

Operationsmanual for administration af LUXTURNA®

VIGTIGT

Formålet med denne operationsmanual er at give det kirurgiske personale oplysninger om administrationen af LUXTURNA® (voretigen neparvovec) i overensstemmelse med produktresuméet.

Hvis du har nogen spørgsmål vedrørende administrationsproceduren og de materialer, der skal bruges til administrationen af voretigen neparvovec, bedes du kontakte din Novartis-repræsentant.

LUXTURNA® (voretigen neparvovec) er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med synstab på grund af arvelig retinal dystrofi forårsaget af bekræftet biallele RPE65-mutationer, og som har tilstrækkelige levedygtige retinale celler.



Indhold

Formålet med operationsmanualen	4
Påkrævede materialer	6
Subretinal injektionskanyle	7
Forlængerslange	9
Sprøjte	10
Procedure	11
Præoperative procedurer	12
Overblik over operationsproceduren	14
Eftersyn af materialer	16
Montering og klargøring af injektionsapparat	16
Pars Plana vitrektomi (PPV)	18
Klargøring af injektionsstedet	19
Subretinal injektionsprocedure	21
Procedurer efter injektionen	24
Referencer	25

Formålet med operationsmanualen

Denne operationsmanual beskriver de materialer og procedurer, der er nødvendige for at foretage en subretinal injektion af LUXTURNA® (voretigen neparvovec). Denne manual beskriver ikke procedurer til at foretage standardmæssig 3-port pars plana vitrektomi (PPV). Kun kirurger, der har erfaring med at foretage intraokulære operationer og som har gennemført LUXTURNA®-undervisningsprogrammet for kirurger i subretinal injektionsprocedurer, bør administrere voretigen neparvovec.

Denne manual beskriver ikke apoteksprocedurer til klargøring af voretigen neparvovec til administration. Se venligst LUXTURNA®-apoteksmanualen for nærmere oplysninger om apoteksprocedurer til klargøring af voretigen neparvovec.

Voretigen neparvovec indgives via subretinal injektion ved brug af en kommercielt tilgængelig subretinal injektionskanyle. Subretinal injektion foretages efter en PPV. Voretigen neparvovec må kun administreres ved subretinal injektion.

Påkrævede materialer

Behandlingscenteret skal have standardudstyr og materialer, der bruges i vitreoretinal kirurgi, tilgængeligt på operationsstuen på operationsdagen. Alle materialer, der kræves til en standard-PPV, skal stilles til rådighed af behandlingscenteret. Ud over disse standardmaterialer skal behandlingscenteret også levere de genstande, der er listet nedenfor og beskrevet yderligere i de følgende afsnit:

- Subretinal injektionskanyler (med en mikropsids af polyamid med en indvendig diameter på 41 Gauge)
- Forlængerslange (lavet af polyvinylchlorid, højst 6" (15,2 cm) lang og med en indvendig diameter på højst 1,4 mm)
- To sterile sprøjter (skal leveres af apoteket) indeholdende fortyndet voretigen neparvovec, en primærsprøjte og en anden back-up sprøjte

Subretinal injektionskanyler

Tabel 1 viser de subretinale injektionskanyler, der er blevet testet i biokompatibilitetsforsøg til brug sammen med LUXTURNA® (voretigen neparvovec). Hver af disse kanyler var kommercielt tilgængelige på datoen for udarbejdelsen af denne manual.

Figur 1 viser en repræsentativ subretinal injektionskanyler.

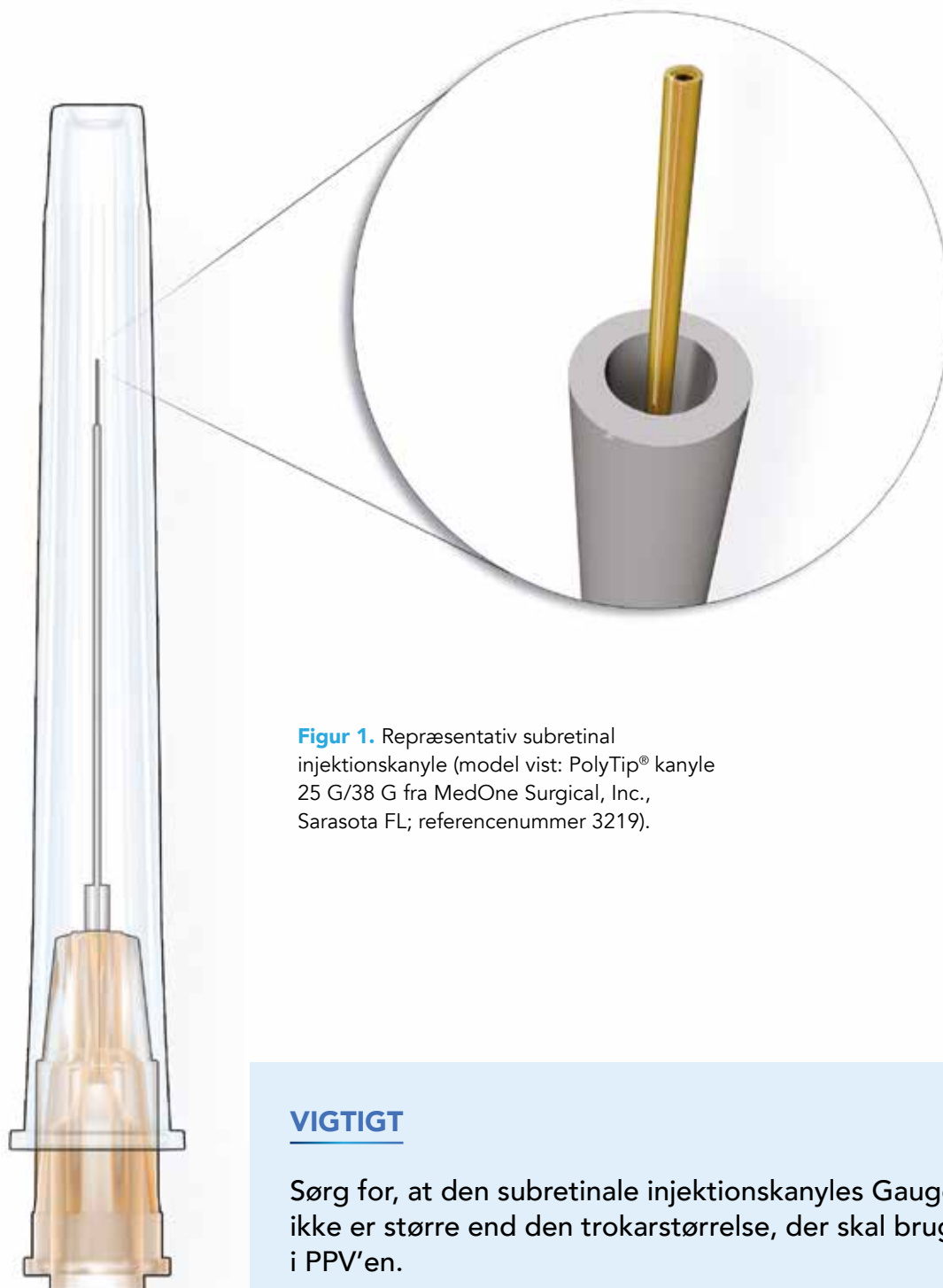
Tabel 1. Biokompatible subretinale injektionskanyler

Produktbeskrivelse	Fremstiller	Referencenummer
PolyTip® kanyler 25 g/38 G* 25 G x 28 mm kanyler med 38 G (0,12 mm) x 5 mm spids	MedOne Surgical, Inc. Sarasota, FL	3219
De Juan/Awh subretinal injektionskanyler 25 G/41 G 41 G (0,10 mm) spids	Synergetics, Inc. USA - Bausch & Lomb, Inc. O'Fallon, MO	12.03.25

* Indvendig diameter 41 G (Gauge).

VIGTIGT

En subretinal backup-injektionskanyle bør være tilgængelig ved enhver administration af voretigen neparvovec.



Figur 1. Repræsentativ subretinal injektionskanyle (model vist: PolyTip® kanyle 25 G/38 G fra MedOne Surgical, Inc., Sarasota FL; referencenummer 3219).

VIGTIGT

Sørg for, at den subretinale injektionskanyles Gauge ikke er større end den trokarstørrelse, der skal bruges i PPV'en.

Forlængerslange

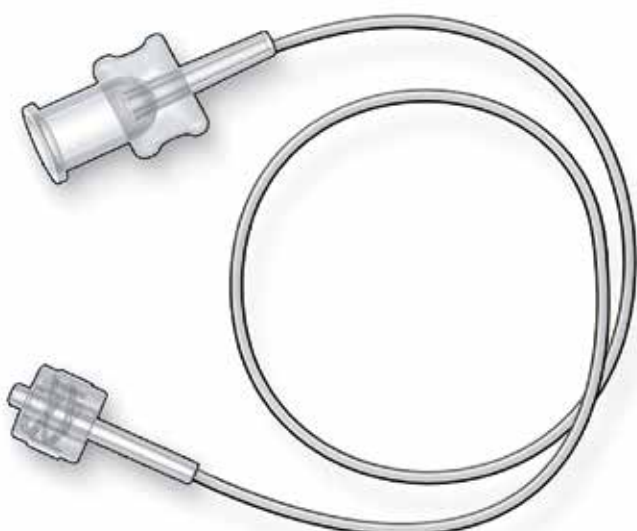
Tabel 2 viser de forlængerslanger, der er blevet testet i biokompatibilitetsforsøg til brug sammen med voretigen neparvovec. Hver af de nævnte forlængerslanger var kommercielt tilgængelige på datoen for udarbejdelsen af denne manual.

Figur 2 viser en repræsentativ forlængerslange.

Tabel 2. Biokompatible forlængerslanger

Produktbeskrivelse	Fremstiller	Referencenummer
Okular udskylningslange 15,2 cm (6"), ID 0,8 mm, UD 1,6 mm han/hun Luer lock-forbindelser	Eagle Labs Rancho Cucamonga, CA	169-30L-6
Højtryksforlængerslange 15,2 cm (6"), ID 1,4 mm, UD 2,29 mm, PVC-slange med han og hun Luer lock- forbindelser	MedOne Surgical, Inc. Sarasota FL	3243

ID= indvendig diameter; UD= udvendig diameter.



VIGTIGT

Brug en af de anbefalede forlængerslanger.

For at undgå for stor primingvolumen må der ikke bruges en slange, der er længere end 6" (15,2 cm) eller med en ID større end 1,4 mm.

Figur 2. Repræsentativ forlængerslange (model vist: okular udskylningslange fra Eagle Labs, Rancho Cucamonga CA; referencenummer 169-30L-6).

Sprøjte

VIGTIGT

- Apoteket vil klargøre 2 sprøjter med voretigen neparvovec
- Den første sprøjte skal bruges til at administrere produktet, og den anden sprøjte skal bruges som backup
- Hver 1 ml sprøjte indeholder 0,8 ml voretigen neparvovec
- Opbevar voretigen neparvovec ved stuetemperatur, indtil administrationen. Påbegynd administrationsproceduren inden for 4 timer efter apotekets klargøring af voretigen neparvovec
- Efter administrationen skal alle materialer (inklusive backup-sprøjten) bortskaffes i en beholder til biologisk farligt affald
- Der henvises til de lokale retningslinjer for håndtering og bortskaffelse af produktet

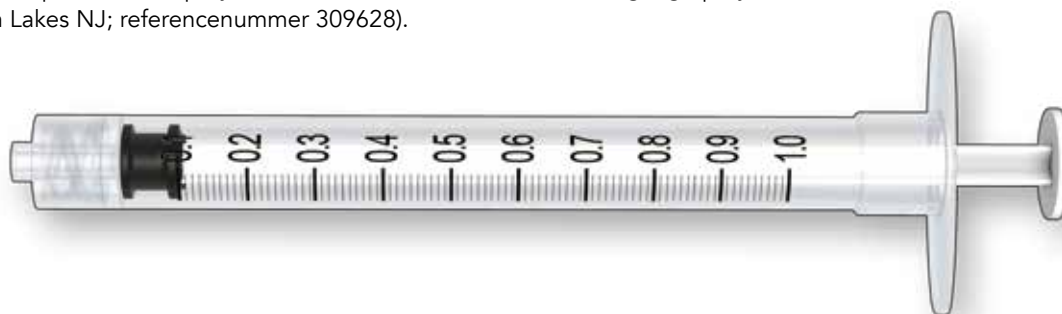
Tabel 3 viser en kommercielt tilgængelig sprøjte, der er blevet testet i biokompatibilitetsforsøg til brug sammen med voretigen neparvovec. Denne sprøjte var kommercielt tilgængelig på datoen for udarbejdelsen af denne manual.

Figur 3 viser denne sprøjte.

Tabel 3. Biokompatible forlængerslanger

Produktbeskrivelse	Fremstiller	Referencenummer
BD Luer-Lok™ 1ml engangssprøjte Har 1/100 ml målestreger	Beckton, Dickinson & Company Franklin Lakes NJ	309628

Figur 3. Repræsentativ sprøjte (model vist: BD Luer-Lok™ 1 ml engangssprøjte, Franklin Lakes NJ; referencenummer 309628).



Præoperative procedurer

Immunmodulerende regime

Udover de standardmæssige præoperative og postoperative procedurer kræver subretinal injektion af LUXTURNA® (voretigen neparvovec) administration af et immunmodulerende regime af prednison eller tilsvarende.

Før initiering af det immunmodulerende regime og inden administration af voretigen neparvovec skal patienten evalueres for symptomer på aktiv infektionssygdom af enhver art. I tilfælde af en sådan infektionssygdom skal initieringen af det immunmodulerende regime og den efterfølgende voretigen neparvovec-behandling udskydes, indtil patienten er rask igen.

Det anbefales at initiere det immunmodulerende regime i henhold til nedenstående plan, der beskrevet i tabel 4, med start 3 dage før administrationen af voretigen neparvovec i det første øje. Initiering af det immunmodulerende regime i det andet øje bør følge den samme plan og gå forud for afslutningen af det immunmodulerende regime i det første øje. Patienterne vil være i systemisk immunmodulerende behandling i mindst 18 dage og op til højst 30 dage, afhængigt af tidspunktet for administrationen af voretigen neparvovec i det andet øje.

Tabel 4. Præoperativt og postoperativt immunmodulerende regime for hvert øje.

Præoperativt	3 dage inden administrationen	Prednison (eller tilsvarende) 1 mg/kg/dag (højst 40 mg/dag)
Postoperativt	4 dage (inklusive dagen for administrationen)	Prednison (eller tilsvarende) 1 mg/kg/dag (højst 40 mg/dag)
	Efterfulgt af 5 dage	Prednison (eller tilsvarende) 0,5 mg/kg/dag (højst 20 mg/dag)
	Efterfulgt af 5 dage med en dosis hver anden dag	Prednison (eller tilsvarende) 0,5 mg/kg hver anden dag (højst 20 mg/dag)

Operationslogistik

Logistikken og processerne ved planlægning af operationen, den præoperative behandling og transporten af produktet fra apoteket til operationsstuen er afhængig af en rettidig, effektiv og præcis kommunikation mellem alle parter.

Når dato og klokkeslæt for operationen er fastlagt, skal det bekræftes, at kirurgen, den assisterende kirurg, operationspersonalet og apotekspersonalet har fået besked og forventer at være til rådighed på den angivne operationsdato og klokkeslæt.

Bekræft med apoteket, at produktet er til rådighed mindst én dag før operationen, og angiv transportformen eller den person, der skal transportere produktet fra apoteket til operationsstuen.

Den præoperative evaluering og vurdering af patienten vil blive foretaget af en sygeplejerske og en anæstesilæge på den gængse måde for ambulante øjenoperationer.

VIGTIGT

Når anæstesilægen har godkendt patienten til operation, kontakter operationspersonalet apoteket for at frigive ordren til klargøring af produktet. Giv ikke anæstesi, før produktet er klargjort og leveret til operationsstuen.

VIGTIGT

To sprøjter (en primærsprøjte og en anden back-up sprøjte) skal leveres fra apoteket.

VIGTIGT

Når voretigen neparvovec er blevet leveret til operationsstuen, dilateres øjet, og der gives passende anæstesi til patienten

Overblik over operationsproceduren

Administration

Voretigen neparvovec må ikke administreres via intravitreal injektion. Produktet skal administreres som en subretinal injektion efter vitrektomi i hvert øje. Efter subretinal injektion skal patienterne instrueres i straks at rapportere alle symptomer, der kan tyde på endoftalmitis eller nethindeløsning, og de skal behandles på passende måde.

Administrationen af voretigen neparvovec skal foretages på en operationsstue under kontrollerede aseptiske forhold. Når det er konstateret, at produktet er tilgængeligt på apoteket, skal der gives passende anæstesi til patienten inden proceduren. Det øje, der skal injiceres, skal udvides, og et bredspektret mikrobiocid skal administreres topikalt inden operationen i henhold til medicinsk standardpraksis.

Det intraokulære tryk skal overvåges inden og efter administrationen af produktet og behandles på passende måde.

Særlige forsigtighedsregler vedrørende bortskaffelse og anden håndtering

Undgå utilsigtet eksponering, og følg de generelle forsigtighedsregler vedrørende håndtering af biologisk farligt affald ved klargøring, administration og håndtering af voretigen neparvovec.

- Anvend personligt beskyttelsesudstyr (f.eks. kittel, beskyttelsesbriller og handsker) under klargøring eller administration af voretigen neparvovec.
- Undgå utilsigtet eksponering for voretigen neparvovec, herunder kontakt med hud, øjne og slimhinder. Tildæk eventuelle eksponerede sår inden håndteringen.
- Spildt voretigen neparvovec behandles med et virusdræbende middel såsom 1 % natriumhypochlorit og tør af med et absorberende materiale.
- Bortskaf alle materialer, som kan have været i kontakt med voretigen neparvovec, (f.eks. hætteglas, sprøjte, nål, vat, gaze, handsker, masker eller forbindinger) i henhold til de generelle forsigtighedsregler vedrørende håndtering af biologisk farligt affald.

Utilsigtet eksponering

- I tilfælde af en utilsigtet arbejdsmæssig eksponering (f.eks. ved stænk i øjnene eller slimhinderne) skal øjnene skylles med rent vand i mindst 5 minutter.
- I tilfælde af eksponering af beskadiget hud eller nålestiksskader skal det berørte område renses grundigt med sæbe og vand og/eller et desinfektionsmiddel.

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer. Ubrugt lægemiddel skal bortskaffes i overensstemmelse med de institutionelle retningslinjer for bortskaffelse af genmodificerede organismer eller biologisk farligt affald, som det måtte være relevant.

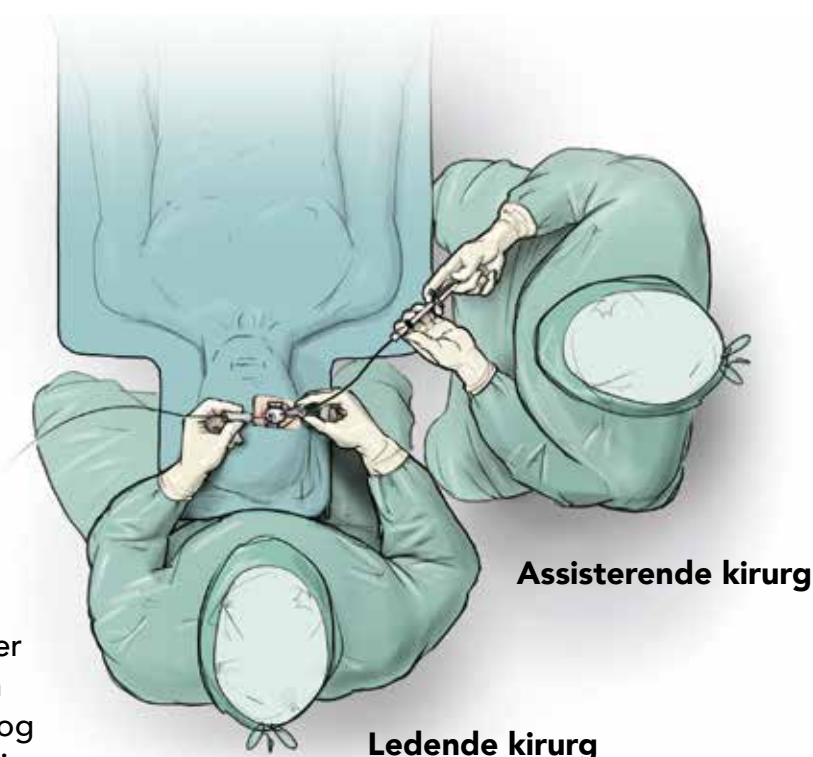
Kirurgisk team

Subretinal injektion af voretigen neparvovec kræver koordination mellem den ledende kirurg og den assisterende kirurg (Figur 4). Der kræves en effektiv kommunikation internt i det kirurgiske team under operationen for at sikre korrekt administration af voretigen neparvovec. Den ledende kirurg og den assisterende kirurg bør have aftalt kommunikationssignaler for, hvornår injektionen skal startes, og hvornår den skal standses.

- Den ledende kirurg har det primære ansvar for proceduren, herunder følgende opgaver:

- Eftersyn af materialer
- Montering og klargøring af injektionsapparat
- PPV
- Klargøring af injektionsstedet
- Indføring af den subretinale under den subretinale injektionsprocedure
- Procedurer efter injektionen

- Den assisterende kirurg håndterer sprøjten, der indeholder voretigen neparvovec, under den subretinale injektions-procedure og kontrollerer hastigheden af injektionen af lægemidlet, mens den ledende kirurg holder den subretinale injektionskanyle i den korrekte position.



Figur 4. Den ledende kirurgs og den assisterende kirurgs placering i forhold til patienten (vist uden operationsmikroskop).

Operationsprocedurens elementer

Subretinal injektion af voretigen neparvovec kræver, at der foretages en PPV inden den subretinale injektion. PPV'en skal foretages ved brug af standardmæssige kirurgiske og medicinske procedurer og er ikke beskrevet nærmere i denne manual.

Eftersyn af materialer

- 1 På operationstuen og inden brugen skal den ledende kirurg efterse pakningen med den subretinale injektionskanylen og forlængerslangen for at sikre, at steriliteten ikke er kompromitteret, og at indholdet ikke er beskadiget. Hvis spidsen af kanylen er deformeret, skal der benyttes en ny subretinal injektionskanylen.
- 2 Inden administrationen skal den ledende kirurg efterse begge sprøjter med voretigen neparvovec (primærsprøjte og back-up sprøjte). Hvis der er synlige partikler, uklarheder eller misfarvning, må produktet ikke bruges.

FORSIGTIG

Hvis den subretinale injektionskanylen er beskadiget eller kompromitteret, **MÅ DEN IKKE** bruges. Efterse i stedet den subretinale backup-injektionskanylen, og hvis denne ikke er beskadiget eller kompromitteret, bruges den subretinale backup-injektionskanylen til proceduren.

Montering og klargøring af Injektionsapparatet

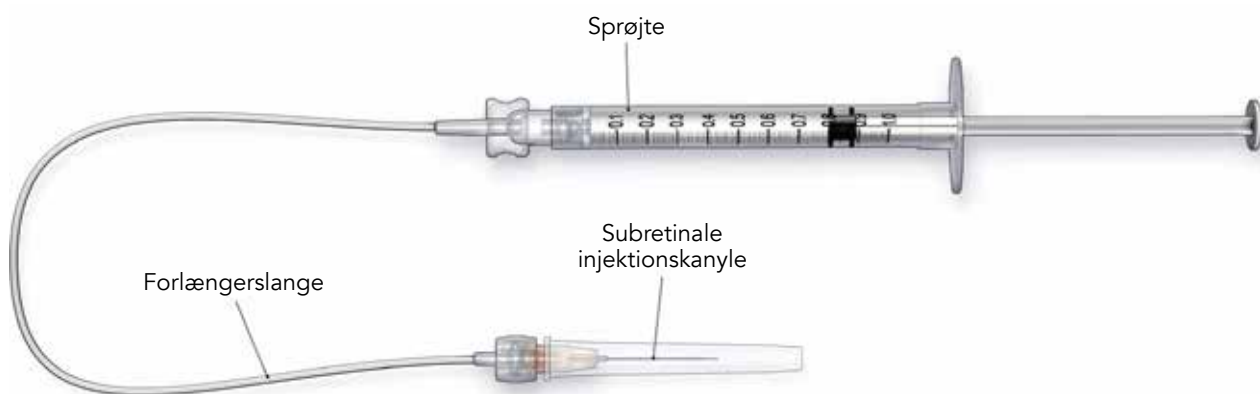
Tilslut sprøjten med det fortyndede voretigen neparvovec til forlængerslangen og den subretinale injektionskanylen i det sterile område (Figur 5). Injicer derefter produktet langsomt gennem forlængerslangen og den subretinale injektionskanylen for at fjerne eventuelle luftbobler.

Klargøring af materialer i det sterile område

1. Tag den subretinale injektionskanylen ud af pakningen i det sterile område, og læg den på det sterile klæde. Lad den klare plastbeskyttelse, der dækker kanylespidsen, blive siddende.
2. Tag forlængerslangen ud af pakningen og læg den på det sterile klæde.
3. Tag begge sprøjterne med voretigen neparvovec ud af den sterile plastpose og læg dem på det sterile klæde.

Montering af komponenternes

1. Fastgør han-Luer-Lok™-enden af forlængerslangen til den subretinale injektionskanyle, og lad den klare plastbeskyttelse, der dækker kanylespidsen, blive siddende (Figur 5).
2. Fastgør den primære sprøjte med voretigen neparvovec til hun-Luer-Lok™- muffen på forlængerslangen.



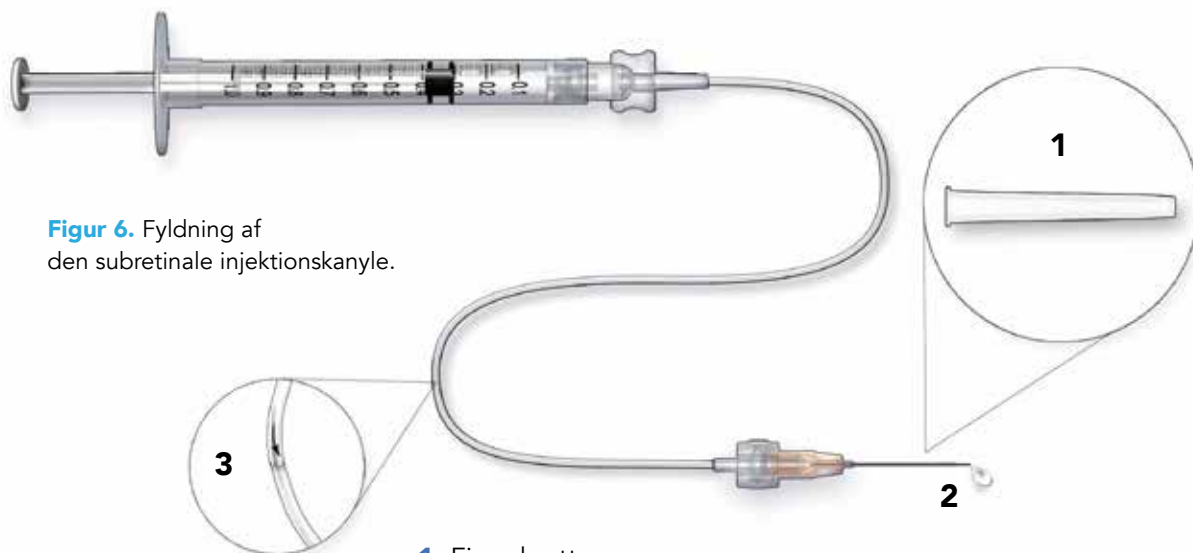
Figur 5. Montering af injektionsapparat.

Fyldning af den subretinale injektionskanyle i det sterile område over det sterile klæde

1. Fjern plastbeskyttelsen fra spidsen af den subretinale injektionskanyle. Undgå for megen manipulation med den ubeskyttede kanylespids for at undgå deformation eller beskadigelse af kanylen.
2. Placer kanylespidsen over en steril affaldsbeholder til biologisk farligt affald.
3. Hold sprøjten lodret med Luer-Lok™-muffen opad, og injicer produktet langsomt gennem forlængerslangen og den subretinale injektionskanyle for at fjerne luftbobler. Fortsæt med at injicere, indtil der er 0,3 ml voretigen neparvovec tilbage i sprøjten, og forlængerslangen og den subretinale injektionskanyle er helt tom for luft. Sørg for, at overskydende lægemiddel fra kanylen sprøjtes ned i en steril beholder (Figur 6).
4. Bekræft mængden af tilgængeligt produkt i sprøjten til injektion ved at sammenligne stempelspidsen med den linje, der markerer 0,3 ml.
5. Opbevar den fyldte subretinale injektionskanyle på et sterilt sted, indtil det er tid til den subretinale injektion.

VIGTIGT

Påbegynd administrationsproceduren inden for 4 timer efter apotekets klargøring af voretigen neparvovec.



Figur 6. Fyldning af den subretinale injektionskanylen.

1. Fjern hættten
2. Placer spidsen af kanylen over en steril beholder
3. Tryk på sprøjten for at skubbe indholdet ud indtil

Pars Plana Vitrektomi (PPV)

VIGTIGT

Undgå at bruge trokarer med ventiler for at forhindre beskadigelse af den subretinale injektionskanylespids og for at forhindre en stigning i det intraokulære tryk (IOP) under den subretinale injektion. Hvis der bruges trokarer med ventiler, bør det overvejes at fjerne ventilhætten på trokaren inden indføring af den subretinale injektionskanylen.

1. Foretag en 3-port-PPV iflg. standardbehandlingen.
2. Trokarplacering er standardbehandling ved makulakirurgi.

VIGTIGT

Sørg for, at glaslegemet fjernes så fuldstændigt som muligt, især i området hvor der er foretaget superior sklerotomi. Fjernelse af glaslegemets base med scleral depression er ikke nødvendig.

3. Inducér et glaslegemesammenfald, og sørg for, at glaslegemet fjernes med standardmetoder.

Klargøring af injektionsstedet

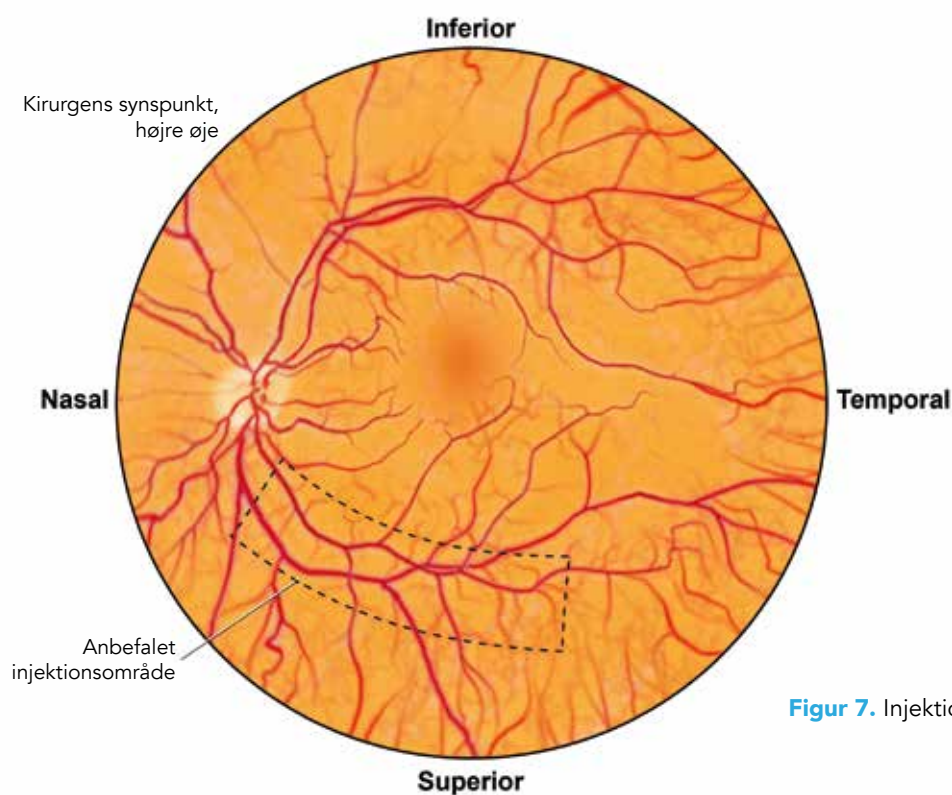
Eftersyn og klargøring af injektionsstedet

1. Efterse makulaområdet og det påtænkte injektionssted.
2. Brug en Tano Diamond Dusted Membrane Scraper (DDMS™; Synergetics USA, O'Fallon MO) eller et lignende instrument, og sørg for, at der ikke er noget glaslegeme tilbage over makula eller på injektionsstedet.
3. Hvis der er en synlig epiretinal membran (ERM), skal ERM'en fjernes i henhold til standard-procedurerne inden den subretinale injektion.

VIGTIGT

Der blev ikke anvendt farvestoffer eller triamcinolon som hjælp til visualisering af glaslegemet eller fjernelse af ERM'en under kliniske studier af voretigen neparvovec.

Valg af injektionssted



Figur 7. Injektionsområde

VIGTIGT

Injektionsstedet skal placeres langs den øverste vaskulære arkade, mindst 2 mm fra centrum af fovea (Figur 7).

1. Ved fastlæggelsen af placeringen af det subretinale injektionssted skal der tages hensyn til patientens retinale patologi og anatomi, og hvor let adgang der er til injektionsstedet.
2. Injektionsstedet må ikke placeres i områder med patologiske eller anatomiske kendetegn, såsom:
 - Intraretinal pigmentmigration
 - Tæt atrofi
3. Undgå direkte kontakt med den retinale vaskulatur for at begrænse risikoen for skader på de retinale arterier/arterioler og for at forhindre blødningskomplikationer.

Subretinal injektionsprocedure

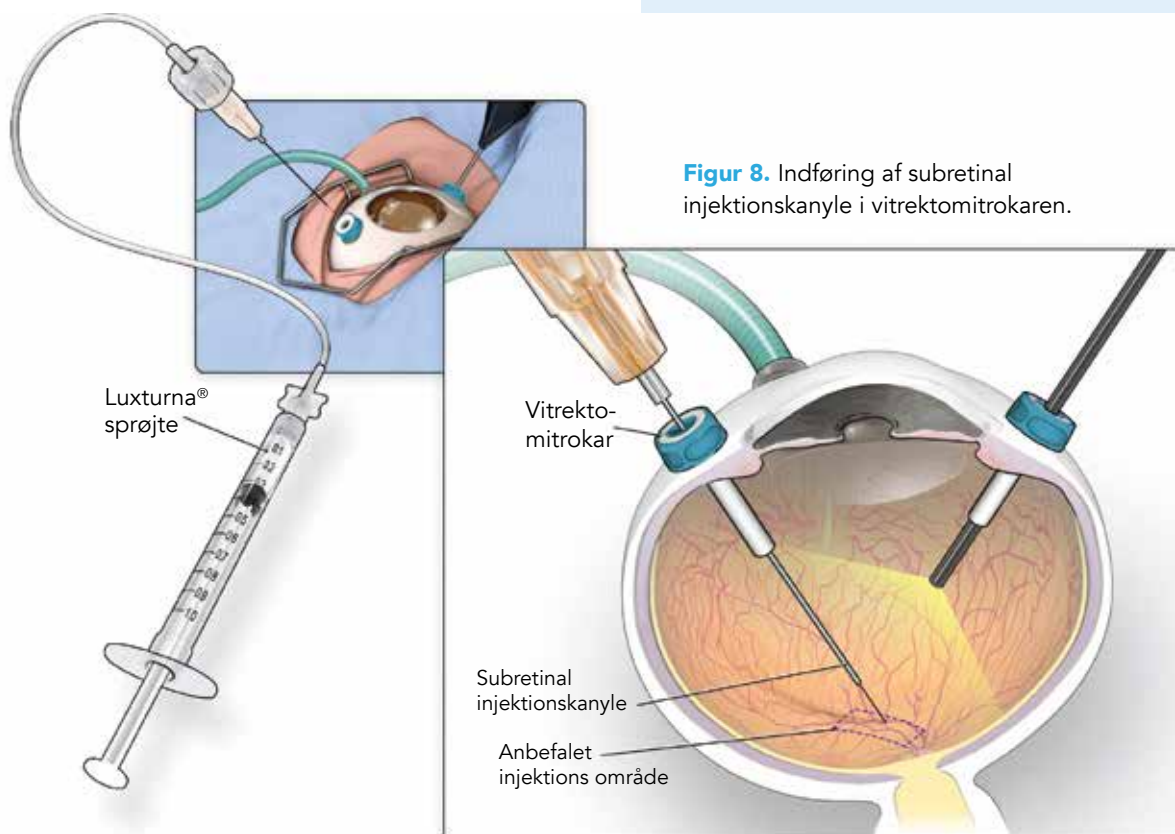
1. Reducér IOP til 10 mmHg for at tage højde for den ekstra intraokulære volumen (0,3 ml) af voretigen neparvovec.
2. Den assisterende kirurg tager injektionsaggregatet fra det sterile klæde og rækker den subretinale injektionskanylen til den ledende kirurg, mens han holder fast i sprøjten.
3. Sørg for, at både den subretinale injektionskanylen og sprøjten med voretigen neparvovec sidder korrekt fast på forlængerslangen.
4. Bekræft, at spidsen af stempet i sprøjten står på 0,3 ml.
5. Den ledende kirurg indfører spidsen af den subretinale injektionskanylen gennem vitrektomitrokar (Figur 8).
6. Under direkte visualisering placeres spidsen af den subretinale injektionskanylen i kontakt med den retinale overflade (Figur 9).

VIGTIGT

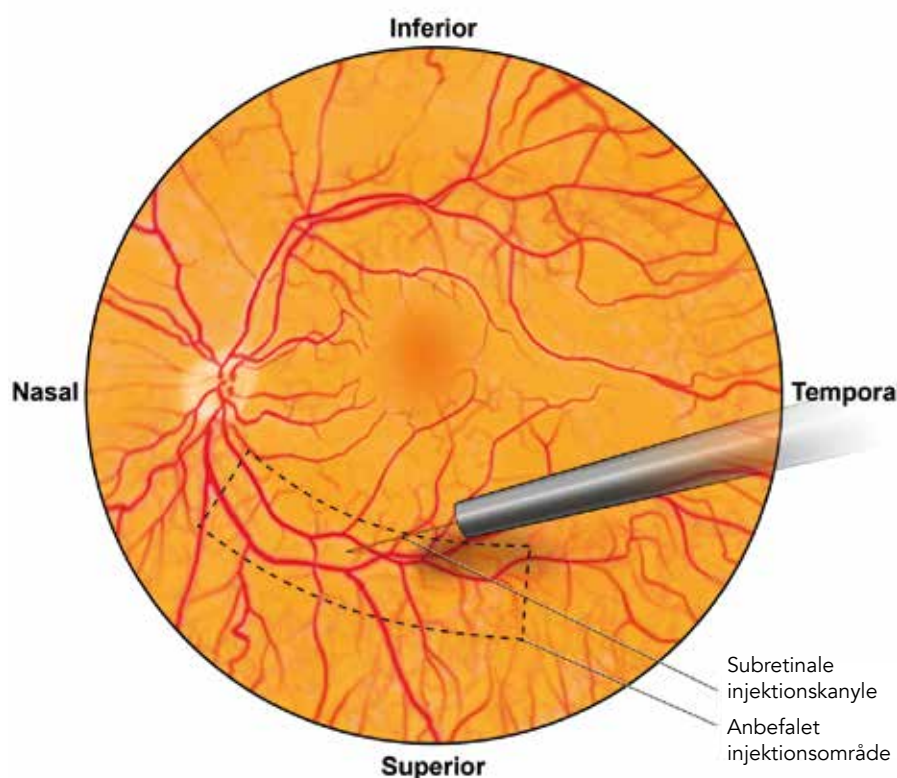
En effektiv og løbende kommunikation mellem den ledende kirurg og den assisterende kirurg er vigtig for en vellykket procedure.

VIGTIGT

Pas på ikke at bøje spidsen af kanylen under indføringen.



Figur 8. Indføring af subretinal injektionskanylen i vitrektomitrokar.



VIGTIGT

Den assisterende kirurg skal afvente verbal kommunikation fra den ledende kirurg, før han trykker på stemplet for at initiere injektionen.

Figur 9. Subretinal injektionskanyle nærmer sig injektionsstedet.

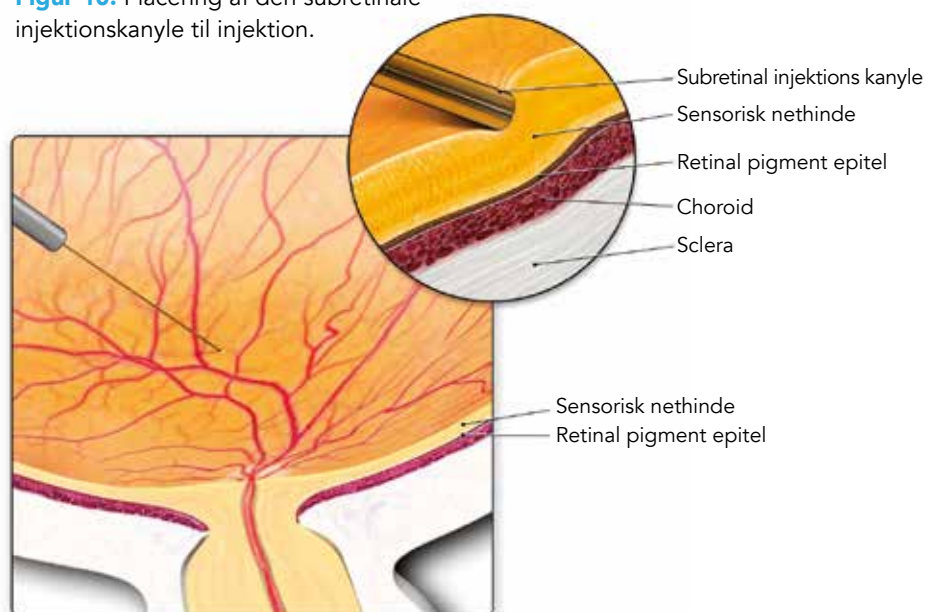
7. Placér omhyggeligt spidsen af den subretinale injektionskanyle så den neurale nethinde trykkes ind og folder over spidsen af kanylen. Pas på ikke samtidig at perforere nethinden (Figur 10).
8. Den ledende kirurg skal instruere den assisterende kirurg om at injicere en lille mængde af produktet langsomt, indtil den ledende kirurg observerer en initial subretinal blære (Figur 11).

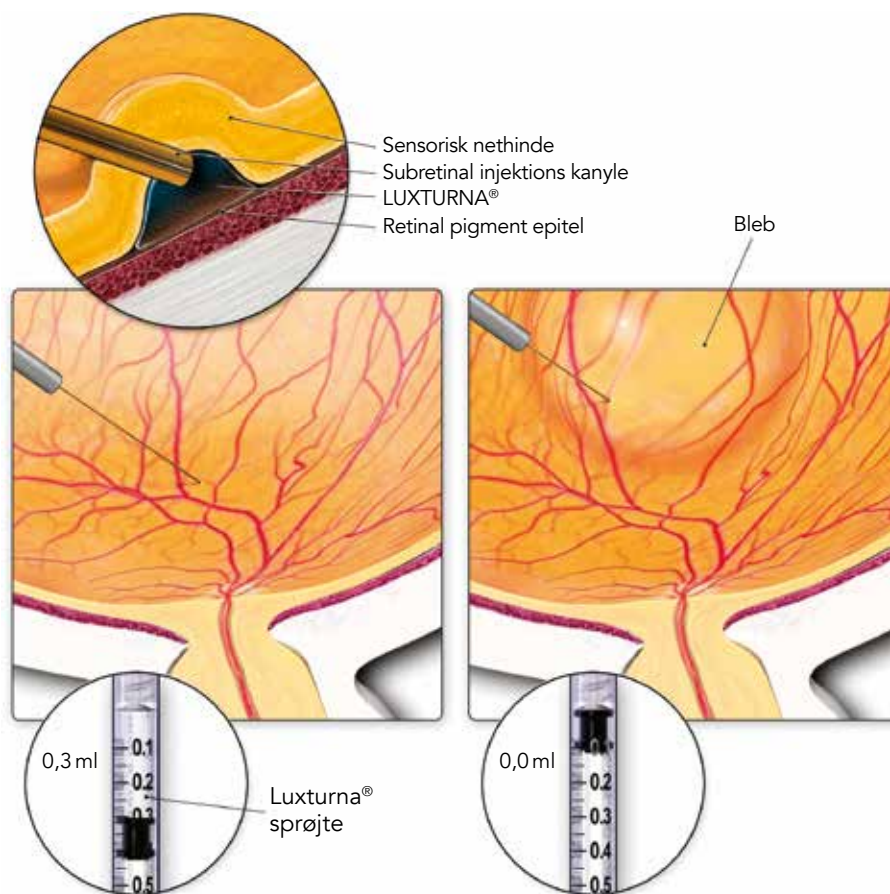
VIGTIGT

Enhver modstand, som registreres af den assisterende kirurg, når han trykker stemplet ned, skal kommunikeret videre til den ledende kirurg.

Modstand kan indikere en blokering af injektionsapparatet eller forkert placering af kanylespidsen.

Figur 10. Placering af den subretinale injektionskanyle til injektion.





Figur 11. Subretinal injektion og blæredannelse.

9. Hvis der ikke begynder at danne sig en blære:

- Stop injektionen og bekræft, at den subretinale injektionskanyle er åben.
- Hvis kanylen er åben, skal kanylespidsen flyttes til et andet injektionssted inden for det anbefalede område.
- Forsøg subretinal injektion af det resterende lægemiddel på det nye injektionssted.

VIGTIGT

I tilfælde af mislykkede forsøg på at hæve blæren med den første sprøjte, kan backup-sprøjten være påkrævet for at sikre subretinal levering af produktet.

10. Hvis der begynder at danne sig en blære, så fortsæt med langsomt at injicere hele mængden på 0,3 ml voretigen neparvovec. Den assisterende kirurg skal holde stempet nede i ca. 5 sekunder efter afslutning af injektionen for at sikre, at hele produktet er tømt ud af den subretinale injektionskanyle.

VIGTIGT

Formen på blæren og hvor lang tid, der går, før blæren dannes, varierer fra patient til patient.

11. Ved afslutningen af administrationen fjernes den subretinale injektionskanyle fra øjet.

- Efter administrationen skal alle materialer (herunder backup-sprøjten) bortskaffes i en beholder til biologisk farligt affald.

Procedurer efter injektionen

1. Forøg IOP til 30 mmHg.
2. Foretag en omfattende undersøgelse af nethinden ved hjælp af indirekte oftalmoskopi og scleral indentation for at vurdere eventuelle retinale abnormaliteter. Eventuelle abnormaliteter skal behandles med standardmæssig medicinsk behandling.
3. Foretag et væske-luft-skifte i glaslegeme-hulrummet for at fjerne det voretigen neparvovec, som måtte være løbet tilbage fra det subretinale injektionssted (retinotomi), og for at give tamponade. Vær omhyggelig med at undgå væske-drænage i nærheden af retinotomien, der blev skabt til den subretinale injektion.

VIGTIGT

Undgå at placere spidsen af aspirationskanylen i umiddelbar nærhed af injektionsstedet for at forhindre fjernelse af lægemidlet fra det subretinale område.

4. Fjern alle instrumenter og vitrektomitrokarer.
5. Patienten placeres straks i liggende stilling i den postoperative periode, og ved udskrivelsen bør patienten rådes til at hvile i liggende stilling så meget som muligt i de næste 24 timer.

Referencer

1. Novartis Europharm Limited (2019) LUXTURNA® Produktresumé

