▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 of the full leaflet pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Luxturna 5 x 10¹² génomes de vecteur/mL solution à diluer et solvant pour solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Description générale:** Le voretigene neparvovec est un vecteur destiné au transfert de matériel génétique, qui utilise la capsid d'un vecteur viral adéno-associé de sérotype 2 (AAV2) comme véhicule pour délivrer l'ADNc de la protéine de 65 kDa de l'épithélium pigmentaire rétinien humain (hRPE65) au niveau de la rétine. Le voretigene neparvovec est dérivé d'un AAV présent naturellement et modifié en utilisant des techniques d'ADN recombinant. **Composition qualitative et quantitative:** Chaque mL de solution à diluer contient 5 x 10¹² génomes de vecteur (vg). Chaque flacon unidosé de 2 mL de Luxturna contient 0,5 mL extractibles de solution à diluer, qui doivent être dilués dans un rapport 1/10 avant administration, voir rubrique 6.6 de la notice complète. Après dilution, chaque dose de Luxturna contient 1,5 x 10¹¹ vg dans un volume disponible de 0,3 mL. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. de la notice complète. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution à diluer et solvant pour solution injectable. Après décongélation, la solution à diluer et le solvant sont tous deux des liquides transparents et incolores avec un pH de 7,3. **INFORMATIONS CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** Luxturna est indiqué pour le traitement des patients adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables. **Posologie et mode d'administration:** Le traitement doit être initié et administré par un chirurgien spécialiste de la rétine expérimenté en chirurgie maculaire. **Posologie:** Les patients recevront une dose unique de 1,5 x 10¹¹ vg de voretigene neparvovec dans chaque œil. Chaque dose sera délivrée dans l'espace sous-rétinien dans un volume total de 0,3 mL. Les administrations individuelles dans chaque œil sont réalisées lors de jours distincts avec un intervalle court, mais espacées d'au moins 6 jours. **Traitement immunomodulateur:** Avant l'initiation du traitement immunomodulateur et avant l'administration de Luxturna, les symptômes d'une maladie infectieuse active de toute nature doivent être recherchés chez le patient, et en cas d'infection de ce type le début du traitement doit être repoussé jusqu'à la guérison du patient. Il est recommandé d'initier un traitement immunomodulateur en suivant le calendrier ci-dessous (Tableau 1), en commençant 3 jours avant l'administration de Luxturna dans le premier œil. L'initiation du traitement immunomodulateur pour le second œil doit suivre le même calendrier et remplacer le traitement immunomodulateur du premier œil.

Tableau 1 Traitement immunomodulateur pré- et post-opératoire pour chaque œil

Pré-opératoire	3 jours avant l'administration de Luxturna	Prednisone (ou équivalent) 1 mg/kg/jour (maximum de 40 mg/jour)
Post-opératoire	4 jours (incluant le jour d'administration)	Prednisone (ou équivalent) 1 mg/kg/jour (maximum de 40 mg/jour)
	Suivi pendant 5 jours	Prednisone (ou équivalent) 0,5 mg/kg/jour (maximum de 20 mg/jour)
	Suivi pendant 5 jours d'une dose tous les deux jours	Prednisone (ou équivalent) 0,5 mg/kg un jour sur deux (maximum de 20 mg/jour)

Populations spéciales : *Population âgée :* La sécurité et l'efficacité du voretigene neparvovec chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été établies. Cependant, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. *Insuffisance hépatique et rénale :* La sécurité et l'efficacité du voretigene neparvovec n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2 de la notice complète). *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité du voretigene neparvovec chez des enfants âgés de moins de quatre ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les enfants. **Mode d'administration:** Administration sous-rétinienne. Luxturna est une solution à diluer stérile pour injection sous-rétinienne qui doit être décongelée et diluée avant administration (voir rubrique 6.6 de la notice complète). Ce médicament ne doit pas être administré par injection intravitréenne. Luxturna est un flacon à usage unique pour administration unique dans un seul œil. Le produit est administré sous la forme d'une injection sous-rétinienne après vitrectomie dans chaque œil. Il ne doit pas être administré dans le voisinage immédiat de la fovéa afin de préserver l'intégrité fovéale (voir rubrique 4.4 de la notice complète). L'administration du voretigene neparvovec doit s'effectuer au bloc opératoire en

conditions aseptiques contrôlées. Une anesthésie adéquate doit être administrée au patient avant l'intervention. La pupille de l'œil devant recevoir l'injection doit être dilatée et une prise en charge du risque infectieux doit être définie avant la chirurgie, conformément à la pratique médicale de référence. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 de la notice complète. Infection oculaire ou périoculaire. Inflammation intraoculaire active. **Effets indésirables**: Résumé du profil de sécurité : Trois effets indésirables non graves de type dépôts rétiens ont été observés chez trois sujets sur 41 (7 %) et ont été considérés comme liés au voretigene neparvovec. Ces trois effets consistaient en une apparition transitoire de précipités sous-rétiens asymptomatiques sous le site d'injection rétinienne, 1 à 6 jours après l'injection et qui se sont résorbés sans séquelle. Des effets indésirables graves liés à la procédure d'administration ont été signalés chez trois sujets durant le programme clinique. Un sujet sur 41 (2 %) a présenté comme événement grave une augmentation de la pression intra-oculaire (à la suite de l'administration d'un stéroïde à libération contrôlée) associée au traitement d'une endophtalmie liée à la procédure d'administration et ayant conduit à une atrophie optique, et un sujet sur 41 (2 %) a présenté comme événement grave un trouble rétinien (perte de la fonction fovéale), évalué comme étant lié à la procédure d'administration. Un sujet sur 41 (2%) a présenté comme événement grave un décollement de la rétine évalué comme étant lié à la procédure d'administration. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 5 %) liés à la procédure d'administration étaient une hyperémie conjonctivale, une cataracte, une augmentation de la pression intra-oculaire, une déchirure rétinienne, un dellen, une perforation maculaire, des dépôts sous-rétiens, une inflammation oculaire, une irritation oculaire, une douleur oculaire et une maculopathie (plis à la surface de la macula). Tableau des effets indésirables : Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 Effets indésirables liés au voretigene neparvovec

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	
Fréquent	Dépôts rétiens

Tableau 3 Effets indésirables liés à la procédure d'administration

Classe de systèmes d'organes/ Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, sensation vertigineuse
Affections oculaires	
Très fréquent	Hyperémie conjonctivale, cataracte
Fréquent	Déchirure rétinienne, Dellen, perforation maculaire, inflammation oculaire, irritation oculaire, douleur oculaire, maculopathie, hémorragie choroïdienne, kyste de la conjonctive, trouble oculaire, gonflement oculaire, sensation de corps étranger dans les yeux, dégénérescence maculaire, endophtalmie, décollement de la rétine, trouble rétinien, hémorragie rétinienne
Fréquence indéterminée	Opacités vitréennes*
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, douleur abdominale haute, douleur labiale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Rash, gonflement du visage

Investigations	
Très fréquent	Augmentation de la pression intra-oculaire
Fréquent	Onde T inversée à l'électrocardiogramme
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Complication de l'intubation endotrachéale, lâchage de suture

*Cet effet indésirable a été rapporté de façon spontanée après la mise sur le marché.

Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlande. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/18/1331/001. **MODE DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 16.12.2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>