administrere Luxturna
3. Tilstedeværelse af et klinisk apotek, som er i stand til at håndtere og forberede genterapi-lægemidler baseret på AAV-vektorer.

Sammen med information omkring udelukkelse fra donation af blod, organer, væv og celler til transplantation efter administration af Luxturna, bør der samtidig gives træning og instruktioner i sikker håndtering og bortskaffelse af berørte materialer i 14 dage efter administration af lægemidlet.

Det kvalificerede personale (dvs. vitreoretinale kirurger og farmaceuter) på behandlingscentrene skal modtage uddannelsesmateriale inklusive

- Produktresumé (SmPC);
 - Kirurgisk uddannelse til administration af Luxturna, inklusive beskrivelse af materialer og procedurer, som er nødvendige for at udføre subretinal injektion af Luxturna
- eller
- Farmaceutisk træningsmanual, inklusive information om forberedelse og opbevaring af Luxturna.

Patienter og deres omsorgspersoner bør modtage patientinformationspakken indeholdende:

- Indlægssedlen (PIL), som også bør være tilgængelig i alternative formater (inklusive stort format og som lydfil);
- Et patientkort
 - Fremhæver vigtigheden af at møde op til opfølgingsbesøgene og af at indrapportere bivirkninger til patientens læge.
 - Informerer sundhedspersonale om, at patienten har modtaget genterapi og vigtigheden af at indrapportere bivirkninger.
 - Kontaktinformation til indrapportering af bivirkninger.
 - Patientkortet vil være tilgængeligt i alternative formater inklusive stort format og som lydfil. Information om, hvordan de alternative formater tilgås, vil være angivet på patientkortet.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
CLTW888A12401: Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): For yderligere at karakterisere sikkerheden inklusive langtidssikkerheden af Luxturna skal ansøgeren udføre og indsende et studie baseret på data fra en sygdomsdatabase over patienter med synstab pga. nedarvet retinal dystrofi, der skyldes bekræftede biallele RPE65-mutationer.	30. juni 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: For yderligere at evaluere langtidseffekten og sikkerheden af Luxturna hos voksne og pædiatriske patienter med synstab pga. nedarvet retinal dystrofi, der skyldes bekræftede biallele RPE65-mutationer, skal ansøgeren indsende opfølgingsdata for langtidseffekten og sikkerheden for forsøgsdeltagere, som modtog Luxturna i det kliniske program (15 års opfølgning).	31. december 2031

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**POSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Luxturna 5×10^{12} vektorgenomer/ml koncentrat og solvens til injektionsvæske, opløsning
voretigen neparvovec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 5×10^{12} vektorgenomer.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumhydrogenphosphatdihydrat, poloxamer 188, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas koncentrat
2 hætteglas solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til en enkelt administration ved subretinal injektion i ét (1) øje.
Fortyndes inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subretinal brug efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset ved ≤ -65 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for lægemiddelfald.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1331/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Luxturna 5×10^{12} vektorgenomer/ml koncentrat og solvens til injektionsvæske, opløsning
voretigen neparvovec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 5×10^{12} vektorgenomer.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumhydrogenphosphatdihydrat, poloxamer 188, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas koncentrat
2 hætteglas solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til en enkelt administration ved subretinal injektion i ét (1) øje.
Fortyndes inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subretinal brug efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset ved ≤ -65 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for lægemiddelfald.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1331/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET (KONCENTRAT)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Luxturna 5×10^{12} vektorgenomer/ml koncentrat til injektionsvæske, opløsning
voretigen neparvovec
Subretinal brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Enkeltidosishætteglas, 0,5 ml ekstraherbart volumen

6. ANDET

Fortyndes før brug.
Kasser ubrugt produkt.
Opbevares ved ≤ -65 °C.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET (SOLVENS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Luxturna

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1,7 ml ekstraherbart volumen

6. ANDET

Opbevares ved ≤ -65 °C.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Luxturna 5×10^{12} vektorgenomer/ml koncentrat og solvens til injektionsvæske, opløsning voretigen neparvovec

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Luxturna
3. Sådan gives Luxturna
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Luxturna er et genterapiprodukt, som indeholder det aktive stof voretigen neparvovec.

Luxturna bruges til at behandle voksne og børn med synstab, der skyldes nedarvet retinal dystrofi, der skyldes mutationer i genet RPE65. Disse mutationer forhindrer kroppen i at danne et protein, der er nødvendigt for synet, og derfor opstår synstab og i sidste ende blindhed.

Det aktive stof i Luxturna, voretigen neparvovec, er en modificeret virus, som indeholder en fungerende kopi af genet RPE65. Når det er blevet indsprøjtet, overføres dette gen ind i cellerne i nethinden, som er det lag bagest i øjet, der registrerer lys. Dette giver nethinden mulighed for at danne de proteiner, der skal bruges til synet. Den virus, der anvendes til at indføre genet, medfører ikke sygdom hos mennesker.

Du vil kun få Luxturna, hvis gentest viser, at dit synstab skyldes mutationer i genet RPE65.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Luxturna

Du vil ikke få Luxturna

- hvis du er allergisk over for voretigen neparvovec eller et af de øvrige indholdsstoffer i Luxturna (angivet i punkt 6)
- hvis du har en øjeninfektion
- hvis du har øjenbetændelse

Kontakt lægen, før du får Luxturna, hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Inden du får behandling med Luxturna:

- Fortæl det til lægen, hvis du har tegn på øjeninfektion eller øjenbetændelse. Det kan for eksempel være tilfældet, hvis du har røde øjne, er lysfølsom, har hævede øjne eller har smerter i øjnene.
- Fortæl det til lægen, hvis du har en aktiv infektion uanset type. Din læge vil muligvis udsætte behandlingen, indtil infektionen har fortaget sig, da dette lægemiddel kan gøre det sværere for dig at bekæmpe en infektion. Se også punkt 3.

Når du har fået Luxturna:

- Søg læge med det samme, hvis det ene eller begge øjne bliver røde, ømme, lysfølsomme, hvis du ser lysglimt eller uklarheder i synsfeltet, eller hvis du bemærker, at dit syn bliver værre eller sløret.
- Du må ikke flyve eller rejse til højtliggende steder, før din læge har sagt, at det er i orden. Under behandlingen med dette lægemiddel indfører lægen en luftboble i øjet, som langsomt optages af kroppen. Indtil boblen er helt væk, kan flyrejser eller rejser til højtliggende steder få boblen til at udvide sig og føre til øjenskader, herunder synstab. Tal med lægen, inden du tager ud at rejse.
- Du skal undgå svømning på grund af en øget risiko for infektion i øjet. Tal med lægen, inden du svømmer, når du har fået behandling med Luxturna.
- Du skal undgå anstrengende fysisk aktivitet på grund af en øget risiko for øjenskader. Tal med lægen, inden du giver dig ud i anstrengende fysisk aktivitet, når du har fået Luxturna.
- Du kan få midlertidige synsforstyrrelser, som for eksempel lysfølsomhed og sløret syn. Fortæl lægen om alle synsforstyrrelser, du oplever. Din læge kan måske gøre noget for at reducere eventuelt ubehag, der er forårsaget af disse midlertidige forstyrrelser.
- Det aktive stof i Luxturna kan midlertidigt udskilles i dine tårer. Du og dine omsorgspersoner skal lægge alle brugte forbindelser og affald med tårer og sekret fra næsen i forseglede poser, inden de smides ud. Disse foranstaltninger skal følges i 14 dage.
- Du vil måske ikke være i stand til at donere blod, organer, væv og celler til transplantation, når du er blevet behandlet med Luxturna.

Børn og unge

Luxturna er ikke undersøgt hos børn i alderen under 4 år. Data er begrænsede.

Brug af andre lægemidler sammen med Luxturna

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får behandling med Luxturna.

Virningen af dette lægemiddel på graviditet og det ufødte barn er ukendt. For en sikkerheds skyld bør du ikke få Luxturna, mens du er gravid.

Luxturna er ikke undersøgt hos ammende kvinder. Det vides ikke, om det udskilles i modermælk. Fortæl lægen, hvis du ammer eller planlægger at gøre det. Din læge vil bistå dig med at beslutte, om du skal stoppe med at amme eller ikke få Luxturna, idet der tages højde for fordelene ved amning for dit barn og fordelene ved at få Luxturna for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan få midlertidige synsforstyrrelser, når du har fået Luxturna. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før dit syn igen er normalt. Tal med lægen, inden du genoptager disse aktiviteter.

Luxturna indeholder natrium

Dette lægemiddelindeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis; dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan gives Luxturna

Du vil få Luxturna på en operationsstue af kirurger med erfaring i øjenoperationer.

Du får Luxturna, mens du er bedøvet. Din læge vil tale med dig om bedøvelsen, og hvordan den gives.

Din læge vil udføre en øjenoperation, hvor den gennemsigtige gel inde i dit øje fjernes, og herefter indsprøjte Luxturna direkte under nethinden, som er det tynde, lysregistrerende lag bagest i dette øje. Dette vil blive gentaget for dit andet øje efter et mellemrum på mindst 6 dage. Du skal blive til observation efter operationen i et par timer efter hvert indgreb for at se, hvordan du kommer dig og for at tjekke for eventuelle bivirkninger fra operationen eller bedøvelsen.

Inden behandlingen med Luxturna startes, vil din læge eventuelt bede dig om at tage et lægemiddel, der vil undertrykke dit immunforsvar (kroppens naturlige forsvar) for at kroppen ikke skal bekæmpe Luxturna, når det er givet. Det er vigtigt, at du tager denne medicin efter anvisningerne. Hold ikke op med at tage denne medicin uden først at tale med lægen.

Hvis du har fået for meget Luxturna

Da du får denne medicin af en læge, er det usandsynligt, at du vil få for meget. Hvis det sker, vil lægen behandle symptomerne på passende vis. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får synsproblemer.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan forekomme med Luxturna:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Aflejringer under nethinden.

Følgende bivirkninger kan forekomme med indsprøjtningssproceduren:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Røde øjne
- Grå stær (sløring af linsen)
- Forhøjet tryk i øjet.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Rift i nethinden
- Øjensmerter
- Hævede øjne
- Nethindeløsning
- Blødning på bagsiden af øjet
- Smerter og øget ubehag i øjet
- Sløret centralsyn på grund af hul i den midterste del af nethinden
- Reduktion af hornhindens tykkelse
- Irritation af øjnene
- Inflammation i øjet
- Fornemmelse af fremmedlegeme i øjet
- Ubehag i øjet
- Abnormitet på bagsiden af øjet
- Kvalme, opkastning, mavesmerter, læbesmerter
- Ændring i hjertets elektriske aktivitet
- Hovedpine, svimmelhed
- Udslæt, hævelser i ansigtet
- Angst
- Problemer i forbindelse med anbringelse af en tube i luftrøret
- Nedbrydning af operationssåret.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- Uklarhed i den geléagtige masse inde i øjet (uklarheder i glaslegemet)
- Svind i åre- og nethinden

Beskadigelse af vævet i øjet kan være ledsaget af blødning og hævelser samt øget risiko for infektion. Dit syn vil være nedsat i dagene efter operationen, og det bliver som regel bedre igen. Fortæl det til lægen, hvis dit syn ikke vender tilbage.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Luxturna opbevares af sundhedspersonalet på klinikken.

Koncentrat og solvens skal opbevares og transporteres nedfrosset ved ≤ -65 °C. Når lægemidlet er optøet, må det ikke nedfryses igen og skal opbevares ved stuetemperatur (under 25 °C).

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Luxturna indeholder:

- Aktivt stof: voretigen neparvovec. En ml koncentrat indeholder 5×10^{12} vektorgenomer (vg). Koncentratet (0,5 ml ekstraherbart volumen i et 2 ml-enkeldosishætteglas) skal fortyndes i forholdet 1:10 inden administration.
- En dosis fortyndet opløsning indeholder $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenomer af voretigen neparvovec i et leverbart volumen på 0,3 ml.
- Øvrige indholdsstoffer af koncentratet: natriumchlorid (se afsnittet "Luxturna indeholder natrium" under punkt 2 i denne indlægsseddel), natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (til justering af pH-værdi), dinatriumhydrogenphosphatdihydrat (til justering af pH-værdi), poloxamer 188 og vand til injektionsvæsker.
- Solvenset indeholder natriumchlorid (se slutningen af punkt 2), natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (til justering af pH-værdi), dinatriumhydrogenphosphatdihydrat (til justering af pH-værdi), poloxamer 188 og vand til injektionsvæsker.

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.

Udseende og pakningsstørrelser

Luxturna er et klart, farveløst koncentrat til opløsning til indsprøjtning under nethinden, som leveres i et gennemsigtigt hætteglas af plast. Solvenset er en klar, farveløs væske, der leveres i et gennemsigtigt hætteglas af plast.

Hver foliepose indeholder en æske med 1 hætteglas med 0,5 ml koncentrat og 2 hætteglas med solvens (hver indeholdende 1,7 ml).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Denne indlægsseddel fås som lydfile og med stor skriftstørrelse på webstedet:

<http://www.voretigeneneparvovec.support>

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer. Der skal bæres personligt sikkerhedsudstyr (inklusive kittel, beskyttelsesbriller og handsker) under håndtering eller administration af voretigen neparvovec.

Det intraokulære tryk skal overvåges før og efter administration af lægemidlet og behandles på passende vis.

Efter administrationen skal patienter instrueres om straks at indberette alle symptomer, der tyder på endoftalmitis eller retinaløsning, og sådanne symptomer skal behandles på passende vis.

Klargøring inden administration

Hver æske indeholder 1 hætteglas med koncentrat og 2 hætteglas med solvens kun til engangsbrug.

Luxturna skal kontrolleres visuelt inden administration. Hvis der ses partikler, uklarheder eller misfarvning, må enkeltdosis-hætteglasset ikke anvendes.

Luxturna skal klargøres inden for 4 timer før administrationsprocedurens påbegyndelse i overensstemmelse med følgende anbefalede procedure udført under aseptiske forhold.

Optø ét enkeltdosis-hætteglas med koncentrat og to hætteglas med solvens ved stuetemperatur. Fortynding bør påbegyndes, når alle 3 hætteglas (1 hætteglas med koncentrat og 2 hætteglas med solvens) er optøet. Vend forsigtigt hætteglassene på hovedet fem gange for at blande indholdet.

Kontrollér for eventuelle synlige partikler eller andre anomalier. Anomalier af enhver art eller synlige partikler skal indberettes til indehaveren af markedsføringstilladelsen, og produktet må ikke anvendes.

Overfør 2,7 ml solvens fra de to optøede hætteglas, og dispensér dem til et sterilt, tomt 10 ml hætteglas med en 3 ml sprøjte.

Til fortynding trækkes 0,3 ml optøet koncentrat op i en 1 ml sprøjte og tilsættes det sterile 10 ml hætteglas, som indeholder solvenset. Vend forsigtigt hætteglasset på hovedet mindst fem gange for at blande indholdet. Kontrollér for eventuelle synlige partikler. Den fortyndede opløsning skal være klar til let opaliserende. Mærk 10 ml hætteglasset med det fortyndede koncentrat som følger: "Fortyndet Luxturna".

Klargør ikke sprøjter, hvis hætteglasset viser tegn på skader, eller hvis der observeres synlige partikler. Sprøjterne til injektion klargøres ved at trække 0,8 ml fortyndet opløsning op i en steril 1 ml sprøjte. Gentag den samme procedure for at klargøre en reservesprøjte. Sprøjterne med produktet skal derefter overføres i en egnet transportbeholder til operationsstuen.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Utilsigtet eksponering skal undgås. Lokale retningslinjer for biologisk sikkerhed skal følges ved klargøring, administration og håndtering af voretigen neparvovec.

- Der skal bæres personligt sikkerhedsudstyr (herunder kittel, beskyttelsesbriller og handsker) under håndtering eller administration af voretigen neparvovec.
- Utilsigtet eksponering for voretigen neparvovec, herunder kontakt med hud, øjne og slimhinder, skal undgås. Eventuelle blodlagte sår skal tildækkes inden håndtering.
- Al spild af voretigen neparvovec skal behandles med et virusdræbende middel som for eksempel 1 % natriumhypochlorit og opsuges med absorberende materialer.
- Alle materialer, der kan være kommet i kontakt med voretigen neparvovec (fx hætteglas, sprøjte, kanyler, gaze, handsker, masker eller forbindinger), skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for biologisk sikkerhed.

Utilsigtet eksponering

- I tilfælde af utilsigtet eksponering (fx i form af stænk i øjne eller slimhinder) skal der skylles med rent vand i mindst 5 minutter.
- I tilfælde af eksponering af beskadiget hud eller ved kanylestikskader skal det berørte område renses grundigt med sæbe og vand og/eller et desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for lægemiddelfald.

Dosering

Behandlingen skal indledes og administreres af en øjenkirurg med erfaring i makulakirurgi.

Patienter får en enkeltdosis på $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenomer voretigen neparvovec i hvert øje. Hver dosis administreres til det subretinale rum med et samlet volumen på 0,3 ml. Den enkelte administration i hvert øje udføres på forskellige dage tæt på hinanden, men med et mellemrum på mindst 6 dage.

Immunmodulerende regime

Inden indledning af det immunmodulerende regime og inden administration af voretigen neparvovec skal patienten undersøges for symptomer på alle former for aktive infektioner, og i tilfælde af en sådan infektion, må behandlingen ikke påbegyndes, før patienten er blevet rask.

Det anbefales, at der indledes et immunmodulerende regime 3 dage før administration af voretigen neparvovec i det første øje. Planen nedenfor (tabel 1) skal følges. Indledning af det immunmodulerende regime for det andet øje skal følge samme plan og skal erstatte fuldførelse af det immunmodulerende regime for det første øje.

Tabel 1 Præ- og post-operativt immunmodulerende regime for hvert øje

Præ-operativt	3 dage før administration af Luxturna	Prednison (eller tilsvarende) 1 mg/kg/dag (maksimalt 40 mg/dag)
Post-operativt	4 dage (inklusive dagen for administration)	Prednison (eller tilsvarende) 1 mg/kg/dag (maksimalt 40 mg/dag)
	Efterfulgt af 5 dage	Prednison (eller tilsvarende) 0,5 mg/kg/dag (maksimalt 20 mg/dag)
	Efterfulgt af 5 dage med én dosis hver anden dag	Prednison (eller tilsvarende) 0,5 mg/kg hver anden dag (maksimalt 20 mg/dag)

Særlige populationer

Ældre

Voretigen neparvovecs sikkerhed og virkning hos patienter ≥ 65 år er ikke klarlagt. Data er begrænsede. Det er dog ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Voretigen neparvovecs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Voretigen neparvovecs sikkerhed og virkning hos børn op til 4 år er ikke klarlagt. Data er begrænsede. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos pædiatriske patienter.

Administration

Subretinal brug.

Luxturna er en steril koncentrationopløsning til subretinal injektion, som skal optøes og fortyndes inden administration.

Dette lægemiddel må ikke administreres ved intravitreal injektion.

Luxturna er et hætteglas til engangsbrug til en enkelt administration i ét øje alene.

Produktet administreres som en subretinal injektion efter vitrektomi i hvert øje. Det må ikke administreres i umiddelbar nærhed af fovea for at opretholde foveal integritet.

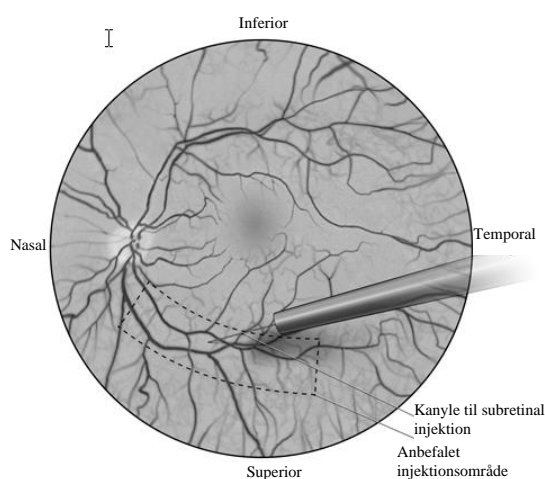
Administration af voretigen neparvovec skal udføres på en operationsstue under kontrollerede aseptiske forhold. Der skal gives passende anæstesi til patienten inden proceduren. Pupillen i det øje, der skal injiceres i, skal være dilateret, og et bredspektret mikrobiocid skal administreres topikalt inden operationen i henhold til den medicinske standardpraksis.

Administration

Følg trinene nedenfor for at administrere voretigen neparvovetil patienten:

- Fortyndet Luxturna skal kontrolleres visuelt inden administration. Hvis der ses partikler, uklarheder eller misfarvning, må lægemidlet ikke anvendes.
- Tilslut sprøjten med det fortyndede produkt til forlængerslangen og kanylen til subretinal injektion. Injicér produktet langsomt gennem forlængerslangen og kanylen til subretinal injektion for at eliminere eventuelle luftbobler i systemet.
- Det tilgængelige volumen til injektion i sprøjten bekræftes ved at rette stemplets spids ind efter den streg, der markerer 0,3 ml.
- Når vitrektomien er gennemført, administreres Luxturna ved subretinal injektion med en kanyle til subretinal injektion, der indføres via pars plana.
- Anbring spidsen af kanylen til subretinal injektion i kontakt med den retinale overflade under direkte visualisering. Det anbefalede injektionssted skal befinde sig langs den superiore vaskulære arkade, mindst 2 mm distalt for centrum af fovea. Injicér langsomt en lille mængde af produktet, indtil der ses en indledende subretinal blære, og injicér derefter det resterende volumen, indtil alle 0,3 ml er administreret (figur 1).

Figur 1 Spidsen af kanylen til subretinal injektion anbragt på det anbefalede injektionssted (set fra kirurgens side)



- Når injektionen er fuldført, fjernes kanylen til subretinal injektion fra øjet.
- Alt ubrugt produkt skal kasseres efter injektion. Reservesprøjten må ikke beholdes.
- Der udføres væske/luft-udveksling, idet væskedrenage omhyggeligt undgås i nærheden af retinotomien, der blev skabt til den subretinale injektion.
- Patientens anbringes i rygliggende stilling, så snart den post-operative periode begynder, og skal fortsættes af patienten i 24 timer efter udskrivning.