

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Luxturna 5×10^{12} vektorigenomia/ml injektiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Voretigeenineparvoveekki on geeninsiirtovektori, jossa AA-viruksen (adeno-associated virus) vektoriserotyypin 2 (AAV2) kapsidia käytetään kuljettimena, jolla ihmisen verkkokalvon pigmenttiepiteelin 65 kDa:n proteiinin (hRPE65) cDNA:ta siirretään verkkokalvoon. Voretigeenineparvoveekki on johdettu villityypin AA2-viruksesta yhdistelmä-DNA-tekniikoilla.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 5×10^{12} vektorigenomia (vg).

Yhdestä injektiopullosta Luxturna-valmistetta voidaan vetää 0,5 ml konsentraattia (vastaa $2,5 \times 10^{12}$ vektorigenomia), joka on laimennettava suhteessa 1:10 ennen antoa; ks. kohta 6.6.

Kun 0,3 ml konsentraattia on laimennettu 2,7 ml:lla liuotinta, yksi ml sisältää 5×10^{11} vektorigenomia. Yksi annos 0,3 ml Luxturnaa sisältää $1,5 \times 10^{11}$ vektorigenomia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten.

Kun pakastettu konsentraatti ja liuotin on sulatettu, molemmat ovat kirkkaita, värittömiä nesteitä, joiden pH on 7,3.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Luxturna on tarkoitettu aikuisten ja pediatrien potilaiden hoitoon tilanteessa, jossa vahvistetuista molempien alleelien *RPE65*-mutaatioista johtuva perinnöllinen verkkokalvorappeuma on johtanut näön heikentymiseen ja potilaalla on riittävästi elinkykyisiä verkkokalvosoluja.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa ja antaa verkkokalvokirurgi, jolla on kokemusta makulakirurgiasta.

Annostus

Potilaat saavat kerta-annoksena kumpaankin silmään $1,5 \times 10^{11}$ vektorigenomia voretigeenineparvoveekkia. Kukin annos annetaan subretinaaltilaan, ja kunkin annoksen kokonaistilavuus on 0,3 ml. Annos kuhunkin silmään annetaan eri päivinä lyhyellä aikavälillä, mutta niin että antotoimenpiteiden välillä on vähintään 6 päivän tauko.

Immunomodulanttihoito

Ennen immunomodulanttihoidon alkua ja ennen voretigeenineparvoveekin antoa tarkistetaan, että potilaalla ei ole minkään aktiivisen infektiotaudin oireita. Jos tällainen infektio todetaan, hoidon aloitusta siirretään, kunnes potilas on toipunut infektiosta.

Immunomodulanttihoidon aloittamista suositellaan 3 vuorokautta ennen voretigeenineparvoveekin antoa ensimmäiseen silmään. Hoitoa jatketaan jäljempänä olevan hoito-ohjelman (taulukko 1) mukaisesti. Toisen silmän immunomodulanttihoito aloitetaan vastaavasti saman hoito-ohjelman mukaisesti, ja sillä korvataan ensimmäisen silmän immunomodulanttihoidosta jäljellä oleva osa.

Taulukko 1 Immunomodulanttihoito ennen kunkin silmän leikkausta ja leikkauksen jälkeen

Ennen leikkausta	3 vrk ennen Luxturna-valmisteen antoa	Prednisoni (tai vastaava) 1 mg/kg/vrk (enintään 40 mg/vrk)
Leikkauksen jälkeen	4 vrk (antopäivä mukaan lukien)	Prednisoni (tai vastaava) 1 mg/kg/vrk (enintään 40 mg/vrk)
	Tämän jälkeen 5 vrk	Prednisoni (tai vastaava) 0,5 mg/kg/vrk (enintään 20 mg/vrk)
	Tämän jälkeen 5 vrk ajan yksi annos joka toisena päivänä	Prednisoni (tai vastaava) 0,5 mg/kg joka toinen päivä (enintään 20 mg/vrk)

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Voretigeenineparvoveekin turvallisuutta ja tehoa ≥ 65 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja on vain vähän. Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa iäkkäiden potilaiden kohdalla.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Voretigeenineparvoveekin turvallisuutta ja tehoa maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Näiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Voretigeenineparvoveekin turvallisuutta ja tehoa alle 4 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja on vain vähän. Annosta ei tarvitse muuttaa pediatristen potilaiden kohdalla.

Antotapa

Verkkokalvoon.

Luxturna on steriili konsentraatti liuosta varten, ja se on sulatettava ja laimennettava ennen sen injisointia verkkokalvoon (ks. kohta 6.6).

Tätä lääkevalmistetta ei saa injisoida silmän lasiaiseen.

Luxturna on kertakäyttöinen injektiopullo, joka on tarkoitettu yhden annoksen antoon vain yhteen silmään. Valmiste annetaan injisoimalla se kunkin silmän verkkokalvoon vitrektomian jälkeen. Sitä ei saa antaa aivan fovean lähistölle, jotta fovean eheys säilyy (ks. kohta 4.4).

Voretigeenineparvoveekki on annettava leikkaussaliolosuhteissa ja kontrolloitua aseptiikkaa noudattaen. Potilaalle on annettava riittävä anestesia ennen toimenpidettä. Injektiohoidettavan silmän mustuainen laajennetaan, ja ennen leikkausta annetaan paikallisesti laajakirjoista mikrobisidi-valmistetta tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

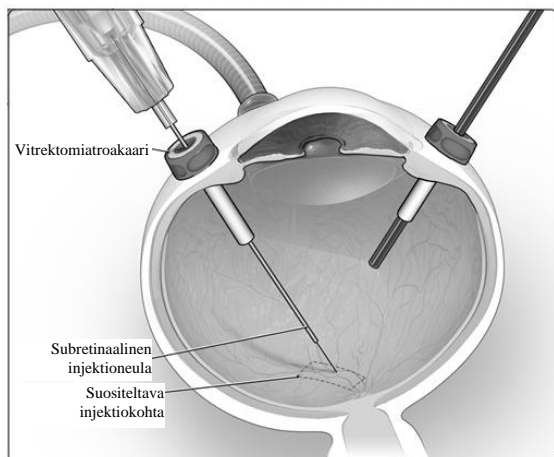
Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Luxturna-valmisteen valmistelusta, vahinkoaltistuksen varalta ja hävittämisestä.

Anto

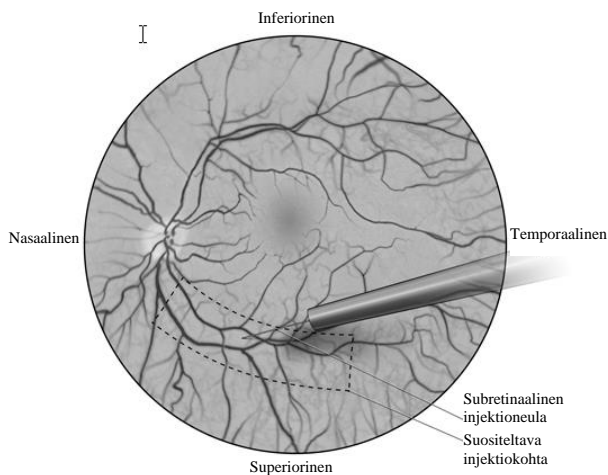
Voretigeenineparvoveekin annossa potilaille noudatetaan seuraavia ohjeita:

- Laimennettu Luxturna-valmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos se on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia tai värivirheitä.
- Laimennettua valmistetta sisältävä ruisku yhdistetään jatkoletkustoon ja subretinaaliseen injektioneulaan. Valmistetta injisoidaan hitaasti jatkoletkuston ja subretinaalisen injektioneulan läpi, jotta näissä mahdollisesti olevat ilmakuplat poistuvat.
- Injisoitavissa oleva valmistetilavuus tarkistetaan ruiskusta asettamalla männän kärki 0,3 ml:n merkkiviivan kohdalle.
- Kun vitrektomia on tehty, Luxturna injisoidaan verkkokalvoon käyttäen pars planan kautta silmään vietyä subretinaalista injektioneulaa (kuva 1A).
- Subretinaalisen injektioneulan kärki asetetaan suorassa näkökontrollissa verkkokalvon pintaa vasten. Suositeltava injektiokohta on superiorisen verisuonikaaren varrella, vähintään 2 mm fovean keskikohdasta distaalisesti (kuva 1B). Pieni määrä valmistetta injisoidaan hitaasti, kunnes verkkokalvon alla havaitaan pullistuma. Sitten loput tilavuudesta injisoidaan hitaasti, kunnes 0,3 ml:n tilavuus on annettu kokonaan.

Kuva 1A Pars planan alueelta silmään viety subretinaalinen injektioneula



Kuva 1B Subretinaalisen injektioneulan kärki vietynä suositeltavaan injektiokohtaan (kirurgin näkymä)



- Kun injektio on annettu kokonaan, subretinaalinen injektioneula poistetaan silmästä.
- Injektion jälkeen kaikki yli jäänyt valmiste hävitetään. Vararuiskua ei saa säilyttää.
- Neste-ilmavaihto toteutetaan ja vältetään huolellisesti nesteen dreneerausta subretinaalista injektiota varten tehdyn retinotomian lähelle.
- Potilaan pää asetetaan selinmakuuasentoon välittömästi leikkauksen jälkeen, ja kotiutumisen jälkeen potilaan on pidettävä pää tässä asennossa 24 tunnin ajan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Silmän tai periokulaarialueen infektio.
Aktiivinen silmänsisäinen inflammaatio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Subretinaaliseen injektioon liittyvät reaktiot

Luxturna-valmisteiden valmistelussa ja antamisessa on noudatettava hyvää aseptista tekniikkaa.

Antotoimenpiteen yhteydessä on todettu seuraavia haittavaikutuksia:

- Silmän inflammaatio (myös endoftalmiitti), verkkokalvon repeämä ja verkkokalvon irtauma. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä kaikista endoftalmiittiin tai verkkokalvon irtaumaan viittaavista oireista, ja oireet on hoidettava asianmukaisesti.
- Verkkokalvon häiriö (fovean oheneminen, fovean toiminnan heikkeneminen), makulareikä, makulopatia (epiretinaalinen kalvo, ryppykalvo) ja silmän häiriö (fovean epiteelin irtoaminen).
- Silmänpaineen nousu. Silmänpainetta on seurattava ennen lääkevalmisteiden antoa ja sen jälkeen ja hoidettava asianmukaisesti. Potilaita on kehoitettava välttämään lentomatkaa ja muuta matkailua korkealla merenpinnan yläpuolella, kunnes Luxturna-valmisteiden annon yhteydessä muodostunut ilmakupla on poistunut silmästä täysin. Ilmakuplan poistuminen pistoshoidon jälkeen voi kestää jopa viikon tai kauemminkin; asia on varmistettava silmätutkimuksella. Jos korkeus merenpinnasta suurenee nopeasti, kun ilmakupla on edelleen silmässä, tämä voi johtaa silmänpaineen nousuun ja pysyvään näön heikentymiseen.

Hoidon jälkeisinä viikkoina voi esiintyä ohimeneviä näköhäiriöitä kuten näön sumenemista ja valonarkuutta (ks. kohta 4.8). Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteys hoitavaan terveydenhuollon ammattilaiseen, jos näköhäiriöt pitkittyvät. Potilaiden on vältettävä uimista silmäinfektioiden riskin suurenemisen vuoksi. Potilaiden on vältettävä raskasta fyysistä aktiivisuutta silmän vammariskin suurenemisen vuoksi. Potilaat voivat aloittaa uimisen ja raskaan liikunnan hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen ohjeiden mukaisesti, aikaisintaan 1–2 viikon kuluttua.

Vektorin leviäminen ympäristöön (shedding)

Vektoria voi levitä ohimenevästi ja pieninä määrinä ympäristöön potilaan kyynelten mukana (ks. kohta 5.2). Potilaita/hoitavia henkilöitä on neuvottava käsittelemään sidoksista, kyynelistä ja nenäeritteestä muodostuvaa jättemateriaalia asianmukaisesti; tähän voi kuulua mm. jättemateriaalin säilytys sinetöidyissä pusseissa ennen hävittämistä. Näitä käsittelyvarotoimia on noudatettava 14 päivän ajan voretigeenineparvoveekin annon jälkeen. On suositeltavaa, että potilaat/hoitavat henkilöt käyttävät käsineitä vaihtaessaan sidoksia ja hävittäessään jätteitä etenkin, jos hoitava henkilö on raskaana tai imettää tai hänellä on immuunivajavuus.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Luxturna-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten.

Immunogeenisuus

Immunogeenisuuden riskin pienentämiseksi potilaille on annettava systeemistä kortikosteroidihoitoa ennen kunkin silmän verkkokalvon voretigeenineparvoveekki-injektiota sekä sen jälkeen (ks. kohta 4.2). Kortikosteroidihoidolla voidaan pienentää riskiä, että potilaalle kehittyy immuunireaktio joko vektorikapsidia (AA-viruksen serotyypin 2 [AAV2] vektori) tai siirtogeenituotetta (verkkokalvon pigmenttiepiteelin 65 kDa:n proteiini [RPE65]) kohtaan.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei tunneta. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei-kliinisten tutkimusten ja AAV2-vektoreita arvioineiden tutkimusten kliinisten tietojen perusteella sekä verkkokalvoon annettavan Luxturna-valmisteen antoreitin vuoksi on erittäin epätodennäköistä, että AAV-vektoria päätyisi vahingossa itulinjaan.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) voretigeenineparvoveekin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Luxturna-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Luxturna-valmistetta ei ole tutkittu imettävillä naisilla. Ei tiedetä, erittykö voretigeenineparvoveekki ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko voretigeenineparvoveekkihoito / pidättäydytäänkö hoidosta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Lääkevalmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Valmisteen vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen ei ole arvioitu eläinkokeissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Voretigeenineparvoveekilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Verkkokalvoon annettavan Luxturna-injektion jälkeen voi esiintyä ohimeneviä näköhäiriöitä. Potilaat eivät saa ajaa eivätkä käyttää raskaita koneita ennen kuin hoitava silmälääkäri arvioi, että näkökyky on palautunut riittävästi.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vaiheen 1 ja vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa kolmella (7 %) 41 tutkittavasta todettiin kolmessa tapauksessa ei-vakavana haittavaikutuksena kertymiä verkkokalvossa; näiden katsottiin liittyvän voretigeenineparvoveekkiin. Kaikissa näissä kolmessa tapahtumassa verkkokalvon injektiokohdan alapuolella todettiin ohimeneviä, oireettomia subretinaalisia saostumia 1–6 päivän kuluttua pistoksesta. Tapahtumat korjautuivat ilman seuraamuksia.

Kolmella tutkittavalla ilmoitettiin antotoimenpiteeseen liittyviä vakavia haittavaikutuksia. Yhdellä (2 %) 41 tutkittavasta ilmoitettiin antotoimenpiteeseen liittyneen endoftalmiitin hoidon yhteydessä vakavana tapahtumana silmänpaineen nousua (depotmuotoisen steroidin annon jälkeen), joka johti näköhermon atrofiaan. Yhdellä (2 %) 41 tutkittavasta ilmoitettiin vakavana tapahtumana verkkokalvon häiriö (fovean toiminnan heikkeneminen), jonka arvioitiin liittyvän antotoimenpiteeseen. Yhdellä (2 %) 41 tutkittavasta ilmoitettiin vakavana tapahtumana verkkokalvon irtauma, jonka arvioitiin liittyvän antotoimenpiteeseen.

Yleisimpiä antotoimenpiteeseen liittyviä haittavaikutuksia (ilmaantuvuus ≥ 5 %) olivat sidekalvon verekyys, kaihi, silmänpaineen nousu, verkkokalvon repeämä, sarveiskalvon dellen-muutokset, makulareikä, subretinaaliset kertymät, silmän inflammaatio, silmä-ärsytys, silmäkipu ja makulopatia (ryppymuodostus makulan pinnalla).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2 Voretigeenineparvoveekkiin liittyvät haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Silmät	Yleinen	Kertymät verkkokalvossa

Taulukko 3. Antotoimenpiteeseen liittyvät haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Ahdistuneisuus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, huimaus
Silmät	Hyvin yleinen	Sidekalvon verokkyys, kaihi
	Yleinen	Verkkokalvon repeämä, sarveiskalvon dellenmuutokset, makulareikä, silmän inflammaatio, silmä-ärsytys, silmäkipu, makulopatia, suonikalvon verenvuoto, sidekalvon kysta, silmän häiriö, silmän turvotus, roskan tunne silmässä, makulan rappeuma, endoftalmiitti, verkkokalvon irtauma, verkkokalvon häiriö, verkkokalvon verenvuoto
	Tuntematon	Lasiaisen samentumat, suoni- ja verkkokalvon atrofia*
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ylävatsakipu, huulen kipu
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Ihottuma, kasvojen turvotus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Silmänpaineen nousu
	Yleinen	T-aallon inversio EKG-tutkimuksessa
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleinen	Intubaation komplikaatiot, haavan avautuminen
*Sisältää verkkokalvon rappeuman, verkkokalvon depigmentaation ja injektiokohdan atrofian		

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suoni- ja verkkokalvon atrofia

Joillakin potilailla suoni- ja verkkokalvon atrofian ilmoitettiin olevan etenevää. Tapahtumilla oli ajallinen yhteys hoitoon ja ne ilmaantuivat siihen kohtaan pullistuman alueella, johon hoidon arvioitiin kohdistuneen, sekä pullistuma-alueen ulkopuolelle. On ilmoitettu yksittäisiä fovean alueelle ulottuneita verkkokalvon atrofiatapauksia, joihin liittyi näön heikentymistä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Voretigeenineparvoveekin yliannostuksesta ei ole kliinistä kokemusta. Yliannostustapauksissa suositellaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa hoitavan lääkärin arvion mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, muut silmätautien lääkkeet, ATC-koodi: S01XA27.

Vaikutusmekanismi

Verkkokalvon pigmenttiepiteelin soluissa esiintyvä verkkokalvon pigmenttiepiteelispesifinen 65 kilodaltonin proteiini (RPE65) muuntaa all-trans-retinolia 11-cis-retinoliksi, josta tämän jälkeen muodostuu näkösyklin (retinoidisyklin) aikana kromoforia eli 11-cis-retinaalia. Nämä vaiheet ovat välttämättömiä osia biologisessa prosessissa, jossa valofotoni muuntuu verkkokalvossa sähköiseksi signaaliksi. *RPE65*-geenin mutaatiot johtavat *RPE65*:n all-trans-retinyyli-isomeraasiaktiivisuuden vähenemiseen tai häviämiseen, jolloin näkösykli estyy ja näkö heikentyy. Toksisten esiaste-molekyylin kertyminen johtaa ajan mittaan verkkokalvon pigmenttiepiteelisolujen tuhoutumiseen ja tämän seurauksena lisääntyvissä määrin valoreseptorisolujen kuolemaan. Henkilöillä, joilla on molempien alleelien *RPE65*-mutaatioon liittyvä verkkokalvorappeuma, ilmenee näön heikentymistä (mm. näkökyvyn parametrien kuten näöntarkkuuden ja näkökenttien huononemista) usein lapsuus- tai nuoruusiässä. Näön heikentyminen etenee lopulta täydelliseksi sokeudeksi.

Voretigeenineparvoveekin anto injektiona subretinaalitalaan johtaa normaalia ihmisen *RPE65*-proteiinia koodaavan cDNA:n transduktioon verkkokalvon pigmenttiepiteelisoluihin (geeniaugmentaatiohoito), mikä mahdollistaa näkösyklin korjautumisen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Luxturna-valmisteen pitkäaikaisturvallisuutta ja pitkän aikavälin tehoa arvioitiin vaiheen 1 turvallisuus- ja annoksensuurentamistutkimuksessa (101), jossa 12 tutkittavaa sai voretigeenineparvoveekki-injektioita toisen silmän verkkokalvoon. Jatkotutkimuksessa (102) 11:lle annoksensuurentamistutkimukseen osallistuneista 12 tutkittavasta annettiin voretigeenineparvoveekkia vastakkaisen puolen silmään. Vaiheen 3 avoimeen, kontrolloituun, yksivuotiseen tutkimukseen (301) satunnaistettiin 31 tutkittavaa kahdessa tutkimuskeskuksessa. Tämän vaiheen 3 tutkimuksen jatkotutkimuksessa verrokkiryhmän 9 tutkittavaa siirtyivät hoitoryhmään ja heille tehtiin hoitointerventio. Kliiniseen tutkimusohjelmaan osallistui yhteensä 41 tutkittavaa (81 pistoshoidettua silmää [yksi vaiheen 1 tutkimuksen tutkittavista ei täyttänyt soveltuvuuskeriteereitä toisen injektion kohdalla]). Kaikilla osallistujilla oli kliinisesti todettu Leberin synnynnäinen amauroosi ja joillakuilla oli mahdollisesti ollut myös aiempia tai muita kliinisiä diagnooseja, mm. retinitis pigmentosa. Kaikkien tutkittavien kohdalla varmistettiin, että molemmissa alleeleissa oli *RPE65*-mutaatio ja elinkykyisten verkkokalvosolujen määrä oli riittävä (silman posteriorisen navan alueella oli > 100 mikronin paksuinen verkkokalvoalue silmänpohjan valokerroskuvauksella [OCT] arvioituna).

Vaiheen 3 tutkimus

Tutkimus 301 oli avoin, satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus. Mukaan otettiin 31 tutkittavaa, joista 13 oli miespuolisia ja 18 naispuolisia. Ikäkeskiarvo oli 15 vuotta (vaihteluväli 4–44 vuotta), ja 64 % tutkittavista oli pediatria potilaita (n = 20, ikä 4–17 vuotta) ja 36 % aikuisia (n = 11). Kaikilla tutkittavilla oli todettu Leberin synnynnäinen amauroosi, jonka aiheuttaneet *RPE65*-mutaatiot oli vahvistettu sertifioitussa laboratorioissa tehdyllä geenianalysillä.

21 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan voretigeenineparvoveekia injektioina verkkokalvoon. Näiden tutkittavien ensimmäisen silmän näöntarkkuuden (LogMAR) keskiarvo oli lähtötilanteessa 1,18 (keskivirhe [SE] 0,14). Yksi tutkittava keskeytti tutkimukseen osallistumisen ennen hoitoa.

10 tutkittavaa satunnaistettiin verrokkiryhmään (ei interventiota). Näiden tutkittavien ensimmäisen silmän näöntarkkuuden (LogMAR) keskiarvo oli lähtötilanteessa 1,29 (SE 0,21). Yksi verrokkiryhmän tutkittavista peruutti suostumuksensa, ja hänet poistettiin tutkimuksesta. Loput yhdeksän verrokkiryhmään satunnaistettua tutkittavaa siirtyivät yhden vuoden seurannan jälkeen voretigeenineparvoveekkiryhmään ja saivat valmistetta injektiona verkkokalvoon. Kuhunkin silmään annettiin yhtenä injektiona verkkokalvoon $1,5 \times 10^{11}$ vektorigenomia voretigeenineparvoveekia. Injektion kokonaistilavuus oli 300 µl. Eri silmien pistoishoitokertojen välillä pidettiin kunkin tutkittavan kohdalla 6–18 päivän tauko.

Vaiheen 3 tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana mitattiin binokulaarisen moniluminanssi-liikkumiskokeen (multi-luminance mobility testing, MLMT) tuloksen keskimuutosta lähtötilanteesta yhden vuoden kohdalle ja verrattiin interventioryhmää verrokkiryhmään. MLMT-koe oli suunniteltu mittaamaan toiminnallisen näön muutoksia, etenkin tutkittavan kykyä navigoida reitti tarkasti ja kohtuullisella vauhdilla eri voimakkuudella valaistuissa olosuhteissa. Tämä kyky riippuu tutkittavan näöntarkkuudesta, näkökentästä ja hämäräsokeuden (eli hämärissä oloissa ilmenevän havainto- ja/tai näkökyvyn heikkenemisen) voimakkuudesta. *RPE65*-mutaatioihin liittyvä verkkokalvosairaus vaikuttaa spesifisesti kaikkiin näihin toimintoihin. Vaiheen 3 tutkimuksessa MLMT-kokeessa käytettiin seitsemää valaistusvoimakkuutta, jotka vaihtelivat 400 luksista (esimerkiksi kirkkaasti valaistu toimisto) 1 luksiin (esimerkiksi kuuton kesäyö). Kunkin tutkittavan koetilanne videoitiin ja toimitettiin riippumattomien arvioijien arvioitavaksi. Pistemäärän positiivinen muutos tarkoittaa, että tutkittava suoriutui MLMT-kokeesta aiempaa himmeämmässä valaistusolosuhteissa. Luksiarvo 6 kuvaa MLMT-koetulosten suurinta mahdollista kohenemaa. Tutkimuksessa arvioitiin myös kolmea toissijaista päätetapahtumaa: koko näkökentän valoherkkyyssynnyksen (full-field light sensitivity threshold, FST) testaus valkealla valolla; ensimmäiseksi määrätyn silmän MLMT-pistemäärän muutos; ja näöntarkkuus.

Lähtötilanteessa tutkittavat läpäisivät liikkumiskokeen valaistuksessa, joka vaihteli 4 ja 400 luksin välillä.

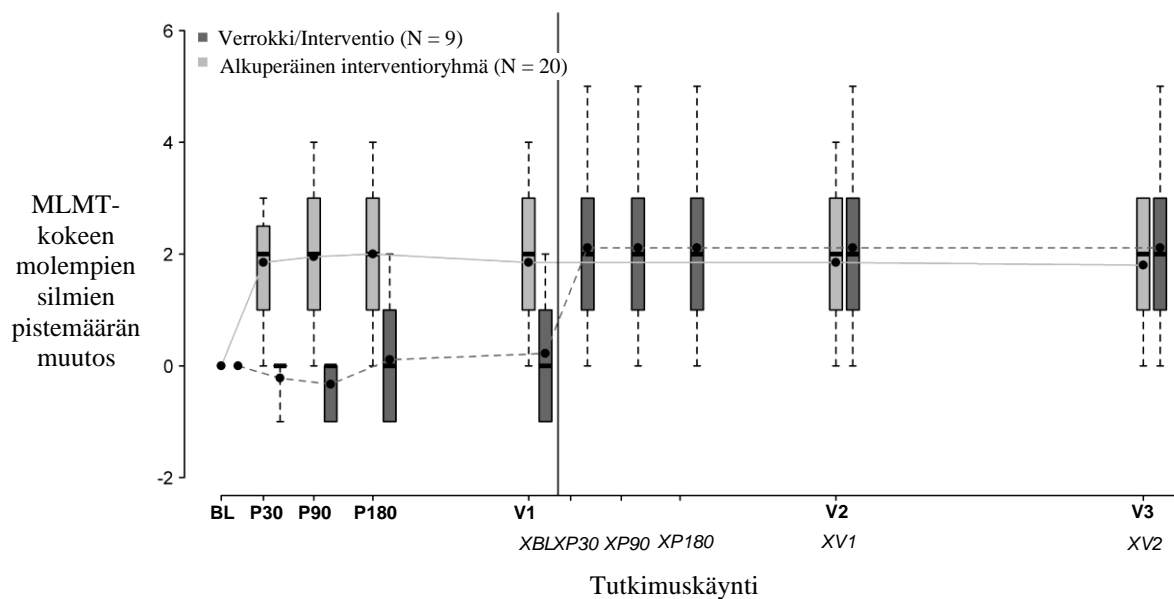
Taulukko 4 MLMT-pistemäärän muutos: vuosi 1 verrattuna lähtötilanteeseen (lähtöryhmien mukainen populaatio [ITT]: interventioryhmän n = 21, verrokkiryhmän n = 10)

MLMT-pistemäärän muutos	Ero (95 % lv) Interventio–verrokki	p-arvo
molempia silmiä käytettäessä	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
vain ensimmäiseksi määrättyä silmää käytettäessä	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
vain toiseksi määrättyä silmää käytettäessä	2,0 (1,14; 2,85)	< 0,001

Yhdellä silmällä tehdyn MLMT-kokeen pistemäärän muutos pisteet paranivat merkitsevästi hoitoryhmässä ja olivat samankaltaiset kuin molempia silmiä käytettäessä tehdyn MLMT-kokeen tulokset (ks. taulukko 4).

Kuvassa 2 nähdään lääkevalmisteen vaikutus kolmen vuoden ajanjaksolla voretigeenineparvoveekkihoitoa saaneessa ryhmässä sekä sen vaikutus verrokkiryhmässä, kun verrokkiryhmäläiset olivat siirtyneet voretigeenineparvoveekkihoitoon ja saaneet valmistetta injektiona verkkokalvoon. Molempia silmiä käytettäessä tehdyn MLMT-kokeen suorituksessa todettiin merkitseviä eroja voretigeenineparvoveekkiryhmässä päivänä 30, ja erot säilyivät jäljellä olevilla seurantakäynneillä koko 3-vuotisen vaiheen ajan, kun taas verrokkiryhmän tilanne ei muuttunut. Kuitenkin kun verrokkiryhmäläiset siirtyivät voretigeenineparvoveekkihoitoon ja saivat valmistetta injektiona verkkokalvoon, heillä todettiin samankaltainen vaste voretigeenineparvoveekkihoitoon kuin voretigeenineparvoveekkiryhmän tutkittavilla.

Kuva 2 Molempia silmiä käytettäessä tehdyn MLMT-kokeen pistemäärän muutos, tilanne ennen voretigeenineparvoveekkihoitoa ja sen jälkeen



Kukin laatikko edustaa MLMT-kokeen pistemäärän muutoksen jakauman keskimmäistä 50 prosenttia. Pystysuorat katkoviivajanaat kuvaavat laatikon ylä- ja alapuolisia 25 prosenttia. Kussakin laatikossa oleva vaakaviiva kuvaa mediaania. Kussakin laatikossa oleva piste kuvaa keskiarvoa. Ehjä viiva yhdistää hoitoryhmäläisten MLMT-koepistemäärien keskimuutokset eri käynneillä. Katkoviiva yhdistää verrokkiryhmäläisten MLMT-koepistemäärien keskimuutokset eri käynneillä; mukana on viisi ensimmäisenä vuonna järjestettyä käyntiä, joiden yhteydessä ei annettu voretigeenineparvoveekkiä. Verrokkiryhmäläisille annettiin voretigeenineparvoveekkiä 1 vuoden seurannan jälkeen.

BL (Baseline) = Lähtötilanne

P30, P90, P180: 30, 90 ja 180 päivää tutkimuksen alun jälkeen;

V1, V2, V3: yksi, kaksi ja kolme vuotta tutkimuksen alun jälkeen.

XBL; XP30; XP90; XP180: lähtötilanne, 30, 90 ja 180 päivää tutkimuksen alun jälkeen ryhmää vaihtaneilla verrokkiryhmäläisillä;

XV1; XV2: yksi ja kaksi vuotta tutkimuksen alun jälkeen ryhmää vaihtaneilla verrokkiryhmäläisillä.

Koko näkökentän valoherkkyystestauksen tulokset ensimmäisenä tutkimusvuonna valkealla valolla [Log10(cd.s/m²)] esitetään jäljempänä taulukossa 5.

Taulukko 5 Koko näkökentän valoherkkyystestaus

Koko näkökentän valoherkkyystestaus – Ensimmäiseksi määrätty silmä (ITT-populaatio)			
	Interventio, N = 21		
	Lähtötilanne	Vuosi 1	Muutos
N	20	20	19
Keskiarvo (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Verrokkiryhmä, N = 10		
N	9	9	9
Keskiarvo (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Ero (95 % lv) (interventio–verrokki) -2,33 (-3,44; -1,22), p < 0,001		
Koko näkökentän valoherkkyystestaus – Toiseksi määrätty silmä (ITT-populaatio)			
	Interventio, N = 21		
	Lähtötilanne	Vuosi 1	Muutos
N	20	20	19
Keskiarvo (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Verrokkiryhmä, N = 10		
N	9	9	9
Keskiarvo (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Ero (95 % lv) (interventio–verrokki) -1,89 (-3,03; -0,75), p = 0,002		
Koko näkökentän valoherkkyystestaus – Molempien silmien tulosten keskiarvo (ITT-populaatio)			
Ero (95 % lv) (interventio–verrokki): -2,11 (-3,19; -1,04), p < 0,001			

Koko näkökentän valoherkkyuden paranema säilyi 3 vuoteen asti voretigeenineparvoveekialtistuksen jälkeen.

Yhden vuoden kuluttua voretigeenineparvoveekialtistuksesta todettiin, että hoitoryhmässä näöntarkkuus oli parantunut vähintään 0,3 LogMAR-yksikköä 11:ssä tutkittavien 20:stä ensiksi hoidetusta silmästä (55 %) ja 4:ssä heidän 20:stä toiseksi hoidetusta silmästä (20 %). Verrokkiryhmässä yhdenkään tutkittavan näöntarkkuus ei ollut parantunut tässä määrin sen paremmin ensimmäisessä kuin toisessa silmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Voretigeenineparvoveekin oletetaan siirtyvän soluihin hepariinisulfaattiproteoglykaanin (HSPG) reseptorien kautta ja hajoavan endogeenisten proteiinien ja DNA:n kataboliareittien välityksellä.

Ei-kliininen biojakauma

Voretigeenineparvoveekin biojakaumaa arvioitiin muilla kädellisillä kuin ihmisillä 3 kuukauden kuluttua valmisteen annosta verkkokalvoon. Vektorin DNA-sekvenssejä todettiin suurimpina pitoisuuksina vektoripistoksen saaneiden silmien intraokulaarisissa nesteissä (etukammionesteessä ja lasiaisessa). Vektorin DNA-sekvenssejä todettiin pieninä pitoisuuksina vektoripistoksen saaneen silmän näköhermossa, näköhermoristissä, pernassa ja maksassa ja sporadisesti mahalaukussa ja imusolmukkeissa. Yhdellä eläimellä, jolle annettiin voretigeenineparvoveekia annoksella $7,5 \times 10^{11}$ vektorigenomia (5 kertaa yhden silmän suositusannos), todettiin vektorin DNA-sekvenssejä paksusuoleissa, pohjukaissuoleissa ja henkitorvessa. Vektorin DNA-sekvenssejä ei todettu sukupuolirauhasissa.

Kliininen farmakokinetiikka ja viruksen erittyminen

Vektorin erittymistä ympäristöön ja biojakaumaa arvioitiin vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa tutkittavien molempien silmien kyynelneesteestä, seerumista ja kokoverestä. 13 tutkittavalla 29:stä valmistetta molempiin silmiin saaneesta tutkittavasta (45 %) todettiin voretigeenineparvoveekivektorin DNA-sekvenssejä kyynelneestenäytteissä. Useimmilla näistä tutkittavista testituloksena oli negatiivinen pistoksen jälkeisen päivän 1 käynnin jälkeen. Neljällä näistä tutkittavista todettiin kuitenkin positiivinen tulos kyynelneestenäytteessä ensimmäisen päivän jälkeen ja yhdellä tutkittavalla vielä päivänä 14 toisen silmän injektion jälkeen. Vektorin DNA-sekvenssejä todettiin seerumissa 3 tutkittavalla 29:stä (10 %). Kahdella näistä tutkittavista kyynelneestenäyte tuotti positiivisen tuloksen. Vektorin DNA-sekvenssejä todettiin seerumissa vain päivään 3 asti kunkin injektion jälkeen. Vektorin DNA:ta todettiin ohimenevästi ja pieninä pitoisuuksina kyynelneestenäytteissä ja joskus seeruminäytteissä yhteensä 14 tutkittavalla vaiheen 3 tutkimuksen 29 tutkittavasta (48 %).

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Voretigeenineparvoveekin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisryhmissä.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Luxturna injisoidaan suoraan silmään. Maksan ja munuaisten toiminta, CYP450-polymorfia ja korkea ikä eivät oletettavasti vaikuta valmisteen kliiniseen tehoon eivätkä turvallisuuteen. Annosta ei siis tarvitse muuttaa maksan eikä munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Voretigeenineparvoveekille altistuneiden koirien ja muiden kädellisten kuin ihmisten silmien histopatologisessa arvioinnissa todettiin vain lieviä muutoksia, jotka liittyivät lähinnä eläimen paranemiseen kirurgisen toimenpiteen aiheuttamasta vauriosta. Aiemmassa toksikologian tutkimuksessa samankaltaisen AAV2-vektorin anto koirien verkkokalvoon 10 kertaa suositusannoksen suuruusina annoksina johti fokaaliseen verkkokalvotoksisuuteen ja tulehdussolulinfraatteihin vektorille altistuneiden alueiden histologisessa tutkimuksessa. Voretigeenineparvoveekin ei-kliinisissä tutkimuksissa todettiin myös satunnaisesti isoiloituneita tulehdussoluja verkkokalvon alueella, mutta ei ilmeistä verkkokalvon degeneraatiota. Vektorikerta-annoksen jälkeen koirille kehittyi vasta-aineita AAV2-vektorikapsidia vastaan. Näitä ei todettu vektorille altistumattomilla kädellisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Konsentraatti

Natriumkloridi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (pH:n säätelyyn)
Dinatriumvetyfosfaattidihydraatti (pH:n säätelyyn)
Poloksameeri 188
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Liuotin

Natriumkloridi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (pH:n säätelyyn)
Dinatriumvetyfosfaattidihydraatti (pH:n säätelyyn)
Poloksameeri 188
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat, pakastetut injektio pullot

3 vuotta

Sulattamisen jälkeen

Sulattamisen jälkeen lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen, vaan se tulee pitää huoneenlämmössä (alle 25 °C).

Laimennuksen jälkeen

Kun valmiste on laimennettu aseptisesti, liuos on käytettävä heti; ellei sitä käytetä heti, sen säilytysaika huoneenlämmössä (alle 25 °C) ei saa ylittää 4 tuntia.

6.4 Säilytys

Konsentraatti ja liuotin on säilytettävä ja kuljetettava pakastettuna ≤ -65 °C:n lämpötilassa.

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Konsentraatti

0,5 ml:n saantotilavuus konsentraattia syklisestä olefiinipolymeeristä valmistetussa 2 ml:n injektiopullossa, jonka klorobutyylikumitulppa on sinetöity paikoilleen alumiinisella repäisysinetillä.

Liuotin

1,7 ml:n saantotilavuus liuotinta syklisestä olefiinipolymeeristä valmistetussa 2 ml:n injektiopullossa, jonka klorobutyylikumitulppa on sinetöity paikoilleen alumiinisella repäisysinetillä.

Kussakin foliopussissa on kotelo, jossa on yksi 0,5 ml injektiopullo konsentraattia ja 2 injektiopulloa liuotinta (molemmat sisältävät 1,7 ml).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja. Voretigeenineparvoveekin valmistelun ja annon aikana on käytettävä henkilönsuojaimia (laboratoriotakki, suojalasit ja käsineet).

Valmistelu ennen antamista

Kukin pakkaus sisältää 1 injektiopullon konsentraattia ja 2 injektiopulloa liuotinta, ja on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Luxturna on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa. Kerta-annosinjektiopulloa ei saa käyttää, jos valmiste on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia tai värivirheitä.

Luxturna-valmiste valmistellaan aseptisesti 4 tunnin sisällä ennen antotoimenpiteen alkua, ja sen valmistelussa noudatetaan seuraavaa suositusmenettelyä.

Sulata yksi kerta-annosinjektiopullo konsentraattia ja kaksi injektiopulloa liuotinta huoneenlämmössä. Kun kaikki 3 injektiopulloa (1 injektiopullo konsentraattia ja 2 injektiopulloa liuotinta) on sulatettu, aloitetaan laimennus. Kääntelee injektiopulloja varovaisesti viisi kertaa, jotta niiden sisältö sekoittuu.

Tarkasta näkyvien hiukkasten tai poikkeavuuksien varalta. Kaikista poikkeavuuksista ja näkyvistä hiukkasista on ilmoitettava myyntiluvan haltijalle, eikä valmistetta saa käyttää.

Ota kahdesta sulatetusta liuotininjektiopullosta yhteensä 2,7 ml liuotinta ja siirrä se steriiliin, tyhjiin lasiseen 10 ml:n injektiopulloon 3 ml:n ruiskulla.

Laimentamista varten vedä 0,3 ml sulatettua konsentraattia 1 ml:n ruiskuun ja lisää se 10 ml:n steriiliin injektiopulloon liuottimen joukkoon. Kääntelee injektiopulloa varovaisesti vähintään viisi kertaa, jotta valmiste sekoittuu kunnolla. Tarkasta valmiste näkyvien hiukkasten varalta. Laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisoivaa. Merkitse lasiseen 10 ml:n injektiopulloon, jossa laimennettu konsentraatti on, seuraava teksti: ”Laimennettu Luxturna”.

Älä valmistelee ruiskuja, jos injektiopullo näyttää millään tavalla vahingoittuneelta tai jos siinä on lainkaan näkyviä hiukkasia. Valmistelee ruiskut injektioita varten vetämällä 0,8 ml laimennettua liuosta steriiliin 1 ml:n ruiskuun. Toista samat toimenpiteet vararuiskun valmistelemiseksi. Tämän jälkeen valmistelella täytetyt ruiskut siirretään tarkoitukseen varatussa siirtoastiassa leikkaustiloihin.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumista on vältettävä. Voretigeenineparvoveekin valmistelussa, annossa ja käsittelyssä on noudatettava paikallisia bioturvallisuusohjeita.

- Voretigeenineparvoveekin käsittelyn ja annon aikana on käytettävä henkilönsuojaimia (laboratoriotakki, suojalasit ja käsineet).
- Vahinkoaltistumista voretigeenineparvoveekille, mm. iho-, silmä- ja limakalvokontaktia, on vältettävä. Kaikki paljaat haavat on peitettävä ennen valmisteen käsittelyä.
- Kaikki voretigeenineparvoveekkiroiskeet on käsiteltävä viruksia tuhoavalla aineella kuten 1 % natriumhypokloriitilla ja imeytettävä imukykyisiin materiaaleihin.
- Kaikki mahdollisesti voretigeenineparvoveekin kanssa kosketuksissa olleet materiaalit (esim. injektiopullo, ruisku, neula, pumpuli, käsineet, maskit tai sidokset) on hävitettävä paikallisten bioturvallisuusohjeiden mukaisesti.

Vahinkoaltistus

- Työperäisen vahinkoaltistuksen (esim. silmiin tai limakalvoille osuneiden roiskeiden) jälkeen aluetta huuhdotaan puhtaalla vedellä vähintään 5 minuutin ajan.
- Jos rikkoutunut ihoalue altistuu valmisteelle tai tapahtuu neulanpistotapaturma, altistunut alue puhdistetaan perusteellisesti saippualla ja vedellä ja/tai desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä farmaseuttista jätettä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1331/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. marraskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Luxturna-valmisteen kauppaantuontia kussakin jäsenvaltiossa, on myyntiluvan haltijan sovittava kansallisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien tiedonvälityksen välineet, jakelun toteutus, ja mitkä tahansa muut koulutusohjelman yksityiskohdat.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kussakin jäsenvaltiossa, jossa Luxturna on tuotu kauppaan, että valmistetta jaellaan hoitokeskuksista, joiden kvalifioitu henkilökunta (eli verkkokalvokirurgit ja farmaseutit/proviisorit) ovat osallistuneet pakolliseen valmisteen käyttöä koskevaan koulutusohjelmaan ja apteekin koulutukseen. Näin varmistetaan, että Luxturna-valmistetta käytetään oikealla tavalla sen antoon ja/tai antotoimenpiteeseen liittyvien riskien (silmänpaineen nousu, verkkokalvon repeäminen, makulan häiriöt, kaihi, toimenpiteeseen liittyvä silmänsisäinen tulehdus ja/tai infektio, verkkokalvon irtauma, tartunta sivullisiin) minimoimiseksi.

Tutkimuskeskusten/hoitokeskusten on täytettävä seuraavat kriteerit:

1. Keskuksessa on silmänsairauksiin erikoistunut lääkäri, jolla on asiantuntemusta perinnöllistä verkkokalvorappeumaa (inherited retinal dystrophy [IRD]) sairastavien potilaiden hoidosta;
2. Keskuksessa on, tai on saatavilla verkkokalvokirurgi, jolla on kokemusta subretinaalisista kirurgisista toimenpiteistä ja joka pystyy antamaan Luxturna-hoidon;
3. Keskuksessa on sairaala-apteekki, joka pystyy käsittelemään ja käyttöönvalmistamaan AAV-vektoriaperusteisia geeniterapiavalmisteita;

Koulutusta ja ohjeistusta on annettava myös valmisteen kanssa kosketuksissa olleiden materiaalien turvallisesta käsittelystä ja hävittämisestä, sekä kiellosta luovuttaa verta, elimiä, kudoksia ja soluja siirtoa varten Luxturna-hoidon jälkeen.

Hoitokeskusten kvalifioidulle henkilöstölle (eli verkkokalvokirurgeille ja farmaseuteille/proviisoreille) on toimitettava seuraavat koulutusmateriaalit:

- Valmisteyhteenveto;
 - Kirurgin koulutusmateriaali Luxturna-valmisteen antoon, jossa kuvaillaan tarvittavat materiaalit ja toimenpiteet Luxturna-valmisteen injisoimiseksi verkkokalvoon
- tai
- Apteekin koulutusmateriaali, joka sisältää tietoa Luxturna-valmisteen käyttöönvalmistamisesta ja säilytyksestä;

Potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on toimitettava potilaiden tietopaketti, johon kuuluu:

- Pakkausseloste, joka on saatavilla myös vaihtoehtoisissa muodoissa (muun muassa suurikokoisella kirjoituksella ja äänitiedostona);
- Potilaskortti
 - Korostaa, että on tärkeää osallistua seurantakäynneille ja ilmoittaa haittavaikutuksista potilasta hoitavalle lääkärille.
 - Tiedottaa terveydenhuollon ammattilaisille, että potilas on saanut geeniterapiaa, ja muistuttaa, että on tärkeää ilmoittaa haittatapahtumista.
 - Yhteystiedot haittatapahtumista ilmoittamista varten.
 - Potilaskortti on saatavilla vaihtoehtoisissa muodoissa, muun muassa suurikokoisella kirjoituksella ja äänitiedostona. Potilaskortissa mainitaan, miten nämä erityiset muodot ovat saatavilla.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
CLTW888A12401: Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Lisätietojen saamiseksi Luxturna-hoidon turvallisuudesta, mukaan lukien pitkäaikaisturvallisuudesta, on hakijan tehtävä tautirekisterin tietoihin perustuva tutkimus ja toimitettava sen tulokset. Rekisterin tulee sisältää tiedot potilaista, joiden näkö on heikentynyt perinnöllisen, vahvistetusti kummankin alleelin RPE65-geenin mutaatiosta johtuvan verkkokalvon rappeuman vuoksi.	30.6.2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Luxturna-hoidon pitkäaikaistehon ja turvallisuuden arvioimiseksi niiden aikuis- ja lapsipotilaiden hoidossa, joiden näkö on heikentynyt perinnöllisen, vahvistetusti kummankin alleelin RPE65-geenin mutaatiosta johtuvan verkkokalvon rappeuman vuoksi, on hakijan toimitettava seurantatiedot pitkäaikaistehosta ja –turvallisuudesta tutkittavilla, jotka saivat Luxturna-hoitoa kliinisessä tutkimusohjelmassa (15 vuoden seuranta).	31.12.2031

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Luxturna 5×10^{12} vektorigenomia/ml injektiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten voretigeenineparvoveekki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml konsentraattia sisältää 5×10^{12} vektorigenomia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumvetyfosfaattidihydraatti, poloksameeri 188, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo konsentraattia
2 injektiopulloa liuotinta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Yhtä verkkokalvoon annettavaa injektiota varten yhteen (1) silmään.
Laimennettava ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laimennettuna verkkokalvoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta pakastettuna ≤ -65 °C:n lämpötilassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä organismeja.
Hävitetävä farmaseuttista jätettä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1331/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Luxturna 5×10^{12} vektorigenomia/ml injektiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten voretigeenineparvoveekki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml konsentraattia sisältää 5×10^{12} vektorigenomia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumvetyfosfaattidihydraatti, poloksameeri 188, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo konsentraattia
2 injektiopulloa liuotinta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Yhtä verkkokalvoon annettavaa injektiota varten yhteen (1) silmään.
Laimennettava ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laimennettuna verkkokalvoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta pakastettuna ≤ -65 °C:n lämpötilassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä organismeja.
Hävitetävä farmaseuttista jätettä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1331/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI (KONSENTRAATTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Luxturna 5×10^{12} vektorigenomia/ml injektiokonsentraatti, liuosta varten
voretigeenineparvoveekki
Verkkokalvoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Kerta-annosinjektiopullo, saantotilavuus 0,5 ml

6. MUUTA

Laimennettava ennen käyttöä.
Hävitä käyttämätön valmiste.
Säilytä ≤ -65 °C.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI (LIUOTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Luxturna-valmisteen liuotin

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Saantotilavuus 1,7 ml

6. MUUTA

Säilytä ≤ -65 °C.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Luxturna 5×10^{12} vektorigenomia/ml injektiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten voretigeenineparvoveekki

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Luxturna on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Luxturnaa
3. Miten Luxturna annetaan sinulle
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Luxturnan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Luxturna on ja mihin sitä käytetään

Luxturna on geeniterapiavalmiste, jonka vaikuttava aine on voretigeenineparvoveekki.

Luxturna-valmisteella hoidetaan aikuisia ja lapsia, joilla on *RPE65*-geenin mutaatioista johtuva perinnöllinen verkkokalvorappeuma ja siitä johtuvaa näön heikentymistä. Kyseiset mutaatiot estävät elimistöä muodostamasta näön kannalta välttämätöntä proteiinia ja johtavat siten näön heikentymiseen ja lopulta sokeutumiseen.

Luxturnan vaikuttava aine, voretigeenineparvoveekki, on muokattu virus, joka sisältää *RPE65*-geenin toimivan kopion. Pistoksen jälkeen se kuljettaa tämän geenin verkkokalvon soluihin. Verkkokalvo on silmänpohjassa sijaitseva valoa aistiva kerros. Näin verkkokalvo pystyy muodostamaan näön kannalta välttämättömiä proteiineja. Geeniä kuljettava virus ei aiheuta mitään tautia ihmiselle.

Sinulle annetaan Luxturnaa vain, jos geenitesteissä todetaan, että näkösi heikentyminen johtuu *RPE65*-geenin mutaatioista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Luxturnaa

Sinulle ei saa antaa Luxturnaa

- jos olet allerginen voretigeenineparvoveekille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on silmän infektio
- jos sinulla on silmän tulehdus (inflammaatio)

Jos jokin näistä koskee sinua tai olet epävarma asiasta, käänny hoitavan lääkärin puoleen ennen kuin sinulle annetaan Luxturnaa.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin saat Luxturna-hoitoa:

- Kerro lääkärille, jos sinulla on silmän infektion tai silmän tulehduksen merkkejä, esim. silmän punoitusta, valoherkkyyttä, silmän turvotusta tai silmän kipua.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on mikä tahansa aktiivinen infektio. Lääkäri saattaa siirtää hoitoasi, kunnes infektio on parantunut, koska tämä lääke voi huonontaa elimistösi kykyä torjua infektioita. Ks. myös kohta 3.

Luxturnan saamisen jälkeen:

- Hakeudu välittömästi lääkärisi hoitoon, jos jommassakummassa silmässä tai molemmissa silmissä on punoitusta, kipua, valoherkkyyttä, salamointia tai kelluja tai jos huomaat minkäänlaista näön huonontumista tai näön sumentumista.
- Vältä lentomatkailua ja muuta matkailua korkealla merenpinnasta sijaitseville alueille, kunnes lääkäri antaa siihen luvan. Tämän lääkehoidon yhteydessä lääkäri pistää silmään ilmapuplan, joka imeytyy hitaasti elimistöön. Kuplan täydelliseen imeytymiseen asti lentomatkailu tai muu matkailu korkealla merenpinnasta voi laajentaa kuplaa. Tämä voi vaurioittaa silmää ja johtaa näön heikentymiseen. Käänny hoitavan lääkärin puoleen ennen matkailua.
- Vältä uimista, sillä silmäinfektioiden riski on suurentunut. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lähdet uimaan Luxturna-hoidon jälkeen.
- Vältä raskasta liikuntaa, sillä silmän vammariski on suurentunut. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin harrastat raskasta fyysistä liikuntaa Luxturnan saamisen jälkeen.
- Sinulla voi olla ohimeneviä näköhäiriöitä kuten valoherkkyyttä ja näön sumenemista. Kerro hoitavalle lääkärille kaikista mahdollisesti kokemistasi näköhäiriöistä. Lääkäri pystyy mahdollisesti lievittämään näiden ohimenevien häiriöiden aiheuttamaa epämukavuutta.
- Luxturna-valmisteen vaikuttavaa ainetta saattaa väliaikaisesti erittyä kyynelnesteesi kautta. Sinun ja sinua hoitavien henkilöiden on pantava kaikki käytetyt sidokset ja kaikki kyynelnestettä tai nenäeritettä sisältävä jäte sinetöityihin pusseihin ennen niiden hävittämistä. Näitä varotoimia noudatetaan 14 päivän ajan.
- Luxturna-hoidon jälkeen et saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia etkä soluja siirtoa varten.

Lapset ja nuoret

Luxturnaa ei ole tutkittu alle 4 vuoden ikäisillä lapsilla. Tietoja on vain vähän.

Muut lääkevalmisteet ja Luxturna

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen kuin saat Luxturna-hoitoa.

Lääkkeen vaikutusta raskauteen ja sikiöön ei tunneta. Varmuuden vuoksi, sinulle ei saa antaa Luxturna-hoitoa jos olet raskaana.

Luxturnaa ei ole tutkittu imettävillä naisilla. Ei tiedetä, erittyykö se rintamaitoon. Kerro lääkärille, jos imetat tai suunnittelet imettämistä. Lääkärisi auttaa sinua päättämään, lopetatko imettämisen vai luovutko Luxturna-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapsellesi ja Luxturnan hyödyt sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Luxturnan antamisen jälkeen sinulla voi olla ohimeneviä näköhäiriöitä. Älä aja äläkä käytä raskaita koneita ennen kuin näkösi on korjautunut. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin palaat näiden toimien pariin.

Luxturna sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Luxturna annetaan sinulle

Silmäkirurgiaan perehtynyt kirurgi antaa Luxturnan sinulle toimenpidehuoneessa.

Luxturna annetaan nukutuksessa. Lääkäri kertoo sinulle nukutuksesta ja sen toteutustavasta kohdallasi.

Lääkäri suorittaa leikkauksen silmän sisällä olevan kirkkaan lasiaisgeelin poistamiseksi. Sen jälkeen lääkäri pistää Luxturnan suoraan verkkokalvon alle. Verkkokalvo on silmänpohjassa sijaitseva valoa aistiva ohut kudosterros. Tämä toistetaan toiselle silmällesi vähintään 6 päivää kestäneen tauon jälkeen. Kunkin toimenpiteen jälkeen voitiasi tarkkaillaan muutaman tunnin ajan toipumisesi seuraamiseksi ja leikkauksen tai nukutuksen haittavaikutusten varalta.

Ennen Luxturna-hoidon aloittamista lääkäri saattaa pyytää sinua ottamaan lääkettä, joka estää immuunijärjestelmäsi (eli elimistösi luonnollisen puolustuksen) toimintaa, ettei se yrittäisi kamppailla sinulle annettavaa Luxturna-hoitoa vastaan. On tärkeää, että otat tämän lääkkeen ohjeiden mukaisesti. Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulle annetaan liikaa Luxturnaa

Lääkäri antaa lääkkeen, joten on epätodennäköistä, että saisit sitä liikaa. Jos näin kuitenkin käy, lääkäri hoitaa oireita tarpeen mukaan. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on mitä tahansa näköongelmia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Luxturnan käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- Kertymät verkkokalvon alla

Pistostoimenpiteen yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- Silmän punoitus
- Kaihi (mykiön samentuma)
- Silmänpaineen nousu

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- Verkkokalvon repeämä
- Silmäkipu
- Silmän turvotus
- Verkkokalvon irtauma
- Silmän takaosan verenvuoto
- Kipu tai lisääntynyt epämukavuuden tunne silmässä
- Näön keskialueen hämärtyminen verkkokalvon keskellä olevan reiän vuoksi
- Silmän pinnan oheneminen (dellen)
- Silmän ärsytys
- Silmätulehdus
- Roskan tunne silmässä
- Epämukavuuden tunne silmässä
- Poikkeavuudet silmän takaosassa
- Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, huulen kipu
- Sydämen sähköisen toiminnan muutos
- Päänsärky, huimaus
- Ihottuma, kasvojen turvotus
- Ahdistuneisuus
- Ongelmat, jotka liittyvät hengityspotken asettamiseen henkitorveen
- Leikkaushaavan avautuminen

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Samentumat silmän sisällä olevassa geelimäisessä aineessa (lasiaisen samentumat)
- Verkkokalvon (ja suonikalvon) surkastuminen.

Silmän kudosten vaurioitumiseen voi liittyä verenvuotoa, turvotusta ja infektioriskin suurenemista. Leikkauksen jälkeisinä päivinä näkö on heikentynyt, mutta tämä yleensä kohentuu. Jos näkösi ei palaa, kerro asiasta lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Luxturnan säilyttäminen

Terveydenhuoltohenkilöstö säilyttää Luxturnan sinua hoitavassa terveydenhuollon toimipaikassa. Konsentraatti ja liuotin on säilytettävä ja kuljetettava pakastettuna ≤ -65 °C:n lämpötilassa. Sulatuksen jälkeen lääkettä ei saa pakastaa uudelleen, ja se tulee jättää huoneenlämpöön (alle 25 °C). Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Luxturna sisältää

- Vaikuttava aine on voretigeenineparvoveekki. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 5×10^{12} vektorigenomia (vg). Konsentraatti (0,5 ml:n saantotilavuus 2 ml:n kertaannosinjektiopullossa) on laimennettava suhteessa 1:10 ennen antoa.
- Yksi annos laimennettua liuosta sisältää $1,5 \times 10^{11}$ voretigeenineparvoveekin vektorigenomia 0,3 ml:n antotilavuudessa.
- Konsentraatin muut aineet ovat natriumkloridi (ks. tämän pakkausselosteen kohta 2 ”Luxturna sisältää natriumia”), natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (pH:n säätelyyn), dinatriumvetyfosfaattidihydraatti (pH:n säätelyyn), poloksameeri 188 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
- Liuottimen sisältämät aineet ovat natriumkloridi (ks. kohdan 2 loppu), natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (pH:n säätelyyn), dinatriumvetyfosfaattidihydraatti (pH:n säätelyyn), poloksameeri 188 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä organismeja.

Luxturna-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Luxturna on kirkas, väritön injektiokonsentraatti liuosta varten, ja se on tarkoitettu annettavaksi injektiona verkkokalvoon. Se on pakattu kirkkaasta muovista valmistettuun injektiopulloon. Liuotin on kirkas, väritön neste, joka on pakattu kirkkaasta muovista valmistettuun injektiopulloon.

Kussakin foliopussissa on pahvikotelo, jossa on yksi 0,5 ml injektiopullo konsentraattia ja 2 injektiopulloa liuotinta (molemmat sisältävät 1,7 ml).

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Tämä seloste on saatavilla äänitiedostona ja isotekstisenä seuraavalta verkkosivustolta:
<http://www.voretigeneparvovec.support>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja. Voretigeenineparvoveekin valmistelun ja annon aikana on käytettävä henkilönsuojaimia (laboratoriotakki, suojalasit ja käsineet).

Silmänpainetta on seurattava ennen lääkevalmisteen antoa ja sen jälkeen ja hoidettava asianmukaisesti.

Potilaita on kehotettava ilmoittamaan viipymättä kaikista endoftalmiittiin tai verkkokalvon irtaumaan viittaavista oireista valmisteen antamisen jälkeen, ja oireet on hoidettava asianmukaisesti.

Valmistelu ennen antamista

Kukin pakkaus sisältää 1 injektiopullon konsentraattia ja 2 injektiopulloa liuotinta yhtä käyttökertaa varten.

Luxturna on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa. Kerta-annosinjektiopulloa ei saa käyttää, jos valmiste on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia tai värvirheitä.

Luxturna-valmiste valmistellaan aseptisesti 4 tunnin sisällä ennen antotoimenpiteen alkua, ja sen valmistelussa noudatetaan seuraavaa suositusmenettelyä.

Sulata yksi kerta-annosinjektiopullo konsentraattia ja kaksi injektiopulloa liuotinta huoneenlämmössä. Kun kaikki 3 injektiopulloa (1 injektiopullo konsentraattia ja 2 injektiopulloa liuotinta) on sulatettu, aloitetaan laimennus. Kääntelee injektiopulloja varovaisesti viisi kertaa, jotta niiden sisältö sekoittuu.

Tarkasta näkyvien hiukkasten tai poikkeavuuksien varalta. Kaikista poikkeavuuksista ja näkyvistä hiukkasista on ilmoitettava myyntiluvan haltijalle, eikä valmistetta saa käyttää.

Ota kahdesta sulatetusta liuotininjektiopullosta yhteensä 2,7 ml liuotinta ja siirrä se steriiliin, tyhjiin lasiseen 10 ml:n injektiopulloon 3 ml:n ruiskulla.

Laimentamista varten vedä 0,3 ml sulatettua konsentraattia 1 ml:n ruiskuun ja lisää se 10 ml:n steriiliin injektiopulloon liuottimen joukkoon. Kääntelee injektiopulloa varovaisesti vähintään viisi kertaa, jotta valmiste sekoittuu kunnolla. Tarkasta valmiste näkyvien hiukkasten varalta. Laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisoivaa. Merkitse lasiseen 10 ml:n injektiopulloon, jossa laimennettu konsentraatti on, seuraava teksti: ”Laimennettu Luxturna”.

Älä valmistelee ruiskuja, jos injektiopullo näyttää millään tavalla vahingoittuneelta tai jos siinä on lainkaan näkyviä hiukkasia. Valmistelee ruiskut injektiota varten vetämällä 0,8 ml laimennettua liuosta steriiliin 1 ml:n ruiskuun. Toista samat toimenpiteet vararuiskun valmistelemiseksi. Tämän jälkeen valmisteella täytetyt ruiskut siirretään tarkoitukseen varatussa siirtoastiassa leikkaustiloihin.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumista on vältettävä. Voretigeenineparvoveekin valmistelussa, annossa ja käsittelyssä on noudatettava paikallisia bioturvallisuusohjeita.

- Voretigeenineparvoveekin käsittelyn ja annon aikana on käytettävä henkilönsuojaimia (mm. laboratoriotakki, suojalasit ja käsineet).
- Vahinkoaltistumista voretigeenineparvoveekille, mm. iho-, silmä- ja limakalvokontaktia, on vältettävä. Kaikki paljaat haavat on peitettävä ennen valmisteen käsittelyä.
- Kaikki voretigeenineparvoveekkiroiskeet on käsiteltävä viruksia tuhoavalla aineella kuten 1 % natriumhypokloriitilla ja imeytettävä imukykyisiin materiaaleihin.
- Kaikki mahdollisesti voretigeenineparvoveekin kanssa kosketuksissa olleet materiaalit (esim. injektiopullo, ruisku, neula, pumpuli, käsineet, maskit tai sidokset) on hävitettävä paikallisten bioturvallisuusohjeiden mukaisesti.

Vahinkoaltistus

- Työperäisen vahinkoaltistuksen (esim. silmiin tai limakalvoille osuneiden roiskeiden) jälkeen aluetta huuhdotaan puhtaalla vedellä vähintään 5 minuutin ajan.
- Jos rikkoutunut ihoalue altistuu valmisteelle tai tapahtuu neulanpistotapaturma, altistunut alue puhdistetaan perusteellisesti saippualla ja vedellä ja/tai desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä farmaseuttista jätettä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Annostus

Hoidon aloittaa ja antaa verkkokalvokirurgi, jolla on kokemusta makulakirurgiasta.

Potilaat saavat kerta-annoksena kumpaankin silmään $1,5 \times 10^{11}$ vektorigenomia voretigeenineparvoveekia. Kukin annos annetaan subretinaaltilaan, ja kunkin annoksen kokonaistilavuus on 0,3 ml. Annos kuhunkin silmään annetaan eri päivinä lyhyellä aikavälillä, mutta niin että antotoimenpiteiden välillä on vähintään 6 päivän tauko.

Immunomodulanttihoito

Ennen immunomodulanttihoidon alkua ja ennen voretigeenineparvoveekin antoa tarkistetaan, että potilaalla ei ole minkään aktiivisen infektiotaudin oireita. Jos tällainen infektio todetaan, hoidon aloitusta siirretään, kunnes potilas on toipunut infektiosta.

Immunomodulanttihoidon aloittamista suositellaan 3 vuorokautta ennen voretigeenineparvoveekin antoa ensimmäiseen silmään. Hoitoa jatketaan jäljempänä olevan hoito-ohjelman (taulukko 1) mukaisesti. Toisen silmän immunomodulanttihoito aloitetaan vastaavasti saman hoito-ohjelman mukaisesti, ja sillä korvataan ensimmäisen silmän immunomodulanttihoidosta jäljellä oleva osa.

Taulukko 1 Immunomodulanttihoito ennen kunkin silmän leikkausta ja leikkauksen jälkeen

Ennen leikkausta	3 vrk ennen Luxturna-valmisteen antoa	Prednisoni (tai vastaava) 1 mg/kg/vrk (enintään 40 mg/vrk)
Leikkauksen jälkeen	4 vrk (antopäivä mukaan lukien)	Prednisoni (tai vastaava) 1 mg/kg/vrk (enintään 40 mg/vrk)
	Tämän jälkeen 5 vrk ajan	Prednisoni (tai vastaava) 0,5 mg/kg/vrk (enintään 20 mg/vrk)
	Tämän jälkeen 5 vrk ajan yksi annos joka toisena päivänä	Prednisoni (tai vastaava) 0,5 mg/kg joka toinen päivä (enintään 20 mg/vrk)

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Voretigeenineparvoveekin turvallisuutta ja tehoa ≥ 65 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja on vain vähän. Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa iäkkäiden potilaiden kohdalla.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Voretigeenineparvoveekin turvallisuutta ja tehoa maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Näiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Voretigeenineparvoveekin turvallisuutta ja tehoa alle 4 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja on vain vähän. Annosta ei tarvitse muuttaa pediatrien potilaiden kohdalla.

Antotapa

Verkkokalvoon.

Luxturna on steriili konsentraatti liuosta varten, ja se on sulatettava ja laimennettava ennen sen injisointia verkkokalvoon.

Tätä lääkevalmistetta ei saa injisoida silmän lasiaiseen.

Luxturna on kertakäyttöinen injektiopullo, joka on tarkoitettu yhden annoksen antoon vain yhteen silmään. Valmiste annetaan injisoimalla se kunkin silmän verkkokalvoon vitrektomian jälkeen. Sitä ei saa antaa aivan fovean lähistölle, jotta fovean eheys säilyy.

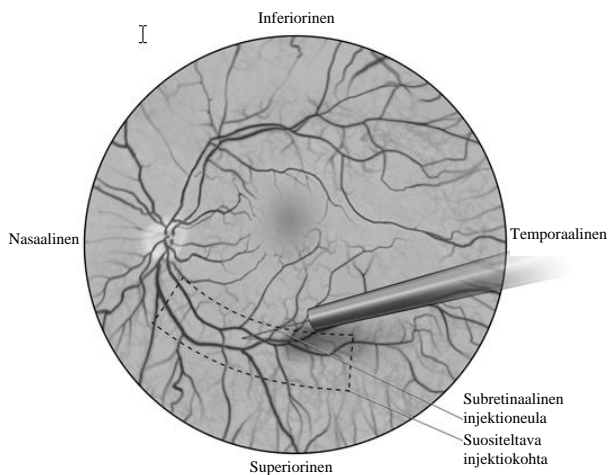
Voretigeenineparvoveekki on annettava leikkaussaliolosuhteissa ja kontrolloitua aseptiikkaa noudattaen. Potilaalle on annettava riittävä anestesia ennen toimenpidettä. Injektiohoidettavan silmän mustuainen laajennetaan, ja ennen leikkausta annetaan paikallisesti laajakirjoista mikrobisidi-valmistetta tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Anto

Voretigeenineparvoveekin annossa potilaille noudatetaan seuraavia ohjeita:

- Laimennettu Luxturna-valmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos se on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia tai värivirheitä.
- Laimennettua valmistetta sisältävä ruisku yhdistetään jatkoletkustoon ja subretinaaliseen injektioneulaan. Valmistetta injisoidaan hitaasti jatkoletkuston ja subretinaalisen injektioneulan läpi, jotta mahdolliset ilmakuplat poistuvat.
- Injisoitavissa oleva valmistetilavuus tarkistetaan ruiskusta asettamalla männän kärki 0,3 ml:n merkkiviivan kohdalle.
- Kun vitrektomia on tehty, Luxturna injisoidaan verkkokalvoon käyttäen pars planan kautta silmään vietyä subretinaalista injektioneulaa.
- Subretinaalisen injektioneulan kärki asetetaan suorassa näkökontrollissa verkkokalvon pintaa vasten. Suositeltava injektio kohta on superiorisen verisuonikaaren varrella, vähintään 2 mm fovean keskikohdasta distaalisesti. Pieni määrä valmistetta injisoidaan hitaasti, kunnes verkkokalvon alla havaitaan pullistuma. Sitten loput tilavuudesta injisoidaan hitaasti, kunnes 0,3 ml:n tilavuus on annettu kokonaan (kuva 1).

Kuva 1 Subretinaalisen injektioneulan kärki vietynä suositeltavaan injektio kohtaan (kirurgin näkymä)



- Kun injektio on annettu kokonaan, subretinaalinen injektioneula poistetaan silmästä.
- Injektion jälkeen kaikki yli jäänyt valmiste hävitetään. Vararuiskua ei saa säilyttää.
- Neste-ilmavaihto toteutetaan ja vältetään huolellisesti nesteen dreneerausta subretinaalista injektiota varten tehdyn retinotomian lähelle.
- Potilaan pää asetetaan selinmakuuasentoon välittömästi leikkauksen jälkeen, ja kotiutumisen jälkeen potilaan on pidettävä pää tässä asennossa 24 tunnin ajan.