

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Luxturna 5×10^{12} vektorgenomer/ml konsentrat og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Voretigen neparvovek er en genoverføringsvektor som bruker et adenoassosiert virusvektor serotype 2 (AAV2)-kapsid som leveringsvehikkel for humant retinalt pigmentepitel 65 kDa protein (hRPE65)-cDNA til retina. Voretigen neparvovek er derivert fra villtype AAV2 ved bruk av rekombinante DNA-teknikker.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver ml konsentrat inneholder 5×10^{12} vektorgenomer (vg).

Hvert hetteglass med Luxturna inneholder 0,5 uttrekkbare ml konsentrat (tilsvarende $2,5 \times 10^{12}$ vektorgenomer) som krever en fortynning på 1:10 før administrering, se pkt. 6.6.

Etter fortynning av 0,3 ml konsentrat med 2,7 ml oppløsningsvæske inneholder hver ml 5×10^{11} vektorgenomer. Hver dose på 0,3 ml Luxturna inneholder $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenomer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Etter at konsentratet og oppløsningsvæsken har tint, er de begge klare, fargeløse væsker med en pH på 7,3.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Luxturna er indisert til behandling av voksne og pediatrike pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling startes opp og administreres av en retinakirurg med erfaring i å utføre makulakirurgi.

Dosering

Pasienten vil få en enkeltdose på $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenomer voretigen neparvovek i hvert øye. Hver dose vil administreres inn i subretinalrommet i et totalt volum på 0,3 ml. Den enkelte prosedyren for administrering i hvert øye utføres på separate dager med et kort intervall, men ikke med færre enn 6 dager mellom hverandre.

Immunmodulerende regime

Før oppstart av det immunmodulerende regimet og før administrering av voretigen neparvovek, må pasienten undersøkes for symptomer på aktive infeksjøs sykdommer av enhver natur. I tilfelle slik infeksjon, må behandlingsstarten utsettes inntil pasienten har blitt frisk.

Det anbefales at et immunmodulerende regime startes opp i henhold til tidsplanen nedenfor (tabell 1) 3 dager før administrering av voretigen neparvovek til det første øyet. Oppstart av det immunmodulerende regimet for det andre øyet bør følge samme tidsplan og ha prioritering fremfor å fullføre det immunmodulerende regimet for det første øyet.

Tabell 1 Pre- og postoperativt immunmodulerende regime for hvert øye

Preoperativt	3 dager før administrering av Luxturna	Prednison (eller tilsvarende) 1 mg/kg/dag (maksimalt 40 mg/dag)
Postoperativt	4 dager (inkludert administrasjonsdagen)	Prednison (eller tilsvarende) 1 mg/kg/dag (maksimalt 40 mg/dag)
	Etterfulgt av 5 dager	Prednison (eller tilsvarende) 0,5 mg/kg/dag (maksimalt 20 mg/dag)
	Etterfulgt av 5 dager med én dose annenhver dag	Prednison (eller tilsvarende) 0,5 mg/kg annenhver dag (maksimalt 20 mg/dag)

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av voretigen neparvovek hos pasienter ≥ 65 år har ikke blitt fastslått. Det er begrensede data. Imidlertid er ingen dosejustering nødvendig for eldre pasienter.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av voretigen neparvovek er ikke fastslått hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig for disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av voretigen neparvovek hos barn opp til 4 år har ikke blitt fastslått. Det er begrensede data. Ingen dosejustering er nødvendig for pediatrike pasienter fra 4 år og oppover.

Administrasjonsmåte

Subretinal bruk.

Luxturna er en steril konsentratoppløsning til subretinal injeksjon som krever tining og fortynning før administrering (se pkt. 6.6).

Dette legemidlet må ikke administreres via intravitreal injeksjon.

Luxturna er et endosehetteglass for en enkelt administrering i kun ett øye. Legemidlet administreres som en subretinal injeksjon etter vitrektomi i hvert øye. Det bør ikke administreres i umiddelbar nærhet av fovea, for å holde fovea intakt (se pkt. 4.4).

Administrering av voretigen neparvovek bør utføres i operasjonsrom under kontrollerte aseptiske forhold. Pasienten bør gis nødvendig anestesi før prosedyren. Pupillen til øyet som skal injiseres må dilateres, og et bredspektret antimikrobielt middel bør administreres topikalt før inngrepet i henhold til standard medisinsk praksis.

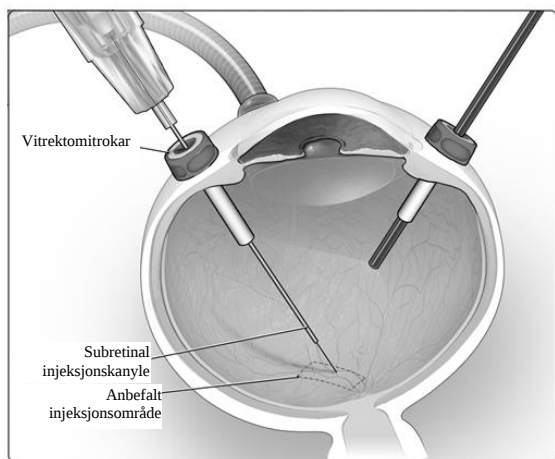
For instruksjoner vedrørende klargjøring, utilsiktet eksponering for og kassering av Luxturna, se pkt. 6.6.

Administrering

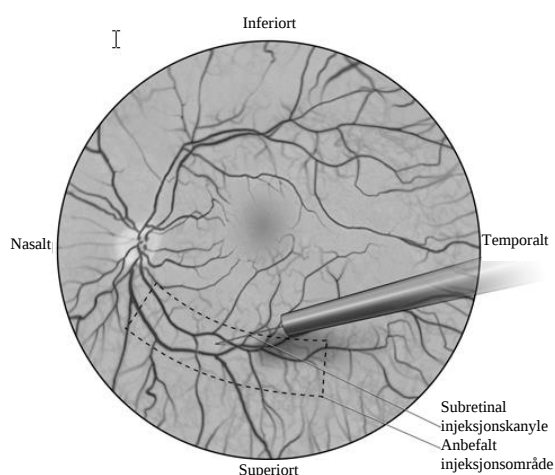
Følg stegene nedenfor for å administrere voretigen neparvovek til pasienter:

- Fortynnet Luxturna bør inspiseres visuelt før administrering. Dersom partikler, uklarheter eller misfarging er synlig, må legemidlet ikke brukes.
- Koble sprøyten med det fortynnete legemidlet til forlengesslangen og den subretinale injeksjonskanylen. Legemidlet injiseres sakte gjennom forlengesslangen og den subretinale injeksjonskanylen for å fjerne eventuelle luftbobler i systemet.
- Legemiddelvolumet som er tilgjengelig for injeksjon bekreftes i sprøyten ved å justere sprøytetempelet med linjen som markerer 0,3 ml.
- Etter at vitrektomien er fullført, administreres Luxturna ved subretinal injeksjon ved å bruke en subretinal injeksjonskanyle som introduseres via pars plana (figur 1A).
- Ved direkte visualisering plasseres tuppen av den subretinale injeksjonskanylen i kontakt med retinas overflate. Det anbefalte injeksjonsstedet bør lokaliseres langs øvre vaskulære arkade, minst 2 mm distalt for senter av fovea (figur 1B). En liten mengde av legemidlet injiseres sakte inntil en innledende subretinal blære observeres. Deretter injiseres det resterende volumet sakte inntil totalt 0,3 ml er administrert.

Figur 1A Subretinal injeksjonskanyle introdusert via pars plana



Figur 1B Tuppen av den subretinale injeksjonskanylen plassert innenfor det anbefalte injeksjonsstedet (kirurgens synspunkt)



- Når injeksjonen er fullført, fjernes den subretinale injeksjonskanylen fra øyet.
- Ikke anvendt legemiddel skal kastes etter injeksjon. Reservesprøyten må ikke beholdes.
- Væske-luftutveksling utføres mens man nøye unngår væskedrenasje nær retinotomien som ble laget for den subretinale injeksjonen.
- Ryggleie initieres umiddelbart i den postoperative perioden, og bør opprettholdes av pasienten etter utskriving i 24 timer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Okulær eller periokulær infeksjon.

Aktiv intraokulær inflammasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Subretinale injeksjonsrelaterte reaksjoner

Bruk alltid egnede aseptiske teknikker ved klargjøring og administrering av Luxturna.

Følgende bivirkninger er blitt sett med prosedyren for administrering:

- Øyeinflammasjon (inkludert endoftalmitt), netthinnerift og netthinneløsning. Pasienter bør få instruksjoner om å rapportere alle symptomer som kan tyde på endoftalmitt eller netthinneløsning umiddelbart, og symptomer skal håndteres med passende behandling.
- Retinasykdommer (fortynning av fovea, tap av foveafunksjon), makulært hull, makulopati (epiretinal membran, foldedannelse i makula) og øyesykdommer (foveadehiscens).
- Økt intraokulært trykk. Intraokulært trykk bør overvåkes før og etter administrering av legemidlet og håndteres på egnet måte. Pasienter bør få instruksjoner om å unngå å fly eller annen reise til store høyder inntil luftboblen som kommer av administreringen av Luxturna er fullstendig forsvunnet fra øyet. Det kan være nødvendig med en tidsperiode på opptil én uke eller mer etter injeksjon før luftboblen forsvinner. Dette bør bekreftes med oftalmisk undersøkelse. En rask høydeøkning mens luftboblen fortsatt er til stede kan føre til økning av trykket i øyet og irreversibelt synstap.

Midlertidige synsforstyrrelser som tåkesyn og fotofobi (se pkt. 4.8) kan oppstå i ukene etter behandling. Pasienter bør få instruksjoner om å kontakte helsepersonell dersom synsforstyrrelsene vedvarer. Pasienter bør unngå svømming på grunn av en økt risiko for infeksjon i øyet. Pasienter bør unngå anstrengende fysisk aktivitet på grunn av økt risiko for øyeskade. Pasienter kan gjenoppta svømming og anstrengende aktivitet etter minimum én til to uker etter råd fra helsepersonell.

Spredning

Forbigående og lave nivåer vektorspredning kan forekomme i pasientens tårer (se pkt. 5.2). Pasienter/omsorgspersoner bør rådes til å håndtere avfall fra bandasjer, tårer og nesesekresjoner på en egnet måte, noe som kan inkludere å oppbevare avfall i lukkede poser før det kastes. Disse forholdsreglene bør følges i 14 dager etter administrering av voretigen neparvovek. Det anbefales at pasienter/omsorgspersoner bruker hansker ved bandasjeskift og kasting av avfall, spesielt ved graviditet, amming og immunsvikt hos omsorgspersoner.

Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter behandlet med Luxturna skal ikke gi blod, organer, vev og celler til transplantasjon.

Immunogenitet

For å redusere potensialet for immunogenitet, skal pasienter få systemiske kortikosteroider før og etter den subretinale injeksjonen av voretigen neparvovek i hvert øye (se pkt. 4.2). Kortikosteroidene kan redusere den potensielle immunreaksjonen mot enten vektorkapsidet (adenoassosiert virusserotype 2 [AAV2]-vektor) eller transgenproduktet (retinalt pigmentepitel 65 kDa protein [RPE65]).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ingen kjente klinisk signifikante interaksjoner. Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ut fra prekliniske studier og kliniske data fra studier med AAV2-vektorer, og tatt i betraktning den subretinale administrasjonsveien til Luxturna, er utilsiktet overføring av AAV-vektorer via kjønnsceller svært usannsynlig.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av voretigen neparvovek hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Luxturna under graviditet.

Amming

Luxturna er ikke undersøkt hos kvinner som ammer. Det er ukjent om voretigen neparvovek blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med voretigen neparvovek skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Ingen kliniske data vedrørende effekten av legemidlet på fertilitet er tilgjengelige. Effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet er ikke evaluert i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Voretigen neparvovek har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter kan oppleve midlertidige synsforstyrrelser etter subretinal injeksjon av Luxturna. Pasienter bør ikke kjøre bil eller bruke tungt maskineri inntil synsfunksjonen er tilstrekkelig forbedret, etter råd fra oftalmolog.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I de kliniske fase 1- og fase 3-studiene var det tre ikke-alvorlige bivirkninger med avleiringer på retina hos tre av 41 (7 %) pasienter som ble vurdert å være forbundet med voretigen neparvovek. Alle tre hendelsene var en forbigående forekomst av asymptomatiske subretinale avleiringer inferiort for det retinale injeksjonsstedet 1-6 dager etter injeksjon, og gikk over uten sekveler.

Alvorlige bivirkninger forbundet med prosedyren for administrering ble rapportert hos tre pasienter. Én av 41 (2 %) pasienter rapporterte en alvorlig bivirkning med økt intraokulært trykk (sekundært til administrering av depotsteroid) som var forbundet med behandling mot endoftalmitt relatert til prosedyren for administrering og som førte til optikusatrofi. Én av 41 (2 %) pasienter rapporterte en alvorlig bivirkning med retinasykdom (tap av foveafunksjon) som ble vurdert som forbundet med prosedyren for administrering. Én av 41 (2 %) pasienter rapporterte en alvorlig bivirkning med netthinnelesjon som ble vurdert som forbundet med prosedyren for administrering.

De vanligste bivirkningene (forekomst $\geq 5\%$) forbundet med prosedyren for administrering var konjunktival hyperemi, katarakt, økt intraokulært trykk, netthinnerift, fortynning av hornhinnen, makulært hull, subretinale avleiringer, øyeinflammasjon, øyeirritasjon, øyesmerter og makulopati (foldedannelse på overflaten av makula).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er listet opp etter organklasser og frekvens ut fra følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2 Bivirkninger forbundet med voretigen neparvovek

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Eye disorders	Vanlige	Retinale avleiringer
	Ikke kjent	Korioretinal atrofi*
*Inkluderer retinadegenerasjon, retinal depigmentering og atrofi på injeksjonsstedet		

Tabell 3 Bivirkninger forbundet med prosedyren for administrering

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Angst
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, svimmelhet
Øyesykdommer	Svært vanlige	Konjunktival hyperemi, katarakt
	Vanlige	Netthinnerift, fortynning av hornhinnen, makulært hull, øyeinflammasjon, øyeirritasjon, øyesmerte, makulopati, koroideablødning, konjunktival cyste, øyesykdom, hevelse i øyet, følelse av fremmedlegeme i øyet, makuladegenerasjon, endoftalmitt, netthinneløsning, retinasykdom, retinablødning
	Ikke kjent	Uklarhet i glasslegemet, korioretinal atrofi*
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, oppkast, øvre abdominalsmerter, leppesmerter
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, hevelse i ansiktet
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt intraokulært trykk
	Vanlige	T-bølgeinversjon på elektrokardiogram
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Komplikasjon ved endotrakeal intubasjon, sårdehiscens
*Inkluderer retinadegenerasjon, retinal depigmentering og atrofi på injeksjonsstedet		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Korioretinal atrofi

Korioretinal atrofi har blitt rapportert som en bivirkning etter markedsføring og ble rapportert som progressiv hos noen pasienter. Hendelser var tidsmessig forbundet med behandling og forekom i det estimerte behandlede blæreområdet og utenfor blæreområdet. Retinal atrofi kan involvere fovea med mulige negative effekter på sentralsynet.

Etter at korioretinal atrofi ble rapportert etter markedsføring, ble det utført en retrospektiv gjennomgang av tilgjengelige fundusfotografier fra 39 av 41 pasienter som var inkludert i de kliniske studiene.

I fase 3-studien ble korioretinal atrofi av makula i behandlede øyne funnet hos 15,4 % før behandling, hos 42,6 % ved år 1 og hos 55,6 % etter år 1. I fase 1-studien var korioretinal atrofi av makula til stede hos 35 % før behandling, hos 66,7 % ved år 1 og hos 73,9 % etter år 1. Ubehandlete kontrolløyne viste følgende frekvenser av korioretinal atrofi: 5,9 % ved baseline og 11,1 % ved år 1 i fase 3-studien, og 42,9 % ved år 1 og 41,7 % etter 1 år i fase 1-studien.

Noen av disse atrofiene involverte fovea. I fase 3-studien var fovea involvert i 30 % av behandlede øyne før behandling, hos 38,9 % i år 1 og hos 47,8 % etter år 1. I fase 3-studien var ikke fovea involvert ved atrofier i ubehandlede kontrolløyne fovea. I fase 1-studien involverte 40 % av atrofier i ubehandlede kontrolløyne fovea ved baseline, 42,9 % ved år 1 og 33,3 % etter år 1.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen klinisk erfaring med overdosering med voretigen neparvovek. Symptomatisk og støttende behandling som vurdert nødvendig av behandlende lege, anbefales, i tilfelle overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler, andre øyemidler, ATC-kode: S01XA27.

Virkningsmekanisme

Det retinale pigmentepitelspesifikke 65 kilodalton proteinet (RPE65) befinner seg i de retinale pigmentepitelcellene og omdanner all-trans-retinol til 11-cis-retinol, som deretter danner kromoforen 11-cis-retinal under den visuelle (retinoide) syklus. Disse stegene er kritiske i den biologiske konverteringen av et lysfoton til et elektrisk signal i retina. Mutasjoner i *RPE65*-genet fører til redusert eller manglende aktivitet av RPE65 all-trans-retinylisomerase, noe som blokkerer den visuelle syklus og resulterer i synstap. Over tid fører akkumulering av toksiske forløpere til at retinale pigmentepitelceller dør, og deretter til progressiv celledød av fotoreseptorceller. Individuer med biallelisk *RPE65*-mutasjonsassosiert retinadystrofi utviser synstap, inkludert nedsatte parametre for synsfunksjon som skarpsyn og synsfelt, ofte i løpet av barndom eller ungdom. Dette synstapet utvikler seg til slutt til fullstendig blindhet.

Injeksjon av voretigen neparvovek inn i subretinalrommet fører til transduksjon av retinale pigmentepitelceller med et cDNA som koder for normalt humant RPE65-protein (genforsterkningsterapi), noe som gir potensial til å gjenopprette den visuelle syklusen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Langtidssikkerhet og -effekt av Luxturna ble vurdert i en fase 1 sikkerhets- og doseeskaleringsstudie (101) hvor 12 pasienter fikk unilaterale, subretinale injeksjoner med voretigen neparvovek, en oppfølgingsstudie (102) hvor voretigen neparvovek ble administrert til det kontralaterale øyet hos 11 av de 12 pasientene som deltok i doseeskaleringsstudien, en ettårig, åpen, kontrollert fase 3-studie (301) hvor 31 pasienter ble randomisert ved to sentre, og fortsettelsen av fase 3-studien, hvor de 9 kontrollpasientene krysset over og fikk intervensjonen. Totalt 41 pasienter (81 øyne injisert [én pasient fra fase 1 oppfylte ikke inklusjonskriteriene for en andre injeksjon]) deltok i det kliniske programmet. Alle pasientene hadde den kliniske diagnosen Lebers kongenitale amaurose, og noen kan også ha hatt tidligere eller ytterligere kliniske diagnoser, inkludert retinitis pigmentosa. Bekreftede bialleliske *RPE65*-mutasjoner og tilstedeværelse av tilstrekkelig med levedyktige retinale celler (et område av retina innen den bakre pol med en tykkelse > 100 mikron som estimert med optisk koherenstomografi [OCT]) ble fastslått for alle pasientene.

Fase 3-studie

Studie 301 var en åpen, randomisert, kontrollert studie. 31 personer ble inkludert 13 menn og 18 kvinner. Gjennomsnittsalderen var 15 år (intervall 4 til 44 år), inkludert 64 % pediatriske pasienter (n = 20, alder 4-17 år) og 36 % voksne (n = 11). Alle pasientene hadde diagnosen Lebers kongenitale amaurose på grunn av *RPE65*-mutasjoner bekreftet ved genetisk analyse i et sertifisert laboratorium.

21 personer ble randomisert til å motta subretinal injeksjon av voretigen neparvovek. Visuell skarphet (LogMAR) i det første øyet hos disse pasientene ved baseline var 1,18 (0,14), gjennomsnittlig (SE). En pasient avsluttet studien før behandling. 10 pasienter ble randomisert til kontroll (ikke-intervensjon)-gruppen. Visuell skarphet (LogMAR) i det første øyet hos disse pasientene ved baseline var 1,29 (0,21), gjennomsnittlig (SE). En pasient i kontrollgruppen trakk studiesamtykke og avsluttet studien. De 9 pasientene som ble randomisert til kontrollgruppen ble krysset over for å motta subretinal injeksjon av voretigen neparvovek etter ett år med observasjon. Hvert øye ble administrert en enkelt subretinal injeksjon på $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenomer voretigen neparvovek i et totalt volum på 300 µl. Intervallet mellom injeksjonene i øynene for hvert individ var fra 6 til 18 dager.

Det primære endepunktet i fase 3-studien målte gjennomsnittlig endring fra baseline til ett år i binokulær multiluminans mobilitetstesting (MLMT) mellom intervensjons- og kontrollgruppen. MLMTen var utformet for å måle endringer i funksjonelt syn, mer spesifikt evnen til en deltager til å navigere gjennom en løype nøyaktig og med en rimelig hastighet ved forskjellige nivåer av belysning i omgivelsene. Denne evnen avhenger av deltagerens skarpsyn, synsfelt og grad av nyktalopi (nedsatt evne til å oppfatte og/eller se i svakt lys). Hver av disse er funksjoner som spesifikt er påvirket av retinasykdommen forbundet med *RPE65*-mutasjoner. I fase 3-studien brukte MLMTen syv belysningsnivåer som varierte fra 400 lux til 1 lux (som tilsvarer f.eks. et godt opplyst kontor ned til en måneløs sommernatt). Testingen av hver pasient ble filmet og vurdert av uavhengige bedømmere. En positiv endring i skår gjenspeiler at MLMTen ble bestått på et lavere lysnivå, og en luxskår på 6 gjenspeiler maksimal mulig forbedring av MLMT. Tre sekundære endepunkter ble også testet: fullfelts lyssensitivitetsterskel (FST)-testing med bruk av hvitt lys, endring i MLMT-skår for det første bestemte øyet og testing av skarpsyn.

Ved baseline oppnådde pasientene karacterskår på mellom 4 og 400 ambient lux på mobilitetstesten.

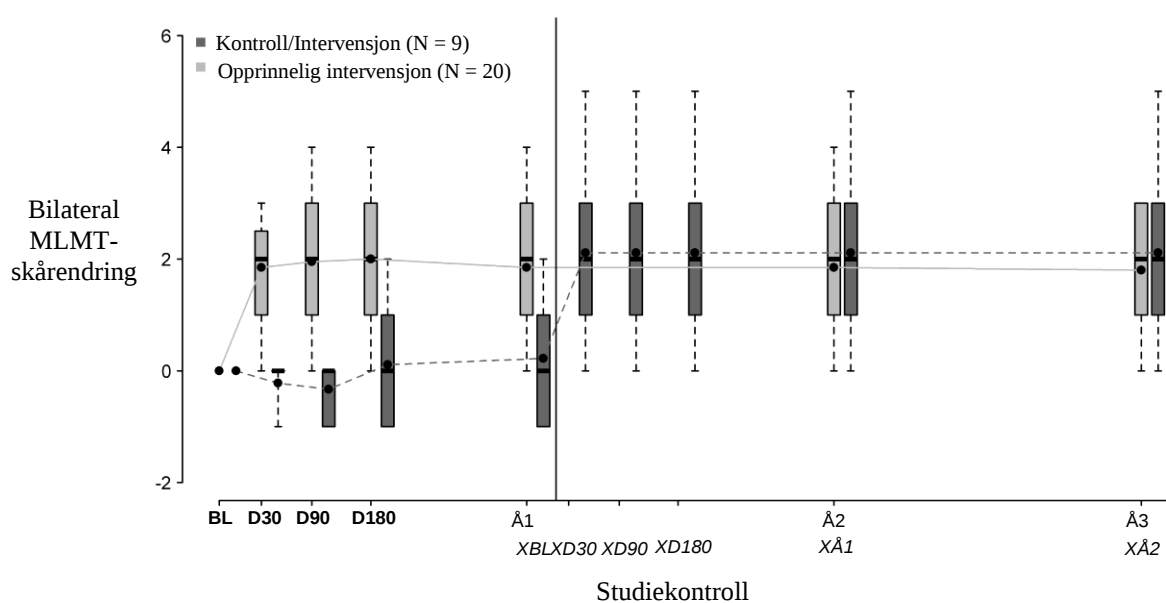
Tabell 4 Endringer i MLMT-skår: år 1 sammenlignet med baseline (ITT-populasjon: n = 21 intervensjon, n = 10 kontroll)

Endring i MLMT-skår	Forskjell (95 % KI) Intervensjon-kontroll	p-verdi
ved bruk av binokulært syn	1,6 (0,72, 2,41)	0,001
ved bruk av kun første bestemte øye	1,7 (0,89, 2,52)	0,001
ved bruk av kun andre bestemte øye	2,0 (1,14, 2,85)	< 0,001

Endringen i monokulær MLMT-skår ble signifikant forbedret i behandlingsgruppen og var tilsvarende som de binokulære MLMT-resultatene (se tabell 4).

Figur 2 viser effekten av legemidlet over treårsperioden i behandlingsgruppen med voretigen neparvovek, samt effekten i kontrollgruppen etter å ha krysset over for å få subretinal injeksjon med voretigen neparvovek. Det ble sett signifikante forskjeller i binokulære MLMT-resultater for behandlingsgruppen med voretigen neparvovek ved dag 30. Disse ble opprettholdt over de resterende oppfølgingskontrollene gjennom treårsperioden, sammenlignet med ingen endring i kontrollgruppen. Etter å ha krysset over for å få subretinal injeksjon med voretigen neparvovek, utviste imidlertid pasientene i kontrollgruppen en tilsvarende respons på voretigen neparvovek som pasientene i behandlingsgruppen med voretigen neparvovek.

Figur 2 Endring i MLMT-skår ved bruk av binokulært syn mot tid før/etter eksponering for voretigen neparvovek



Hver boks representerer den midterste 50 % av distribusjonen av endring i MLMT-skår. Vertikale stiplede linjer representerer ytterligere 25 % over og under boksen. Den horisontale linjen i hver boks representerer medianen. Prikken i hver boks representerer gjennomsnittet. Den faste linjen sammenkobler gjennomsnittlige endringer i MLMT-skår gjennom kontrollene for behandlingsgruppen. Den stiplede linjen sammenkobler gjennomsnittlige endringer i MLMT-skår gjennom kontrollene for kontrollgruppen, inkludert fem kontroller det første året uten å ha fått voretigen neparvovek. Voretigen neparvovek ble administrert til kontrollgruppen etter 1 års observasjon. BL: baseline.

D30, D90, D180: 30, 90 og 180 dager etter studiestart.

Å1, Å2, Å3: ett, to og tre år etter studiestart.

XBL; XD30; XD90; XD180: baseline, 30, 90 og 180 dager etter studiestart for kontrollgruppen for overkrysning; XÅ1; XÅ2: en eller to år etter studiestart for kontrollgruppen for overkrysning.

Resultatene for fullfelts lyssensitivitetstesting ved det første studieåret: hvitt lys [Log10(cd.s/m²)] er vist i tabell 5 under.

Table 5 Fullfelts lyssensitivitetstesting

Fullfelts lyssensitivitetstesting - Første bestemte øyet (ITT)			
	Intervensjon, N = 21		
	Baseline	År 1	Endring
N	20	20	19
Gjennomsnitt (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Kontroll, N = 10		
N	9	9	9
Gjennomsnitt (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Forskjell (95 % KI) (Intervensjon-Kontroll) -2,33 (-3,44, -1,22), p<0,001		
Fullfelts lyssensitivitetstesting – Andre bestemte øyet (ITT)			
	Intervensjon, N = 21		
	Baseline	År 1	Endring
N	20	20	19
Gjennomsnitt (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Kontroll, N = 10		
N	9	9	9
Gjennomsnitt (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Forskjell (95 % KI) (Intervensjon-Kontroll) --1,89 (-3,03, -0,75), p=0,002		
Fullfelts lyssensitivitetstesting-gjennomsnitt over begge øyne (ITT)			
Forskjell (95 % KI) (Intervensjon-Kontroll): -2,11 (-3,19, -1,04), p<0,001			

Forbedring i fullfelts lyssensitivitet ble opprettholdt i opptil 3 år etter eksponering for voretigen neparvovek.

Ved ett år etter eksponering for voretigen neparvovek forekom en forbedring av skarpsyn på minst 0,3 LogMAR hos 11/20 (55 %) av øynene som ble behandlet først og 4/20 (20 %) av øynene som ble behandlet som nummer to i intervensjonsgruppen. Ingen i kontrollgruppen utviste en slik forbedring av skarpsyn i noen av øynene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Voretigen neparvovek forventes å tas opp av celler via heparinsulfatproteoglykanreseptorer og nedbrytes av endogene proteiner og DNA-katabolske nedbrytningsveier.

Preklinisk biodistribusjon

Biodistribusjonen av voretigen neparvovek ble evaluert tre måneder etter subretinal administrering hos ikke-menneskelige primater. De høyeste nivåene av vektor-DNA-sekvenser ble påvist i intraokulære væsker (væsken i fremre øyekammer og glasslegemet) i vektorinjiserte øyne. Lave nivåer av vektor-DNA-sekvenser ble påvist i synsnerven til det vektorinjiserte øyet, synsnervkrysningen, milt og lever, og sporadisk i magen og lymfeknuter. I ett dyr som ble administrert voretigen neparvovek $7,5 \times 10^{11}$ vektorgenomer (5 ganger anbefalt dose per øye), ble vektor-DNA-sekvenser påvist i tykktarmen, duodenum og trakea. Vektor-DNA-sekvenser ble ikke påvist i gonadene.

Klinisk farmakokinetikk og spredning

Vektorspredning og biodistribusjon ble evaluert i tårer fra begge øyne, serum og helblod hos pasienter i den kliniske fase 3-studien. Hos 13/29 (45 %) av pasientene som fikk bilaterale administreringer, ble voretigen neparvovek vektor-DNA-sekvenser påvist i tåreprøvene. De fleste av disse pasientene var negative etter dag 1 post-injeksjonskontroll. Fire av disse pasientene hadde imidlertid positive tåreprøver utover den første dagen, én pasient opp til dag 14 etter injeksjon i det andre øyet. Vektor-DNA-sekvenser ble påvist i serum hos 3/29 (10 %) pasienter, inkludert to med positive tåreprøver og kun opp til dag 3 etter hver injeksjon. Samlet sett ble forbigående og lave nivåer av vektor-DNA påvist i tåre- og noen serumprøver fra 14/29 (48 %) av pasientene i fase 3-studien.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Ingen farmakokinetiske studier med voretigen neparvovek er utført hos spesielle populasjoner.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Luxturna injiseres direkte inn i øyet. Lever- og nyrefunksjon, cytokrom P450-polymorfismer og aldring forventes ikke å påvirke den kliniske effekten eller sikkerheten av legemidlet. Ingen dosejustering er derfor nødvendig for pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Okulær histopatologi av øyne fra hund og ikke-menneskelige primater eksponert for voretigen neparvovek viste kun lette endringer som for det meste var relatert til sårtilheling av kirurgisk skade. I en tidligere toksikologistudie førte en lignende AAV2-vektor administrert subretinalt hos hunder i en dose på 10 ganger den anbefalte dosen til fokal retinal toksisitet og histologisk infiltrasjon av inflammatoriske celler i regioner som var eksponert for vektoren. Andre funn fra prekliniske studier med voretigen neparvovek inkluderte sporadiske og isolerte inflammatoriske celler i retina, tilsynelatende uten retinal degenerasjon. Etter en enkelt vektoradministrering utviklet hunder antistoffer mot AAV2-vektorkapsid som ikke var til stede hos naive ikke-menneskelige primater.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Konsentrat

Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (til pH-justering)
Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat (til pH-justering)
Poloksamer 188
Vann til injeksjonsvæsker

Oppløsningsvæske

Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (til pH-justering)
Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat (til pH-justering)
Poloksamer 188
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede, fryste hetteglass

3 år

Etter tining

Etter tining må legemidlet ikke fryses på nytt, og oppbevares ved romtemperatur (ved høyst 25 °C).

Etter fortynning

Etter fortynning under aseptiske forhold må oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, må oppbevaringstiden ved romtemperatur (høyst 25 °C) ikke overskride 4 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Konsentrat og oppløsningsvæske må oppbevares og transporteres fryst ved ≤ -65 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Konsentrat

0,5 ml uttrekkbart volum med konsentrat i et 2 ml hetteglass av syklisk olefinpolymer med en gummipropp av klorobutyl, forseglet med en flip-off aluminiumshette.

Oppløsningsvæske

1,7 ml uttrekkbart volum med oppløsningsvæske i et 2 ml hetteglass av syklisk olefinpolymer med en gummipropp av klorobutyl, forseglet med en flip-off aluminiumshette.

Hver aluminiumspose inkluderer en eske som inneholder 1 hetteglass med konsentrat på 0,5 ml og 2 hetteglass med oppløsningsvæske (hvert inneholdende 1,7 ml).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer. Personlig verneutstyr (inkludert laboratoriefrakk, vernebriller og hansker) skal brukes mens voretigen neparvovek klargjøres eller administreres.

Klargjøring før administrasjon

Hver pakning inneholder 1 hetteglass med konsentrat og 2 hetteglass med oppløsningsvæske kun til engangsbruk.

Luxturna skal inspiseres visuelt før administrering. Dersom partikler, uklarheter eller misfarging er synlig, må endosehetteglasset ikke brukes.

Klargjøring av Luxturna bør utføres innen 4 timer før oppstart av prosedyren for administrering, i henhold til følgende anbefalte prosedyre utført under aseptiske forhold.

Tin ett endosehetteglass med konsentrat og to hetteglass med oppløsningsvæske ved romtemperatur. Når alle 3 hetteglassene (1 hetteglass med konsentrat og 2 hetteglass med oppløsningsvæske) er tint, skal fortynning initieres. Snu hetteglassene forsiktig fem ganger for å blande innholdet.

Sjekk om det er noen synlige partikler eller andre uregelmessigheter. Uregelmessigheter eller tilstedeværelse av synlige partikler bør meldes til innehaver av markedsføringstillatelsen, og legemidlet skal ikke brukes.

Overfør 2,7 ml oppløsningsvæske tatt fra de to tinte hetteglassene til et sterilt, tomt 10 ml hetteglass av glass med en 3 ml sprøyte.

For fortynning, trekk opp 0,3 ml tint konsentrat i en 1 ml sprøyte og tilsett til det sterile 10 ml hetteglasset med oppløsningsvæsken. Snu hetteglasset forsiktig minst fem ganger for å blande godt nok. Sjekk om det er noen synlige partikler. Den fortynnete oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende. Merk 10 ml hetteglasset av glass med det fortynnete konsentratet slik: 'Fortynnet Luxturna'.

Ikke klargjør sprøyter dersom hetteglasset viser skade eller dersom noen synlige partikler observeres. Klargjør sprøytene for injeksjon ved å trekke opp 0,8 ml fortynnet oppløsning i en steril 1 ml sprøyte. Gjenta samme prosedyre for å klargjøre en reservesprøyte. Sprøytene med legemiddel bør så overføres i en egnet transportbeholder til operasjonsrommet.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Utilsiktet eksponering må unngås. Lokale retningslinjer for biosikkerhet bør følges ved klargjøring, administrering og håndtering av voretigen neparvovek.

- Personlig verneutstyr (inkludert laboratoriefrakk, vernebriller og hansker) skal brukes mens voretigen neparvovek håndteres eller administreres.
- Utilsiktet eksponering for voretigen neparvovek, inkludert kontakt med hud, øyne og slimhinner, må unngås. Åpne sår skal tildekkes før håndtering.
- Alt søl med voretigen neparvovek må behandles med et virusdrepende middel, som 1 % natriumhypokloritt, og suges opp med absorberende materialer.
- Alt materiale som kan ha kommet i kontakt med voretigen neparvovek (f.eks. hetteglass, sprøyte, kanyler, bomullstupfere, hansker, masker eller bandasjer) må destrueres i henhold til lokale retningslinjer for biosikkerhet.

Utilsiktet eksponering

- Ved utilsiktet yrkesmessig eksponering (f.eks. sprut mot øynene eller slimhinner), skyll med rent vann i minst 5 minutter.
- Ved utilsiktet eksponering av skadet hud eller nålestikkskade, rengjør det aktuelle området grundig med såpe og vann og/eller desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer. Ikke anvendt legemiddel samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for legemiddelavfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1331/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. november 2018

Dato for siste fornyelse: 24. juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før Luxturna lanseres i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om innholdet og formatet av opplæringsmaterialet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjon og andre aspekter av programmet, med nasjonale legemiddelmyndigheter.

Innehaver av markedsføringsstillatelsen skal sikre at produktet i hvert medlemsland, hvor Luxturna er markedsført, blir distribuert gjennom behandlingssentre med kvalifisert personell (f.eks. vitreoretinale kirurger og farmasøyter) som har deltatt i obligatorisk opplæringsprogram om bruk av produktet og opplæring av apoteket for å sikre korrekt bruk av Luxturna for å redusere risiko assosiert med administrasjon og/eller administrasjonsprosedyren (økt intraokulært trykk, netthinnerift, makulalidelser, katarakt, intraokulær inflammasjon og /eller infeksjon relatert til prosedyren og netthinnelesning, tredjeparts transmisjon).

Kriterier for studiesteder/behandlingssenter bør inkludere:

1. Tilstedeværelse av en spesialist i oftalmologi med ekspertise i oppfølging og behandling av pasienter med nedarvet retinadystrofi (IRD);
2. Tilstedeværelse av eller tilknyttet en retinakirurg som har erfaring i subretinal kirurgi og er i stand til å administrere Luxturna;
3. Tilstedeværelse av apotek i stand til å håndtere og forberede AAV vektorbaserte genterapiprodukter;

Opplæring og instruksjoner for sikker håndtering og avfallshåndtering av berørt materiale i 14 dager etter administrering av produktet skal også følge med informasjonen om eksklusjon fra donasjon av blod, organ, vev og celler for transplantasjon etter administrasjon av Luxturna.

Kvalifisert personale (f.eks. vitreoretinale kirurger og farmasøyter) ved behandlingssentrene skal gis opplæringsmateriell inkludert:

- Preparatomtale (SmPC);
 - Kirurgisk trening i administrasjon av Luxturna, inkludert beskrivelse av materiale og prosedyrer som er nødvendig for å gjennomføre subretinal injeksjon av Luxturna
- eller
- Opplæringsmanual for apoteket, inkludert informasjon om forberedelse og oppbevaring av Luxturna;

Pasienter og deres pårørende bør gis informasjonspakken til pasienter inkludert:

- Pakningsvedlegg (PIL), som bør også være tilgjengelig i ulike formater (inkludert utskrift med stor skrift og lydfil);
- Et pasientkort
 - Som fremhever hvor viktig det er med oppfølgingsbesøk og rapportering av bivirkninger til pasientens lege.
 - Informere helsepersonell om at pasienten har mottatt genterapi og hvor viktig det er å rapportere bivirkninger.
 - Kontaktinformasjon for bivirkningsrapportering.
 - Pasientkortet vil være tilgjengelig i ulike formater inkludert med stor skrift og som en lydfil. Informasjon om hvordan en kan skaffe de ulike formatene vil stå på pasientkortet.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
CLTW888A12401: Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring (PASS): For å videre kartlegge sikkerhet inkludert langtidssikkerhet av Luxturna, skal søker gjennomføre og sende inn en studie basert på sykdomsregister hos pasienter med synstap forårsaket av nedarvet retinadystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske <i>RPE65</i> -mutasjoner.	30. juni 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: For å videre kunne evaluere langtidseffekt og sikkerhet til Luxturna hos voksne og pediatriske pasienter med synstap forårsaket av nedarvet retinadystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske <i>RPE65</i> -mutasjoner, skal søker sende inn langtidseffekt og sikkerhetsoppfølging fra deltagerne i det kliniske programmet som fikk Luxturna (15 års oppfølging).	31. desember 2031

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**PORSJONSPOSE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Luxturna 5×10^{12} vektorgenomer/ml konsentrat og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
voretigen neparvovek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 5×10^{12} vektorgenomer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat, poloksamer 188, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass konsentrat
2 hetteglass oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til engangsadministrering via subretinal injeksjon inn i ett (1) øye.
Fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subretinal bruk etter fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres fryst ved ≤ -65 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.
Destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for legemiddelavfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1331/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Luxturna 5×10^{12} vektorgenomer/ml konsentrat og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
voretigen neparvovek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 5×10^{12} vektorgenomer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat, poloksamer 188, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass konsentrat
2 hetteglass oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til engangsadministrering via subretinal injeksjon inn i ett (1) øye.
Fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subretinal bruk etter fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres fryst ved ≤ -65 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.
Destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for legemiddelavfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1331/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS (KONSENTRAT)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Luxturna 5 x 10¹² vektorgenomer/ml konsentrat til injeksjonsvæske, oppløsning
voretigen neparvovek
Subretinal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Endosehetteglass, 0,5 ml uttrekkbart volum

6. ANNET

Fortynnes før bruk.
Ikke anvendt legemiddel kastes.
Oppbevares ved ≤ -65 °C.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS (OPPLØSNINGSVÆSKE)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til Luxturna

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,7 ml uttrekkbart volum

6. ANNET

Oppbevares ved ≤ -65 °C.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Luxturna 5×10^{12} vektorgenomer/ml konsentrat og væske til injeksjonsvæske, oppløsning voretigen neparvovek

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Luxturna er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Luxturna
3. Hvordan Luxturna gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Luxturna oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Luxturna er og hva det brukes mot

Luxturna er et genterapiprodukt som inneholder virkestoffet voretigen neparvovek.

Luxturna brukes til å behandle voksne og barn med synstap på grunn av arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i *RPE65*-genet. Disse mutasjonene hindrer kroppen i å lage et protein som er nødvendig for synet, og fører dermed til synstap og til slutt til blindhet.

Virkestoffet i Luxturna, voretigen neparvovek, er et modifisert virus som inneholder en funksjonell kopi av *RPE65*-genet. Etter injeksjon leverer viruset genet til netthinnen, det tynne laget med vev bakerst i øyet som fanger opp lys. Dette gjør at netthinnen kan produsere proteiner som er nødvendige for synet. Viruset som brukes til å levere genet gir ikke sykdom hos mennesker.

Luxturna vil kun bli gitt til deg kun dersom genetisk testing viser at synstapet ditt skyldes mutasjoner i *RPE65*-genet.

2. Hva du må vite før du gis Luxturna

Du må ikke få Luxturna

- dersom du er allergisk overfor voretigen neparvovek eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har en infeksjon i øyet
- dersom du har betennelse i øyet

Snakk med lege før du får Luxturna dersom noe av det ovenfor gjelder deg, eller dersom du er usikker på noe av det ovenfor.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du får behandling med Luxturna:

- Si fra til legen dersom du har tegn på en infeksjon i øyet eller en betennelse i øyet, f.eks. dersom du er rød i øyet, er følsom for lys, har hevelse i øyet eller smerter i øyet.
- Si fra til legen dersom du har noen form for aktiv infeksjon. Legen kan utsette behandlingen inntil infeksjonen har gått over, siden dette legemidlet kan gjøre det vanskeligere for deg å bekjempe en infeksjon. Se også avsnitt 3.

Etter å ha fått Luxturna:

- Få umiddelbar legehjelp dersom øyet eller øynene blir røde, smertefulle, følsomme for lys, du ser lysglimt eller “fluer” i synsfeltet, eller dersom du legger merke til at synet er forverret eller tåkete.
- Du bør unngå å fly eller annen reise til store høyder inntil legen sier du kan gjøre det. Under behandlingen med dette legemidlet, setter legen inn en luftboble i øyet som sakte tas opp i kroppen. Inntil boblen er helt absorbert, kan flyreiser eller annen reise til store høyder gjøre luftboblen større, noe som kan føre til øyeskade, inkludert synstap. Snakk med lege før reise.
- Du bør unngå svømming på grunn av en økt risiko for infeksjon i øyet. Snakk med lege før du svømmer etter å ha blitt behandlet med Luxturna.
- Du bør unngå anstrengende fysisk aktivitet på grunn av en økt risiko for øyeskade. Snakk med lege før du begynner med anstrengende fysisk aktivitet etter å ha fått Luxturna.
- Du kan få midlertidige synsforstyrrelser som følsomhet for lys og tåkesyn. Si fra til legen om alle synsforstyrrelser du merker. Legen kan hjelpe til å redusere ubehag fra disse midlertidige forstyrrelsene.
- Virkestoffet i Luxturna kan midlertidig skilles ut i tårene dine. Du og omsorgspersoner skal legge brukte bandasjer og avfall med tårer og sekresjon fra nesen i lukkede poser før disse kastes. Du må følge disse forholdsreglene i 14 dager.
- Du vil kanskje ikke kunne donere blod, organer, vev og celler for transplantasjon etter at du har blitt behandlet med Luxturna.

Barn og ungdom

Luxturna har ikke blitt undersøkt hos barn under fire år. Det er begrensede data.

Andre legemidler og Luxturna

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller sykepleier før du får behandling med Luxturna dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Effekten av dette legemidlet på graviditet og det ufødte barnet er ikke kjent. For sikkerhets skyld bør du ikke få Luxturna når du er gravid.

Luxturna er ikke undersøkt hos kvinner som ammer. Det er ikke kjent om det skilles ut i morsmelk. Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å gjøre det. Legen vil da hjelpe deg med å avgjøre om du skal slutte å amme eller ikke få Luxturna, med tanke på fordelene ved amming for babyen din og fordelene med Luxturna for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan få midlertidige synsforstyrrelser etter å ha fått Luxturna. Ikke kjør bil eller bruk tungt maskineri før synet er bedret. Snakk med lege før du gjenopptar disse aktivitetene.

Luxturna inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan Luxturna gis

Luxturna blir gitt på et operasjonsrom av kirurger med erfaring innen øyekirurgi.

Luxturna blir gitt under anestesi (narkose). Legen vil snakke med deg om anestesen og hvordan du vil få den.

Legen vil utføre øyekirurgi hvor den klare geleen inne i øyet fjernes, og deretter injisere Luxturna rett under netthinnen, som er det tynne lyssensitive laget bakerst i det øyet. Dette vil gjentas på det andre øyet ditt etter minst 6 dager. Du vil bli liggende til observasjon i noen få timer etter hvert inngrep for å overvåke oppvåkningen og se etter eventuelle bivirkninger fra kirurgien eller anestesen.

Før behandling med Luxturna startes, kan legen be deg ta et legemiddel som demper immunsystemet ditt (kroppens naturlige forsvar) slik at kroppen ikke vil prøve å kjempe mot Luxturna når det blir gitt. Det er viktig at du tar dette legemidlet i henhold til instruksjonene. Ikke avbryt behandlingen uten å ha snakket med lege først.

Dersom du gis for mye av Luxturna

Siden dette legemidlet vil bli gitt til deg av en lege, er det lite sannsynlig at du vil få for mye. Dersom dette skjer, vil legen behandle symptomene som nødvendig. Kontakt lege eller sykepleier dersom du har noen problemer med synet.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan forekomme med Luxturna:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Avleiringer under netthinnen

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

- Nedbrytning av netthinnen

Følgende bivirkninger kan forekomme med injeksjonsprosedyren:

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Rødhet i øyet
- Grå stær (at øyets linse blir uklar)
- Økt trykk i øyet

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Rift i netthinnen
- Smerter i øyet
- Hevelse i øyet
- Netthinneløsning
- Blødning i bakre del av øyet
- Smerte eller økt ubehag i øyet
- Uklart syn i sentrum (skarpsynhet) på grunn av hull i midten av netthinnen
- Fortynning av øyets overflate
- Øyeirritasjon
- Øyebetennelse
- Følelse av fremmedlegememe i øyet
- Ubehag i øynene
- Misdannelse i bakre del av øyet
- Kvalme (føler seg uvel), oppkast, smerter i magen, smerter i leppen
- Endring i hjertets elektriske aktivitet
- Hodepine, svimmelhet
- Utslett, hevelse i ansiktet
- Angst
- Problemer forbundet med plassering tube i luftrøret
- Langsom tilheling (degradering) av det kirurgiske såret

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

- Uklarhet i den gelélignende substansen (glasslegemet) inne i øyet
- Nedbrytning av netthinnen

Skade i øyevevet kan ledsages av blødning og hevelse og en økt risiko for infeksjon. Det er nedsatt syn i dagene etter kirurgien som vanligvis forbedres. Si fra til legen dersom synet ikke kommer tilbake.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Luxturna oppbevares

Luxturna vil oppbevares av helsepersonell ved sykehuset.

Konsentrat og oppløsningsvæske må oppbevares og transporteres fryst ved $\leq -65\text{ °C}$. Etter fortynning bør legemidlet ikke fryses på nytt, og bør oppbevares ved romtemperatur (ved høyst 25 °C).

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Luxturna

- Virkestoff er voretigen neparvovek. Hver ml konsentrat inneholder 5×10^{12} vektorgenomer (vg). Konsentratet (0,5 ml uttrekkbart volum i et 2 ml endosehetteglass) krever en fortynning på 1:10 før administrering.
- Hver dose fortynnet oppløsning inneholder $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenomer med voretigen neparvovek i et administrasjonsvolum på 0,3 ml.
- Andre innholdsstoffer i konsentratet er natriumklorid (se "Luxturna inneholder natrium" i avsnitt 2 i dette pakningsvedlegget), natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (til pH-justering), dinatriumhydrogenfosfatdihydrat (til pH-justering), poloksamer 188 og vann til injeksjonsvæsker.
- Oppløsningsvæsken inneholder natriumklorid (se siste del i avsnitt 2), natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (til pH-justering), dinatriumhydrogenfosfatdihydrat (til pH-justering), poloksamer 188 og vann til injeksjonsvæsker.

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.

Hvordan Luxturna ser ut og innholdet i pakningen

Luxturna er et klart, fargeløst konsentrat til oppløsning til subretinal injeksjon, som kommer i et klart plasthetteglass. Oppløsningsvæsken er en klar, fargeløs væske som kommer i et klart plasthetteglass.

Hver aluminiumspose inkluderer en eske som inneholder 1 hetteglass med 0,5 ml konsentrat og 2 hetteglass med oppløsningsvæske (hvert inneholdende 1,7 ml).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig som en lydfil og i stor skrift fra nettsiden:

<http://www.voretigeneneparvovec.support>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer. Personlig verneutstyr (inkludert laboratoriefrakk, vernebriller og hansker) skal brukes mens voretigen neparvovek klargjøres eller administreres.

Intraokulært trykk bør overvåkes før og etter administrering av legemidlet og håndteres på egnet måte.

Etter administrering bør pasienter få instruksjoner om å rapportere alle symptomer som kan tyde på endoftalmitt eller netthinneløsning umiddelbart, og symptomer skal håndteres med passende behandling.

Klargjøring før administrasjon

Hver pakning inneholder 1 hetteglass med konsentrat og 2 hetteglass med oppløsningsvæske kun til engangsbruk.

Luxturna skal inspiseres visuelt før administrering. Dersom partikler, uklarheter eller misfarging er synlig, må endosehetteglasset ikke brukes.

Klargjøring av Luxturna bør utføres innen 4 timer før oppstart av prosedyren for administrering, i henhold til følgende anbefalte prosedyre utført under aseptiske forhold.

Tin ett endosehetteglass med konsentrat og to hetteglass med oppløsningsvæske ved romtemperatur. Når alle 3 hetteglassene (1 hetteglass med konsentrat og 2 hetteglass med oppløsningsvæske) er tint, skal fortynning initieres. Snu hetteglassene forsiktig fem ganger for å blande innholdet.

Sjekk om det er noen synlige partikler eller andre uregelmessigheter. Uregelmessigheter eller tilstedeværelse av synlige partikler bør meldes til innehaver av markedsføringstillatelsen, og legemidlet skal ikke brukes.

Overfør 2,7 ml oppløsningsvæske tatt fra de to tinte hetteglassene til et sterilt, tomt 10 ml hetteglass av glass med en 3 ml sprøyte.

For fortynning, trekk opp 0,3 ml tint konsentrat i en 1 ml sprøyte og tilsett til det sterile 10 ml hetteglasset med oppløsningsvæsken. Snu hetteglasset forsiktig minst fem ganger for å blande godt nok. Sjekk om det er noen synlige partikler. Den fortynnede oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende. Merk 10 ml hetteglasset av glass med det fortynnede konsentratet slik: 'Fortynnet Luxturna'.

Ikke klargjør sprøyter dersom hetteglasset viser skade eller dersom noen synlige partikler observeres. Klargjør sprøytene for injeksjon ved å trekke opp 0,8 ml fortynnet oppløsning i en steril 1 ml sprøyte. Gjenta samme prosedyre for å klargjøre en reservesprøyte. Sprøytene med legemiddel bør så overføres i en egnet transportbeholder til operasjonsrommet.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Utilsiktet eksponering må unngås. Lokale retningslinjer for biosikkerhet bør følges ved klargjøring, administrering og håndtering av voretigen neparvovek.

- Personlig verneutstyr (inkludert laboratoriefrakk, vernebriller og hansker) skal brukes mens voretigen neparvovek håndteres eller administreres.
- Utilsiktet eksponering for voretigen neparvovek, inkludert kontakt med hud, øyne og slimhinner, må unngås. Åpne sår skal tildekkes før håndtering.
- Alt søl med voretigen neparvovek må behandles med et virusdrepende middel, som 1 % natriumhypokloritt, og sug opp med absorberende materialer.
- Alt materiale som kan ha kommet i kontakt med voretigen neparvovek (f.eks. hetteglass, sprøyte, kanyler, bomullstupfere, hansker, masker eller bandasjer) må destrueres i henhold til lokale retningslinjer for biosikkerhet.

Utilsiktet eksponering

- Ved utilsiktet yrkesmessig eksponering (f.eks. sprut mot øynene eller slimhinner), skyll med rent vann i minst 5 minutter.
- Ved utilsiktet eksponering av skadet hud eller nålestikkskade, rengjør det aktuelle området grundig med såpe og vann og/eller desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler for destruksjon av legemidlet

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer. Ikke anvendt legemiddel samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for legemiddelavfall.

Dosering

Behandling startes opp og administreres av en retinakirurg med erfaring i å utføre makulakirurgi.

Pasienten vil få en enkeltdose på $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenomer voretigen neparvovek i hvert øye. Hver dose vil administreres inn i subretinalrommet i et totalt volum på 0,3 ml. Den enkelte prosedyren for administrering i hvert øye utføres på separate dager med et kort intervall, men ikke med færre enn 6 dager mellom hverandre.

Immunmodulerende regime

Før oppstart av det immunmodulerende regimet og før administrering av voretigen neparvovek, må pasienten undersøkes for symptomer på aktive infeksjøs sykdommer av enhver natur. I tilfelle slik infeksjon, må behandlingsstarten utsettes inntil pasienten har blitt frisk.

Det anbefales at et immunmodulerende regime startes opp i henhold til tidsplanen nedenfor (tabell 1) 3 dager før administrering av voretigen neparvovek til det første øyet. Oppstart av det immunmodulerende regimet for det andre øyet bør følge samme tidsplan og ha prioritering fremfor å fullføre det immunmodulerende regimet for det første øyet.

Tabell 1 Pre- og postoperativt immunmodulerende regime for hvert øye

Preoperativt	3 dager før administrering av Luxturna	Prednison (eller tilsvarende) 1 mg/kg/dag (maksimalt 40 mg/dag)
Postoperativt	4 dager (inkludert administrasjonsdagen)	Prednison (eller tilsvarende) 1 mg/kg/dag (maksimalt 40 mg/dag)
	Etterfulgt av 5 dager	Prednison (eller tilsvarende) 0,5 mg/kg/dag (maksimalt 20 mg/dag)
	Etterfulgt av 5 dager med én dose annenhver dag	Prednison (eller tilsvarende) 0,5 mg/kg annenhver dag (maksimalt 20 mg/dag)

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av voretigen neparvovek hos pasienter ≥ 65 år har ikke blitt fastslått. Det er begrensede data. Imidlertid er ingen dosejustering nødvendig for eldre pasienter.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av voretigen neparvovek er ikke fastslått hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig for disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av voretigen neparvovek hos barn opp til 4 år har ikke blitt fastslått. Det er begrensede data. Ingen dosejustering er nødvendig for pediatrike pasienter fra 4 år og oppover.

Administrasjonsmåte

Subretinal bruk.

Luxturna er en steril konsentratoppløsning til subretinal injeksjon som krever tining og fortynning før administrering.

Dette legemidlet må ikke administreres via intravitreal injeksjon.

Luxturna er et endosehetteglass for en enkelt administrering i kun ett øye. Legemidlet administreres som en subretinal injeksjon etter vitrektomi i hvert øye. Det bør ikke administreres i umiddelbar nærhet av fovea, for å holde fovea intakt.

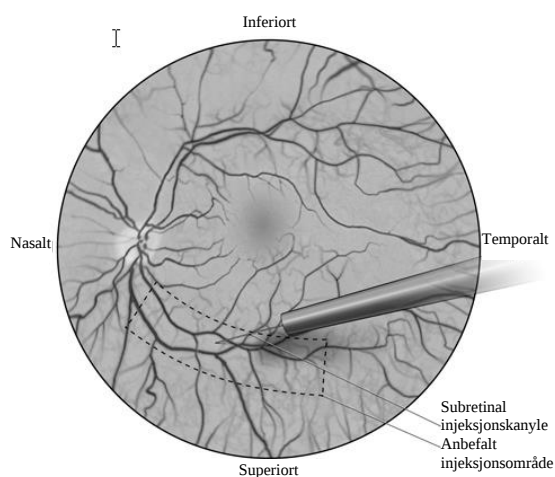
Administrering av voretigen neparvovek bør utføres i operasjonsrom under kontrollerte aseptiske forhold. Pasienten bør gis nødvendig anestesi før prosedyren. Pupillen til øyet som skal injiseres må dilateres, og et bredspektret antimikrobielt middel bør administreres topikalt før inngrepet i henhold til standard medisinsk praksis.

Administrering

Følg stegene nedenfor for å administrere voretigen neparvovek til pasienter:

- Fortynnet Luxturna bør inspiseres visuelt før administrering. Dersom partikler, uklarheter eller misfarging er synlig, må legemidlet ikke brukes.
- Koble sprøyten med det fortynnede legemidlet til forlengelsesslangen og den subretinale injeksjonskanylen. Legemidlet injiseres sakte gjennom forlengelsesslangen og den subretinale injeksjonskanylen for å fjerne eventuelle luftbobler i systemet.
- Legemiddelvolumet som er tilgjengelig for injeksjon bekreftes i sprøyten ved å justere sprøytetempelet med linjen som markerer 0,3 ml.
- Etter at vitrektomien er fullført, administreres Luxturna ved subretinal injeksjon ved å bruke en subretinal injeksjonskanyle som introduseres via pars plana.
- Ved direkte visualisering plasseres tuppen av den subretinale injeksjonskanylen i kontakt med retinas overflate. Det anbefalte injeksjonsstedet bør lokaliseres langs øvre vaskulære arkade, minst 2 mm distalt for senter av fovea. En liten mengde av legemidlet injiseres sakte inntil en innledende subretinal blære observeres. Deretter injiseres det resterende volumet sakte inntil totalt 0,3 ml er administrert (figur 1).

Figur 1 Tuppen av den subretinale injeksjonskanylen plassert innenfor det anbefalte injeksjonsstedet (kirurgens synspunkt)



- Når injeksjonen er fullført, fjernes den subretinale injeksjonskanylen fra øyet.
- Ikke anvendt legemiddel skal kastes etter injeksjon. Reservesprøyten må ikke beholdes.
- Væske-luftutveksling utføres mens man nøye unngår væskedrenasje nær retinotomien som ble laget for den subretinale injeksjonen.
- Ryggleie initieres umiddelbart i den postoperative perioden, og bør opprettholdes av pasienten etter utskriving i 24 timer.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for voretigen neparvovek har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om korioretinal atrofi konkluderte PRAC at produktinformasjonen til produkter som inneholder voretigen neparvovek bør oppdateres tilsvarende.

Oppdatering av pkt. 4.8 i preparatomtalen for å legge til bivirkningen “korioretinal atrofi” i listen over bivirkninger som er forbundet med voretigen neparvovek med frekvensen “ikke kjent”, og ytterligere detaljer om korioretinal atrofi i avsnittet “Beskrivelse av utvalgte bivirkninger”. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for voretigen neparvovek mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder voretigen neparvovek er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).