

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Luxturna 5×10^{12} genamengjaferjur/ml stungulyfsþykkni og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Voretigen neparvovec er genaflutningsferja sem notar veiruhjúp adenotengdrar veirufurju af sermisgerð 2 (adeno-associated viral vector serotype, AAV2) sem burðarefni fyrir prótein litþekju sjónhimnu manna með sameindabunga 65 kílódalton (human retinal pigment epithelium 65 kDa protein, hRPE65) cDNA til sjónhimnu. Voretigen neparvovec er framleitt úr AAV2 af villigerð með raðbrigða DNA tækni.

2.2 Innihaldslýsing

Hver ml þykkni inniheldur 5×10^{12} genamengjaferjur (vector genomes, vg).

Hvert hettuglas með Luxturna inniheldur 0,5 útdraganlega ml af þykkni (sem samsvara $2,5 \times 10^{12}$ genamengjaferjum) sem þarf að þynna 1:10 fyrir lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

Eftir þynningu 0,3 ml af þykkni með 2,7 ml af leysi inniheldur hver ml 5×10^{11} genamengjaferjur. Hver 0,3 ml skammtur af Luxturna inniheldur $1,5 \times 10^{11}$ genamengjaferjur.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsþykkni og leysir, lausn.

Eftir þíðingu eru bæði þykknið og leysirinn tærir, litlausir vökvar með pH gildi 7,3.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Luxturna er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með sjónmissi vegna arfbundinnar sjónuvisnunar af völdum staðfesta stökkbreytinga í báðum samsætum *RPE65* sem hafa fullnægjandi lífvænlegar sjónufrumur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð og gefa af augnskurðlækni með reynslu í framkvæmd aðgerða á sjónudepli.

Skammtar

Sjúklingar munu fá stakan skammt af $1,5 \times 10^{11}$ voretigen neparvovec genamengjaferjum í hvort auga. Hver skammtur verður gefinn inn í rými undir sjónhimnu með heildarrúmmálið 0,3 ml. Aðgerð til að gefa staka lyfjagjöf í hvort auga er gerð sitt hvorn daginn með stuttu millibili en ekki færri en 6 dögum á milli.

Ónæmistemprandi meðferðaráætlun

Áður en ónæmistemprandi meðferðaráætlun er hafin og áður en voretigen neparvovec er gefið verður að skoða sjúklinginn með tilliti til einkenna virks smitsjúkdóms af einhverju tagi og ef slík sýking er til staðar skal fresta upphafi meðferðarinnar þar til sjúklingnum hefur batnað.

Ráðlagt er að ónæmistemprandi meðferðaráætlun sé hafin og tímaáætluninni hér fyrir neðan (tafla 1) sé fylgt með upphaf 3 dögum fyrir gjöf voretigen neparvovec í fyrra augað. Upphaf ónæmistemprandi meðferðaráætlunarinnar fyrir seinna augað skal fylgja sömu tímaáætlun og taka við þegar ónæmistemprandi meðferðaráætluninni fyrir fyrra augað lýkur.

Tafla 1 Ónæmistemprandi meðferðaráætlun fyrir og eftir aðgerð fyrir hvort auga

Fyrir aðgerð	3 dögum fyrir lyfjagjöf Luxturna	Prednison (eða jafngilt) 1 mg/kg/dag (hámark 40 mg/dag)
Eftir aðgerð	4 dagar (að meðtöldum lyfjagjafardeginum)	Prednison (eða jafngilt) 1 mg/kg/dag (hámark 40 mg/dag)
	Síðan 5 dagar	Prednison (eða jafngilt) 0,5 mg/kg/dag (hámark 20 mg/dag)
	Síðan 5 dagar með einum skammti annan hvern dag	Prednison (eða jafngilt) 0,5 mg/kg/annan hvern dag (hámark 20 mg/dag)

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Öryggi og verkun voretigen neparvovec hjá sjúklingum ≥ 65 ára hefur ekki verið staðfest. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir. Samt sem áður þarf ekki að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Öryggi og verkun voretigen neparvovec hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun voretigen neparvovec hjá börnum upp að 4 ára aldri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá börnum.

Lyfjagjöf

Til notkunar undir sjónhimnu.

Luxturna er sæft stungulyfsþykkni, lausn til inndælingar undir sjónhimnu sem þarf að þíða og þynna fyrir lyfjagjöf (sjá kafla 6.6).

Lyfið má ekki gefa með inndælingu í glerhlaup.

Luxturna er einnota hettuglas til stakrar lyfjagjafar í einungis eitt auga. Lyfið er gefið sem inndæling undir sjónhimnu eftir brottnám glerhlaups í hvort auga. Ekki skal gefa það nálægt sjónugróf (fovea) til að viðhalda heilleika sjónugrófar (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf voretigen neparvovec skal framkvæma á skurðstofu undir stýrðum smitgátaraðstæðum. Gefa skal sjúklingnum viðeigandi svæfingu fyrir aðgerðina. Ljósop augans sem á að dæla inn í verður að vera útvíkkað og gefa skal útvortis breiðvirkan örverueyði fyrir aðgerðina í samræmi við hefðbundna meðferð.

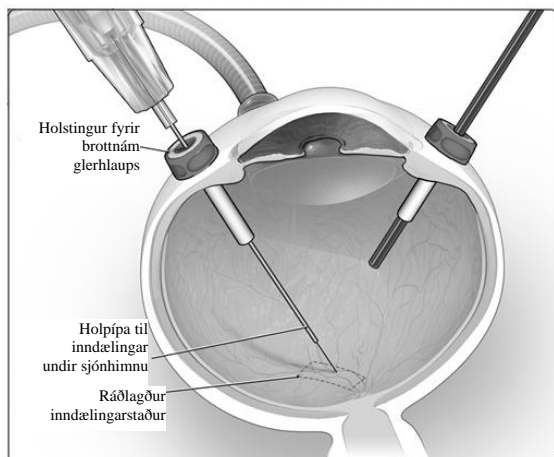
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning, útsetningu fyrir slysi og förgun Luxturna.

Lyfjagjöf

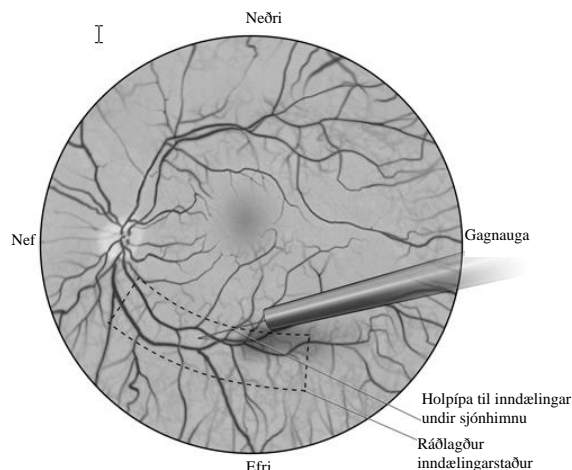
Fylgið skrefunum hér fyrir neðan til að gefa sjúklingum voretigen neparvovec:

- Skoða á þynnt Luxturna fyrir lyfjagjöf. Ef agnir, skýjun eða mislitun er sýnileg má ekki nota lyfið.
- Tengjið sprautuna sem inniheldur þynnt lyfið við framlengingarslönguna og holpípuna til inndælingar undir sjónhimnu. Lyfinu er dælt hægt inn í gegnum framlengingarslönguna og holpípuna til inndælingar undir sjónhimnu til að útiloka hvers konar loftbólur í kerfinu.
- Staðfestið rúmmál lyfsins sem fæst til inndælingar úr sprautunni, með því að stilla stimpiloddinn við línuna sem merkir 0,3 ml.
- Eftir að brottnámi glerhlaups er lokið er Luxturna gefið með inndælingu undir sjónhimnu með holpípu til inndælingar undir sjónhimnu í gegnum augnvegg (pars plana) (mynd 1A).
- Undir beinni augnsjá (direct visualization), er oddur holpípunnar til inndælingar undir sjónhimnu staðsettur þannig að hann snerti yfirborð sjónhimnunnar. Ráðlagður inndælingarstaður skal vera staðsettur eftir efri æðagöngum (superior vascular arcade), í a.m.k. 2 mm fjarlægð frá miðju sjónugrófar (mynd 1B). Litlu magni lyfsins er dælt hægt inn þar til blaðra sést undir sjónhimnu og þá er rúmmálinu sem eftir er dælt hægt inn þar til samtals 0,3 ml hafa verið gefnir.

Mynd 1A Holpípu til inndælingar undir sjónhimnu stungið inn um augnvegg



Mynd 1B Oddur holpípunnar til inndælingar undir sjónhimnu staðsettur innan ráðlagðs inndælingarstaðs (sjónarhorn skurðlæknis)



- Þegar inndælingunni er lokið er holpípan til inndælingar undir sjónhimnu fjarlægð úr auganu.
- Eftir inndælingu verður að farga öllum lyfjaleifum. Ekki á að geyma varasprautuna.
- Vökva-loft skipti eru framkvæmd og þess vandlega gætt að forðast vökvafráveitu nálægt sjónhimnuskurðinum sem gerður var fyrir inndælinguna undir sjónhimnu.
- Legið skal á baki þannig að höfuð snúi upp strax eftir aðgerðina og sjúklingur skal halda því áfram í 24 klukkustundir eftir útskrift.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 Augnsýking eða sýking umhverfis auga.
Virkt sýking í auga.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Viðbrögð sem tengjast inndælingu undir sjónhimnu

Alltaf skal nota viðeigandi smitgátartækni við undirbúning og lyfjagjöf Luxturna.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa sést við aðgerðina við lyfjagjöf:

- Augnbólga (þ. á m. innri augnknattarbólga), rifa á sjónhimnu og sjónhimmulos. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að tilkynna öll einkenni sem benda til innri augnknattarbólgu eða sjónhimmulos án tafar og veita skal viðeigandi meðferð.
- Sjónhimmukvilli (þynning sjónugrófar, tap á virkni sjónugrófar), gat í sjónudepli, sjónudepilskvilli (himna framan sjónhimnu, örvefur í sjónudepli), og augnkvilli (rof sjónugrófar).
- Aukinn innri augnþrýstingur. Fylgjast skal með innri augnþrýstingi fyrir og eftir gjöf lyfsins og bregðast við á viðeigandi hátt. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að forðast flugferðir eða önnur ferðalög til staða í mikilli hæð þar til loftbólán sem myndaðist vegna lyfjagjafar Luxturna hefur alveg horfið úr auganu. Allt að ein vika eða lengra getur liðið eftir inndælinguna þar til loftbólán hefur horfið; staðfesta skal það með augnskoðun. Hröð aukning á hæð yfir sjávarmáli á meðan loftbólán er enn til staðar getur valdið hækkun augnþrýstings og óafturkræfum sjónmissi.

Tímabundnar sjóntruflanir, eins og þokusýn og ljósfælni (sjá kafla 4.8) geta komið fyrir vikurnar eftir meðferðina. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að hafa samband við lækinn ef sjóntruflanir eru áfram til staðar. Sjúklingar skulu forðast sund vegna aukinnar hættu á augnsýkingu. Sjúklingar skulu forðast erfiða líkamspjálfun vegna aukinnar hættu á augnskaða. Sjúklingar geta aftur stundað sund og erfiða líkamspjálfun eftir að lágmarki eina til tvær vikur samkvæmt ráðleggingum læknisins.

Útskilnaður

Útskilnaður veirufurju, tímabundinn og í lágum gildum, getur komið fyrir í tárum sjúklings (sjá kafla 5.2). Sjúklingar/umönnunaraðilar skulu fá ráðleggingar um að meðhöndla úrgangsefni sem til falla frá sáraumbúðum, tárur og seyti úr nefi á viðeigandi hátt, sem getur falið í sér geymslu úrgangsefna í innsigliðum pokum áður en þeim er fargað. Fylgja skal þessum varúðarráðstöfunum um meðhöndlun í 14 daga eftir gjöf voretigen neparvovec. Mælt er með því að sjúklingar/umönnunaraðilar séu með hanska við sáraumbúðaskiptingar og förgun úrgangs, sérstaklega ef um þungun, brjóstagjöf eða ónæmisbrest er að ræða hjá umönnunaraðila.

Blóð-, líffæra-, vefja- og frumugjöf

Sjúklingar sem fá meðferð með Luxturna mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Ónæmissvörun

Til að minnka möguleikann á ónæmissvörun skulu sjúklingar fá altæka barkstera fyrir og eftir inndælingu voretigen neparvovec undir sjónhimnu í hvort auga (sjá kafla 4.2). Barksterarnir geta minnkað hugsanleg ónæmisviðbrögð við annaðhvort veiruhjúpnium (adenotengd veirufurja af sermisgerð 2 [AAV2]) eða aðflutta geninu (prótein litþekju sjónhimnu manna með sameindapunga 65 kílódalton [RPE65]).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar milliverkanir sem eru mikilvægar klínískt eru þekktar. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Á grundvelli forklínískra rannsókna og klínískra gagna úr rannsóknum með AAV2 veirufurju og að teknu tilliti til íkomuleiðar Luxturna undir sjónhimnu er mjög ólíklegt að AAV veirufurju berist í kímlínufrumur fyrir slysi.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir (færri en 300 niðurstöður þungana) um notkun voretigen neparvovec á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Luxturna á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Luxturna hefur ekki verið rannsakað hjá konum með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort voretigen neparvovec skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með voretigen neparvovec.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirliggjandi um áhrif lyfsins á frjósemi. Áhrif á frjósemi karldýra og kvendýra hafa ekki verið metin í dýrarannsóknnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Voretigen neparvovec hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar geta fundið fyrir tímabundnum sjóntruflunum eftir að hafa fengið inndælingu undir sjónhimnu með Luxturna. Sjúklingar skulu ekki aka eða stjórna þungum vélum fyrr en starfsemi sjónar hefur batnað nægilega eins og augnlæknirinn þeirra hefur ráðlagt.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í 1. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum komu fram þrjú tilvik aukaverkana, sem ekki voru alvarlegar, með útfellingum í sjónhimnu hjá þremur af 41 (7%) einstaklingi sem talin voru tengjast voretigen neparvovec. Í öllum þremur tilvikunum sáust skammvinnar einkennalausar útfellingar undir sjónhimnu neðan við inndælingarstaðinn í sjónhimnunni, 1-6 dögum eftir inndælingu sem gengu til baka án afleiðinga.

Greint var frá alvarlegum aukaverkunum sem tengdust aðgerðinni við lyfjagjöfina hjá þremur einstaklingum. Einn af 41 (2%) einstaklingi greindi frá alvarlegu tilviki aukins innri augnþrýstings (kom eftir lyfjagjöf með steralyfi með forðaverkun) í tengslum við meðferð á innri augnknattarbólgu sem tengdist aðgerðinni við lyfjagjöfina og leiddi til sjóntaugarvisnunar og einn af 41 (2%) einstaklingi greindi frá alvarlegu tilviki sjónhimmukvilla (tap á virkni sjónugrófar) sem var metið tengt aðgerðinni við lyfjagjöfina. Einn af 41 (2%) einstaklingi greindi frá alvarlegu tilviki sjónhimmuloss sem var metið tengt aðgerðinni við lyfjagjöfina.

Algengustu aukaverkanirnar (tíðni $\geq 5\%$) sem tengdust aðgerðinni við lyfjagjöf voru blóðsókni í táru, drer, aukinn innri augnþrýstingur, rifa á sjónhimnu, þynning í glæru (dellen), gat í sjónudepli, útfellingar undir sjónhimnu, augnbólga, erting í auga, augnverkur og sjónudepilskvilli (felling á yfirborði sjónudepils).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokki og tíðni samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2 Aukaverkanir tengdar voretigen neparvovec

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Augu	Algengar	Útfellingar í sjónhimnu

Tafla 3 Aukaverkanir tengdar aðgerð við lyfjagjöf

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Geðræn vandamál	Algengar	Kvíði
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur, sundl
Augu	Mjög algengar	Blóðsókni í táru, drer
	Algengar	Rifa í sjónhimnu, þynning í glæru, gat í sjónudepli, augnbólga, erting í auga, augnverkur, sjónudepilskvilli, æðublæðingar, blaðra í táru, augnkvilli, augnbólga, tilfinning um aðskotahlut í auga, hrömun sjónudepils, innri augnknattarbólga, sjónhimnulós, sjónhimnukvilli, blæðing í sjónhimnu
	Tíðni ekki þekkt	Ógegnisæi glerhlaups, æðu- og sjónurýrnun*
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði, uppköst, verkur ofarlega í kviðarholi, verkur í vör
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot, andlitsþroti
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Aukinn innri augnþrýstingur
	Algengar	Viðsnúningur T-bylgju á hjartarafriti
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Fylgikvillar eftir barkaþræðingu, opnun sárs
*þar á meðal hrömun sjónu, aflitun á sjónu (retinal depigmentation) og vefjarýrnun á stungustað		

Lýsing á völdum aukaverkunum

Æðu- og sjónurýrnun

Greint var frá ágengri æðu- og sjónurýrnun hjá nokkrum sjúklingum. Tilfellin voru tengd meðferð tímabundið og komu fram á áætluðu meðferðarsvæðinu þar sem blaðran er og fyrir utan blöðruna. Greint var frá einstökum tilfellum sjónurýrnunar sem náði til sjónugrófar ásamt sjónskerðingu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin klínísk reynsla er af ofskömmun með voretigen neparvovec. Mælt er með því að veita meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð, eins og meðferðarlæknirinn telur nauðsynlegt ef ofskömmun á sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Augnlyf, önnur augnlyf, ATC-flokkur: S01XA27.

Verkunarháttur

Sérhæft prótein litþekju sjónhimnu með sameindapunga 65 kílódalton (retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein, RPE65) er staðsett í litþekjufrumum sjónhimnu og breytir all-trans-retinoli í 11-cis-retinol, sem síðan myndar lithópinn (chromophore), 11-cis-retinal, meðan á sjónferlinu (visual (retionid) cycle) stendur. Þessi skref eru þýðingarmikil í líffræðilegri umbreytingu ljóseindar í rafboð innan sjónhinnunnar. Stökkbreytingar í *RPE65* geni leiða til minnkunar eða skorts á virkni RPE65 all-trans-retinyl ísómerasa, sem hamlar sjónferlinu og leiðir til sjónmissis. Með tímanum leiðir uppsöfnun eittraðra forvera til dauða litþekjufrumna sjónhimnu og síðan til aukins dauða ljósnemafrumna. Einstaklingar með sjónuvisnun af völdum stökkbreytinga í báðum samsætum *RPE65* sýna missi sjónar, þ.m.t. skert mæligildi starfrænnar sjónar (functional vision) eins og sjónskerpu og sjónsviðs oft í barnæsku eða á unglingsárum, þessi sjónmissir þróast að lokum í algera blindu.

Inndæling með voretigen neparvovec inn í rými undir sjónhimnu veldur genaleiðslu á litþekjufrumum sjónhimnu með cDNA umtáknun eðlilegs manna RPE65 próteins (gene augmentation therapy), sem gefur möguleika á að endurvekja sjónferlið.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun Luxturna til lengri tíma var metin í 1. stigs rannsókn á öryggi og skammtaaukningu (101) en í henni fengu 12 einstaklingar inndælingu með voretigen neparvovec undir sjónhimnu í annað augað; í eftirfylgnirannsókn (102) var voretigen neparvovec gefið í hitt augað hjá 11 af þeim 12 einstaklingum sem tóku þátt í rannsókninni á skammtaaukningu; í eins árs opinni 3. stigs samanburðarrannsókn (301) var 31 einstaklingi slembiraðað á tveimur setrum; og í framhaldsrannsókn af 3. stigs rannsókninni víxluðu 9 einstaklingar í samanburðarhópnum yfir til að fá inngripið. Samtals 41 einstaklingur (inndæling í 81 auga [einn einstaklingur í 1. stigs rannsókn uppfyllti ekki skilyrði til að fá seinni inndælingu]) tók þátt í klínísku áætluninni. Allir þátttakendur voru með klínísku sjúkdómsgreiningu á Leber meðfæddri blindu og nokkrir gætu einnig hafa verið með fyrri eða viðbótar sjúkdómsgreiningu, þ. á m. sjónufreknur (retinitis pigmentosa). Staðfestar stökkbreytingar í báðum samsætum *RPE65* og að hafa fullnægjandi lífvænlegar sjónufrumur (svæði sjónhimnu innan afturskauts með > 100 míkron þykkt, var metið hjá öllum þátttakendum samkvæmt sneiðmyndatöku af sjónhimnu (OCT).

3. stigs rannsókn

Rannsókn 301 var opin, slembuð samanburðarrannsókn. 31 þátttakandi var skráður, 13 karlar og 18 konur. Meðaltalsaldur var 15 ár (bil 4 til 44 ára), þ. á m. 64% þátttakendur á barnsaldri (n=20, aldur frá 4 til 17 ára) og 36% fullorðnir (n=11). Allir þátttakendur voru með sjúkdómsgreiningu á Leber meðfæddri blindu vegna stökkbreytinga á *RPE65* staðfest með erfðagreiningu á vottaðri rannsóknarstofu.

21 þátttakanda var slembiraðað til að fá inndælingu af voretigen neparvovec undir sjónhimnu. Sjónskerpa (LogMAR) á fyrri auga hjá þessum þátttakendum við upphaf var 1,18 (0,14), meðaltal (staðalskekkja). Einn þátttakandi hætti í rannsókninni fyrir meðferð. 10 þátttakendum var slembiraðað í samanburðarhópinn (ekkert inngrip). Sjónskerpa (LogMAR) á fyrri auga hjá þessum þátttakendum við upphaf var 1,29 (0,21), meðaltal (staðalskekkja). Einn þátttakandi í samanburðarhópnum dró samþykki til baka og var látinn hætta í rannsókninni. Þátttakendunum níu sem var slembiraðað í samanburðarhópinn var víxlað yfir til að fá inndælingu undir sjónhimnu af voretigen neparvovec eftir eitt áhorfsár. Í hvort auga var gefin stök inndæling undir sjónhimnu af $1,5 \times 10^{11}$ voretigen neparvovec genamengjaferjum í heildarrúmmáli 300 míkról. Tímabilið milli inndælinga í augun hjá hverjum þátttakanda var frá 6 til 18 dagar.

Aðalendapunktur 3. stigs rannsóknarinnar mældi meðaltalsbreytingu frá upphafi að einu ári í MLMT-prófun (multi-luminance mobility testing) á tvísæi milli inngrípshópsins og samanburðarhópsins. MLMT prófunin var hönnuð til að mæla breytingar á starfrænni sjón, sérstaklega hæfni einstaklings til að fylgja ferli af nákvæmni og á viðunandi hraða við mismunandi stig lýsingar í umhverfinu. Þessi hæfni er háð sjónskerpu einstaklingsins, sjónsviði og hve mikil náttblinda er til staðar (minnkuð hæfni til að skynja og/eða sjá í daufu ljósi), en þetta er allt starfsemi sem verður sérstaklega fyrir áhrifum af sjónhimnusjúkdómnum í tengslum við *RPE65* stökkbreytingar. Í 3. stigs rannsókninni voru sjö stig lýsingar notuð í MLMT prófuninni frá 400 lux til 1 lux (samsvarandi til dæmis bjartri skrifstofulýsingu niður í sumarnótt án tunglskins). Prófunin á hverjum einstaklingi var tekin upp á myndband og metin af óháðum aðilum. Jákvætt breytingarskor endurspeglar að ná MLMT prófuninni við lægri lýsingargildi og lux-skorið 6 endurspeglar hámarks mögulegan bata samkvæmt MLMT. Þrjú aukaendapunktur voru einnig prófaðir: ljósnæmisþröskuldur sjónhimnu í heild sinni (full-field light sensitivity threshold, FST) prófaður með hvítu ljósi; breyting á MLMT-skori fyrir fyrra augað sem var meðhöndlað og sjónskerpuprófun (visual acuity, VA).

Við upphaf náðu þátttakendur fram yfir mörk hreyfanleikaprófsins við á milli 4 og 400 lux umhverfis.

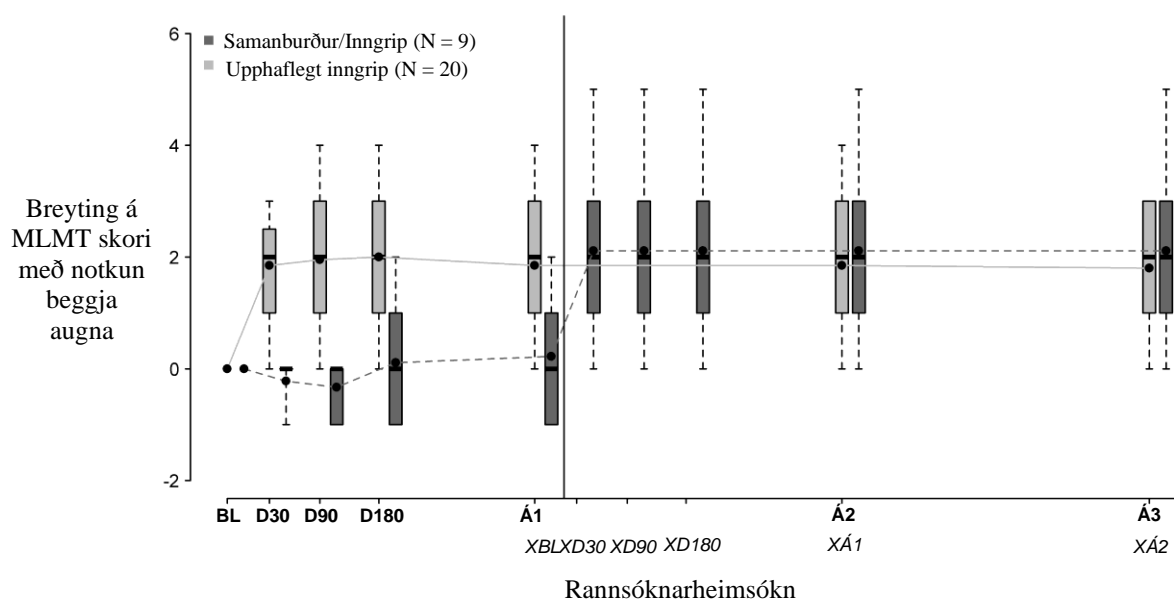
Tafla 4 Breytingar á MLMT-skori: 1. ár, borið saman við í upphafi (meðferðarþýði: n=21 inngríp, n=10 samanburður)

Breyting á MLMT-skori	Mismunur (95% CI) Inngrip-Samanburður	p-gildi
notar bæði augu/tvísæi (binocular vision)	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
notar aðeins fyrra augað sem var meðhöndlað	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
notar aðeins seinna augað sem var meðhöndlað	2,0 (1,14; 2,85)	< 0,001

Breyting á MLMT-skori með öðru auga batnaði marktækt hjá meðferðarhópnum og var svipað og niðurstöðum úr MLMT-prófun með báðum augum (sjá töflu 4).

Mynd 2 sýnir áhrif lyfsins á þriggja ára tímabilinu hjá hópnum sem fékk voretigen neparvovec sem og áhrifin í samanburðarhópnum eftir að víxla yfir í að fá inndælingu undir sjónhimnu með voretigen neparvovec. Marktækur munur á frammistöðu í MLMT með báðum augum sást í hópnum sem fékk meðferð með voretigen neparvovec á degi 30 og viðhélst yfir eftirfylgniheimsóknirnar sem eftir voru allt þriggja ára tímabilið, samanborið við enga breytingu hjá samanburðarhópnum. Eftir að víxla yfir í að fá inndælingu undir sjónhimnu með voretigen neparvovec sýndu einstaklingarnir í samanburðarhópnum svipaða svörun við voretigen neparvovec og einstaklingarnir í hópnum sem fékk meðferð með voretigen neparvovec.

Mynd 2 Breyting á MLMT-skori með notkun beggja augna á tíma fyrir/eftir útsetningu fyrir voretigen neparvovec



Hver kassi táknar 50% miðjuna af dreifingu breytingar á MLMT-skori. Lóðréttu punktalínurnar sýna 25% til viðbótar fyrir ofan og neðan kassann. Lárétta röndin inni í hverjum kassa sýnir miðgildið. Punkturinn innan hvers kassa sýnir meðaltalið. Heila línan tengir meðalbreytingar á MLMT-skori yfir heimsóknir fyrir meðferðarhópnum. Punktalínan tengir meðalbreytingar á MLMT-skori yfir heimsóknir fyrir samanburðarhópnum, þ.m.t. fimm heimsóknir á fyrsta árinu án þess að fá voretigen neparvovec. Samanburðarhópnum var gefið voretigen neparvovec eftir 1 árs áhorf.

BL (Baseline) = Upphafsgildi;

D30, D90, D180: 30, 90 og 180 dagar eftir upphaf rannsóknar;

Á1, Á2, Á3: eitt, tvö og þrjú ár eftir upphaf rannsóknar;

XBL; XD30; XD90; XD180: upphafsgildi, 30, 90 og 180 dagar eftir upphaf rannsóknar hjá samanburðarhópnum sem víxlaði yfir;

XÁ1; XÁ2: eitt og tvö ár eftir upphaf rannsóknar hjá samanburðarhópnum sem víxlaði yfir.

Niðurstöður fyrir ljósnæmisþröskuldur sjónhimnu í heild sinni á fyrsta ári rannsóknarinnar: hvítt ljós [$\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] eru sýndar í töflu 5 hér á eftir.

Tafla 5 Ljósnæmisþröskuldur sjónhimnu í heild sinni prófun

Ljósnæmisþröskuldur sjónhimnu í heild sinni prófun – Fyrri meðhöndlaða auga (meðferðarþýði)			
	Inngrip, N=21		
	Upphafsgildi	Ár 1	Breyting
N	20	20	19
Meðaltal (staðalskekkja)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Samanburður, N=10		
N	9	9	9
Meðaltal (staðalskekkja)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Munur (95% CI) (Inngrip-Samanburður) -2,33 (-3,44; -1,22), $p < 0,001$		
Ljósnæmisþröskuldur sjónhimnu í heild sinni prófun – Seinna meðhöndlaða auga (meðferðarþýði)			
	Inngrip, N=21		
	Upphafsgildi	Ár 1	Breyting
N	20	20	19
Meðaltal (staðalskekkja)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Samanburður, N=10		
N	9	9	9
Meðaltal (staðalskekkja)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Munur (95% CI) (Inngrip-Samanburður) -1,89 (-3,03; -0,75), $p = 0,002$		
Ljósnæmisþröskuldur sjónhimnu í heild sinni prófun-meðaltal yfir bæði augu (meðferðarþýði)			
Munur (95% CI) (inngríp-samanburður): -2,11 (-3,19; -1,04), $p < 0,001$			

Bata í ljósnæmi sjónhimnu í heild sinni var viðhaldið í allt að 3 ár eftir útsetningu fyrir voretigen neparvovec.

Einu ári eftir útsetningu fyrir voretigen neparvovec, kom bati í sjónskerpu um a.m.k. 0,3 LogMAR fram hjá 11/20 (55%) af augunum sem fengu fyrst meðferð og 4/20 (20%) af augunum sem fengu seinni meðferð í inngrípshópnum; engin í samanburðarhópnum sýndi slíkan bata í sjónskerpu hvort sem um var að ræða fyrra eða seinna augað.

5.2 Lyfjahvörf

Búist er við að voretigen neparvovec sé tekið upp af frumum í gegnum heparínsúlfat-próteoglykan viðtaka og verði brotið niður af innrænum próteinum og niðurbrotsleiðum DNA.

Forklínísk dreifing

Dreifing voretigen neparvovec var metin þremur mánuðum eftir lyfjagjöf undir sjónhimnu hjá primötum öðrum en mönnum. Hæstu gildi veirufurju DNA raða voru greind í vökva innan augna (vökva í framhólfi og glervökva) í augum sem fengu inndælingu með veirufurju. Lág gildi veirufurju DNA raða voru greind í sjóntaug augans sem fékk inndælingu með veirufurju, þar sem sjóntaugarnar víxlast (optic chiasm), milta og lifur og snefilmagn í maga og eitlum. Í einu dýri sem gefið var $7,5 \times 10^{11}$ voretigen neparvovec genamengjaferjur (5 faldur ráðlagður skammtur í hvort auga) voru veirufurju DNA raðir greindar í ristli, skeifugörn og barka. Veirufurju DNA raðir voru ekki greindar í kynkirtlum.

Klínísk lyfjahvörf og útskilnaður

Útskilnaður veirufurju og dreifing var metin í tárur úr báðum augum, sermi og heilblóði einstaklinga í 3. stigs klínísku rannsókninni. Hjá 13/29 (45%) einstaklingum sem fengu lyfjagjöf í bæði augu voru voretigen neparvovec veirufurju DNA raðir greindar í tárásýnum; flestir þessara einstaklinga voru neikvæðir eftir heimsóknina á degi 1 eftir inndælingu, þó voru fjórir þessara einstaklinga með jákvæð tárásýni lengur en fyrsta daginn, einn einstaklingur í allt að 14 daga eftir inndælingu í seinna augað. Veirufurju DNA raðir voru greindar í sermi hjá 3/29 (10%) einstaklingum, þ.m.t. tveimur með jákvæð tárásýni, og aðeins að degi 3 eftir hvora inndælingu. Í heildina greindust skammvinn og lág gildi veirufurju DNA í tárur og stöku sinnum í sermissýnum frá 14/29 (48%) einstaklingum í 3. stigs rannsókninni.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Engar lyfjahvarfarannsóknir með voretigen neparvovec hafa verið gerðar hjá sérstökum sjúklingahópum.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Luxturna er dælt beint inn í augað. Ekki er búist við að lifrar- og nýrnastarfsemi, fjölbreytni cytokróm P450 og aldur hafi áhrif á verkun eða öryggi lyfsins. Þess vegna er ekki þörf á að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Vefjameinafræði augans hjá hundum og primötum öðrum en mönnum sem útsettir voru fyrir voretigen neparvovec sýndi aðeins vægar breytingar, sem voru fyrst og fremst tengdar græðslu eftir skurðáverka. Í fyrri eiturefnafræðilegri rannsókn leiddi svipuð AAV2 veirufurja gefin undir sjónhimnu hjá hundum í skammti sem var 10 faldur ráðlagður skammtur til staðbundinna eiturverkana á sjónhimnu og bólgufrumuiferðar í vef á svæðinu sem var útsett fyrir veirufurjunni. Aðrar niðurstöður úr forklínískum rannsóknum á voretigen neparvovec voru m.a. einstakar og einangraðar bólgufrumur í sjónhimnunni, með engu sjáanlegu niðurbroti sjónhimnu. Eftir staka gjöf veirufurju mynduðu hundar mótefni gegn AAV2 veiruhjúpunum sem var ekki til staðar í primötum öðrum en mönnum sem ekki höfðu fengið gjöf.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Þykkni

Natríumklóríð
Natríum tvíhydrogenfosfat einhýdrat (til að stilla pH)
Tvínatríum hydrogenfosfat tvíhýdrat (til að stilla pH)
Poloxamer 188
Vatn fyrir stungulyf

Leysir

Natríumklóríð
Natríum tvíhydrogenfosfat einhýdrat (til að stilla pH)
Tvínatríum hydrogenfosfat tvíhýdrat (til að stilla pH)
Poloxamer 188
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Óopnuð frosin hettuglös

3 ár.

Eftir þíðingu

Eftir að lyfið hefur þíðnað má ekki endurfrysta það og það á að geyma við stofuhita (lægri hita en 25°C).

Eftir þynningu

Eftir þynningu við smitgátaraðstæður skal nota lausnina tafarlaust; ef hún er ekki notuð tafarlaust má geymslutíminn við stofuhita (lægri hita en 25°C) ekki vera lengri en 4 klukkustundir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þykkni og leysi verður að geyma og flytja frosið við $\leq -65^\circ\text{C}$.

Geymsluskilyrði eftir þíðingu og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þykkni

0,5 ml útdranganlegt rúmmál af þykkni í 2 ml hringlaga olefin fjölliðu hettuglasi með klóróbútýlgúmmítappa innsigliðum með afrífanlegu álinnsigli.

Leysir

1,7 ml útdranganlegt rúmmál af leysi í 2 ml hringlaga olefin fjölliðu hettuglasi með klóróbútýlgúmmítappa innsigliðum með afrífanlegu álinnsigli.

Hver þynnupoki inniheldur öskju sem í er 1 hettuglas með 0,5 ml af þykkni og 2 hettuglös með leysi (sem innihalda 1,7 ml hvort).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur. Klæðast skal persónulegum hlífðarbúnaði (sem felur í sér rannsóknarstofuslopp, öryggisgleraugu og hanska) á meðan voretigen neparvovec er meðhöndlað eða gefið.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas með þykkni og 2 hettuglös með leysi til notkunar einu sinni.

Skoða á Luxturna fyrir lyfjagjöf. Ef agnir, skýjun eða mislitun er sýnileg má ekki nota stakskammta hettuglasið.

Undirbúning Luxturna skal framkvæma innan 4 klukkustunda áður en lyfjagjöf er hafin, í samræmi við eftirfarandi ráðlagðar aðferðir sem framkvæmdar eru við smitgátaraðstæður.

Þíðið eitt stakskammta hettuglas með þykkni og tvö hettuglös með leysi við stofuhita. Eftir að öll 3 hettuglösin (1 hettuglas með þykkni og 2 hettuglös með þynni) hafa þiðnað, á að hefja þynningu. Hvolfið hettuglösunum varlega fimm sinnum til að blanda innihaldið.

Skoðið hvort sýnilegar agnir eru til staðar eða eitthvað annað óeðlilegt. Tilkynna skal til markaðsleyfishafans ef eitthvað er óeðlilegt eða sýnilegar agnir sjást og ekki skal nota lyfið.

Flytjið 2,7 ml af leysi sem tekinn er úr þíddu hettuglösunum tveimur og setjið í sæft 10 ml tómt glerhettuglas með 3 ml sprautu.

Til þynningar skal draga 0,3 ml af þíddu þykkni í 1 ml sprautu og bæta við í 10 ml sæfða hettuglasið sem inniheldur leysinn. Hvolfið hettuglasinu varlega að minnsta kosti fimm sinnum til að blanda vel. Skoðið hvort sýnilegar agnir eru til staðar. Þynnt lausnin skal vera tær til svolítið ópallýsandi. Merkið 10 ml glerhettuglasið sem inniheldur þynnta þykknið á eftirfarandi hátt: „Þynnt Luxturna“.

Ekki undirbúa sprauturnar ef hettuglasið virðist vera skemmt á einhvern hátt eða ef sýnilegar agnir eru til staðar. Undirbúið sprauturnar fyrir inndælingu með því að draga 0,8 ml af þynntu lausninni upp í sæfða 1 ml sprautu. Endurtakið með sömu aðferð til að undirbúa varasprautu. Sprauturnar með áfylltu lyfinu skal síðan flytja í tilætluðu íláti til aðgerðarstaðarins.

Ráðstafanir sem þarf að gera ef útsetning verður fyrir slysi

Forðast skal útsetningu fyrir slysi. Fylgja skal gildandi reglum á hverjum stað um lífvernd við undirbúning, lyfjagjöf og meðhöndlun voretigen neparvovec.

- Klæðast skal persónulegum hlífðarbúnaði (sem felur í sér rannsóknarstofuslopp, öryggisgleraugu og hanska) á meðan voretigen neparvovec er meðhöndlað eða gefið.
- Forðast skal útsetningu fyrir voretigen neparvovec fyrir slysi, þ.m.t. snertingu við húð, augu og slímhimnur. Hylja skal öll opin sár fyrir meðhöndlun.
- Voretigen neparvovec sem hellist niður verður að meðhöndla með veirueyðandi efni eins og 1% natrium hypóklóríti og þurrka með rakadrægum efnum.
- Farga skal öllu efni sem gæti hafa komist í snertingu við voretigen neparvovec (t.d. hettuglas, sprautu, nál, bómullargrisja, hanskar, grímur eða sáraumbúðir) í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað um lífvernd.

Útsetning fyrir slysi

- Ef útsetning fyrir slysi við störf á sér stað (t.d. slettist í augu eða á slímhimnur), skolið með hreinu vatni í a.m.k. 5 mínútur.
- Ef sködduð húð er útsett eða nálarstunguslys á sér stað, hreinsið umrætt svæði vandlega með sápu og vatni og/eða sóttgreinsandi efni.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar fyrir lyfjaúrgang.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1331/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Luxturna er markaðssett í hverju aðildarlandi verða markaðsleyfishafinn og lyfjafyrirvöld í hverju landi að komast að samkomulagi um innihald og framsetningu fræðsluefnisins, þar með talið samskiptamiðla, dreifingarfyrikomulag og aðra þætti fræðsluefnisins.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarlandi þar sem Luxturna er markaðssett sé lyfinu dreift í gegnum meðferðarstöðvar þar sem sérmenntað starfsfólk (t.d. augnskurðlæknar og lyfjafraeðingar) hafa tekið þátt í skyldunámskeiði um notkun lyfsins og þjálfun í apótekinu til að tryggja rétta notkun Luxturna til að draga úr áhættu tengdri gjöf lyfsins og/eða aðferðinni við lyfjagjöfina (aukinn þrýstingur í auga, rifa á sjónhimnu, sjónudepilskvillar, drer, bólga í auga og/eða sýking tengd aðferðinni og sjónhimmulos, snerting þriðja aðila við lyfið).

Skilyrði fyrir rannsóknarsetur/meðferðarstöðvar skulu fela í sér:

1. Sérfræðingur í augnlækningum með reynslu af umönnun og meðferð sjúklinga með arfbundna sjónuvisnun skal vera til staðar;
2. Augnskurðlæknir með reynslu af skurðaðgerðum undir sjónhimnu sem getur gefið Luxturna þarf að vera til staðar eða samningur við slíkan aðila;
3. Klínískt apótek sem getur meðhöndlað og útbúið genameðferðarlyf sem byggist á AAV veiruferjum skal vera til staðar.

Einnig skal veita þjálfun og leiðbeiningar varðandi örugga meðhöndlun og förgun efnis sem lyfið hefur komist í snertingu við í 14 daga eftir gjöf lyfsins sem og upplýsingar varðandi bann við því að gefa blóð, líffæri, vefi og frumur til ígræðslu eftir gjöf Luxturna.

Útvega skal sérhæfða starfsfólkinu (t.d. augnskurðlæknunum og lyfjafraeðingunum) á meðferðarstöðvunum fræðsluefni sem felur í sér:

- Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC);
 - Fræðslu um skurðaðgerðina sem tengist gjöf Luxturna, þar með talið lýsingu á efnunum og aðferðum sem þarf til að gefa Luxturna inndælingu undir sjónhimnu.
- eða
- Þjálfunarhandbók fyrir apótekið, sem inniheldur upplýsingar um undirbúning og geymslu Luxturna.

Sjúklingar og umönnunaraðilar þeirra skulu fá upplýsingapakka fyrir sjúklinga sem felur í sér:

- Fylgiseðil lyfsins (PIL) sem einnig á að vera fáanlegur í mismunandi framsetningu (þar með talið með stóru lettri og sem hljóðskrá);
- Sjúklingakort
 - Leggur áherslu á mikilvægi eftirfylgniheimsókna og að greina læknum frá aukaverkunum.
 - Upplýsir heilbrigðisstarfsmenn um að sjúklingurinn hafi fengið genameðferð og mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir.
 - Upplýsingar um hvert á tilkynna aukaverkanir.
 - Sjúklingakort á að vera fáanlegt í mismunandi framsetningu þar með talið með stóru lettri og sem hljóðskrá. Upplýsingar um hvernig má nálgast ákveðnar framsetningar eiga að koma fram á sjúklingakortinu.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
CLTW888A12401: Rannsókn á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að greina nánar öryggi, þ.m.t. langtímaöryggi Luxturna skal umsækjandinn framkvæma og leggja fram rannsókn sem byggist á gögnum úr skrá yfir sjúkdóma hjá sjúklingum með sjónmissi vegna arfbundinnar sjónuvisnunar af völdum staðfesta stökkbreytinga í báðum samsætum RPE65.	30. júní 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Til að leggja frekara mat á langtímaverkun og -öryggi niðurstaðna meðferða með Luxturna hjá fullorðnum og börnum með sjónmissi vegna arfbundinnar sjónuvisnunar af völdum staðfesta stökkbreytinga í báðum samsætum RPE65, skal umsækjandinn leggja fram eftirfylgni með langtímaverkun og -öryggi hjá þátttakendum rannsóknarinnar sem fengu Luxturna í klínísku áætluninni (15 ára eftirfylgni).	31. desember 2031

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

POKI

1. HEITI LYFS

Luxturna 5×10^{12} genamengjaferjur/ml stungulyfsþykkni og leysir, lausn voretigen neparvovec

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af þykkni inniheldur 5×10^{12} genamengjaferjur.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumklóríð, natríum tvíhydrogenfosfat einhydrat, tvínatríum hydrogenfosfat tvíhydrat, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsþykkni og leysir, lausn

1 hettuglas þykkni

2 hettuglös leysir

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til stakrar lyfjagjafar með inndælingu undir sjónhimnu í eitt (1) auga.

Þynnið fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir sjónhimnu eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið frosið við $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.
Fargið í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar fyrir lyfjaúrgang.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1331/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Luxturna 5×10^{12} genamengjaferjur/ml stungulyfsþykkni og leysir, lausn voretigen neparvovec

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af þykkni inniheldur 5×10^{12} genamengjaferjur.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumklóríð, natríum tvíhydrogenfosfat einhydrat, tvínatríum hydrogenfosfat tvíhydrat, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsþykkni og leysir, lausn

1 hettuglas þykkni

2 hettuglös leysir

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til stakrar lyfjagjafar með inndælingu undir sjónhimnu í eitt (1) auga.

Þynnið fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir sjónhimnu eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið frosið við $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.
Fargið í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar fyrir lyfjaúrgang.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1331/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI HETTUGLASS (ÞYKKNI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Luxturna 5×10^{12} genamengjaferjur/ml stungulyfsþykkni og leysir, lausn voretigen neparvovec
Til notkunar undir sjónhimnu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Stakskammta hettuglas, 0,5 ml útdraganlegt rúmmál

6. ANNÐ

Þynnið fyrir notkun.
Fargið ónotuðu lyfi.
Geymið við $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI HETTUGLASS (LEYSIR)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Luxturna

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1,7 ml útdraganlegt rúmmál

6. ANNAÐ

Geymið við $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Luxturna 5×10^{12} genamengjaferjur/ml, stungulyfsþykkni og leysir, lausn voretigen neparvovec

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Luxturna og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Luxturna
3. Hvernig nota á Luxturna
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Luxturna
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Luxturna og við hverju það er notað

Luxturna er lyf til genalækninga sem inniheldur virka efnið voretigen neparvovec.

Luxturna er notað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum með sjónmissi vegna arfbundinnar sjónuvisunar af völdum stökkbreytinga í *RPE65* geninu. Þessar stökkbreytingar koma í veg fyrir að líkaminn framleiði prótein nauðsynlegt fyrir sjón og leiða þannig til missis sjónar og að lokum blindu.

Virka efnið í Luxturna, voretigen neparvovec, er breytt veira sem inniheldur starfhæft afrit af *RPE65* geninu. Eftir inndælingu flytur hún genið inn í frumur sjónhimnunnar, lagsins aftan í auganu sem greinir ljós. Þetta getur sjónhimnunni kleift að framleiða próteinin sem þörf er á fyrir sjón. Veiran sem notuð er til að flytja genið veldur ekki sjúkdómum hjá mönnum.

Luxturna verður aðeins gefið þér ef erfðarannsóknir sýna að sjónmissir hjá þér er af völdum stökkbreytinga í *RPE65* geninu.

2. Áður en byrjað er að nota Luxturna

Ekki má nota Luxturna

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir voretigen neparvovec eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með augnsýkingu
- ef þú ert með augnbólgu

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, eða ef þú ert ekki viss um eitthvað af ofangreindu skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú færð Luxturna.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en þú færð meðferð með Luxturna:

- Segðu læknum frá því ef þú ert með einkenni augnsýkingar eða augnbólgu, til dæmis ef augu þín eru rauð, viðkvæmi fyrir ljósi, þroti í augum eða augnverkur.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með virka sýkingu af einhverju tagi. Læknirinn gæti seinkað meðferðinni þar til sýkingin er horfin vegna þess að lyfið getur gert erfiðara fyrir þig að ráða við sýkingu. Sjá einnig kafla 3.

Eftir að þú færð Luxturna:

- Leitaðu tafarlaust aðstoðar lækisins ef augað eða augun verða rauð, með verki, viðkvæm fyrir ljósi, þú sérð blossa eða fljótandi agnir eða ef þú tekur eftir versnandi sjón eða þokusjón.
- Þú skalt forðast flugferðir eða önnur ferðalög til staða í mikilli hæð þar til læknirinn ráðleggur annað. Við meðferð með þessu lyfi setur læknirinn loftbólur í augað sem hægt og rólega er tekin upp í líkamanum. Áður en loftbólur hefur að fullu verið tekin upp geta flugferðir eða önnur ferðalög til staða í mikilli hæð valdið því að loftbólur þenjast út og valdi augnskemmum, þ.m.t. sjónmissi. Þú skal ræða við lækinn áður en þú ferðast.
- Þú skalt forðast sund vegna aukinnar hættu á augnsýkingu. Þú skalt ræða við lækinn áður en þú ferð í sund eftir að hafa fengið meðferð með Luxturna.
- Þú skalt forðast erfiða líkamsþjálfun vegna aukinnar hættu á augnskaða. Þú skalt ræða við lækinn áður en þú tekur þátt í erfiðri líkamsþjálfun eftir að hafa fengið Luxturna.
- Þú getur fengið tímabundnar sjóntruflanir, eins og viðkvæmi fyrir ljósi og þokusjón. Segðu læknum frá öllum sjóntruflunum sem þú finnur fyrir. Læknirinn gæti hjálpað við að minnka óþægindi vegna þessara tímabundnu truflana.
- Virka efnið í Luxturna kann að skiljast tímabundið út með tárur. Þú og sá/sú sem annast þig skulu setja notaðar sáraumbúðir og úrgang með tárur og seyti úr nefi í innsiglaða poka fyrir förgun. Fylgið þessum varúðarráðstöfunum í 14 daga eftir meðferðina.
- Þú getur hugsanlega ekki gefið blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu eftir að þú hefur fengið meðferð með Luxturna.

Börn og unglíngar

Luxturna hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 4 ára. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir.

Notkun annarra lyfja samhliða Luxturna

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð meðferð með Luxturna.

Áhrif þessa lyfs á meðgöngu og ófætt barn eru ekki þekkt. Sem varúðarráðstöfun átt þú ekki að fá meðferð með Luxturna á meðgöngu.

Luxturna hefur ekki verið rannsakað hjá konum með barn á brjósti. Ekki er vitað hvort það berst í brjóstamjólk. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ætlar að hafa barn á brjósti. Læknirinn mun þá aðstoða þig við að ákveða hvort stöðva skuli brjóstagjöf eða sleppa gjöf Luxturna, með tilliti til ávinnings brjóstagjafar fyrir barnið og ávinnings af notkun Luxturna fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir tímabundnum sjóntruflunum eftir að hafa fengið Luxturna. Þú skalt ekki aka eða stjórna þungum vélum fyrr en sjónin hefur batnað. Ræddu við lækinn áður en þú byrjar aftur á þessum athöfnum.

Luxturna inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Luxturna

Luxturna verður gefið á skurðstofu af skurðlæknum með reynslu í framkvæmd augnskurðaðgerða.

Luxturna verður gefið undir svæfingu. Læknirinn mun ræða við þig um svæfinguna og hvernig þér verður gefin hún.

Læknirinn mun framkvæma augnaðgerð til að fjarlægja glæra hlaupið inni í auganu og síðan dæla Luxturna inn beint undir sjónhímnuna, þunna ljósnæma lagið aftan í auganu. Þetta verður endurtekið á hinu auganu eftir að minnsta kosti 6 daga. Þú munt þurfa að dvelja undir eftirliti þegar aðgerðinni er lokið í nokkrar klukkustundir eftir hvora aðgerð til að fylgst sé með bata þínum og hvort fram komi aukaverkanir eftir skurðaðgerðina eða svæfinguna.

Áður en meðferð með Luxturna er hafin gæti læknirinn beðið þig um að taka lyf sem mun bæla ónæmiskerfið (náttúrulega varnarkerfi líkamans) til að það muni ekki reyna að verjast Luxturna þegar það er gefið. Mikilvægt er að þú takir þetta lyf í samræmi við gefin fyrirmæli. Ekki hætta að taka lyfið nema ræða fyrst við lækinn.

Ef þér er gefið meira Luxturna en þú ættir að fá

Vegna þess að þér er gefið þetta lyf af lækni er ólíklegt að þér verði gefið of mikið. Ef það kemur fyrir mun læknirinn meðhöndla einkennin eins og þörf er á. Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú ert með einhver sjónvandamál.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir með Luxturna:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Útfellingar undir sjónhímnunni

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við inndælingaraðgerðina:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Roði í auganu
- Drer (skýjamyndun á augasteininum)
- Aukinn þrýstingur í auganu

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Rof í sjónhimnu
- Augnverkur
- Augnþroti
- Sjónhimmulos
- Blæðing aftan til í auganu
- Verkur eða aukin óþægindi í auganu
- Miðjusjón verður þokukennnd vegna gats í miðhluta sjónu
- Þynning á yfirborði augans
- Erting í auga
- Augnbólga
- Tilfinning um aðskotahlut í auga
- Óþægindi í auga
- Afbrigðileiki aftan til í auganu
- Ógleði, uppköst, verkur í kvið (maga), verkur í vör
- Breyting á rafvirkni hjartans
- Höfuðverkur, sundl
- Útbrot, andlitsþroti
- Kvíði
- Vandamál tengd staðsetningu öndunarslöngu í barkanum
- Opnun skurðsárs.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Skýmyndun í hlaupkennda efninu innan í auganu (ógegnsæi glerhlaups)
- Rýrnun á (æðu og) sjónu

Skemmdum á vefjum augans getur fylgt blæðing og þroti og aukin hætta á sýkingu. Sjón er minnkuð dagana eftir aðgerðina en hún batnar yfirleitt; segðu læknum frá því ef sjón kemur ekki aftur.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Luxturna

Luxturna verður geymt af heilbrigðisstarfsfólkinu á heilbrigðisstofnuninni.

Þykkni og leysi verður að geyma og flytja frosið við $\leq -65^{\circ}\text{C}$. Þegar lyfið hefur þiðnað má ekki endurfrysta það og það á að geyma við stofuhita (lægri en 25°C).

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Luxturna inniheldur

- Virka innihaldsefnið er voretigen neparvovec. Hver ml þykkni inniheldur 5×10^{12} genamengjaferjur (vector genomes (vg)). Þykknið (0,5 ml útdraganlegt rúmmál í stakskammta 2 ml hettuglasi) þarf þynningu 1:10 fyrir lyfjagjöf.
- Hver skammtur af þynntri lausn inniheldur $1,5 \times 10^{11}$ voretigen neparvovec genamengjaferjur í gefanlegu magni sem er 0,3 ml.
- Önnur innihaldsefni í þykkninu eru natríumklóríð (sjá „Luxturna inniheldur natríum“ í kafla 2 í fylgiseðlinum), natríum tvíhydrogenfosfat einhydrat (til að stilla pH), tvínatríum hydrogenfosfat tvíhydrat (til að stilla pH), poloxamer 188 og vatn fyrir stungulyf.
- Leysirinn inniheldur natríumklóríð (sjá í lok kafla 2), natríum tvíhydrogenfosfat einhydrat (til að stilla pH), tvínatríum hydrogenfosfat tvíhydrat (til að stilla pH), poloxamer 188 og vatn fyrir stungulyf.

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Lýsing á útliti Luxturna og pakkningastærðir

Luxturna er tært, litlaust, stungulyfsþykkni, lausn til inndælingar undir sjónhimnu, í tæru plasthettuglasi. Leysirinn er tær, litlaus vökvi í tæru plasthettuglasi.

Hver þynnupoki inniheldur öskju sem inniheldur 1 hettuglas með 0,5 ml af þykkni og 2 hettuglös með leysi (sem innihalda 1,7 ml hvort).

Markaðsleyfishafi

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Írland

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Fylgiseðillinn er fáanlegur sem hljóðskrá og með stærra lettri á vefsíðunni:

<http://www.voretigeneparvovec.support>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur. Klæðast skal persónulegum hlífðarbúnaði (sem felur í sér rannsóknarstofuslopp, öryggisgleraugu og hanska) á meðan voretigen neparvovec er meðhöndlað eða gefið.

Fylgjast skal með innri augnþrýstingi fyrir og eftir gjöf lyfsins og bregðast við á viðeigandi hátt.

Eftir lyfjagjöfina skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að tilkynna öll einkenni sem benda til innri augnkattarbólgu eða sjónhinnuloss án tafar og veita skal viðeigandi meðferð.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas með þykkni og 2 hettuglös með leysi til notkunar einu sinni.

Skoða á Luxturna fyrir lyfjagjöf. Ef agnir, skýjun eða mislitun er sýnileg má ekki nota stakskammta hettuglasið.

Undirbúning Luxturna skal framkvæma innan 4 klukkustunda áður en lyfjagjöf er hafin, í samræmi við eftirfarandi ráðlagðar aðferðir sem framkvæmdar eru við smitgátaraðstæður.

Þíðið eitt stakskammta hettuglas með þykkni og tvö hettuglös með leysi við stofuhita. Eftir að öll 3 hettuglösin (1 hettuglas með þykkni og 2 hettuglös með þynni) hafa þíðnað, á að hefja þynningu. Hvolfið hettuglösunum varlega fimm sinnum til að blanda innihaldið.

Skoðið hvort sýnilegar agnir eru til staðar eða eitthvað annað óeðlilegt. Tilkynna skal til markaðsleyfishafans ef eitthvað er óeðlilegt eða sýnilegar agnir sjást og ekki skal nota lyfið.

Flytjið 2,7 ml af leysi sem tekinn er úr þíddu hettuglösunum tveimur og setjið í sæft 10 ml tómt glerhettuglas með 3 ml sprautu.

Til þynningar skal draga 0,3 ml af þíddu þykkni í 1 ml sprautu og bæta við í 10 ml sæfða hettuglasið sem inniheldur leysinn. Hvolfið hettuglasinu varlega að minnsta kosti fimm sinnum til að blanda vel. Skoðið hvort sýnilegar agnir eru til staðar. Þynnt lausnin skal vera tær til svolítið ópallýsandi. Merkið 10 ml glerhettuglasið sem inniheldur þynnta þykknið á eftirfarandi hátt: „Þynnt Luxturna“.

Ekki undirbúa sprauturnar ef hettuglasið virðist vera skemmt á einhvern hátt eða ef sýnilegar agnir eru til staðar. Undirbúið sprauturnar fyrir inndælingu með því að draga 0,8 ml af þynntu lausninni upp í sæfða 1 ml sprautu. Endurtakið með sömu aðferð til að undirbúa varasprautu. Sprauturnar með áfylltu lyfinu skal síðan flytja í tilætluðu íláti til aðgerðarstaðarins.

Ráðstafanir sem þarf að gera ef útsetning verður fyrir slysi

Forðast skal útsetningu fyrir slysi. Fylgja skal gildandi reglum á hverjum stað um lífvernd við undirbúning, lyfjagjöf og meðhöndlun voretigen neparvovec.

- Klæðast skal persónulegum hlífðarbúnaði (sem felur í sér rannsóknarstofuslopp, öryggisgleraugu og hanska) á meðan voretigen neparvovec er meðhöndlað eða gefið.
- Forðast skal útsetningu fyrir voretigen neparvovec fyrir slysi, þ.m.t. snertingu við húð, augu og slímhimnur. Hylja skal öll opin sár fyrir meðhöndlun.
- Voretigen neparvovec sem hellist niður verður að meðhöndla með veirueyðandi efni eins og 1% natríum hýpóklóríti og þurrka með rakadrægum efnum.
- Farga skal öllu efni sem gæti hafa komist í snertingu við voretigen neparvovec (t.d. hettuglas, sprauta, nál, bómullargrisja, hanskar, grímur eða sáraumbúðir) í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað um lífvernd.

Útsetning fyrir slysi

- Ef útsetning fyrir slysi við störf á sér stað (t.d. slettist í augu eða á slímhimnur), skolið með hreinu vatni í a.m.k. 5 mínútur.
- Ef sködduð húð er útsett eða nálarstunguslys á sér stað, hreinsið umrætt svæði vandlega með sápu og vatni og/eða sótthreinsandi efni.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar fyrir lyfjaúrgang.

Skammtar

Hefja skal meðferð og gefa af augnskurðlækni með reynslu í framkvæmd aðgerða á sjónudepli.

Sjúklingar munu fá stakan skammt af $1,5 \times 10^{11}$ voretigen neparvovec genamengjaferjum í hvort auga. Hver skammtur verður gefinn inn í rými undir sjónhimnu með heildarrúmmálið 0,3 ml. Aðgerð til að gefa staka lyfjagjöf í hvort auga er gerð sitt hvorn daginn með stuttu millibili en ekki færri en 6 dögum á milli.

Ónæmistemprandi meðferðaráætlun

Áður en ónæmistemprandi meðferðaráætlun er hafin og áður en voretigen neparvovec er gefið verður að skoða sjúklinginn með tilliti til einkenna virks smitsjúkdóms af einhverju tagi og ef slík sýking er til staðar skal fresta upphafi meðferðarinnar þar til sjúklingnum hefur batnað.

Ráðlagt er að ónæmistemprandi meðferðaráætlun sé hafin og tímaáætluninni hér fyrir neðan (tafla 1) sé fylgt með upphaf 3 dögum fyrir gjöf voretigen neparvovec í fyrra augað. Upphaf ónæmistemprandi meðferðaráætlunarinnar fyrir seinna augað skal fylgja sömu tímaáætlun og taka við þegar ónæmistemprandi meðferðaráætluninni fyrir fyrra augað lýkur.

Tafla 1 Ónæmistemprandi meðferðaráætlun fyrir og eftir aðgerð fyrir hvort auga

Fyrir aðgerð	3 dögum fyrir lyfjagjöf Luxturna	Prednison (eða jafngilt) 1 mg/kg/dag (hámark 40 mg/dag)
Eftir aðgerð	4 dagar (að meðtöldum lyfjagjafardeginum)	Prednison (eða jafngilt) 1 mg/kg/dag (hámark 40 mg/dag)
	Síðan 5 dagar	Prednison (eða jafngilt) 0,5 mg/kg/dag (hámark 20 mg/dag)
	Síðan 5 dagar með einum skammti annan hvern dag	Prednison (eða jafngilt) 0,5 mg/kg/annan hvern dag (hámark 20 mg/dag)

Sérstakir sjúklingahóparAldraðir

Öryggi og verkun voretigen neparvovec hjá sjúklingum ≥ 65 ára hefur ekki verið staðfest. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir. Samt sem áður þarf ekki að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Öryggi og verkun voretigen neparvovec hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun voretigen neparvovec hjá börnum upp að 4 ára aldri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá börnum.

Lyfjagjöf

Til notkunar undir sjónhimnu.

Luxturna er sæft stungulyfsþykkni, lausn til inndælingar undir sjónhimnu sem þarf að þíða og þynna fyrir lyfjagjöf.

Lyfið má ekki gefa með inndælingu í glerhlaup.

Luxturna er einnota hettuglas til stakrar lyfjagjafar í einungis eitt auga. Lyfið er gefið sem inndæling undir sjónhimnu eftir brotnám glerhlaups í hvort auga. Ekki skal gefa það nálægt sjónugróf (fovea) til að viðhalda heilleika sjónugrófar.

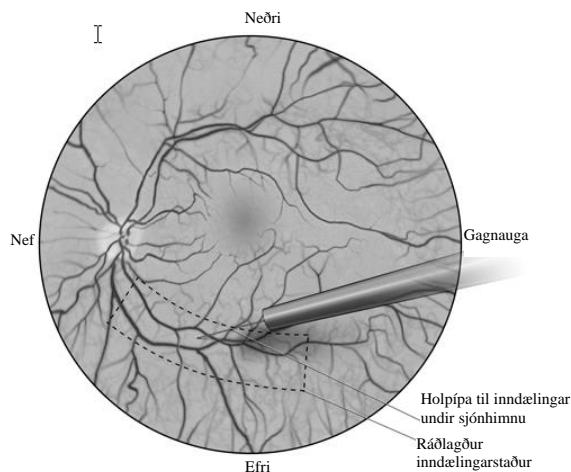
Lyfjagjöf voretigen neparvovec skal framkvæma á skurðstofu undir stýrðum smitgátaraðstæðum. Gefa skal sjúklingnum viðeigandi svæfingu fyrir aðgerðina. Ljósop augans sem á að dæla inn í verður að vera útvíkkað og gefa skal útvortis breiðvirkan örverueyði fyrir aðgerðina í samræmi við hefðbundna meðferð.

Lyfjagjöf

Fylgið skrefunum hér fyrir neðan til að gefa sjúklingum voretigen neparvovec:

- Skoða á þynnt Luxturna fyrir lyfjagjöf. Ef agnir, skýjun eða mislitun er sýnileg má ekki nota lyfið.
- Tengid sprautuna sem inniheldur þynnt lyfið við framlengingarslönguna og holpípuna til inndælingar undir sjónhimnu. Lyfinu er dælt hægt inn í gegnum framlengingarslönguna og holpípuna til inndælingar undir sjónhimnu til að útiloka hvers konar loftbólur í kerfinu.
- Staðfestið rúmmál lyfsins sem fæst til inndælingar úr sprautunni, með því að stilla stimpiloddinn við línuna sem merkir 0,3 ml.
- Eftir að brottnámi glerhlaups er lokið er Luxturna gefið með inndælingu undir sjónhimnu með holpípu til inndælingar undir sjónhimnu í gegnum augnvegg (pars plana).
- Undir beinni augnsjá (direct visualization), er oddur holpípunnar til inndælingar undir sjónhimnu staðsettur þannig að hann snerti yfirborð sjónhimnunnar. Ráðlagður inndælingarstaður skal vera staðsettur eftir efri æðagöngum (superior vascular arcade), í a.m.k. 2 mm fjarlægð frá miðju sjónugrófar. Litlu magni lyfsins er dælt hægt inn þar til blaðra sést undir sjónhimnu og þá er rúmmálinu sem eftir er dælt hægt inn þar til samtals 0,3 ml hafa verið gefnir (mynd 1).

Mynd 1 Oddur holpípunnar til inndælingar undir sjónhimnu staðsettur innan ráðlagðs inndælingarstaðs (sjónarhorn skurðlæknis)



- Þegar inndælingunni er lokið er holpípan til inndælingar undir sjónhimnu fjarlægð úr auganu.
- Eftir inndælingu verður að farga öllum lyfjaleifum. Ekki á að geyma varasprautuna.
- Vökva-loft skipti eru framkvæmd og þess vandlega gætt að forðast vökvafráveitu nálægt sjónhimnuskurðinum sem gerður var fyrir inndælinguna undir sjónhimnu.
- Legið skal á baki þannig að höfuð snúi upp strax eftir aðgerðina og sjúklingur skal halda því áfram í 24 klukkustundir eftir útskrift.