

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### **2.1 Allgemeine Beschreibung**

Voretigen Neparvovec ist ein Gentransfer-Vektor, der das Kapsid eines Adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 2 (AAV2) als Transportvehikel für die cDNA des humanen retinalen Pigmentepithel-spezifischen 65 kDa-Protein (hRPE65) in die Retina verwendet.

Voretigen Neparvovec wird aus einem natürlich vorkommenden AAV mittels rekombinanter DNA-Techniken gewonnen.

### **2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jeder ml Konzentrat enthält  $5 \times 10^{12}$  Vektorgenome (Vg).

Jede 2-ml-Einzeldosis-Durchstechflasche Luxturna enthält ein extrahierbares Volumen von 0,5 ml Konzentrat, das vor Verabreichung 1:10 verdünnt werden muss, siehe Abschnitt 6.6.

Nach der Verdünnung enthält eine Dosis Luxturna  $1,5 \times 10^{11}$  Vg in dem zu verabreichenden Volumen von 0,3 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

### Dosierung

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

### Immunmodulatorischer Behandlungsplan

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

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

**Tabelle 1 Prä- und postoperativer immunmodulatorischer Behandlungsplan für jedes Auge**

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

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

#### *Leber- und Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvec bei Kindern unter 4 Jahren liegen keine Daten vor. Für pädiatrische Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

## Art der Anwendung

Subretinale Anwendung.

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

Dieses Arzneimittel darf nicht als intravitreale Injektion verabreicht werden.

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

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

### Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Während der Vorbereitung oder Verabreichung von Voretigen Neparvovec sollte eine persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Laborkittel, Schutzbrille und Handschuhe) getragen werden (siehe Abschnitt 6.6).

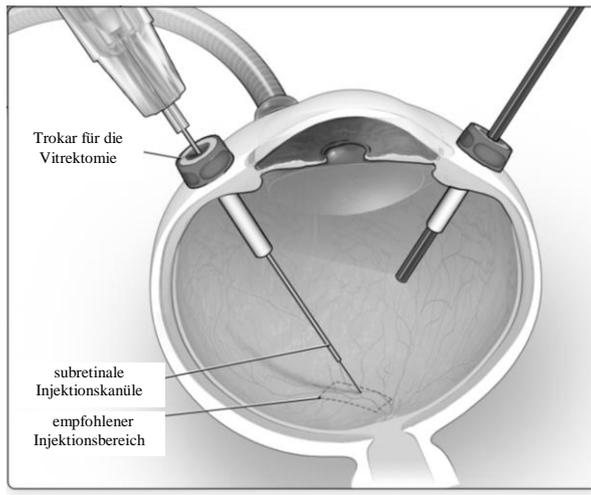
Hinweise zur Vorbereitung, versehentlichen Exposition und Beseitigung von Luxturna, siehe Abschnitt 6.6.

### Verabreichung

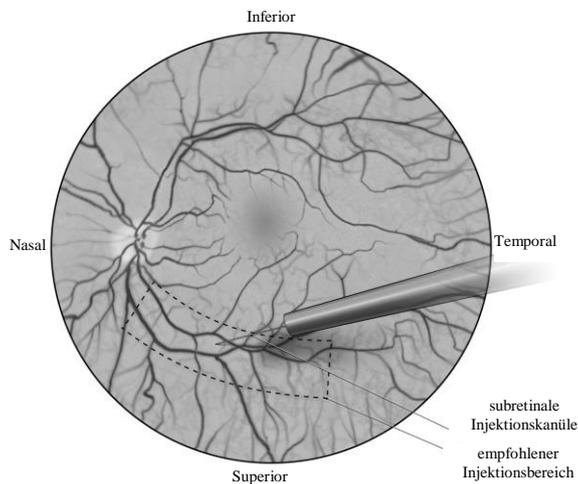
Folgende Schritte sind bei der Verabreichung von Voretigen Neparvovec an Patienten zu befolgen:

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

**Abbildung 1A Einführung der subretinalen Injektionskanüle durch die Pars plana**



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



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

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Okulare oder periokulare Infektion.

Aktive intraokulare Entzündung.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Verabreichung beobachtet:

- Augenentzündung (einschließlich Endophthalmitis), Netzhautenriss und Netzhautablösung. Patienten sollten angewiesen werden, alle Symptome, die auf eine Endophthalmitis oder Netzhautablösung hinweisen, unverzüglich zu melden, sodass eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden kann.
- Netzhauterkrankung (foveale Verdünnung, Verlust der Foveafunktion), Makulaforamen, Makulopathie (epiretinale Membran, epiretinale Gliose) und Augenerkrankung (foveale Dehiszenz).
- Anstieg des Augeninnendrucks. Vor und nach der Verabreichung des Arzneimittels muss der Augeninnendruck überwacht und gegebenenfalls behandelt werden. Patienten sollten angewiesen werden, Flugreisen oder andere Reisen in große Höhen zu vermeiden, bis sich die infolge der Verabreichung von Luxturna gebildete Luftblase im Auge vollständig aufgelöst hat. Das Auflösen der Luftblase kann ab der Injektion bis zu einer Woche oder länger dauern und sollte mittels einer Augenuntersuchung überprüft werden. Ein schneller Höhenanstieg bei noch vorhandener Luftblase kann zum Anstieg des Augeninnendrucks und zu einem irreversiblen Sehverlust führen.

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

##### Freisetzung

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

Mit Luxturna behandelte Patienten dürfen kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden.

##### Immunogenität

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

## Natrium

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

#### Schwangerschaft

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

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

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen entsprechend ihrer Häufigkeit, basierend auf folgender Konvention, aufgelistet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2 Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Voretigen Neparvovec**

<b>Systemorganklassen / Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Retinale Ablagerungen

**Tabelle 3 Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung**

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### **4.9 Überdosierung**

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: {Gruppe} <noch nicht zugewiesen>, ATC-Code: {Code} <noch nicht zugewiesen>

#### Wirkmechanismus

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

#### Phase-3-Studie

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

21 Patienten wurden randomisiert, um eine subretinale Injektion mit Voretigen Neparvovec zu erhalten. Die Sehschärfe (logMAR) des ersten Auges dieser Patienten betrug zu Studienbeginn im Mittel 1,18 (0,14 Standardfehler). Ein Patient wurde vor der Behandlung aus der Studie ausgeschlossen. 10 Patienten wurden in die Kontrollgruppe (ohne Intervention) randomisiert. Die Sehschärfe (logMAR) des ersten Auges dieser Patienten betrug zu Studienbeginn im Mittel 1,29 (0,21 Standardfehler). Ein Patient der Kontrollgruppe zog seine Einwilligung zur Studienteilnahme zurück

und wurde daraufhin aus der Studie ausgeschlossen. Die neun Patienten, die in die Kontrollgruppe randomisiert worden waren, wechselten nach einem Jahr Beobachtung in die Interventionsgruppe, um eine subretinale Injektion mit Voretigen Neparvovec zu erhalten. In jedes Auge wurde eine einzelne subretinale Injektion von  $1,5 \times 10^{11}$  Vg Voretigen Neparvovec mit einem Gesamtvolumen von 300  $\mu$ l verabreicht. Das Zeitintervall zwischen den Injektionen in die Augen betrug für jeden Patienten zwischen 6 und 18 Tagen.

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

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

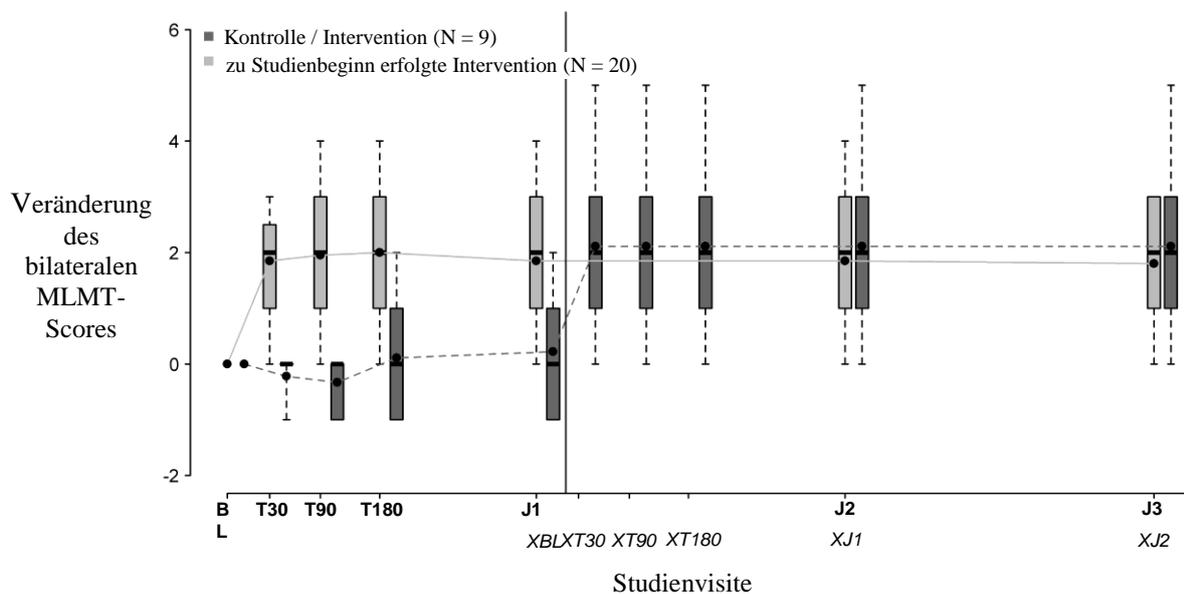
**Tabelle 4** Veränderungen des MLMT-Scores: Jahr 1 im Vergleich zu Studienbeginn (ITT-Population: n=21 Intervention; n=10 Kontrolle)

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

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

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

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



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

BL (Baseline): Studienbeginn;

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

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

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

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

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

**Tabelle 5 Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test**

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

### Nicht-klinische Bioverteilung

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

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

#### Klinische Pharmakokinetik und Freisetzung

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

#### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

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

#### Leber- und Nierenfunktionsstörung

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Konzentrat

Natriumchlorid  
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung)  
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Wert-Einstellung)  
Poloxamer 188  
Wasser für Injektionszwecke

#### Lösungsmittel

Natriumchlorid  
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung)  
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Wert-Einstellung)  
Poloxamer 188  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete tiefgefrorene Durchstechflaschen

21 Monate.

#### Nach dem Auftauen und der Verdünnung

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

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

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Konzentrat und Lösungsmittel müssen tiefgekühlt bei  $\leq -65$  °C gelagert und transportiert werden.

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Jeder Folienbeutel enthält eine Faltschachtel mit einer Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Faltschachtel mit einer Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

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

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

### Versehentliche Exposition

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

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu entsorgen.

## Vorbereitung

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

Eine Einzeldosis-Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel bei Raumtemperatur auftauen lassen. Die Durchstechflaschen fünfmal vorsichtig über Kopf drehen, um den Inhalt zu mischen.

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

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

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Spark Therapeutics Ireland Ltd.  
Studio G3, The Tower  
Trinity Technology & Enterprise Campus  
Pearse Street  
Dublin 2  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1331/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

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

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Nova Laboratories Limited  
Martin House  
Gloucester Crescent  
Wigston  
Leicester  
LE18 4YL  
Vereinigtes Königreich

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

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

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

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

### **• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

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

Folgende Kriterien sollten für Studienzentren / Behandlungszentren gelten:

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

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

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

- Fachinformation;
- Chirurgisches Training zur Verabreichung von LUXTURNA, einschließlich einer Beschreibung aller benötigten Materialien und der Verfahren, die zur Durchführung der subretinalen Injektion mit LUXTURNA erforderlich sind.

oder

- Schulungshandbuch für Apotheken, einschließlich Informationen über die Vorbereitung und Lagerung von LUXTURNA;

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

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

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

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

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### BEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Luxturna 5 x 10<sup>12</sup> Vektorgenome/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Voretigen Neparvovec

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml des Konzentrats enthält 5 x 10<sup>12</sup> Vektorgenome Voretigen Neparvovec.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Durchstechflasche Konzentrat  
Zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Tiefgekühlt bei  $\leq -65$  °C aufbewahren und transportieren.

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

Nicht verwendetes Produkt verwerfen.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen.

Nicht verwendetes Arzneimittel ist gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Spark Therapeutics Ireland Ltd, Studio G3, The Tower, Trinity Technology & Enterprise Campus, Pearse Street, Dublin 2, Irland.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1331/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

## ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Luxturna 5 x 10<sup>12</sup> Vektorgenome/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Voretigen Neparvovec

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Konzentrat enthält 5 x 10<sup>12</sup> Vektorgenome Voretigen Neparvovec.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Durchstechflasche Konzentrat  
Zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Tiefgekühlt bei  $\leq -65$  °C aufbewahren und transportieren.

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

Nicht verwendetes Produkt verwerfen.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen.

Nicht verwendetes Arzneimittel ist gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Spark Therapeutics Ireland Ltd, Studio G3, The Tower, Trinity Technology & Enterprise Campus, Pearse Street, Dublin 2, Irland.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1331/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE (KONZENTRAT)**

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

Luxturna 5 x 10<sup>12</sup> Vektorgenome/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung  
Voretigen Neparvovec  
Subretinale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Einzeldosis-Durchstechflasche, 0,5 ml extrahierbares Volumen

**6. WEITERE ANGABEN**

Vor Gebrauch verdünnen.  
Nicht verwendetes Produkt verwerfen.  
Bei ≤ -65 °C lagern.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE (LÖSUNGSMITTEL)**

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

Lösungsmittel für Luxturna

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1,7 ml extrahierbares Volumen

**6. WEITERE ANGABEN**

Bei  $\leq -65$  °C lagern.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Luxturna 5 x 10<sup>12</sup> Vektorgenome/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Voretigen Neparvovec

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

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

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

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

#### 1. Was ist Luxturna und wofür wird es angewendet?

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

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

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

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

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

### **Luxturna wird Ihnen nicht verabreicht,**

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

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

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bevor Sie mit Luxturna behandelt werden:

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

Nachdem Sie Luxturna erhalten haben:

- Suchen Sie umgehend Ihren Augenarzt auf, wenn sich ein oder beide Augen röten, wenn Sie Augenschmerzen bekommen, lichtempfindlich werden, Blitze oder „fliegende Mücken“ sehen oder wenn Sie eine Verschlechterung Ihrer Sehkraft oder verschwommenes Sehen bemerken.
- Flugreisen oder andere Reisen in große Höhen sollten Sie vermeiden, bis Ihr Arzt es Ihnen wieder erlaubt. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel bringt der Arzt eine Luftblase in das Auge ein, die langsam von Ihrem Körper aufgenommen wird. Bis sich diese Blase vollständig aufgelöst hat, könnte sie sich durch Flüge oder durch Reisen in große Höhen ausdehnen und so zu Schäden am Auge bis hin zum Sehverlust führen. Bitte sprechen Sie vor einer Reise mit Ihrem Arzt.
- Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos am Auge, sollten Sie Schwimmen vermeiden. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie nach einer Behandlung mit Luxturna schwimmen gehen.
- Aufgrund des erhöhten Verletzungsrisikos für das Auge, sollten Sie anstrengende körperliche Tätigkeiten vermeiden. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie nach einer Behandlung mit Luxturna anstrengende körperliche Tätigkeiten ausüben.
- Bei einigen Menschen entwickelt sich ein grauer Star (Katarakt). Bei einem grauen Star ist die natürliche Linse im Auge getrübt, was eine klare Sicht erschwert. Die Entwicklung oder Verschlechterung eines grauen Stars ist eine bekannte Komplikation der Augenoperation, die vorgenommen werden muss, bevor Sie Luxturna erhalten. Es besteht ein zusätzliches Risiko für einen grauen Star, wenn die Linse im Auge durch die Kanüle, mit der das Arzneimittel in das Auge injiziert wird, beschädigt wird.
- Es können vorübergehende Sehstörungen wie Lichtempfindlichkeit und verschwommenes Sehen auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Sehstörungen feststellen. Ihr Arzt kann Ihnen möglicherweise helfen, die Unannehmlichkeiten, die durch diese vorübergehenden Sehstörungen entstehen, zu mildern.
- Ein Teil des Arzneimittels kann nach der Behandlung in Ihrer Tränenflüssigkeit vorhanden sein. Sie und Ihre Pflegeperson sollten alle gebrauchten Verbände und Abfälle, an denen sich Tränenflüssigkeit und Nasensekret befinden könnten, vor der Entsorgung in verschließbare Beutel geben. Diese Vorsichtsmaßnahmen sollten Sie 14 Tage lang befolgen.

- Sie und Ihre Pflegeperson sollten, besonders wenn die Pflegeperson schwanger ist oder stillt oder deren Immunsystem geschwächt ist, beim Verbandswechsel und bei der Entsorgung der Verbände sowie anderer Abfallmaterialien Handschuhe tragen. Diese Vorsichtsmaßnahmen sollten Sie nach der Behandlung 14 Tage lang befolgen.
- Nachdem Sie mit Luxturna behandelt worden sind, dürfen Sie kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden. Das liegt daran, dass Luxturna ein gentherapeutisches Arzneimittel ist.

### **Kinder und Jugendliche**

Luxturna wurde nicht an Kindern im Alter unter 4 Jahren untersucht.

### **Anwendung von Luxturna zusammen mit anderen Arzneimitteln**

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

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

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

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

Luxturna wurde nicht an stillenden Frauen untersucht. Es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie das Stillen abbrechen sollen, nachdem Ihnen Luxturna verabreicht wurde.

Es gibt keine Informationen über die Wirkung von Luxturna auf die Fortpflanzungsfähigkeit von Männern oder Frauen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **Wichtige Information über einige der Bestandteile von Luxturna**

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

## **3. Wie wird Ihnen Luxturna verabreicht?**

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

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

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

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

**Wenn Ihnen eine größere Menge Luxturna als vorgesehen verabreicht wurde**

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

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

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

Die folgenden Nebenwirkungen können durch Luxturna auftreten:

**Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Ablagerungen unter der Netzhaut

Die folgenden Nebenwirkungen können durch das Injektionsverfahren auftreten:

**Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen**

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

**Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Netzhautenriss
- Augenschmerz
- Schwellung des Auges
- Netzhautablösung
- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Lippenschmerzen
- Änderung der elektrischen Aktivität des Herzens
- Kopfschmerz, Schwindelgefühl
- Hautausschlag, Gesichtsschwellung
- Angstzustände
- Probleme bedingt durch die Einführung des Beatmungsschlauchs in die Luftröhre
- Aufreißen der Operationswunde

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

## **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## **5. Wie ist Luxturna aufzubewahren?**

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

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

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Luxturna enthält**

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

### **Wie Luxturna aussieht und Inhalt der Packung**

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

Jeder Folienbeutel enthält eine Faltschachtel mit einer Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Spark Therapeutics Ireland Ltd, Studio G3, The Tower, Trinity Technology & Enterprise Campus, Pearse Street, Dublin 2, Irland.

### **Hersteller**

Nova Laboratories Ltd, Martin House, Gloucester Crescent, Wingston, Leicester, LE18 4YL, Vereinigtes Königreich.

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

## Weitere Informationsquellen

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

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

---

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### Anweisungen zur Vorbereitung, versehentlichen Exposition und Entsorgung von Luxturna

Jede Faltschachtel mit einer Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

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

### Versehentliche Exposition

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

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu entsorgen.

### Vorbereitung

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

Eine Einzeldosis-Durchstechflasche Konzentrat und zwei Einzeldosis-Durchstechflaschen Lösungsmittel bei Raumtemperatur auftauen lassen. Die Durchstechflaschen fünfmal vorsichtig über Kopf drehen, um den Inhalt zu mischen.

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

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

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

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

### Dosierung

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

Luxturna ist in einer Einzeldosis-Durchstechflasche zur einmaligen Verabreichung in ein Auge erhältlich. Jede Einzeldosis von  $1,5 \times 10^{11}$  Vg wird in einem Gesamtvolumen von 0,3 ml in den subretinalen Raum eines Auges verabreicht. Die individuelle Verabreichung pro Auge erfolgt an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls, das jedoch mindestens 6 Tage betragen muss.

### Immunmodulatorischer Behandlungsplan

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

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

**Tabelle 1 Prä- und postoperativer immunmodulatorischer Behandlungsplan für jedes Auge**

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

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Menschen*

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

### *Leber- und Nierenfunktionsstörung*

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

### *Kinder und Jugendliche*

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparovec bei Kindern unter 4 Jahren liegen keine Daten vor. Für pädiatrische Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

## Art der Anwendung

Subretinale Anwendung.

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

Dieses Arzneimittel darf nicht als intravitreale Injektion verabreicht werden.

Das Arzneimittel wird nach einer Vitrektomie als subretinale Injektion in jedes Auge verabreicht. Es darf nicht in die unmittelbare Umgebung der Fovea centralis verabreicht werden, damit diese nicht beschädigt wird.

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

### *Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels*

Während der Vorbereitung oder Verabreichung von Voretigen Neparovec sollte eine persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Laborkittel, Schutzbrille und Handschuhe) getragen werden.

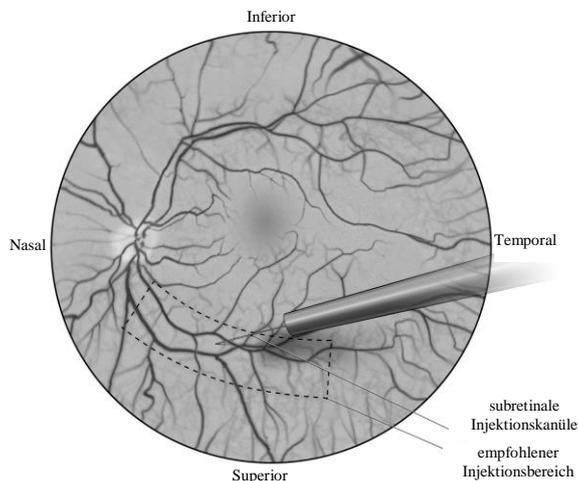
Vor und nach der Verabreichung des Arzneimittels muss der Augeninnendruck überwacht und gegebenenfalls behandelt werden.

Nach der Verabreichung sollten Patienten angewiesen werden, alle Symptome, die auf eine Netzhautablösung oder Endophthalmitis hinweisen, unverzüglich zu melden, sodass eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden kann.

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

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

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



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