

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Luxturna 5×10^{12} vectorgenomen/ml concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Voretigene neparvovec is een gentransfervector die gebruikmaakt van een capsid van de adeno-geassocieerde virale vector serotype 2 (AAV2) als afgiftesysteem voor het cDNA van het humane retinapigmentepitheel-specifieke eiwit 65 kDa (hRPE65) aan de retina. Voretigene neparvovec is afgeleid van wildtype AAV2 met behulp van DNA-recombinatietechnieken.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke ml concentraat bevat 5×10^{12} vectorgenomen (vg).

Elke injectieflacon Luxturna bevat 0,5 extraheerbare ml concentraat (overeenkomend met $2,5 \times 10^{12}$ vectorgenomen) dat vóór toediening 1:10 moet worden verdund, zie rubriek 6.6.

Na verdunning van 0,3 ml concentraat met 2,7 ml oplosmiddel, bevat elke ml 5×10^{11} vectorgenomen. Elke dosis van 0,3 ml Luxturna bevat $1,5 \times 10^{11}$ vectorgenomen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Na ontdooien is zowel het concentraat als het oplosmiddel een heldere, kleurloze vloeistof met een pH van 7,3.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Luxturna is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met visusverlies door erfelijke retinale dystrofie veroorzaakt door bevestigde bi-allelische *RPE65*-mutaties en die voldoende levensvatbare retinacellen hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld en toegediend door een retinachirurg met ervaring in het uitvoeren van maculachirurgie.

Dosering

Patiënten krijgen een enkelvoudige dosis toegediend van $1,5 \times 10^{11}$ vectorgenomen voretigene neparvovec in elk oog. Elke dosis wordt toegediend in de subretinale ruimte in een totaal volume van 0,3 ml. De afzonderlijke toedieningsprocedure in elk oog wordt op verschillende dagen uitgevoerd binnen een kort interval, maar niet minder dan 6 dagen na elkaar.

Immunomodulatoire behandeling

Vóór instelling van de immunomodulatoire behandeling en vóór toediening van voretigene neparvovec moet de patiënt worden gecontroleerd op symptomen van een actieve infectie ongeacht de aard en moet, in geval van een dergelijke infectie, de start van de behandeling worden uitgesteld tot de patiënt is hersteld.

Het wordt aanbevolen om 3 dagen voor de toediening van voretigene neparvovec in het eerste oog te beginnen met een immunomodulatoire behandeling volgens onderstaand schema (tabel 1). Voor instelling van de immunomodulatoire behandeling voor het tweede oog moet hetzelfde schema worden gevolgd en dit moet plaatsvinden na afronding van de immunomodulatoire behandeling van het eerste oog.

Tabel 1 Pre- en postoperatieve immunomodulatoire behandeling voor elk oog

Preoperatief	3 dagen vóór toediening van Luxturna	Prednison (of equivalent) 1 mg/kg/dag (maximaal 40 mg/dag)
Postoperatief	4 dagen (inclusief de dag van toediening)	Prednison (of equivalent) 1 mg/kg/dag (maximaal 40 mg/dag)
	Gevolgd door 5 dagen	Prednison (of equivalent) 0,5 mg/kg/dag (maximaal 20 mg/dag)
	Gevolgd door 5 dagen van één dosis om de dag	Prednison (of equivalent) 0,5 mg/kg om de dag (maximaal 20 mg/dag)

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van voretigene neparvovec bij patiënten ≥ 65 jaar zijn niet vastgesteld. Gegevens zijn beperkt. Voor oudere patiënten is echter geen dosisaanpassing nodig.

Lever- en nierfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van voretigene neparvovec bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis zijn niet vastgesteld. Bij deze patiënten is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van voretigene neparvovec bij kinderen in de leeftijd tot 4 jaar zijn niet vastgesteld. Gegevens zijn beperkt. Voor pediatrische patiënten is geen dosisaanpassing nodig.

Wijze van toediening

Subretinaal gebruik.

Luxturna is een steriele concentraatoplossing voor subretinale injectie die voor toediening moet worden ontdooid en verdund (zie rubriek 6.6).

Dit geneesmiddel mag niet door intravitreale injectie worden toegediend.

Luxturna zit in een injectieflacon voor eenmalig gebruik voor een enkelvoudige toediening in slechts één oog. Het product wordt in elk oog als een subretinale injectie na vitrectomie toegediend. Het mag niet worden toegediend in de onmiddellijke nabijheid van de fovea voor behoud van integriteit van de fovea (zie rubriek 4.4).

De toediening van voretigene neparovec moet worden uitgevoerd in de operatiekamer onder gecontroleerde aseptische omstandigheden. Voorafgaand aan de procedure moet aan de patiënt adequate anesthesie worden toegediend. De pupil van het oog waarin wordt geïnjecteerd, moet gedilateerd zijn en voorafgaand aan de operatie moet topisch een breed spectrum antibioticum worden toegediend volgens de standaard medische praktijkvoering.

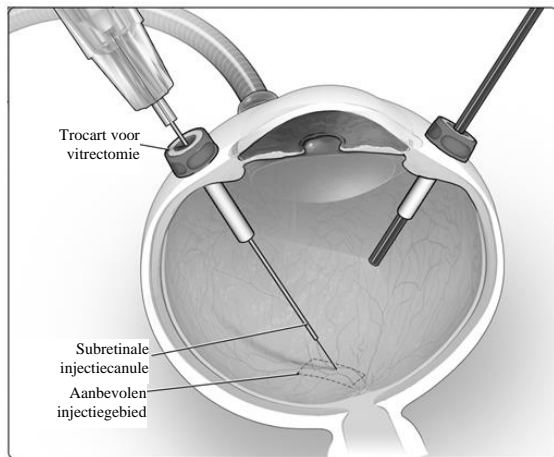
Voor instructies over bereiding, accidentele blootstelling aan en verwijdering van Luxturna, zie rubriek 6.6.

Toediening

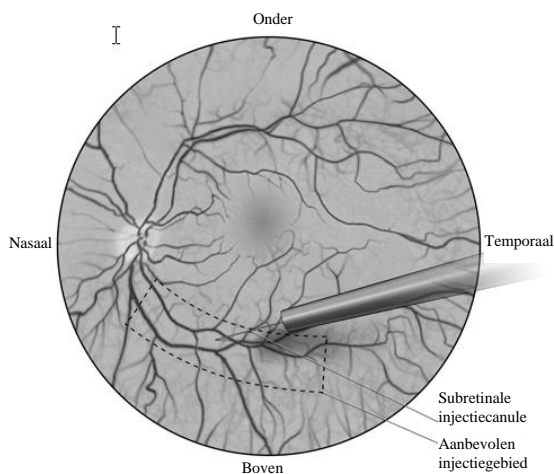
Volg onderstaande stappen voor toediening van voretigene neparovec aan patiënten:

- Verdunde Luxturna moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd. Als er deeltjes, troebeling of verkleuring zichtbaar zijn, mag het geneesmiddel niet worden gebruikt.
- Sluit de injectiespuit met het verdunde product aan op het verlengslangetje en de subretinale injectiecanule. Het product wordt langzaam geïnjecteerd door het verlengslangetje en de subretinale injectiecanule om eventuele luchtballen in het systeem te verwijderen.
- Het voor injectie beschikbare volume van het product wordt bevestigd in de injectiespuit door de punt van de zuiger op één lijn te brengen met de lijn die 0,3 ml markeert.
- Na voltooiing van de vitrectomie wordt Luxturna toegediend door subretinale injectie met behulp van een subretinale injectiecanule ingebracht via de pars plana (Afbeelding 1A).
- Onder directe visualisatie wordt de punt van de subretinale injectiecanule geplaatst tegen het retinaoppervlak. De aanbevolen injectieplaats moet gelegen zijn langs de bovenste vasculaire arcade, ten minste 2 mm distaal van het centrum van de fovea (Afbeelding 1B). Er wordt een kleine hoeveelheid van het product langzaam geïnjecteerd tot er een initieel subretinaal blaasje wordt waargenomen, waarna vervolgens de resterende hoeveelheid langzaam wordt geïnjecteerd tot de totale 0,3 ml is toegediend.

Afbeelding 1A Subretinale injectiecanule ingebracht via de pars plana



Afbeelding 1B Punt van de subretinale injectiecanule geplaatst binnen de aanbevolen injectieplaats (beeld dat de chirurg ziet)



- Na voltooiing van de injectie wordt de subretinale injectiecanule uit het oog verwijderd.
- Na injectie moet eventueel ongebruikt product worden afgevoerd. De reserve-injectiespuit mag niet worden bewaard.
- Er vindt uitwisseling plaats tussen vloeistof en lucht, waarbij zorgvuldig wordt vermeden dat er vloeistof lekt vlakbij de retinotomie die is gecreëerd voor de subretinale injectie.
- In de postoperatieve periode wordt de patiënt onmiddellijk met het hoofd achterover gepositioneerd. De patiënt moet na ontslag gedurende 24 uur in deze houding blijven liggen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Oculaire of periculaire infectie.
Actieve intraoculaire ontsteking.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Reacties gerelateerd aan subretinale injectie

Voor de bereiding en toediening van Luxturna moeten altijd de juiste aseptische technieken worden toegepast.

Bij de toedieningsprocedure zijn de volgende bijwerkingen waargenomen:

- Oogontsteking (waaronder endoftalmitis), retinascheur en retinaloslating. Patiënten moeten worden geïnstrueerd zo snel mogelijk eventuele symptomen te melden die duiden op endoftalmitis of retinaloslating en moeten adequaat worden behandeld.
- Retinale aandoening (dunner worden van de fovea, functieverlies van de fovea), maculagat, maculopathie (epiretinale membraan, macula pucker) en oogaandoening (dehiscentie van de fovea).
- Stijging van de intraoculaire druk. De intraoculaire druk moet vóór en na toediening van het geneesmiddel worden gecontroleerd en op passende wijze worden beheerd. Patiënten moeten worden geïnstrueerd vliegvlagen of andere reizen naar grote hoogte te vermijden tot de luchtbel die door de toediening van Luxturna is ontstaan, volledig uit het oog is verdwenen. Het kan tot wel één week of langer na de injectie duren voor de luchtbel is verdwenen; dit moet door oogheelkundig onderzoek worden geverifieerd. Snel naar grote hoogten gaan terwijl de luchtbel nog aanwezig is, kan leiden tot een toename van de oogdruk en onomkeerbaar visusverlies.

In de weken na de behandeling kan er sprake zijn van tijdelijke visusstoornissen, zoals wazig zien en fotofobie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geïnstrueerd hun zorgverlener te raadplegen indien de visusstoornissen aanhouden. Patiënten moeten zwemmen vermijden vanwege een verhoogd risico op infectie in het oog. Patiënten moeten zware lichamelijke inspanning vermijden vanwege een verhoogd risico op oogletsel. Patiënten mogen, afhankelijk van het oordeel van hun zorgverlener, na minimaal een tot twee weken weer zwemmen en zware inspanning verrichten.

Shedding

De vector kan tijdelijk en in geringe mate in het traanvocht van de patiënt worden afgescheiden (zie rubriek 5.2). Patiënten/zorgverleners moeten worden geadviseerd op passende wijze om te gaan met afvalmateriaal afkomstig van verbandmaterialen, traanvocht en neussceet; dit kan onder meer inhouden dat afvalmateriaal vóór afvoeren in verzegelde zakken moet worden bewaard. Deze voorzorgsmaatregelen moeten in acht worden genomen gedurende 14 dagen na toediening van voretigene neparovec. Het wordt aanbevolen dat patiënten/zorgverleners handschoenen dragen bij verbandwisselingen en afvoeren van afval, in het bijzonder indien de zorgverlener zwanger is, borstvoeding geeft of in geval van immunodeficiëntie.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die met Luxturna zijn behandeld, mogen geen bloed, organen, weefsels en cellen doneren voor transplantatie.

Immunogeniciteit

Om de kans op immunogeniciteit te verkleinen moeten patiënten systemische corticosteroiden krijgen voor en na de subretinale injectie van voretigene neparovec in elk oog (zie rubriek 4.2). De corticosteroiden kunnen de potentiële immunoreactie op de capsides van de vector (adenogeen geassocieerde virale vector serotype 2 [AAV2]) of het transgene product (retinapigmentepitheliale eiwit 65 kDa [RPE65]) verminderen.

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen bekende klinisch significante interacties. Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Op grond van niet-klinisch onderzoek en klinische gegevens afkomstig van onderzoeken met AAV2-vectoren, en rekening houdend met de subretinale toedieningsroute van Luxturna, is onopzettelijke kiemlijntransmissie met AAV-vectoren zeer onwaarschijnlijk.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van voretigene neparvovec bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Luxturna te vermijden tijdens zwangerschap.

Borstvoeding

Luxturna is niet onderzocht bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of voretigene neparvovec in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met voretigene neparvovec moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van het geneesmiddel op de vruchtbaarheid. Er is geen dieronderzoek uitgevoerd naar de effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Voretigene neparvovec heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten kunnen na toediening van de subretinale injectie van Luxturna tijdelijk last hebben van visusstoornissen. Patiënten dienen, afhankelijk van het oordeel van hun oogarts, geen voertuig te besturen of zware machines te bedienen tot het gezichtsvermogen voldoende hersteld is.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de klinische fase 1- en fase 3-onderzoeken hebben zich bij drie van de 41 (7%) proefpersonen drie niet-ernstige bijwerkingen voorgedaan van afzettingen in de retina waarvan werd aangenomen dat ze verband hielden met voretigene neparvovec. Alle drie deze voorvallen betroffen een tijdelijk optreden van asymptomatische subretinale precipitaten aan de onderkant van de injectieplaats in de retina, 1-6 dagen na de injectie en verdwenen zonder restverschijnselen.

Bij drie proefpersonen zijn ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de toedieningsprocedure gemeld. Een van de 41 (2%) proefpersonen meldde een ernstig voorval van verhoogde intraoculaire druk (secundair aan toediening van een depo-steroid) dat samenhang met de behandeling voor endoftalmitis gerelateerd aan de toedieningsprocedure en resulteerde in opticusatrofie, en een van de 41 (2%) proefpersonen meldde een ernstige retina-aandoening (functieverlies van de fovea) die als gerelateerd aan de toedieningsprocedure werd beoordeeld. Een van de 41 (2%) proefpersonen meldde een ernstig voorval van retinaloslating dat als gerelateerd aan de toedieningsprocedure werd beoordeeld.

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie $\geq 5\%$) gerelateerd aan de toedieningsprocedure waren hyperemie van de conjunctiva, cataract, verhoogde intraoculaire druk, retinascheur, dellen, maculagat, subretinale afzettingen, oogontsteking, oogirritatie, oogpijn en maculopathie (rimpeling op het oppervlak van de macula).

Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie waarbij de volgende conventie is aangehouden: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2 Bijwerkingen gerelateerd aan voretigene neparvovec

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Oogaandoeningen	Vaak	Retina-afzettingen

Tabel 3 Bijwerkingen gerelateerd aan de toedieningsprocedure

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Psychische stoornissen	Vaak	Angstgevoelens
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Hyperemie van de conjunctiva, cataract
	Vaak	Retinascheur, dellen, maculagat, oogontsteking, oogirritatie, oogpijn, maculopathie, choroïdale bloeding, conjunctivacyste, oogaandoening, oogzwellings, gevoel van vreemd lichaam in het oog, maculadegeneratie, endoftalmitis, retinaloslating, retina-aandoening, retinabloeding
	Niet bekend	Glasvochttroebelingen, chorioretinale atrofie*
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken, pijn in de bovenbuik, lippijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash, zwelling van aangezicht
Onderzoeken	Zeer vaak	Intraoculaire druk verhoogd
	Vaak	Elektrocardiogram T-golf-inversie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Complicatie t.g.v. endotracheale intubatie, wonddehiscentie
*Omvat retinadegeneratie, retinale depigmentatie en injectieplaatsatrofie		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Chorioretinale atrofie

Chorioretinale atrofie werd bij sommige patiënten gemeld als progressief. Voorvallen hadden een temporeel verband met de behandeling en traden op in het geschatte behandelde gebied van het blaasje en buiten het gebied van het blaasje. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van retinale atrofie met uitbreiding tot de fovea met visusstoornissen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met overdosering van voretigene neparvovec. In geval van overdosering wordt symptomatische en ondersteunende behandeling geadviseerd, zoals noodzakelijk wordt geacht door de behandelende arts.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Ophthalmologica, andere ophthalmologica, ATC-code: S01XA27.

Werkingsmechanisme

Het retinapigmentepitheel-specifieke eiwit 65 kilodalton (RPE65) bevindt zich in de cellen van het retinapigmentepitheel en zet all-trans-retinol om in 11-cis-retinol, dat vervolgens tijdens de visuele (retinoïde) cyclus het chromofoor 11-cis-retinal vormt. Deze stappen zijn essentieel bij de biologische omzetting van een lichtfoton in een elektrisch signaal binnen de retina. Mutaties in het *RPE65*-gen leiden tot verminderde of afwezige activiteit van RPE65 all-trans-retinylisomerase, waardoor de visuele cyclus blokkeert met visusverlies als gevolg. In de loop van de tijd leidt ophoping van toxische precursors tot celdood van cellen van het retinapigmentepitheel en vervolgens tot progressieve celdood van fotoreceptorcellen. Personen met bi-allelische aan *RPE65*-mutaties gerelateerde retinale dystrofie vertonen vaak op de kinderleeftijd of in de adolescentie visusverlies, waaronder verslechtering van visuele functieparameters zoals gezichtsscherpte en gezichtsvelden; dit progressieve visusverlies leidt uiteindelijk tot volledige blindheid.

Injectie van voretigene neparvovec in de subretinale ruimte resulteert in de transductie van retinapigmentepitheelcellen met een cDNA dat codeert voor het normale humane eiwit RPE65 (gen-augmentatietherapie), wat het potentieel biedt de visuele cyclus te herstellen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Luxturna op lange termijn werden beoordeeld in een fase 1-veiligheidsonderzoek met dosisescalatie (101), waarin 12 proefpersonen unilaterale subretinale injecties van voretigene neparvovec kregen; een vervolgonderzoek (102) waarin voretigene neparvovec werd toegediend in het contralaterale oog bij 11 van de 12 proefpersonen die aan het dosisescalatieonderzoek deelnamen; een één jaar durend open-label gecontroleerd fase 3-onderzoek (301) waarin 31 proefpersonen op twee locaties werden gerandomiseerd; en het vervolg van het fase 3-onderzoek, waarin de 9 controlepersonen werden overgezet en de behandeling kregen toegediend. In totaal namen aan het klinische programma 41 proefpersonen deel (81 geïnjecteerde ogen [één proefpersoon in fase 1 voldeed niet aan de criteria om voor een tweede injectie in aanmerking te komen]). Alle deelnemers hadden een klinische diagnose congenitale amaurose van Leber en bij sommigen waren mogelijk ook eerdere of bijkomende klinische diagnoses gesteld, waaronder retinitis pigmentosa. Bevestigde bi-allelische *RPE65*-mutaties en de aanwezigheid van voldoende levensvatbare retinacellen (een gebied van de retina binnen de achterpool met een dikte van > 100 micron, zoals bepaald door optische coherentietomografie [OCT]) werden bij alle deelnemers vastgesteld.

Fase 3-onderzoek

Onderzoek 301 was een open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek. In het onderzoek werden 31 proefpersonen opgenomen, 13 mannen en 18 vrouwen. De gemiddelde leeftijd was 15 jaar (spreiding van 4 tot 44 jaar), waaronder 64% pediatrische patiënten (n = 20, leeftijd van 4 tot 17 jaar) en 36% volwassenen (n = 11). Alle proefpersonen hadden een diagnose van congenitale amaurose van Leber als gevolg van *RPE65*-mutaties bevestigd door genetische analyse in een gecertificeerd laboratorium.

Er werden 21 personen gerandomiseerd naar behandeling met subretinale injectie van voretigene neparovec. De gezichtsscherpte (LogMAR) van het eerste oog van deze personen was bij baseline 1,18 (0,14), gemiddeld (SE). Eén proefpersoon beëindigde vóór behandeling de deelname aan het onderzoek. 10 personen werden gerandomiseerd naar de controlegroep (groep zonder interventie). De gezichtsscherpte (LogMAR) van het eerste oog van deze personen was bij baseline 1,29 (0,21), gemiddeld (SE). Eén persoon in de controlegroep trok zijn toestemming in en zijn deelname aan het onderzoek werd beëindigd. De negen proefpersonen die naar de controlegroep waren gerandomiseerd, werden na één jaar observatie overgezet op een behandeling met subretinale injectie van voretigene neparovec. In elk oog werd een enkelvoudige subretinale injectie toegediend van $1,5 \times 10^{11}$ vectorgenomen voretigene neparovec in een totaal volume van 300 µl. Het interval tussen injectie in de ogen bij elke proefpersoon was 6 tot 18 dagen.

Het primaire eindpunt van het fase 3-onderzoek was de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline tot één jaar gemeten met de binoculaire 'multi-luminance mobility'-test (MLMT) tussen de groep met interventie en de controlegroep. De MLMT werd ontwikkeld om veranderingen te meten in het functionele gezichtsvermogen, en specifiek het vermogen van een persoon om nauwkeurig een bepaald parcours af te leggen in een redelijk tempo bij verschillende niveaus van omgevingsverlichting. Dit vermogen is afhankelijk van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld van de persoon en de mate van nyctalopie (verminderd vermogen om in schemerlicht waar te nemen en/of te zien), allen functies die specifiek worden aangetast door de retina-aandoening gerelateerd aan *RPE65*-mutaties. In het fase 3-onderzoek werden voor de MLMT zeven niveaus van verlichting gebruikt, uiteenlopend van 400 lux tot 1 lux (overeenkomend met bijvoorbeeld een helder verlicht kantoor tot een maanloze zomernacht). Het onderzoek van elke persoon werd op video vastgelegd en door onafhankelijke waarnemers beoordeeld. Een positieve scoreverandering geeft aan dat de vereiste score voor de MLMT bij minder licht wordt bereikt en een luxscore van 6 weerspiegelt de maximaal mogelijke verbetering in de MLMT. Er werden ook drie secundaire eindpunten getest: de lichtgevoeligheidsdrempel van het hele gezichtsveld ('full-field light sensitivity threshold'-test; FST-test) met gebruikmaking van wit licht, de verandering in de MLMT-score voor het eerste aangewezen oog en bepaling van de gezichtsscherpte.

Bij baseline bereikten de proefpersonen de vereiste score voor de mobiliteitstest bij een omgevingslichtsterkte tussen 4 en 400 lux.

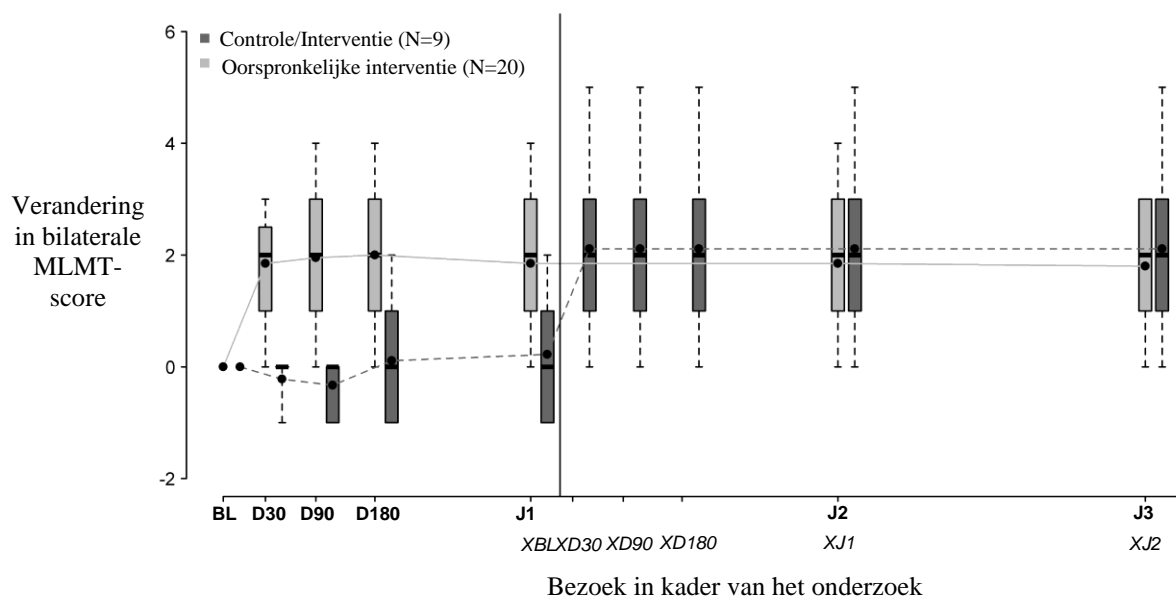
Tabel 4 Veranderingen in MLMT-score: jaar 1, vergeleken met baseline (ITT-populatie: n = 21 interventie, n = 10 controle)

Verandering in MLMT-score	Vershil (95%-BI) Interventie-Controle	p-waarde
met binoculair zien	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
met alleen het eerste aangewezen oog	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
met alleen het tweede aangewezen oog	2,0 (1,14; 2,85)	<0,001

De verandering in de monoculaire MLMT-score verbeterde significant in de behandelde groep en kwam overeen met de resultaten voor de binoculaire MLMT (zie tabel 4).

Afbeelding 2 geeft het effect weer van het geneesmiddel gedurende de driejarige periode in de groep behandeld met voretigene neparvovec, evenals het effect in de controlegroep na overschakelen op behandeling met een subretinale injectie van voretigene neparvovec. Significante verschillen in de binoculaire MLMT-prestaties werden waargenomen voor de groep behandeld met voretigene neparvovec op dag 30 en deze bleven gehandhaafd bij de overige follow-upbezoeken gedurende de gehele periode van drie jaar ten opzichte van geen verandering in de controlegroep. Na overschakelen op subretinale injectie van voretigene neparvovec vertoonden de proefpersonen in de controlegroep echter een vergelijkbare respons op voretigene neparvovec als de proefpersonen in de groep behandeld met voretigene neparvovec.

Afbeelding 2 Verandering in de MLMT-score met binoculair zien versus tijd voor/na blootstelling aan voretigene neparvovec



Elk staafje vertegenwoordigt de middelste 50%-verdeling van de verandering in de MLMT-score. Verticale stippellijnen geven 25% extra boven en onder het staafje weer. Het horizontale balkje binnen elk staafje geeft de mediaan weer. De stip binnen elk staafje vertegenwoordigt het gemiddelde. De ononderbroken lijn verbindt de gemiddelde MLMT-scoreveranderingen in de loop van de bezoeken voor de behandelde groep. De stippellijn verbindt de gemiddelde MLMT-scoreveranderingen in de loop van de bezoeken voor de controlegroep, waaronder ook de vijf bezoeken in het eerste jaar zonder behandeling met voretigene neparvovec. De controlegroep kreeg voretigene neparvovec na 1 jaar observatie toegediend.

BL: baseline;

D30, D90, D180: 30, 90 en 180 dagen na aanvang van het onderzoek;

J1, J2, J3: een, twee en drie jaar na aanvang van het onderzoek.

XBL; XD30; XD90; XD180: baseline, 30, 90 en 180 dagen na aanvang van het onderzoek voor de controlegroep met cross-over;

XJ1; XJ2: een en twee jaar na aanvang van het onderzoek voor de controlegroep met cross-over.

De resultaten van 'full-field light sensitivity'-test na het eerste onderzoeksjaar: wit licht [$\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] staan vermeld in tabel 5 hieronder.

Tabel 5 'Full-field light sensitivity'-test

'Full-field light sensitivity'-test – Eerste aangewezen oog (ITT)			
	Interventie, N = 21		
	Baseline	Jaar 1	Verandering
N	20	20	19
Gemiddeld (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Controle, N = 10		
N	9	9	9
Gemiddeld (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Verschil (95%-BI) (Interventie-Controle) -2,33 (-3,44; -1,22), p <0,001		
'Full-field light sensitivity'-test – Tweede aangewezen oog (ITT)			
	Interventie, N = 21		
	Baseline	Jaar 1	Verandering
N	20	20	19
Gemiddeld (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Controle, N = 10		
N	9	9	9
Gemiddeld (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Verschil (95%-BI) (Interventie-Controle) -1,89 (-3,03; -0,75), p=0,002		
'Full field light sensitivity'-test - gemiddeld voor beide ogen (ITT)			
	Verschil (95%-BI) (Interventie-Controle): -2,11 (-3,19; -1,04), p <0,001		

De verbetering in 'full-field light sensitivity' bleef tot 3 jaar gehandhaafd na blootstelling aan voretigene neparvovec.

Bij één jaar na blootstelling aan voretigene neparvovec was bij 11/20 (55%) van de eerst behandelde ogen sprake van een verbetering in de gezichtsscherpte van ten minste 0,3 LogMAR en bij 4/20 (20%) van de als tweede behandelde ogen in de groep met interventie; bij niemand in de controlegroep werd een dergelijke verbetering in de gezichtsscherpte in het eerste of tweede oog waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Naar verwachting wordt voretigene neparvovec door de cellen opgenomen door heparinesulfaatproteoglycaanreceptoren en afgebroken door endogene eiwitten en langs DNA afbrekende routes.

Niet-klinische biodistributie

De biodistributie van voretigene neparvovec werd beoordeeld op drie maanden na subretinale toediening bij niet-humane primaten. De hoogste waarden voor DNA-sequenties van de vector werden waargenomen in intraoculair vocht (kamerwater van voorste oogkamer en glasvocht) van met de vector geïnjecteerde ogen. Lage waarden voor DNA-sequenties van de vector werden gemeten in de nervus opticus van het met de vector geïnjecteerde oog, chiasma opticum, milt en lever, en sporadisch in de maag en lymfeklieren. Bij één dier dat voretigene neparvovec in een dosis van $7,5 \times 10^{11}$ vectorgenomen (5 keer de aanbevolen dosis per oog) toegediend had gekregen, werden DNA-sequenties van de vector waargenomen in colon, duodenum en trachea. In de gonaden werden geen DNA-sequenties van de vector aangetroffen.

Klinische farmacokinetiek en shedding

De shedding en biodistributie van de vector werden beoordeeld in het traanvocht van beide ogen, serum en volbloed van proefpersonen in het klinische fase 3-onderzoek. Bij 13/29 (45%) van de proefpersonen met bilaterale toedieningen werden DNA-sequenties van de vector uit voretigene neparvovec waargenomen in traanvochtmonsters. De meeste van deze proefpersonen waren negatief bij het bezoek van dag 1 na de injectie. Echter, bij vier van deze proefpersonen waren de traanvochtmonsters ook na de eerste dag nog positief en bij één proefpersoon tot wel 14 dagen na de injectie in het tweede oog. Bij 3/29 (10%) van de proefpersonen werden DNA-sequenties van de vector in serum aangetoond, waaronder twee met positieve traanvochtmonsters, en slechts tot maximaal dag 3 na elke injectie. Over het algemeen werden er tijdelijke en lage waarden van vector-DNA gemeten in traanvocht en sporadisch in serummonsters van 14/29 (48%) van de proefpersonen in het fase 3-onderzoek.

Farmacokinetiek in speciale populaties

Er is geen onderzoek uitgevoerd met voretigene neparvovec in speciale populaties.

Lever- en nierfunctiestoornis

Luxturna wordt rechtstreeks in het oog geïnjecteerd. Lever- en nierfunctie, cytochroom-P450-polymorfismen en veroudering hebben naar verwachting geen invloed op de klinische werkzaamheid of veiligheid van het product. Voor patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis is dan ook geen dosisaanpassing noodzakelijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Oculair histopathologisch onderzoek van ogen van honden en niet-humane primaten die waren blootgesteld aan voretigene neparvovec, toonde slechts lichte veranderingen die grotendeels gerelateerd waren aan genezing van chirurgisch letsel. In een eerder toxicologisch onderzoek resulteerde de subretinale toediening van een vergelijkbare AAV2-vector bij honden bij een dosis van 10 keer de aanbevolen dosis, in focale retinale toxiciteit en infiltraten van ontstekingscellen histologisch in regio's blootgesteld aan de vector. Andere bevindingen van niet-klinische onderzoeken met voretigene neparvovec waren onder meer sporadische en geïsoleerde ontstekingscellen in de retina, zonder duidelijke retinadegeneratie. Na enkelvoudige toediening van een vector ontwikkelden honden antilichamen tegen de capsids van de AAV2-vector die niet voorkwamen bij naïeve niet-humane primaten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Concentraat

Natriumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat (voor aanpassing pH)
Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat (voor aanpassing pH)
Poloxameer 188
Water voor injecties

Oplosmiddel

Natriumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat (voor aanpassing pH)
Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat (voor aanpassing pH)
Poloxameer 188
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende bevroren injectieflacons

3 jaar

Na ontdooiing

Na ontdooiing mag het geneesmiddel niet opnieuw worden ingevroren en moet het bij kamertemperatuur blijven staan (beneden 25°C).

Na verdunning

Na verdunning onder aseptische omstandigheden moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien deze niet onmiddellijk wordt gebruikt, mag de bewaartijd bij kamertemperatuur (beneden 25°C) niet langer dan 4 uur zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Concentraat en oplosmiddel moeten bevroren worden bewaard en getransporteerd bij $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooiing en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Concentraat

0,5 ml extraheerbaar volume van concentraat in een injectieflacon van 2 ml van cyclo-olefine-polymeer met een chlorobutylrubberen stopper afgedicht met een aluminium flip-off verzegeling.

Oplosmiddel

1,7 ml extraheerbaar volume van oplosmiddel in een injectieflacon van 2 ml van cyclo-olefine-polymeer met een chlorobutylrubberen stopper afgedicht met een aluminium flip-off verzegeling.

Elke foliezak bevat een doos met 1 injectieflacon met concentraat van 0,5 ml en 2 injectieflacons met oplosmiddel (elk met 1,7 ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen. Tijdens de hantering of toediening van voretigene neparovec moet persoonlijke beschermende uitrusting worden gedragen (waaronder laboratoriumjas, veiligheidsbril en handschoenen).

Vorbereiding voorafgaand aan toediening

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon met concentraat en 2 injectieflacons met oplosmiddel uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Luxturna moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd. Als er deeltjes, troebeling of verkleuring zichtbaar zijn, mag de injectieflacon met enkelvoudige dosis niet worden gebruikt.

De bereiding van Luxturna moet worden uitgevoerd binnen 4 uur voor het starten van de toedieningsprocedure, overeenkomstig de volgende aanbevolen procedure uitgevoerd onder aseptische omstandigheden.

Ontdooi één injectieflacon met concentraat met een enkelvoudige dosis en twee injectieflacons met oplosmiddel bij kamertemperatuur. Zodra alle 3 injectieflacons (1 injectieflacon met concentraat en 2 injectieflacons met oplosmiddel) zijn ontdooit, moet met de verdunning worden begonnen. Keer de injectieflacons voorzichtig vijf keer om om de inhoud te mengen.

Controleer op zichtbare deeltjes of andere onregelmatigheden. Eventuele onregelmatigheden of zichtbare deeltjes moeten worden gemeld aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en het product mag dan niet worden gebruikt.

Breng met een 3ml-injectiespuit 2,7 ml oplosmiddel uit de twee ontdooide injectieflacons over in een steriele lege glazen injectieflacon van 10 ml.

Zuig voor verdunning 0,3 ml ontdooit concentraat op in een 1ml-injectiespuit en voeg dit toe aan de steriele injectieflacon van 10 ml met daarin het oplosmiddel. Keer de injectieflacon voorzichtig ten minste vijf keer om om de inhoud goed te mengen. Controleer op zichtbare deeltjes. De verdunde oplossing moet helder tot licht opaalachtig zijn. Label de glazen injectieflacon van 10 ml met het verdunde concentraat als volgt: 'Verdunde Luxturna'.

De spuiten voor injectie niet gereedmaken als de injectieflacon beschadigd is of als er deeltjes zichtbaar zijn. Maak de spuit voor injectie gereed door 0,8 ml van de verdunde oplossing op te zuigen in een steriele injectiespuit van 1 ml. Herhaal dezelfde procedure voor het gereedmaken van een reservespuit. De met het product gevulde injectiespuiten moeten vervolgens in een daarvoor bestemde transportdoos naar de operatiekamer worden gebracht.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

Accidentele blootstelling moet worden vermeden. Voor bereiding, toediening en hantering van voretigene neparvovec moeten lokale voorschriften voor bioveiligheid in acht worden genomen.

- Tijdens de hantering of toediening van voretigene neparvovec moet persoonlijke beschermende uitrusting worden gedragen (waaronder laboratoriumjas, veiligheidsbril en handschoenen).
- Accidentele blootstelling aan voretigene neparvovec, waaronder aanraking met huid, ogen en slijmvlies, moet worden vermeden. Eventuele blootliggende verwondingen moeten voor hantering van het product worden afgedekt.
- Al het gemorste voretigene neparvovec moet worden behandeld met een virusdodend middel zoals 1%-natriumhypochloriet en drooggedept met absorberende materialen.
- Alle materialen die mogelijk in aanraking zijn geweest met voretigene neparvovec (bijv. injectieflacon, injectiespuit, naald, katoenen gaasjes, handschoenen, maskers of verbandmateriaal) dienen te worden afgevoerd overeenkomstig lokale voorschriften voor bioveiligheid.

Accidentele blootstelling

- In geval van accidentele beroepsmatige blootstelling (bijv. door spatten in de ogen of op slijmvlies) spoelen met schoon water gedurende ten minste 5 minuten.
- In geval van blootstelling van beschadigde huid of prikletsel het betreffende gebied grondig reinigen met water en zeep en/of een desinfecterend middel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor farmaceutisch afval.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1331/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2018

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Luxturna moet de vergunninghouder in elke lidstaat overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en vorm van het educatieprogramma, inclusief communicatiemiddelen, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Luxturna op de markt wordt gebracht, het product wordt gedistribueerd via behandelingscentra waar gekwalificeerd personeel (d.w.z. vitreoretinale chirurgen en apothekers) hebben deelgenomen aan het verplichte educatieprogramma over het gebruik van het product en de training voor de apotheek, om ervoor te zorgen dat Luxturna correct wordt gebruikt en de risico's verbonden aan de toediening en/of de toedieningsprocedure te minimaliseren (verhoogde intraoculaire druk, retinascheur, macula-aandoeningen, cataract, intraoculaire ontsteking en/of infectie gerelateerd aan de procedure en retinale loslating, externe transmissie).

Criteria voor onderzoeklocaties/behandelingscentra moeten het volgende omvatten:

1. Aanwezigheid van een gespecialiseerde oogarts met expertise in zorg en behandeling van patiënten met erfelijke retinale dystrofie (IRD);
2. Aanwezigheid van of aansluiting bij een retinale chirurg die ervaring heeft met subretinale chirurgie en die Luxturna kan toedienen;
3. Aanwezigheid van een klinische apotheek die in staat is AAV vector-gebaseerde gentherapieproducten te hanteren en te bereiden;

Training en instructies voor veilige hantering en verwijdering van aangetaste materialen gedurende 14 dagen na toediening van het product moeten eveneens worden verstrekt, samen met informatie over uitsluiting van donatie van bloed, organen, weefsels en cellen voor transplantatie na toediening van Luxturna.

Het gekwalificeerd personeel (d.w.z. vitreoretinale chirurgen en apothekers) in de behandelingscentra dient educatieve materialen te ontvangen, waaronder:

- Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC);
 - Chirurgische educatie voor toediening van Luxturna, inclusief beschrijving van materialen en procedures die nodig zijn om subretinale injectie met Luxturna uit te voeren
- of
- Handboek voor apotheektraining, inclusief informatie over voorbereiding en opslag van Luxturna;

Patiënten en hun zorgverleners dienen het patiënteninformatiepakket te ontvangen, inclusief:

- Patiëntenbijsluiter (PIL), die ook beschikbaar dient te zijn in alternatieve formaten (waaronder grote druk en als audiobestand);
- Een patiëntenkaart
 - Benadrukt het belang van vervolgbezoeken en het melden van bijwerkingen aan de arts van de patiënt.
 - Informeert zorgverleners dat de patiënt gentherapie heeft ontvangen, en het belang van het melden van bijwerkingen.
 - Contactgegevens voor meldingen van bijwerkingen.
 - Patiëntenkaart zal beschikbaar zijn in alternatieve formaten, inclusief grote druk en als een audiobestand. Informatie over het verkrijgen van de speciale formaten zal worden vermeld op de patiëntenkaart.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
CLTW888A12401: Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Om de veiligheid, inclusief de veiligheid op lange termijn, van Luxturna verder te karakteriseren, moet de aanvrager een onderzoek uitvoeren en indienen gebaseerd op gegevens van een ziekteregister bij patiënten met verlies van het gezichtsvermogen als gevolg van erfelijke retinale dystrofie veroorzaakt door bevestigde bi-allelische RPE65-mutaties.	30 juni 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van Luxturna verder te evalueren bij volwassen en pediatrie patiënten met verlies van het gezichtsvermogen als gevolg van erfelijke retinale dystrofie veroorzaakt door bevestigde bi-allelische RPE65-mutaties, dient de aanvrager de follow-up in te dienen van de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van studiedeelnemers die Luxturna kregen in het klinische programma (follow-up van 15 jaar).	31 december 2031

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ZAK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Luxturna 5×10^{12} vectorgenomen/ml concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
voretigene neparvovec

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat bevat 5×10^{12} vectorgenomen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat, poloxameer 188, water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon concentraat
2 injectieflacons oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor enkelvoudige toediening door subretinale injectie in één (1) oog.
Voor gebruik verdunnen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subretinaal gebruik na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren bij $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen.
Vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften voor farmaceutisch afval.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1331/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Luxturna 5×10^{12} vectorgenomen/ml concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
voretigene neparvovec

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat bevat 5×10^{12} vectorgenomen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat, poloxameer 188, water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon concentraat
2 injectieflacons oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor enkelvoudige toediening door subretinale injectie in één (1) oog.
Voor gebruik verdunnen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subretinaal gebruik na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren bij $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen.
Vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften voor farmaceutisch afval.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1331/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON (CONCENTRAAT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Luxturna 5×10^{12} vectorgenomen/ml concentraat voor oplossing voor injectie
voretigene neparvovec
Subretinaal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacon met enkelvoudige dosis, 0,5 ml extraheerbaar volume

6. OVERIGE

Voor gebruik verdunnen.
Ongebruikt product afvoeren.
Bewaren bij $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON (OPLOSMIDDEL)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Luxturna

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,7 ml extraheerbaar volume

6. OVERIGE

Bewaren bij $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Luxturna 5×10^{12} vectorgenomen/ml concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voretigene neparvovec

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Luxturna en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Luxturna en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Luxturna is een product voor gentherapie dat de werkzame stof voretigene neparvovec bevat.

Luxturna wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen met verlies van het gezichtsvermogen als gevolg van erfelijke retinale dystrofie veroorzaakt door mutaties (veranderingen) in het *RPE65*-gen. Deze mutaties voorkomen dat het lichaam een eiwit produceert dat nodig is om te kunnen zien en leiden zo dus tot verlies van het gezichtsvermogen en uiteindelijk tot blindheid.

De werkzame stof in Luxturna, voretigene neparvovec, is een gewijzigd virus dat een werkende kopie van het *RPE65*-gen bevat. Na injectie geeft het dit gen af in de cellen van het netvlies (retina), de laag aan de achterkant van het oog die licht waarneemt. Hierdoor kan het netvlies de eiwitten maken die nodig zijn om te kunnen zien. Het virus dat wordt gebruikt om het gen af te geven, veroorzaakt bij de mens geen ziekte.

U krijgt Luxturna alleen toegediend als uit genetisch onderzoek blijkt dat uw verlies van het gezichtsvermogen wordt veroorzaakt door mutaties in het *RPE65*-gen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ooginfectie.
- U heeft een oogontsteking.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, of als u hierover twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat Luxturna aan u wordt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u wordt behandeld met Luxturna:

- Neem contact op met uw arts als u tekenen van een ooginfectie of oogontsteking heeft, bijvoorbeeld als uw ogen rood, gevoelig voor licht, gezwollen of pijnlijk zijn.
- Neem contact op met uw arts als u een actieve infectie heeft, ongeacht welke. Uw arts stelt dan mogelijk uw behandeling uit tot uw infectie is verdwenen omdat door dit geneesmiddel een infectie mogelijk lastiger te bestrijden is. Zie ook rubriek 3.

Na toediening van Luxturna geldt het volgende:

- U moet onmiddellijk uw arts raadplegen als uw oog of ogen rood, pijnlijk of gevoelig voor licht worden, als u lichtflitsen of zwevende deeltjes ('floaters') in uw gezichtsveld ziet, of als u merkt dat uw gezichtsvermogen verslechtert of wazig wordt.
- U mag geen vliegereizen maken of op andere manieren naar grote hoogten reizen tot uw arts zegt dat het kan. Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel brengt de arts een luchtbel in het oog in, die langzaam door uw lichaam wordt geabsorbeerd. Tot de bel volledig is geabsorbeerd, kan deze door vliegereizen of op andere manieren naar grote hoogte reizen groter worden en leiden tot oogbeschadiging, waaronder verlies van het gezichtsvermogen. Overleg met uw arts voor u op reis gaat.
- U mag niet zwemmen vanwege een verhoogd risico op infectie in het oog. Overleg met uw arts voordat u gaat zwemmen na behandeling met Luxturna.
- U mag geen zware lichamelijke inspanning leveren vanwege een verhoogd risico op oogletsel. Overleg met uw arts voor u zware lichamelijke inspanning gaat doen na behandeling met Luxturna.
- U kunt tijdelijke problemen met het gezichtsvermogen krijgen, zoals overgevoeligheid voor licht en wazig zien. Vertel uw arts over eventuele problemen met het gezichtsvermogen die u ervaart. Uw arts kan helpen het ongemak te verminderen dat door deze tijdelijke problemen wordt veroorzaakt.
- De werkzame stof in Luxturna kan tijdelijk via uw tranen worden uitgescheiden. U en uw zorgverlener moeten gebruikt verbandmateriaal en afval met traan- en neusvocht in afgesloten zakken doen alvorens deze af te voeren. U moet deze voorzorgsmaatregelen gedurende 14 dagen naleven.
- Na behandeling met Luxturna mag u mogelijk geen bloed, organen, weefsels en cellen voor transplantatie afstaan.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Luxturna is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 4 jaar. Gegevens zijn beperkt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Luxturna nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u wordt behandeld met dit middel.

De effecten van dit geneesmiddel op de zwangerschap en het ongeboren kind zijn niet bekend. Uit voorzorg mag Luxturna niet worden toegediend terwijl u zwanger bent.

Luxturna is niet onderzocht bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of het terechtkomt in de moedermelk. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te gaan doen. Uw arts zal u dan helpen beslissen of u wilt stoppen met het geven van borstvoeding, óf geen Luxturna wilt krijgen. Het voordeel van de borstvoeding voor uw baby wordt dan afgewogen tegen het voordeel van Luxturna voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Na toediening van Luxturna kunt u tijdelijk problemen met het gezichtsvermogen hebben. Bestuur geen voertuig of bedien geen zware machines tot uw gezichtsvermogen is hersteld. Overleg met uw arts voordat u deze activiteiten hervat.

Luxturna bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?

Luxturna wordt aan u toegediend in een operatiekamer door chirurgen die ervaren zijn in het uitvoeren van oogoperaties.

Luxturna wordt onder verdoving toegediend. Uw arts zal met u de verdoving bespreken en hoe die aan u wordt toegediend.

Uw arts zal een oogoperatie uitvoeren om de heldere gel binnen in uw oog te verwijderen, en vervolgens Luxturna inspuiten rechtstreeks onder uw netvlies, de dunne lichtgevoelige laag aan de achterkant van dat oog. Dit wordt ten minste 6 dagen later herhaald aan uw andere oog. Na elke ingreep moet u enkele uren blijven voor postoperatieve observatie om uw herstel te controleren en te letten op eventuele bijwerkingen van de operatie of de verdoving.

Voordat de behandeling met Luxturna wordt gestart, kan uw arts u vragen om een geneesmiddel in te nemen dat uw immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) zal onderdrukken, zodat het niet zal proberen de Luxturna te bestrijden wanneer het wordt toegediend. Het is belangrijk dat u dit geneesmiddel volgens de gegeven aanwijzingen gebruikt. Stop niet met het gebruik van het geneesmiddel zonder eerst met uw arts te overleggen.

Is er te veel van dit middel aan u toegediend?

Aangezien dit geneesmiddel door een arts aan u wordt gegeven, is het onwaarschijnlijk dat u er te veel van krijgt. Als dit toch gebeurt, behandelt uw arts de symptomen zoals noodzakelijk is. Zeg het tegen uw arts of verpleegkundige als u problemen met uw gezichtsvermogen heeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen zich met Luxturna voordoen:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Afzettingen onder het netvlies

De volgende bijwerkingen kunnen zich met de injectieprocedure voordoen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Roodheid van het oog
- Cataract (staar, troebel worden van de lens)
- Verhoogde druk in het oog

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Scheur in het netvlies
- Oogpijn
- Zwelling van het oog
- Loslaten van het netvlies
- Bloeding achter in het oog
- Pijn of toegenomen ongemak in het oog
- Vervaging van het centrale zicht door een gat in het midden van het netvlies
- Dunner worden van het oogoppervlak (dellen)
- Oogirritatie
- Oogontsteking
- Gevoel dat er iets in het oog zit
- Ongemak in het oog
- Afwijkingen achter in het oog
- Misselijkheid, braken, buikpijn, pijnlijke lippen
- Verandering van de elektrische activiteit van het hart
- Hoofdpijn, duizeligheid
- Huiduitslag, zwelling van het aangezicht
- Angstgevoelens
- Klachten die samenhangen met het inbrengen van een beademingsbuis in de luchtpijp
- Opengaan van de operatiewond

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- vertroebeling in de geleïachtige substantie in het oog (glasvochttroebelingen)
- Verzwakking van het (vaatvlies en) netvlies

Beschadiging van de weefsels van het oog kan gepaard gaan met bloeding en zwelling en een verhoogd risico op infectie. In de dagen na de operatie is het gezichtsvermogen verminderd; dit verbetert gewoonlijk. Zeg het tegen uw arts als uw gezichtsvermogen zich niet herstelt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Luxturna wordt bewaard door zorgverleners in uw zorginstelling.

Concentraat en oplosmiddel moeten bevroren worden bewaard en getransporteerd bij $\leq -65^{\circ}\text{C}$. Eenmaal ontdooid mag het geneesmiddel niet opnieuw worden ingevroren en moet het bij kamertemperatuur blijven staan (beneden 25°C).

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is voretigene neparvovec. Elke ml concentraat bevat 5×10^{12} vectorgenomen (vg). Het concentraat (0,5 ml extraheerbaar volume in een injectieflacon van 2 ml met een enkelvoudige dosis) moet vóór toediening 1:10 worden verdund.
- Elke dosis van de verdunde oplossing bevat $1,5 \times 10^{11}$ vectorgenomen van voretigene neparvovec in een toe te dienen volume van 0,3 ml.
- De andere stoffen van het concentraat zijn natriumchloride (zie “Luxturna bevat natrium” in rubriek 2 van deze bijsluiter), natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat (voor aanpassing pH), dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat (voor aanpassing pH), poloxameer 188 en water voor injecties.
- Het oplosmiddel bevat natriumchloride (zie onderaan rubriek 2), natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat (voor aanpassing pH), dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat (voor aanpassing pH), poloxameer 188 en water voor injecties.

Dit geneesmiddel bevat genetische gemodificeerde organismen.

Hoe ziet Luxturna eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Luxturna is een helder, kleurloos concentraat voor oplossing voor subretinale injectie, geleverd in een heldere plastic injectieflacon. Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof, geleverd in een heldere plastic injectieflacon.

Elke foliezak bevat een doos met 1 injectieflacon met 0,5 ml concentraat en 2 injectieflacons met oplosmiddel (elk met 1,7 ml).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Deze bijsluiter is beschikbaar als een audiobestand en in een groteletteruitvoering op de website:
<http://www.voretigeneneparvovec.support>

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen. Tijdens de hantering of toediening van voretigene neparvovec moet persoonlijke beschermende uitrusting worden gedragen (waaronder laboratoriumjas, veiligheidsbril en handschoenen).

De intraoculaire druk moet vóór en na toediening van het geneesmiddel worden gecontroleerd en op passende wijze worden beheerd.

Na de toediening moet patiënten worden geïnstrueerd zo snel mogelijk eventuele symptomen te melden die duiden op endoftalmitis of retinaloslating en moeten ze adequaat worden behandeld.

Vorbereiding voorafgaand aan toediening

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon met concentraat en 2 injectieflacons met oplosmiddel uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Luxturna moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd. Als er deeltjes, troebeling of verkleuring zichtbaar zijn, mag de injectieflacon met enkelvoudige dosis niet worden gebruikt.

De bereiding van Luxturna moet worden uitgevoerd binnen 4 uur voor het starten van de toedieningsprocedure, overeenkomstig de volgende aanbevolen procedure uitgevoerd onder aseptische omstandigheden.

Ontdooi één injectieflacon met concentraat met een enkelvoudige dosis en twee injectieflacons met oplosmiddel bij kamertemperatuur. Zodra alle 3 injectieflacons (1 injectieflacon met concentraat en 2 injectieflacons met oplosmiddel) zijn ontdooid, moet met de verdunning worden begonnen. Keer de injectieflacons voorzichtig vijf keer om om de inhoud te mengen.

Controleer op zichtbare deeltjes of andere onregelmatigheden. Eventuele onregelmatigheden of zichtbare deeltjes moeten worden gemeld aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en het product mag dan niet worden gebruikt.

Breng met een 3ml-injectiespuit 2,7 ml oplosmiddel uit de twee ontdooidde injectieflacons over in een steriele lege glazen injectieflacon van 10 ml.

Zuig voor verdunning 0,3 ml ontdooid concentraat op in een 1ml-injectiespuit en voeg dit toe aan de steriele injectieflacon van 10 ml met daarin het oplosmiddel. Keer de injectieflacon voorzichtig ten minste vijf keer om om de inhoud goed te mengen. Controleer op zichtbare deeltjes. De verdunde oplossing moet helder tot licht opaalachtig zijn. Label de glazen injectieflacon van 10 ml met het verdunde concentraat als volgt: 'Verdunde Luxturna'.

De spuiten voor injectie niet gereedmaken als de injectieflacon beschadigd is of als er deeltjes zichtbaar zijn. Maak de spuit voor injectie gereed door 0,8 ml van de verdunde oplossing op te zuigen in een steriele injectiespuit van 1 ml. Herhaal dezelfde procedure voor het gereedmaken van een reservespuit. De met het product gevulde injectiespuiten moeten vervolgens in een daarvoor bestemde transportdoos naar de operatiekamer worden gebracht.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

Accidentele blootstelling moet worden vermeden. Voor bereiding, toediening en hantering van voretigene neparvovec moeten lokale voorschriften voor bioveiligheid in acht worden genomen.

- Tijdens de hantering of toediening van voretigene neparvovec moet persoonlijke beschermende uitrusting worden gedragen (waaronder laboratoriumjas, veiligheidsbril en handschoenen).
- Accidentele blootstelling aan voretigene neparvovec, waaronder aanraking met huid, ogen en slijmvliezen, moet worden vermeden. Eventuele blootliggende verwondingen moeten voor hantering van het product worden afgedekt.
- Al het gemorste voretigene neparvovec moet worden behandeld met een virusdodend middel zoals 1%-natriumhypochloriet en drooggedept met absorberende materialen.
- Alle materialen die mogelijk in aanraking zijn geweest met voretigene neparvovec (bijv. injectieflacon, injectiespuit, naald, katoenen gaasjes, handschoenen, maskers of verbandmateriaal) moeten worden afgevoerd overeenkomstig lokale voorschriften voor bioveiligheid.

Accidentele blootstelling

- In geval van accidentele beroepsmatige blootstelling (bijv. door spatten in de ogen of op slijmvliezen) spoelen met schoon water gedurende ten minste 5 minuten.
- In geval van blootstelling van beschadigde huid of prikletsel het betreffende gebied grondig reinigen met water en zeep en/of een desinfecterend middel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor farmaceutisch afval.

Dosering

De behandeling moet worden ingesteld en toegediend door een retinachirurg met ervaring in het uitvoeren van maculachirurgie.

Patiënten krijgen een enkelvoudige dosis toegediend van $1,5 \times 10^{11}$ vectorgenomen voretigene neparvovec in elk oog. Elke dosis wordt toegediend in de subretinale ruimte in een totaal volume van 0,3 ml. De afzonderlijke toedieningsprocedure in elk oog wordt op verschillende dagen uitgevoerd binnen een kort interval, maar niet minder dan 6 dagen na elkaar.

Immunomodulatoire behandeling

Vóór instelling van de immunomodulatoire behandeling en vóór toediening van voretigene neparvovec moet de patiënt worden gecontroleerd op symptomen van een actieve infectie ongeacht de aard en moet, in geval van een dergelijke infectie, de start van de behandeling worden uitgesteld tot de patiënt is hersteld.

Het wordt aanbevolen om 3 dagen voor de toediening van voretigene neparvovec in het eerste oog te beginnen met een immunomodulatoire behandeling volgens onderstaand schema (tabel 1). Voor instelling van de immunomodulatoire behandeling voor het tweede oog moet hetzelfde schema worden gevolgd en dit moet plaatsvinden na afronding van de immunomodulatoire behandeling van het eerste oog.

Tabel 1 Pre- en postoperatieve immunomodulatoire behandeling voor elk oog

Preoperatief	3 dagen vóór toediening van Luxturna	Prednison (of equivalent) 1 mg/kg/dag (maximaal 40 mg/dag)
Postoperatief	4 dagen (inclusief de dag van toediening)	Prednison (of equivalent) 1 mg/kg/dag (maximaal 40 mg/dag)
	Gevolgd door 5 dagen	Prednison (of equivalent) 0,5 mg/kg/dag (maximaal 20 mg/dag)
	Gevolgd door 5 dagen van één dosis om de dag	Prednison (of equivalent) 0,5 mg/kg om de dag (maximaal 20 mg/dag)

*Speciale patiëntengroepen**Ouderen*

De veiligheid en werkzaamheid van voretigene neparvovec bij patiënten ≥ 65 jaar zijn niet vastgesteld. Gegevens zijn beperkt. Voor oudere patiënten is echter geen dosisaanpassing nodig.

Lever- en nierfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van voretigene neparvovec bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis zijn niet vastgesteld. Bij deze patiënten is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van voretigene neparvovec bij kinderen in de leeftijd tot 4 jaar zijn niet vastgesteld. Gegevens zijn beperkt. Voor pediatrische patiënten is geen dosisaanpassing nodig.

Wijze van toediening

Subretinaal gebruik.

Luxturna is een steriele concentraatoplossing voor subretinale injectie die voor toediening moet worden ontdooid en verdund.

Dit geneesmiddel mag niet door intravitreale injectie worden toegediend.

Luxturna zit in een injectieflacon voor eenmalig gebruik voor een enkelvoudige toediening in slechts één oog. Het product wordt in elk oog als een subretinale injectie na vitrectomie toegediend. Het mag niet worden toegediend in de onmiddellijke nabijheid van de fovea voor behoud van integriteit van de fovea.

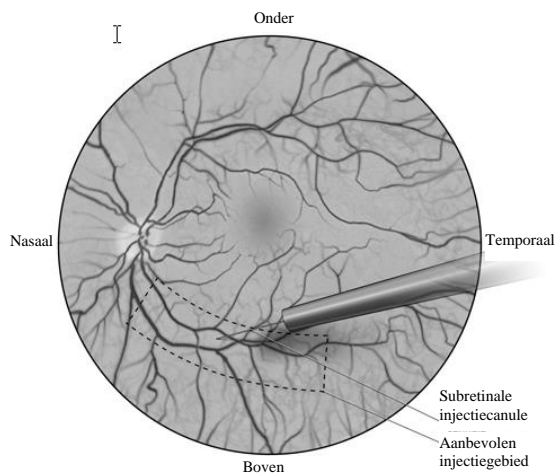
De toediening van voretigene neparvovec moet worden uitgevoerd in de operatiekamer onder gecontroleerde aseptische omstandigheden. Voorafgaand aan de procedure moet aan de patiënt adequate anesthesie worden toegediend. De pupil van het oog waarin wordt geïnjecteerd, moet gedilateerd zijn en voorafgaand aan de operatie moet topisch een breedspectrumantibioticum worden toegediend volgens de standaard medische praktijkvoering.

Toediening

Volg onderstaande stappen voor toediening van voretigene neparvovec aan patiënten:

- Verdunde Luxturna moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd. Als er deeltjes, troebeling of verkleuring zichtbaar zijn, mag het geneesmiddel niet worden gebruikt.
- Sluit de injectiespuit met het verdunde product aan op het verlengslangetje en de subretinale injectiecanule. Het product wordt langzaam geïnjecteerd door het verlengslangetje en de subretinale injectiecanule om eventuele luchtballen in het systeem te verwijderen.
- Het voor injectie beschikbare volume van het product wordt bevestigd in de injectiespuit door de punt van de zuiger op één lijn te brengen met de lijn die 0,3 ml markeert.
- Na voltooiing van de vitrectomie wordt Luxturna toegediend door subretinale injectie met behulp van een subretinale injectiecanule ingebracht via de pars plana.
- Onder directe visualisatie wordt de punt van de subretinale injectiecanule geplaatst tegen het retinaoppervlak. De aanbevolen injectieplaats moet gelegen zijn langs de bovenste vasculaire arcade, ten minste 2 mm distaal van het centrum van de fovea. Er wordt een kleine hoeveelheid van het product langzaam geïnjecteerd tot er een initieel subretinaal blaasje wordt waargenomen, waarna vervolgens de resterende hoeveelheid langzaam wordt geïnjecteerd tot de totale 0,3 ml is toegediend (Afbeelding 1).

Afbeelding 1 Punt van de subretinale injectiecanule geplaatst binnen de aanbevolen injectieplaats (beeld dat de chirurg ziet)



- Na voltooiing van de injectie wordt de subretinale injectiecanule uit het oog verwijderd.
- Na injectie moet eventueel ongebruikt product worden afgevoerd. De reserve-injectiespuit mag niet worden bewaard.
- Er vindt uitwisseling plaats tussen vloeistof en lucht, waarbij zorgvuldig wordt vermeden dat er vloeistof lekt vlakbij de retinotomie die is gecreëerd voor de subretinale injectie.
- In de postoperatieve periode wordt de patiënt onmiddellijk met het hoofd achterover geïncubéerd. De patiënt moet na ontslag gedurende 24 uur in deze houding blijven liggen.