

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Luxturna 5×10^{12} vektorgenoomi/ml süstelahuse kontsentraat ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Voretigeen-neparvovek on geeniülekandevektor, mis kasutab inimese võrkkesta pigmentepiteeli 65 kDa valgu (hRPE65) cDNA võrkkestale ülekandmiseks adenoviirusega seotud viirusvektori serotüüp 2 (AAV2) kapsiidi. Voretigeen-neparvovek on saadud looduslikult esinevast AAV2-st rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Kontsentraadi 1 ml sisaldab 5×10^{12} vektorgenoomi (vg) (*voretigenum neparvovecum*).

Iga Luxturna viaal sisaldab 0,5 ml kontsentraati (mis vastab $2,5 \times 10^{12}$ vektorgenoomile), mida tuleb enne manustamist lahjendada suhtes 1:10; vt lõik 6.6.

Pärast 0,3 ml kontsentraadi lahjendamist 2,7 ml lahustiga sisaldab iga manustatava koguse ml 5×10^{11} vektorgenoomi. Iga 0,3 ml Luxturna annus sisaldab $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenoomi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse kontsentraat ja lahusti.

Pärast külmunud olekust üles sulatamist on nii kontsentraat kui lahusti selged värvitud vedelikud, mille pH on 7,3.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Luxturna on näidustatud täiskasvanute ja laste raviks, kellel esineb nägemislangus kinnitatud bialleelsete *RPE65* mutatsioonide põhjustatud päriliku võrkkesta düstroofia tõttu ja kellel on piisavalt elujõulisi võrkkestarakke.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja ravimit manustama silmakirurg, kellel on kollatähni operatsioonide teostamise kogemus.

Annustamine

Patsiendid saavad kummassegi silma ühe annuse voretigeen-neparvovekki $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenoomi. Iga annus manustatakse võrkkestaalusesse ruumi kogumahus 0,3 ml. Ravimit manustatakse kummassegi silma erinevatel päevadel lühikese ajavahemiku järel, mis ei tohi olla vähem kui 6 päeva.

Immunomoduleeriv ravi

Enne immunomoduleeriva ravi alustamist ja enne voretigeen-neparvoveki manustamist tuleb patsienti kontrollida ükskõik millise ägeda infektsioonhaiguse sümptomite suhtes ning infektsiooni tuvastamise korral tuleb ravi algus edasi lükata kuni patsiendi paranemiseni.

3 päeva enne voretigeen-neparvoveki manustamist esimesse silma on soovitatav alustada immunomoduleerivat ravi vastavalt alltoodud skeemile (tabel 1). Teise silma puhul tuleb immunomoduleerivat ravi alustada sama skeemi järgi ja see peab asendama esimese silma puhul kasutatava immunomoduleeriva ravi.

Tabel 1 Pre- ja postoperatiivne immunomoduleeriv ravi kummagi silma jaoks

Preoperatiivne	3 päeva enne Luxturna manustamist	Prednisooni (või ekvivalenti) 1 mg/kg ööpäevas (maksimaalne ööpäevane annus 40 mg)
Postoperatiivne	4 päeva (kaasa arvatud manustamispäev)	Prednisooni (või ekvivalenti) 1 mg/kg ööpäevas (maksimaalne ööpäevane annus 40 mg)
	Seejärel 5 päeva	Prednisooni (või ekvivalenti) 0,5 mg/kg ööpäevas (maksimaalne ööpäevane annus 20 mg)
	Seejärel 5 päeva ühe annuse manustamine ülepäeviti	Prednisooni (või ekvivalenti) 0,5 mg/kg ülepäeviti (maksimaalne ööpäevane annus 20 mg)

Patsientide erirühmad

Eakad

Voretigeen-neparvoveki ohutus ja efektiivsus 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed on piiratud. Siiski ei ole eakatel patsientidel annuse kohandamine vajalik.

Maksa- ja neerukahjustus

Voretigeen-neparvoveki ohutus ja efektiivsus maksa- või neerukahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Nendel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Voretigeen-neparvoveki ohutus ja efektiivsus kuni 4 aasta vanustel lastel ei ole tõestatud. Andmed on piiratud. Lastel ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Subretinaalne.

Luxturna on steriilne subretinaalse süstelahuse kontsentraat, mis tuleb enne manustamist üles sulatada ja lahjendada (vt lõik 6.6).

Ravimit ei tohi manustada intravitreaalse süstena.

Luxturna on ühekordne vial ravimi ühekordseks manustamiseks ainult ühte silma. Ravimit manustatakse vitrektoomia järgselt subretinaalse süstena kummassegi silma. Võrkkesta tsentraallohu terviklikkuse säilitamiseks ei tohi ravimit manustada selle vahetusse lähedusse (vt lõik 4.4).

Voretigeen-neparvoveki manustamine tuleb läbi viia operatsioonitoas kontrollitud aseptilistes tingimustes. Enne protseduuri tuleb teha piisav anesteesia. Enne protseduuri tuleb ravitava silma pupilli laiendada ning vastavalt kliinilisele tavapraktikale manustada lokaalselt laia toimespektriga mikrobitsiidi.

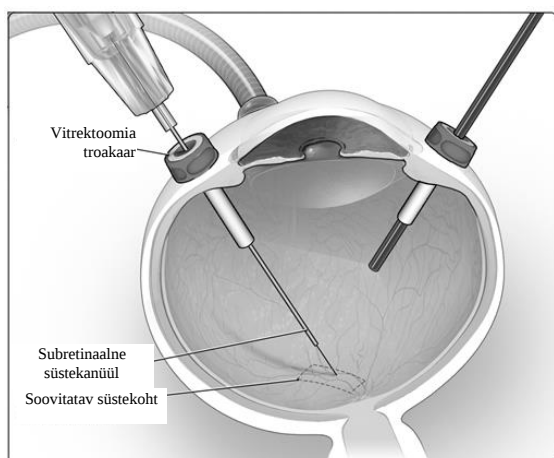
Ettevalmistusjuhend, juhuslik kokkupuude Luxturnaga ja Luxturna hävitamine: vt lõik 6.6.

Manustamine

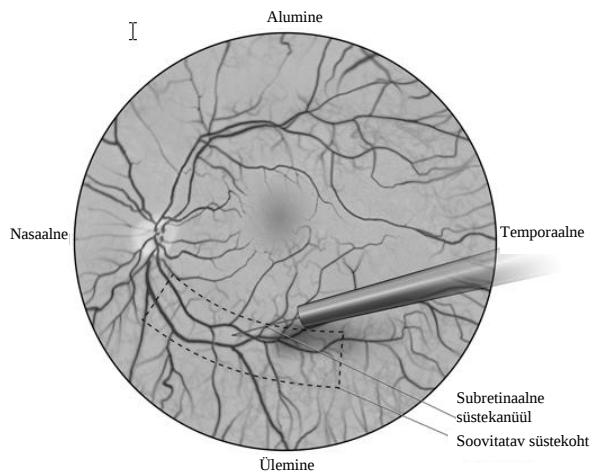
Voretigeen-neparvoveki manustamisel patsientidele tuleb järgida alltoodud punkte:

- Lahjendatud Luxturnat tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida. Kui esineb tahkeid osakesi, hägusust või värvuse muutust, ei tohi ravimit kasutada.
- Ühendada lahjendatud preparaati sisaldav süstal pikendusvooliku ja subretinaalse süstekanüüliga. Ravimit tuleb läbi pikendusvooliku ja subretinaalse süstekanüüli süstida aeglaselt, et eemaldada süsteemist võimalikud õhumullid.
- Süstitava koguse määramiseks süstlas tuleb kolvi ots viia kohakuti joonega, mille juures on tähis 0,3 ml.
- Vitrektoomia järgselt manustatakse Luxturna subretinaalse süstena, kasutades *pars plana* kaudu sisestatud subretinaalset süstekanüüli (joonis 1A).
- Silma kontrolli all tuleb subretinaalse süstekanüüli ots viia vastu võrkkesta pinda. Soovitav süstekoht on piki ülemist vaskulaarset arkaadi, vähemalt 2 mm kaugusel tsentraallohu keskpunktist (joonis 1B). Süstida aeglaselt väike kogus ravimit, kuni on näha esialgne subretinaalne mull, ning seejärel süstida aeglaselt ülejäänud kogus, kuni on kokku manustatud 0,3 ml.

Joonis 1A *Pars plana* kaudu sisestatud subretinaalne süstekanüül



Joonis 1B Subretinaalse süstekanüüli ots on viidud soovitatud süstekohta (kirurgi vaade)



- Kui süst on tehtud, eemaldada subretinaalne süstekanüül silmast.
- Pärast süstimist tuleb kasutamata ravimpreparaat hävitada. Varusüstalt ei tohi alles hoida.
- Teostada vedeliku/õhu vahetus, vältides hoolikalt vedeliku leket subretinaalseks süstimiseks tehtud retinotoomia lähedusse.
- Vahetult pärast operatsiooni peab patsient olema lamavas asendis. Pärast haiglast väljakirjutamist tuleb 24 tundi lamada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Silma- või silmaümbruse infektsioon.

Aktiivne silmasisene põletik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Subretinaalse süstega seotud reaktsioonid

Luxturna ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb alati kasutada õiget aseptilist tehnikat.

Manustamisprotseduuriga seoses on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

- Silmapõletik (sealhulgas endoftalmiit), võrkkesta rebend ja võrkkesta irdumine. Patsiente tuleb juhendada, et nad teavitaksid viivitamatult võimalikest endoftalmiidile või võrkkesta irdumisele viitavatest sümptomitest, mida tuleb vastavalt ravida.
- Võrkkesta kahjustus (võrkkesta tsentraallohu õhenemine, tsentraallohu funktsiooni kadumine), kollatähni ümarauk, makulopaatia (epiretinaalne membraan, kollatähni pinna kortsumine) ja silma kahjustus (võrkkesta tsentraallohu dehistsents).
- Silmasisese rõhu tõus. Silmasisest rõhku tuleb mõõta enne ja pärast ravimpreparaadi manustamist ning vajadusel ravida. Patsiente tuleb juhendada, et nad hoiduksid lennureisidest ja muust kõrgustesse tõusmisest, kuni Luxturna manustamise tulemusena moodustunud õhumull on silmast täielikult kadunud. Selleks võib süstimise järgselt kuluda nädal või kauem ning seda peab kinnitama silmauuring. Kiire kõrgusesse tõusmine ajal, mil õhumull on veel alles, võib põhjustada silmarõhu tõusu ja pöördumatut nägemiskaotust.

Ravijärgsetel nädalatel võivad tekkida mööduvad nägemishäired, nagu ähmane nägemine ja valguskartus (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid nägemishäirete püsimise korral ühendust oma arstiga. Suurenenud infektsiooniohu tõttu peavad patsiendid hoiduma ujumisest. Suurenenud silmakahjustuse riski tõttu peavad patsiendid hoiduma pingutust nõudvast kehalisest tegevusest. Patsiendid võivad uuesti ujuda ja pingutust nõudvaid tegevusi sooritada minimaalselt ühe kuni kahe nädalat pärast, olles nõu pidanud oma arstiga.

Viirusvektori levik

Patsiendi pisaravedelikus võib ajutiselt olla madal viirusvektori sisaldus (vt lõik 5.2). Patsiente/hooldajaid tuleb juhendada, et nad käsitseksid vastavalt jäätmematerjali (sidemeid, pisarate ja ninasekreediga kokku puutunud materjali), mis võib hõlmata hävitamisele eelnevat jäätmematerjali hoidmist hermeetiliselt suletud kottides. Neid ettevaatusabinõusid tuleb järgida 14 päeva pärast voretigeen-neparvoveki manustamist. Sideme vahetamisel ja jäätmematerjali hävitamisel on patsientidel/hooldajatel soovitatav kanda kindaid, eriti kui hooldaja on rase, imetab või tal esineb immuunpuudulikkus.

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Luxturnaga ravitud patsiendid ei tohi annetada siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke.

Immunogeensus

Immunogeensususe tekkevõimaluse vähendamiseks peavad patsiendid saama süsteemseid kortikosteroide enne ja pärast voretigeen-neparvoveki subretinaalset süstimist kummassegi silma (vt lõik 4.2). Kortikosteroidid vähendavad võimalikku immuunreaktsiooni kas vektori kapsiidi (adenoviirusega seotud viiruse serotüübi 2 [AAV2] vektori) või transgeeni (võrkkesta pigmentepiteeli 65 kDa valgu [RPE65]) suhtes.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teadaolevad kliiniliselt olulised koostoimed puuduvad. Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Mittekliiniliste uuringute ja AAV2 vektorite uuringutest saadud kliiniliste andmete põhjal ning võttes arvesse Luxturna subretinaalset manustamisteed, on AAV vektorite tahtmatu ülekanne lootele väga ebatõenäoline.

Rasedus

Voretigeen-neparvoveki kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Luxturna kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Luxturna kasutamist imetamise ajal ei ole uuritud. Ei ole teada, kas voretigeen-neparvovek eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või voretigeen-neparvovekiga ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed ravimpreparaadi toime kohta fertiilsusele. Loomkatsetes ei ole hinnatud toimeid isaste ja emaste loomade viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Voretigeen-neparvovek mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Luxturna subretinaalse süstimise järgselt võivad patsientidel tekkida mööduvad nägemishäired. Patsiendid ei tohi juhtida autot ega töötada rasketehnikaga kuni nägemisfunktsiooni küllaldase taastumiseni, mida kinnitab silmaarst.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

1. ja 3. faasi kliinilistes uuringutes ilmnis kolm mittetõsist voretigeen-neparvovekiga seotud võrkkesta ladestuste juhtu kolmel isikul 41-st (7%). Kõigil kolmel juhul tekkisid ajutised asümptomaatilised võrkkestaalused ladestused allpool võrkkesta süstekohta 1...6 päeva pärast süsti ning taandusid järelnähtudeta.

Manustamisprotseduuriga seotud tõsistest kõrvaltoimetest teatati kolmel uuritaval. Ühel isikul 41-st (2%) teatati tõsisest silmasisese rõhu tõusust (depoosteroidi manustamise tagajärjel), mis oli seotud endoftalmiidi raviks teostatud manustamisprotseduuriga ja mille tagajärjel tekkis nägemisnärv atrofia, ning ühel isikul 41-st (2%) tekkis tõsine võrkkesta kahjustus (võrkkesta tsentraallohu funktsiooni kadumine), mis hinnati seotuks manustamisprotseduuriga. Üks isik 41-st (2%) teatas tõsisest võrkkesta irdumise juhust, mis hinnati seotuks manustamisprotseduuriga.

Kõige sagedasemad manustamisprotseduuriga seotud kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 5\%$) olid konjunktivi hüperemia, katarakt, silmasisese rõhu tõus, võrkkesta rebend, sarvkesta lohud, kollatähni ümarauk, võrkkestaalused ladestused, silmapõletik, silmaärritus, silmavalu ja makulopaatia (kollatähni pinna kortsumine).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2 Voretigeen-neparvovekiga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Silma kahjustused	Sage	Võrkkesta ladestused
	Teadmata	Soonkesta-võrkkesta atrofia*
*Sisaldab võrkkesta degeneratsiooni, võrkkesta depigmentatsiooni ja süstekoha atroofiat		

Tabel 3 Manustamisprotseduuriga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, pearinglus
Silma kahjustused	Väga sage	Konjunktivi hüperemia, katarakt
	Sage	Võrkkesta rebend, sarvkesta lohud, kollatähni ümarauk, silmapõletik, silmaärritus, silmavalu, makulopaatia, soonkesta hemorraagia, konjunktivi tsüst, silma kahjustus, silma turse, võõrkeha tunne silmades, maakuli degeneratsioon, endoftalmiit, võrkkesta irdumine, võrkkesta kahjustus, võrkkesta hemorraagia
	Teadmata	Klaaskeha hägusus, soonkesta-võrkkesta atroofia*
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, oksendamine, ülakõhuvalu, huulevalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, näo turse
Uuringud	Väga sage	Silmasisese rõhu tõus
	Sage	Elektrokardiogrammil T-saki inversioon
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Endotrahheaalse intubatsiooni tüsistus, haava avanemine
*Sisaldab võrkkesta degeneratsiooni, võrkkesta depigmentatsiooni ja süstekoha atroofiat		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Soonkesta-võrkkesta atroofia

Soonkesta-võrkkesta atroofia on turuletulekujärgselt teavitatud kõrvaltoime, mis mõnel patsiendil on progresseeruva iseloomuga. Kõrvaltoime oli raviga ajaliselt seotud ning avaldus ravi saanud mullikoha piirkonnas ja selle ümber. Võrkkesta atroofia võib ulatuda kuni võrkkesta tsentraallohuni ja põhjustada tsentraalse nägemise kahjustust.

Turuletulekujärgselt teatatud soonkesta-võrkkesta atroofia juhtude tõttu teostati kliinilistes uuringutes osalenud 39 (41-st) patsiendi silmapõhja fotode retrospektiivne ülevaade.

III faasi uuringus avastati maakula soonkesta-võrkkesta atroofia ravitud silmadel 15,4% juhtudel enne ravi, 42,6% juhtudel 1. aastal ja 55,6%-l pärast 1. aastat. I faasi uuringus esines maakula soonkesta-võrkkesta atroofia 35%-l enne ravi, 66,7%-l 1. aastal ja 73,9%-l pärast 1. aastat. Ravimata kontrollisikute silmadel oli soonkesta-võrkkesta atroofia esinemissagedus järgmine: III faasi uuringus ravieelselt 5,9% ja 1. aastal 11,1%; I faasi uuringus ravieelselt 40%, 1. aastal 42,9% ja pärast 1. aastat 41,7%.

Mõnel juhul haaras atroofia võrkkesta tsentraallohu. III faasi uuringus oli tsentraallohk atroofiast haaratud 1,9%-l ravitud silmadel nii ravi eelselt kui 1. aastal ning 5,6%-l ravitud silmadel pärast 1. aastat. I faasi uuringus oli tsentraallohk haaratud ravi eelselt 30%-l, 1. aastal 38,9%-l ja pärast 1. aastat 47,8%-l ravitud silmadel. III faasi uuringus ei teatatud atroofilisest tsentraallohust ravimata kontrollisikute silmadel. I faasi uuringus ravimata kontrollisikutel oli tsentraallohk haaratud atroofiast 40%-l kõigist atroofiajuhtudest uuringusse sisenemisel, 42,9%-l 1. aastal ja 33,3%-l pärast 1. aastat.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Voretigeen-neparvoveki üleannustamise kliiniline kogemus puudub. Üleannustamise korral on soovitatav sümptomaatiline ja toetav ravi, kui raviarst seda vajalikuks peab.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, teised oftalmoloogias kasutatavad ained, ATC-kood: S01XA27.

Toimemehhanism

Võrkkesta pigmentepiteeli spetsiifiline 65 kilodaltoni suurune valk (RPE65) paikneb võrkkesta pigmentepiteeli rakkudes ning muudab *all-trans*-retinooli 11-*cis*-retinooliks, mis järgnevalt moodustab nägemistsükli (retinoidtsükli) käigus kromofoori, 11-*cis*-retinaali. Need etapid on vajalikud, et võrkkestas toimuks valgusfootoni bioloogiline muundumine elektrisignaaliks. Mutatsioonid *RPE65* geenis viivad *RPE65 all-trans*-retinüülisomeraasi aktiivsuse vähenemise või puudumiseni, blokeerides nägemistsükli ja põhjustades nägemislangust. Aja jooksul viib toksiliste prekursorite kuhjumine võrkkesta pigmentepiteeli rakkude surmani ja seejärel progresseeruva fotoretseptorrakkude surmani. Isikutel, kellel esineb bialleelsete *RPE65* mutatsioonidega seotud võrkkesta düstroofia, tekib nägemislangus, sealhulgas häiruvad nägemisfunktsiooni näitajad (nt nägemisteravus ja nägemisväljad), sageli lapse- või noorukieas; selline nägemislangus progresseerub lõpptulemusena täieliku pimeduseni.

Voretigeen-neparvoveki süstimine võrkkestaalusesse ruumi viib võrkkesta pigmentepiteeli rakkude transdutseerimiseni cDNA-d kodeeriva normaalse inimese *RPE65* valguga (geeniasendusravi), pakkudes nägemistsükli taastamise võimalust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Luxturna pikaajalist ohutust ja efektiivsust hinnati I faasi annuse suurendamise ohutusuuringus (101), kus 12 isikut said ühepoolseid voretigeen-neparvoveki subretinaalseid süste; jätku-uuringus (102), kus voretigeen-neparvoveki süst tehti vastaspoole silma 11-le isikule 12-st, kes osalesid annuse suurendamise uuringus; üheaastases avatud III faasi kontrolliga uuringus (301), kus kahes keskuses randomiseeriti 31 isikut; ning III faasi uuringu jätku-uuringus, kus 9 kontrollisikut läksid üle ja said ravi. Kliinilises programmis osales kokku 41 isikut (81 süstitud silma [üks I faasi uuringus osalenud isik ei vastanud teise süsti sobivuse kriteeriumidele]). Kõigil osalejatel oli Leberi kaasasündinud amauroosi kliiniline diagnoos ning mõnel osalejal võis olla ka eelnevaid või täiendavaid kliinilisi diagnoose, sealhulgas *retinitis pigmentosa*. Kõigil osalejatel esinesid kinnitatud bialleelsed *RPE65* mutatsioonid ja piisaval hulgal elujõulisi võrkkestarakke (võrkkesta paksus silmamuna tagumisel poolusel > 100 mikronit, mõõdetuna optilise koherentstomograafia [OKT] abil).

III faasi uuring

Uuring 301 oli avatud randomiseeritud kontrollrühmaga uuring. Uuringusse kaasati 31 isikut, kellest 13 olid mees- ja 18 naissoost. Keskmine vanus oli 15 aastat (vahemik 4...44 aastat), sh 64% lapsi (n=20, vanus 4...17 aastat) ja 36% täiskasvanuid (n=11). Kõigil uuritavatel oli *RPE65* mutatsioonide tõttu tekkinud Leberi kaasasündinud amauroosi diagnoos. Mutatsioonide kinnitamiseks tehti geneetiline analüüs sertifitseeritud laboris.

21 osalejat randomiseeriti saama voretigeen-neparvoveki subretinaalseid süste. Nende isikute nägemisteravuse (LogMAR) keskmine algväärtus esimeses silmas oli 1,18 (standardviga [SE] 0,14). Üks osaleja lahkus uuringust enne ravi saamist. 10 osalejat randomiseeriti kontrollrühma (kus nad ravi ei saanud). Nende isikute nägemisteravuse (LogMAR) keskmine algväärtus esimeses silmas oli 1,29 (SE 0,21). Üks kontrollrühma kuulunud isik tühistas nõusoleku ja lahkus uuringust. Üheksa kontrollrühma randomiseeritud isikut hakkasid ühe jälgimisaasta järel saama voretigeen-neparvoveki subretinaalseid süste. Kummasegi silma tehti ühekordne voretigeen-neparvoveki subretinaalne süst $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenoomi kogumahus 300 µl. Süstide vaheline intervall oli 6...18 päeva.

III faasi uuringu esmane tulemusnäitaja mõõtis MLMT (*binocular multi-luminance mobility testing*, binokulaarse nägemise hindamine liikumisel erineva valgustatuse tingimustes) keskmist muutust ravi algusest kuni ühe aasta möödumiseni ravi- ja kontrollrühma vahel. MLMT kavandati mõõtma funktsionaalse nägemise muutusi, nimelt isiku võimet läbida vahemaa täpselt ja mõistliku tempoga erineva ümbritseva keskkonna valgustatuse tasemete juures. See võime sõltub isiku nägemisteravusest, nägemisväljast ja näktalopia (vähenenud võime tajuda ja/või näha hämaras) ulatusest – need on kõik funktsioonid, mida kahjustab *RPE65* mutatsioonidega seotud võrkkestahaigus. III faasi uuringus kasutas MLMT seitset valgustatuse taset 400 luksist 1 luksini (see vastab näiteks eredalt valgustatud kontorile kuni kuuvalguseta suveööle). Iga isiku uurimine salvestati ja seda hindasid sõltumatud hindajad. Positiivne muutuse skoor näitab MLMT läbimist madalamal valgustatuse tasemel ja luksi skoor 6 näitab maksimaalset võimalikku MLMT paranemist. Testiti ka kolme teisest tulemusnäitajat: täisvälja valgustundlikkuse läve (FST) määramine, mis kasutas valget valgust; MLMT skoori muutus esimese määratud silma puhul; ja nägemisteravuse (VA) määramine.

Ravieelselt registreeriti uuringus osalejate punktid, mis saavutati valgustatuse 4...400 luksi juures.

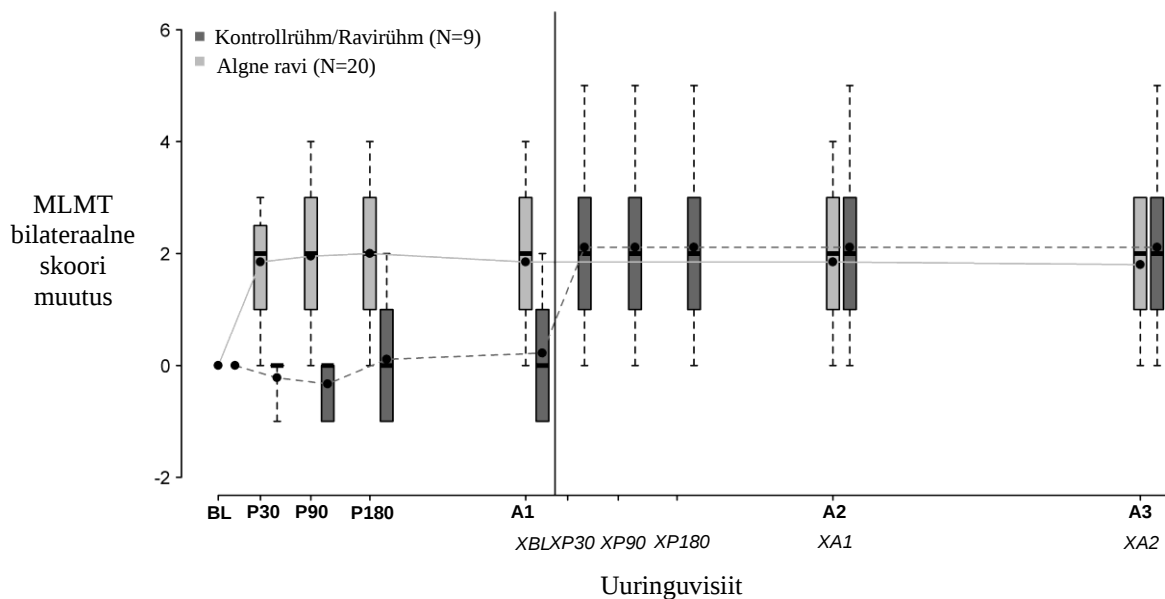
Tabel 4 MLMT skoori muutused: 1 aasta möödudes võrreldes algväärtusega (ravikavatsuslik populatsioon [ITT]: n=21 ravirühm, n=10 kontrollrühm)

MLMT skoori muutus	Erinevus (95% CI) ravirühm-kontrollrühm	p-väärtus
kasutades binokulaarset nägemist	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
kasutades ainult määratud esimest silma	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
kasutades ainult määratud teist silma	2,0 (1,14; 2,85)	< 0,001

Monokulaarse MLMT muutuse skoor paranes ravirühmas oluliselt ja oli sarnane binokulaarse MLMT tulemustega (vt tabel 4).

Joonisel 2 on näidatud ravimi toime kolmeaastase perioodi jooksul voretigeen-neparvoveki rühmas ning samuti kontrollrühmas pärast üleminekut voretigeen-neparvoveki subretinaalsetele süstidele. Binokulaarse MLMT skoori olulisi erinevusi täheldati voretigeen-neparvoveki ravirühmas 30. päeval ja need püsisid ülejäänud kontrollvisiitidel kogu kolmeaastase perioodi jooksul; kontrollrühmas muutust ei ilmnenud. Ent pärast üleminekut voretigeen-neparvoveki subretinaalsetele süstidele ilmnis kontrollrühma uuritavatel sarnane ravivastus voretigeen-neparvovekile nagu voretigeen-neparvoveki ravirühma uuritavatel.

Joonis 2 MLMT skoori muutus binokulaarse nägemise korral võrreldes ajaga enne ja pärast voretigeen-neparvoveki manustamist



Iga kast näitab MLMT skoori muutuse keskmist 50% jaotust. Vertikaalsed katkendjooned näitavad täiendavat 25% kasti kohal või all. Horisontaalne joon igas kastis näitab mediaani. Punkt igas kastis näitab keskmist. Pidevjoon ühendab keskmise MLMT skoori muutusi visiitide jooksul ravirühmas. Katkendjoon ühendab keskmise MLMT skoori muutusi visiitide jooksul kontrollrühmas, sh viiel visiidil esimesel aastal, mil nad ei saanud ravi voretigeen-neparvovekiga. Kontrollrühmas algas ravi voretigeen-neparvovekiga ühe jälgimisaasta järel.

BL (Baseline): algväärtus;

P30, P90, P180: 30, 90 ja 180 päeva pärast uuringu algust;

A1, A2, A3: üks, kaks ja kolm aastat pärast uuringu algust.

XBL; XP30; XP90; XP180: uuringu algus, 30, 90 ja 180 päeva pärast uuringu algust üleminekuga kontrollrühmas;

XA1; XA2: üks ja kaks aastat pärast uuringu algust üleminekuga kontrollrühmas.

Tabelis 5 on toodud täisvälja valgustundlikkuse määramise tulemused esimesel uuringuaastal: valge valgus [Log10(cd.s/m²)].

Tabel 5 Täisvälja valgustundlikkuse määramine

Täisvälja valgustundlikkuse määramine – esimene määratud silm (ITT)			
	Ravirühm, n = 21		
	Algväärtus	1. aasta	Muutus
n	20	20	19
Keskmine (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Kontrollrühm, n = 10		
n	9	9	9
Keskmine (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Erinevus (95% CI) (ravirühm-kontrollrühm) -2,33 (-3,44; -1,22), p<0,001		
Täisvälja valgustundlikkuse määramine – teine määratud silm (ITT)			
	Ravirühm, n = 21		
	Algväärtus	1. aasta	Muutus
n	20	20	19
Keskmine (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Kontrollrühm, n = 10		
n	9	9	9
Keskmine (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Erinevus (95% CI) (ravirühm-kontrollrühm) -1,89 (-3,03; -0,75), p=0,002		
Täisvälja valgustundlikkuse määramine - mõlema silma keskmine (ITT)			
Erinevus (95% CI) (ravirühm-kontrollrühm): -2,11 (-3,19; -1,04), p<0,001			

Täisvälja valgustundlikkuse paranemine püsis kuni 3 aastat pärast voretigeen-neparvoveki manustamist.

Üks aasta pärast voretigeen-neparvoveki manustamist ilmnes nägemisteravuse paranemine vähemalt 0,3 LogMAR 55% (11/20) esimesena ravitud silmade ja 20% (4/20) teisena ravitud silmade puhul ravirühmas; kontrollrühmas ei ilmnunud ühelgi uuritava sellist nägemisteravuse paranemist esimeses ega teises silmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Voretigeen-neparvovek seotakse eeldatavasti rakkude poolt hepariinsulfaatproteoglükaani retseptorite kaudu ning see laguneb endogeensete proteiinide ja DNA kataboolsete radade kaudu.

Mittekliiniline biojaotuvus

Voretigeen-neparvoveki biojaotuvust hinnati kolm kuud pärast subretinaalset manustamist primaatidele. Vektori DNA järjestuste suurim sisaldus tuvastati süstitud silma silmasisestes vedelikes (eeskambri vedelikus ja klaaskehas). Vektori DNA järjestuste väike sisaldus tuvastati süstitud silma nägemisnärvis, nägemisnärvide ristumiskohas, põrnas ja maksas ning sporaadiliselt maos ja lümfisõlmedes. Ühel loomal, kellele manustati voretigeen-neparvovekki $7,5 \times 10^{11}$ vektorgenoomi (5 korda suurem soovitatavast silma manustatavast annusest), tuvastati vektori DNA järjestusi käärsooles, duodeenumis ja trahheas. Vektori DNA järjestusi ei ole tuvastatud munandites.

Kliiniline farmakokineetika ja levik

Vektori levikut ja biojaotuvust hinnati III faasi kliinilises uuringus osalenud isikute mõlema silma pisaravedelikus, seerumis ja täisveres. 45%-l (13/29) kahepoolseid süste saanud isikutest tuvastati voretigeen-neparvoveki vektori DNA järjestusi pisaravedeliku proovides; enamikel neist isikutest oli leid negatiivne pärast 1. päeva süstimisjärgset visiiti, ent neljal isikul oli leid positiivne ka pärast esimest päeva, ühel isikul kuni 14. päevani pärast ravimi süstimist teise silma. Vektori DNA järjestusi tuvastati seerumis 3 isikul 29-st (10%), sh kahel positiivse pisaravedeliku leiuga isikul, ning ainult kuni 3. päevani pärast igat süsti. Ühtekokku tuvastati III faasi uuringus osalenud isikutest 48%-l (14/29) vektori DNA ajutine madal sisaldus pisaravedelikus ja juhuleid seerumiproovides.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Patsientide erirühmades ei ole voretigeen-neparvovekiga farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud.

Maksa- ja neerukahjustus

Luxturnat süstitakse otse silma. Ei ole oodata maksa- ja neerufunktsiooni, tsütokroom P450 polümorfismide ja vananemise mõju ravimi kliinilisele efektiivsusele või ohutusele. Seetõttu ei ole maksa- või neerukahjustusega patsientidel vaja annust muuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Voretigeen-neparvovekiga kokku puutunud koerte ja primaatide silmades täheldati vaid kergeid patohistoloogilisi muutusi, mis olid enamasti seotud operatsioonitraumast paranemisega. Varasemas toksikoloogilises uuringus viis sarnase AAV2 vektori subretinaalne manustamine koertele soovitatavast 10 korda suuremas annuses fokaalse võrkkestakahjustuse ja põletikurakkude infiltratsiooni histoloogilise leiuni vektoriga kokku puutunud piirkondades. Voretigeen-neparvoveki mittekliinilistest uuringutest saadud muude leidude hulka kuulus juhuslik ja isoleeritud põletikurakkude leid võrkkestas ilma võrkkesta degeneratsiooni ilminguteta. Pärast ühekordset vektori manustamist tekkisid koertel antikehad AAV2 vektori kapsiidi vastu, mida ei täheldatud primaatidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kontsentraat

Naatriumkloriid
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat (pH korrigeerimiseks)
Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat (pH korrigeerimiseks)
Poloksameer 188
Süstevesi

Lahusti

Naatriumkloriid
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat (pH korrigeerimiseks)
Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat (pH korrigeerimiseks)
Poloksameer 188
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata külmutatud viaalid

3 aastat

Pärast sulatamist

Pärast sulatamist ei tohi ravimit uuesti külmutada ja seda tuleb hoida toatemperatuuril (alla 25 °C).

Pärast lahjendamist

Pärast aseptilistes tingimustes lahjendamist tuleb lahus koheselt ära kasutada; kui seda ei kasutata kohe, ei tohi säilitusaeg toatemperatuuril (alla 25 °C) olla pikem kui 4 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Kontsentraati ja lahustit tuleb hoida ja transportida külmutatuna temperatuuril ≤ -65 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kontsentraat

0,5 ml (viaalist kättesaadav kogus) kontsentraati 2 ml tsüklilisest olefiinpolümeerist viaalis, millel on klorobutüülkummist punnkork ja eemaldatava kattega alumiiniumümbris.

Lahusti

1,7 ml (viaalist kättesaadav kogus) lahustit 2 ml tsüklilisest olefiinpolümeerist viaalis, millel on klorobutüülkummist punnkork ja eemaldatava kattega alumiiniumümbris.

Igas fooliumkotikeses on karp, mis sisaldab 1 0,5 ml kontsentraadi viaali ja 2 lahusti viaali (kummaski 1,7 ml).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme. Voretigeen-neparvoveki käsitlemise või manustamise ajal tuleb kanda isikukaitsevahendeid (sealhulgas laborikitlit, kaitseprille ja kindaid).

Manustamiseelne ettevalmistus

Igas karbis on 1 kontsentraadi viaal ja 2 lahusti viaali ainult ühekordseks kasutamiseks.

Luxturnat tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida. Kui on näha tahkeid osakesi, hägusust või värvuse muutust, ei tohi üheannuselist viaali kasutada.

Luxturna tuleb ette valmistada 4 tunni jooksul enne manustamisprotseduuri algust vastavalt järgmisele soovitatavale protseduurile, mis teostatakse aseptilistes tingimustes.

Sulatada üks üheannuseline kontsentraadi viaal ja kaks lahusti viaali toatemperatuuril. Kui kõik kolm viaali (üks kontsentraadi viaal ja kaks lahusti viaali) on sulatatud, tuleb alustada lahjendamist. Sisu segamiseks pöörata viaale ettevaatlikult viis korda.

Kontrollida nähtavate osakeste või mis tahes muutuste suhtes. Kõrvalekalletest või nähtavate osakeste ilmnemisest tuleb teavitada müügihoa hoidjat ja preparaati mitte kasutada.

Kahest sulatatud viaalist võetud 2,7 ml lahustit tuleb üle viia steriilsesse 10 ml tühja klaasviaali, kasutades 3 ml süstalt.

Lahjendamiseks tõmmata 0,3 ml sulatatud kontsentraati 1 ml süstlasse ja lisada steriilsesse 10 ml viaali, mis sisaldab lahustit. Õigeks segamiseks pöörata viaali ettevaatlikult vähemalt viis korda. Kontrollida nähtavate osakeste suhtes. Lahjendatud lahus peab olema selge kuni kergelt opalestseeruv. Lahjendatud kontsentraati sisaldav 10 ml klaasviaal tuleb märgistada järgmiselt: „Lahjendatud Luxturna“.

Ärge valmistage süstlaid ette, kui viaal on kahjustatud või esineb nähtavaid osakesi. Valmistage süstlad ette süstimiseks, tõmmates 0,8 ml lahjendatud lahust steriilsesse 1 ml süstlasse. Korrata sama protseduuri, et ette valmistada varusüstal. Preparaadiga täidetud süstlad tuleb seejärel viia sobivas transpordikonteineris operatsioonituppa.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Vältida tuleb juhuslikku kokkupuudet ravimiga. Voretigeen-neparvoveki ettevalmistamisel, manustamisel ja käsitlemisel tuleb järgida kohalikke bioohutusjuhendeid.

- Voretigeen-neparvoveki käsitlemise või manustamise ajal tuleb kanda isikukaitsevahendeid (sealhulgas laborikitlit, kaitseprille ja kindaid).
- Vältida tuleb juhuslikku kokkupuudet voretigeen-neparvovekiga, sealhulgas sattumist nahale, silma ja limaskestadele. Enne ravimi käsitlemist tuleb katta kõik haavad.
- Voretigeen-neparvoveki pritsmeid tuleb töödelda viiruseid hävitava ainega (nagu 1% naatriumhüpoklorit) ja imava materjaliga kuivatada.
- Kõik materjalid, mis võivad olla kokku puutunud voretigeen-neparvovekiga (nt viaal, süstal, nõel, marlipadjad, kindad, maskid või sidemed), tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioohutusjuhenditele.

Juhuslik kokkupuude

- Juhusliku kokkupuute korral töö käigus (nt ravimit pritsib silma või limaskestadele) loputada puhta veega vähemalt 5 minutit.
- Ravimi sattumisel katkisele nahale või nõelatorkevigastuse korral pesta vastavat piirkonda hoolikalt vee ja seebi ja/või desinfitseeriva vahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Ravimipreparaat sisaldab geneetiliselt muundatud organisme. Kasutamata ravimipreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1331/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. juuni 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Luxturna turule toomist liikmesriigiti peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima haridusprogrammi, sealhulgas meediaga suhtlemise, jaotusvahendite viisi ja teiste programmiosade sisus ja formaadis.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Luxturnat turustatakse, toimub toote jaotamine ravikeskustes, kus kvalifitseeritud personal (nt vitreoretinaalkirurgid ja apteekrid) on osalenud kohustuslikus toote kasutamise õppeprogrammis ja apteegikoolitusel, et tagada Luxturna korrektne kasutamine, eesmärgiga vähendada selle manustamise ja/või manustamisprotseduuridega seotud ohte (suurenenud silmasisene rõhk, võrkkesta rebend, maakuli häired, katarakt, silmasisene põletik ja/või protseduuriga seotud infektsioon ja võrkkesta irdumine, ülekannet kolmandale osapoolele).

Uuringu-/ravikeskuste kriteeriumid on:

1. Päriliku võrkkesta düstroofiaga patsientide hooldamises ja ravis pädeva oftalmoloogi olemasolu;
2. Subretinaalses operatsioonis kogenud ja Luxturnat manustada suutva võrkkestakirurgi olemasolu või koostöö mõne sellise arstiga;
3. AAV vektoripõhise geeniteraapia toodete käsitlemisel ja ettevalmistamises pädeva haiglaapteegi olemasolu.

Kättesaadaval peavad olema koolitused ja juhendid ravimiga kokku puutunud materjali ohutu käsitlemise ja hävitamise kohta 14 päeva jooksul pärast toote manustamist, samuti teave vere-, elundi-, koedoonorluse ja rakutransplantatsiooni keelu kohta pärast Luxturna manustamist.

Ravikeskuste kvalifitseeritud personal (nt vitreoretinaalkirurgid ja apteekrid) saab hariduslikke materjale, sealhulgas:

- ravimi omaduste kokkuvõte (SmPC);
- Luxturna manustamise kirurgiline väljaõpe, sealhulgas Luxturna subretinaalseks süstimiseks vajalike materjalide ja protseduuride kirjeldus

või

- apteegi koolitusjuhend, sealhulgas teave Luxturna ettevalmistamise ja hoiustamise kohta.

Patsiendid ja nende hooldajad saavad patsiendi teabepaki, mis sisaldab:

- patsiendi infoleht, mis peab olema kättesaadav mitmes formaadis (sealhulgas suure trükiga ja audiofailina);
- patsiendikaart
 - rõhutab järelkontrolli visiitide ja arstile kõrvaltoimetest teavitamise tähtsust;
 - teavitab tervishoiutöötajaid sellest, et patsient sai geeniteraapiat ja kõrvaltoimetest teavitamise tähtsust;
 - kontaktinformatsioon kõrvaltoimetest teavitamiseks;
 - patsiendikaart on kättesaadav mitmes formaadis, sealhulgas suure trükiga ja audiofailina. Teavet selle kohta, kuidas kindlat formaati saada, leiab patsiendikaardist.

• **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
CLTW888A12401: Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring (PASS): Ohutuse, sealhulgas Luxturna pikaajalise ohutuse edasiseks kirjeldamiseks peab taotleja läbi viima ja esitama uuringu, mis põhineb kinnitatud bialleelsete RPE65 mutatsioonide põhjustatud päriliku võrkkesta düstroofia tõttu nägemislangusega patsientide haigusregistri andmetel.	30. juuni 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Luxturna pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse tulemuste edasiseks hindamiseks nägemislangusega täiskasvanutel ja lastel, mille põhjuseks on kinnitatud bialleelse RPE65 mutatsioonide põhjustatud pärilik võrkkesta düstroofia, peab taotleja esitama Luxturnat kliinilises programmis saanud katseosaliste pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse järelkontrolli tulemused (15-aastane järelkontroll).	31. detsember 2031

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Luxturna 5×10^{12} vektorgenoomi/ml süstelahuse kontsentraat ja lahusti
voretigenum neparvovecum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab 5×10^{12} vektorgenoomi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, poloksameer 188, süstevesi. Lisainfo saamiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse kontsentraat ja lahusti

1 kontsentraadi viaal
2 lahusti viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks manustamiseks subretinaalse süstena ühte (1) silma.
Enne kasutamist lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subretinaalne manustamine pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada ja transportida külmutatuna temperatuuril $\leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.
Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1331/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Luxturna 5×10^{12} vektorgenoomi/ml süstelahuse kontsentraat ja lahusti
voretigenum neparvovecum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab 5×10^{12} vektorgenoomi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, poloksameer 188, süstevesi. Lisainfo saamiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse kontsentraat ja lahusti

1 kontsentraadi viaal
2 lahusti viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks manustamiseks subretinaalse süstena ühte (1) silma.
Enne kasutamist lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subretinaalne manustamine pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada ja transportida külmutatuna temperatuuril $\leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.
Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1331/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT (KONTSENTRAAT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Luxturna 5 x 10¹² vektorgenoomi/ml süstelahuse kontsentraat
voretigenum neparvovecum
Subretinaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Üheannuseline viaal, eemaldatav maht 0,5 ml

6. MUU

Enne kasutamist lahjendada.
Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada.
Hoida temperatuuril ≤ -65 °C.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT (LAHUSTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Luxturna lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Eemaldatav maht 1,7 ml

6. MUU

Hoida temperatuuril $\leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Luxturna 5×10^{12} vektorgenoomi/ml süstelahuse kontsentraat ja lahusti voretigeen-neparvovek (*voretigenum neparvovecum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Luxturna ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Luxturna manustamist
3. Kuidas Luxturnat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Luxturnat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Luxturna ja milleks seda kasutatakse

Luxturna on geeniteraapia preparaat, mis sisaldab toimeainet nimega voretigeen-neparvovek.

Luxturnat kasutatakse täiskasvanute ja laste raviks, kellel esineb *RPE65* geeni mutatsioonide põhjustatud päriliku võrkkesta düstroofia tõttu tekkinud nägemislangus. Need mutatsioonid takistavad nägemiseks vajaliku valgu tootmist organismis, mis viib nägemislanguse ja lõpptulemusena pimedaksjäämiseni.

Luxturnas sisalduv toimeaine voretigeen-neparvovek on muundatud viirus, mis sisaldab *RPE65* geeni töötavat koopiat. Pärast süstimist viib see antud geeni võrkkesta (valgustundlik kiht silma tagaosas) rakkudesse. See võimaldab võrkkestal toota nägemiseks vajalikke valke. Geeni ülekandeks kasutatav viirus ei põhjusta inimestel haigust.

Luxturnat manustatakse teile ainult juhul, kui geenitestid näitavad, et nägemislanguse põhjuseks on mutatsioonid *RPE65* geenis.

2. Mida on vaja teada enne Luxturna manustamist

Luxturnat ei tohi teile manustada

- kui olete voretigeen-neparvoveki või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on silmainfektsioon;
- kui teil on silmapõletik.

Kui midagi ülalloetletust kehtib teie kohta või te ei ole kindel, palun pidage enne Luxturna saamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Luxturna ravi saamist:

- öelge oma arstile, kui teil on silmainfektsiooni või silmapõletiku nähte, näiteks kui teil esineb silmade punetus, valgustundlikkus, turse või silmavalu;
- öelge oma arstile, kui teil on ükskõik milline äge infektsioon. Arst võib ravi edasi lükata kuni infektsiooni möödumiseni, sest selle ravimi mõjul võib nõrgeneda teie vastupanuvõime infektsioonidele. Vt ka lõik 3.

Pärast Luxturna saamist:

- te vajate kohest arstiabi, kui teie silm või silmad hakkavad punetama, muutuvad valulikuks, valgustundlikuks, te näete nägemisväljas valgussähvatusi või hõljumeid või kui märkate nägemise halvenemist või ähmast nägemist;
- te peate hoiduma lennureisidest või muust suurtesse kõrgustesse tõusmisest senikaua, kui arst seda soovib. Selle ravi ajal viib arst silma õhumulli, mis aeglaselt imendub. Kui mull ei ole täielikult imendunud, võib lennureis või muu suurtesse kõrgustesse tõusmine panna mulli paisuma ja viia silmakahjustuse, sealhulgas nägemiskaotuse tekkeni. Enne reisi pidage palun nõu oma arstiga;
- suurenenud infektsiooniohu tõttu silmas tuleb hoiduda ujumisest. Palun pidage nõu oma arstiga, enne kui lähete pärast Luxturna ravi ujuma;
- suurenenud silmakahjustuse tekkeohu tõttu peate hoiduma pingutust nõudvast kehalisest tegevusest. Palun pidage nõu oma arstiga, enne kui alustate pärast Luxturna ravi pingutust nõudvat kehalist tegevust;
- teil võivad tekkida mööduvad nägemishäired, nagu valgustundlikkus ja ähmane nägemine. Rääkige arstile teie esinevatest nägemishäiretest. Arst võib aidata leevendada mööduvatest häiretest tingitud ebamugavust;
- Luxturna toimeainet võib ajutiselt erituda koos pisaravedelikuga. Teie ja teie hooldaja peate panema kõik kasutatud sidemed ning pisaravedeliku ja ninasekreediga kokku puutunud jäätmematerjali enne hävitamist hermeetiliselt suletud kottidesse. Neid ettevaatusabinõusid tuleb järgida 14 päeva;
- pärast Luxturna ravi saamist ei pruugi te saada loovutada doonorina verd, organeid, kudesid ega rakke siirdamiseks.

Lapsed ja noorukid

Luxturna kasutamist ei ole alla 4-aastastel lastel uuritud. Andmed on piiratud.

Muud ravimid ja Luxturna

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Luxturna ravi saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Selle ravimi toimed rasedusele ja veel sündimata lapsele on teadmata. Ettevaatusabinõuna ei tohi Luxturnat raseduse ajal saada.

Imetavatel naistel ei ole Luxturna kasutamist uuritud. Ei ole teada, kas see eritub rinnapiima. Rääkige oma arstiga, kui te toidate last rinnaga või plaanite last rinnaga toita. Teie arst aitab teil otsustada, kas te katkestate rinnaga toitmise või loobute ravist Luxturnaga, arvestades rinnaga toitmise kasulikkust teie lapsele ning Luxturnast saadavat kasu teie jaoks.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Luxturna saamist võivad tekkida mööduvad nägemishäired. Enne nägemise taastumist ärge juhtige autot ega töötage rasketehnikaga. Enne nende tegevustega jätkamist pidage nõu oma arstiga.

Luxturna sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Luxturnat manustatakse

Luxturnat manustab teile operatsioonitoas vastava kogemusega silmakirurg.

Luxturnat manustatakse narkoosis. Arst räägib teile narkoosist ja kuidas seda tehakse.

Teie arst teostab silmaoperatsiooni, et eemaldada silma täitev geeljas klaaskeha, ja seejärel süstib Luxturnat otse võrkkesta alla (võrkkest on õhuke valgustundlik kiht silma tagaosas). Seda korratakse teise silmaga vähemalt 6 päeva hiljem. Pärast mõlemat protseduuri peate jääma mõneks tunniks jälgimisele, mille käigus hinnatakse teie taastumist ning operatsiooni või narkoosiga seotud kõrvaltoimete teket.

Enne Luxturna ravi alustamist võib arst määrata teile ravimit, mis pärsib teie immuunsüsteemi (keha loomupärased kaitsereaktsioonid), et keha ei võitleks Luxturna vastu, kui seda manustatakse. Seda ravimit on tähtis võtta vastavalt ettekirjutustele. Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata.

Kui teile manustatakse Luxturnat rohkem, kui ette nähtud

Kuna seda ravimit manustab arst, ei ole tõenäoline, et seda manustatakse liiga palju. Kui see peaks juhtuma, ravib arst vajaduse korral sümptomeid. Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui teil esinevad nägemishäired.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Luxturna kasutamisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- võrkkestaalused ladestused.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- (soonkesta-)võrkkesta kõhetumine (atroofia).

Süstimisprotseduuriga seoses võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- silma punetus;
- katarakt ehk hallkae (silmaläätse hägustumine);
- silmasisese rõhu tõus.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- võrkkesta rebend;
- silmavalu;
- silma turse;
- võrkkesta irdumine;
- veritsus silma tagaosas;
- valu või ebamugavustunne silmas;
- hägustunud nägemine võrkkesta keskossa tekkinud augu tõttu (kollatähni ümarauk);
- silmamuna pindmise kihi õhenemine;
- silmaärritus;
- silmapõletik;
- võõrkeha tunne silmas;
- silma ebamugavustunne;
- kahjustus silma tagaosas;
- iiveldus (südamepööritus), oksendamine, alakeha-/kõhuvalu, huulevalu;
- südame elektrilise aktiivsuse muutus;
- peavalu, pearinglus;
- lööve, näo turse;
- ärevus;
- hingamistoru hingamisteedesse paigaldamisega seotud probleemid;
- operatsioonihaava avanemine.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- silmasisese geelja aine hägustumine (klaaskeha hägusus);
- (soonkesta-)võrkkesta kõhetumine (atroofia).

Silma kudede kahjustamisega võib kaasneda verejooks ja turse ning infektsiooniohu suurenemine. Operatsioonijärgsetel päevadel on nägemine halvenenud, kuid tavaliselt see paraneb; öelge oma arstile, kui nägemine ei taastu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Luxturnat säilitada

Luxturnat säilitab meditsiinipersonal tervishoiuasutuses.

Kontsentraati ja lahustit tuleb hoida ja transportida külmutatuna temperatuuril $\leq -65\text{ °C}$. Pärast sulatamist ei tohi ravimit uuesti külmutada ja seda tuleb hoida toatemperatuuril (alla 25 °C).

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Luxturna sisaldab

- Toimeaine on voretigeen-neparvovek. Kontsentraadi 1 ml sisaldab 5×10^{12} vektorgenoomi (vg). Kontsentraati (0,5 ml eemaldatavas mahus üheannuselises 2 ml viaalis) tuleb enne manustamist lahjendada suhtes 1:10.
- Lahjendatud lahuse iga annus sisaldab $1,5 \times 10^{11}$ voretigeen-neparvoveki vektorgenoomi manustatavas koguses 0,3 ml.
- Kontsentraadi teised koostisosad on naatriumkloriid (vt „Luxturna sisaldab naatriumi“ käesoleva pakendi infolehe lõigus 2), naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat (pH korrigeerimiseks), dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat (pH korrigeerimiseks), poloksameer 188 ja süstevesi.
- Lahusti sisaldab on naatriumkloriidi (vt lõigu 2 lõpp), naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraati (pH korrigeerimiseks), dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraati (pH korrigeerimiseks), poloksameer 188 ja süstevett.

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.

Kuidas Luxturna välja näeb ja pakendi sisu

Luxturna on selge värvitu subretinaalse süstelahuse kontsentraat läbipaistvas plastviaalis. Lahusti on selge värvitu vedelik läbipaistvas plastviaalis.

Igas fooliumkotikeses on karp, mis sisaldab ühe 0,5 ml kontsentraadi viaali ja 2 lahusti viaali (kummaski 1,7 ml).

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Käesolev infoleht on saadaval audiofailina ja suurkirjas veebilehel:

<http://www.voretigeneneparvovec.support>

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme. Voretigeen-neparvoveki käsitlemise või manustamise ajal tuleb kanda isikukaitsevahendeid (sealhulgas laborikitlit, kaitseprille ja kindaid).

Silmasisest rõhku tuleb mõõta enne ja pärast ravimpreparaadi manustamist ning vajadusel ravida.

Pärast manustamist tuleb patsiente juhendada, et nad teavitaksid viivitamatult võimalikest võrkkesta irdumisele või endoftalmiidile viitavatest sümptomitest, mida tuleb vastavalt ravida.

Manustamiseelne ettevalmistus

Igas karbis on 1 kontsentraadi viaal ja 2 lahusti viaali ainult ühekordseks kasutamiseks.

Luxturnat tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida. Kui on näha tahkeid osakesi, hägusust või värvuse muutust, ei tohi üheannuselist viaali kasutada.

Luxturna tuleb ette valmistada 4 tunni jooksul enne manustamisprotseduuri algust vastavalt järgmisele soovitatavale protseduurile, mis teostatakse aseptilistes tingimustes.

Sulatada üks üheannuseline kontsentraadi viaal ja kaks lahusti viaali toatemperatuuril. Kui kõik kolm viaali (üks kontsentraadi viaal ja kaks lahusti viaali) on sulatatud, tuleb alustada lahjendamist. Sisu segamiseks pöörata viaale ettevaatlikult viis korda.

Kontrollida nähtavate osakeste või mis tahes muutuste suhtes. Kõrvalekalletest või nähtavate osakeste ilmnemisest tuleb teavitada müügiloa hoidjat ja preparaati mitte kasutada.

Kahest sulatatud viaalist võetud 2,7 ml lahustit tuleb üle viia steriilsesse 10 ml tühja klaasviaali, kasutades 3 ml süstalt.

Lahjendamiseks tõmmata 0,3 ml sulatatud kontsentraati 1 ml süstlasse ja lisada steriilsesse 10 ml viaali, mis sisaldab lahustit. Õigeks segamiseks pöörata viaali ettevaatlikult vähemalt viis korda. Kontrollida nähtavate osakeste suhtes. Lahjendatud lahus peab olema selge kuni kergelt opalestseeruv. Lahjendatud kontsentraati sisaldav 10 ml klaasviaal tuleb märgistada järgmiselt: „Lahjendatud Luxturna“.

Ärge valmistage süstlaid ette, kui viaal on kahjustatud või esineb nähtavaid osakesi. Valmistage süstlad ette süstimiseks, tõmmates 0,8 ml lahjendatud lahust steriilsesse 1 ml süstlasse. Korrata sama protseduuri, et ette valmistada varusüstal. Preparaadiga täidetud süstlad tuleb seejärel viia sobivas transpordikonteineris operatsioonituppa.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Vältida tuleb juhuslikku kokkupuudet ravimiga. Voretigeen-neparvoveki ettevalmistamisel, manustamisel ja käsitlemisel tuleb järgida kohalikke bioohutusjuhendeid.

- Voretigeen-neparvoveki käsitlemise või manustamise ajal tuleb kanda isikukaitsevahendeid (sealhulgas laborikitlit, kaitseprille ja kindaid).
- Vältida tuleb juhuslikku kokkupuudet voretigeen-neparvovekiga, sealhulgas sattumist nahale, silma ja limaskestadele. Enne ravimi käsitlemist tuleb katta kõik haavad.
- Voretigeen-neparvoveki pritsmeid tuleb töödelda viiruseid hävitava ainega (nagu 1% naatriumhüpoklorit) ja imava materjaliga kuivatada.
- Kõik materjalid, mis võivad olla kokku puutunud voretigeen-neparvovekiga (nt viaal, süstal, nõel, marlipadjad, kindad, maskid või sidemed), tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioohutusjuhenditele.

Juhuslik kokkupuude

- Juhusliku kokkupuute korral töö käigus (nt ravimit pritsib silma või limaskestadele), loputada puhta veega vähemalt 5 minutit.
- Ravimi sattumisel katkisele nahale või nõelatorkevigastuse korral pesta vastavat piirkonda hoolikalt vee ja seebi ja/või desinfitseeriva vahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Annustamine

Ravi peab alustama ja ravimit manustama silmakirurg, kellel on kollatähni operatsioonide teostamise kogemus.

Patsiendid saavad kummassegi silma ühe annuse voretigeen-neparvovekki $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenoomi. Iga annus manustatakse võrkkestaalusesse ruumi kogumahus 0,3 ml. Ravimit manustatakse kummassegi silma erinevatel päevadel lühikese ajavahemiku järel, mis ei tohi olla vähem kui 6 päeva.

Immunomoduleeriv ravi

Enne immunomoduleeriva ravi alustamist ja enne voretigeen-neparvoveki manustamist tuleb patsienti kontrollida ükskõik millise ägeda infektsioonhaiguse sümptomite suhtes ning infektsiooni tuvastamise korral tuleb ravi algus edasi lükata kuni patsiendi paranemiseni.

3 päeva enne voretigeen-neparvoveki manustamist esimesse silma on soovitatav alustada immunomoduleerivat ravi vastavalt alltoodud skeemile (tabel 1). Teise silma puhul tuleb immunomoduleerivat ravi alustada sama skeemi järgi ja see peab asendama esimese silma puhul kasutatava immunomoduleeriva ravi.

Tabel 1 Pre- ja postoperatiivne immunomoduleeriv ravi kummagi silma jaoks

Preoperatiivne	3 päeva enne Luxturna manustamist	Prednisooni (või ekvivalenti) 1 mg/kg ööpäevas (maksimaalne ööpäevane annus 40 mg)
Postoperatiivne	4 päeva (kaasa arvatud manustamispäev)	Prednisooni (või ekvivalenti) 1 mg/kg ööpäevas (maksimaalne ööpäevane annus 40 mg)
	Seejärel 5 päeva	Prednisooni (või ekvivalenti) 0,5 mg/kg ööpäevas (maksimaalne ööpäevane annus 20 mg)
	Seejärel 5 päeval ühe annuse manustamine ülepäeviti	Prednisooni (või ekvivalenti) 0,5 mg/kg ülepäeviti (maksimaalne ööpäevane annus 20 mg)

Patsientide erirühmad**Eakad**

Voretigeen-neparvoveki ohutus ja efektiivsus 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed on piiratud. Siiski ei ole eakatel patsientidel annuse kohandamine vajalik.

Maksa- ja neerukahjustus

Maksa- või neerukahjustusega patsientidel ei ole voretigeen-neparvoveki ohutus ja efektiivsus tõestatud. Nendel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Voretigeen-neparvoveki ohutus ja efektiivsus kuni 4 aasta vanustel lastel ei ole tõestatud. Andmed on piiratud. Lastel ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Subretinaalne.

Luxturna on steriilne subretinaalse süstelahuse kontsentraat, mis tuleb enne manustamist üles sulatada ja lahjendada.

Ravimit ei tohi manustada intravitreaalse süstena.

Luxturna on ühekordne viaal ravimi ühekordseks manustamiseks ainult ühte silma. Ravimit manustatakse vitrektoomia järgselt subretinaalse süstena kummassegi silma. Võrkkesta tsentraallohu terviklikkuse säilitamiseks ei tohi ravimit manustada selle vahetusse lähedusse.

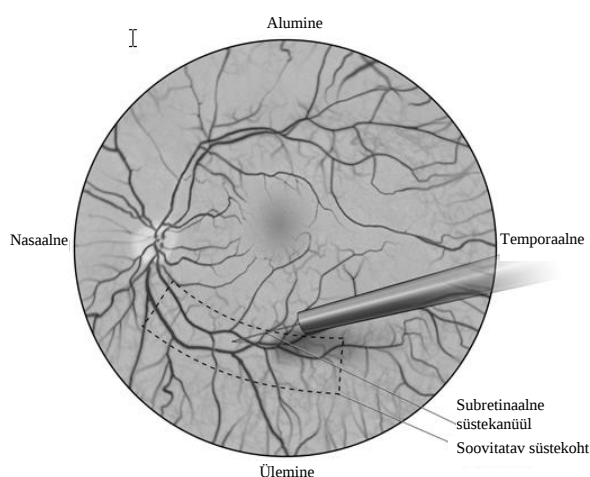
Voretigeen-neparvoveki manustamine tuleb läbi viia operatsioonitoas kontrollitud aseptilistes tingimustes. Enne protseduuri tuleb teha piisav anesteesia. Enne protseduuri tuleb ravitava silma pupilli laiendada ning vastavalt kliinilisele tavapraktikale manustada lokaalselt laia toimespektriga mikrobitsiidi.

Manustamine

Voretigeen-neparvoveki manustamisel patsientidele tuleb järgida alltoodud punkte:

- Lahjendatud Luxturnat tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida. Kui esineb tahkeid osakesi, hägusust või värvuse muutust, ei tohi ravimit kasutada.
- Ühendada lahjendatud preparaati sisaldav süstal pikendusvooliku ja subretinaalse süstekanüüliga. Ravimit tuleb läbi pikendusvooliku ja subretinaalse süstekanüüli süstida aeglaselt, et eemaldada süsteemist võimalikud õhumullid.
- Süstitava koguse määramiseks süstlas tuleb kolvi ots viia kohakuti joonega, mille juures on tähis 0,3 ml.
- Vitrektomia järel manustatakse Luxturna subretinaalse süstena, kasutades *pars plana* kaudu sisestatud subretinaalset süstekanüüli.
- Silma kontrolli all tuleb subretinaalse süstekanüüli ots viia vastu võrkkesta pinda. Soovitatav süstekoht peaks asuma piki ülemist vaskulaarset arkaadi, vähemalt 2 mm kaugusel tsentraallohu keskpunktist. Süstida aeglaselt väike kogus ravimit, kuni on näha esialgne subretinaalne mull, ning seejärel süstida aeglaselt ülejäänud kogus, kuni on kokku manustatud 0,3 ml (joonis 1).

Joonis 1 Subretinaalse süstekanüüli ots on viidud soovitatud süstekohta (kirurgi vaade)



- Kui süst on tehtud, eemaldada subretinaalne süstekanüül silmast.
- Pärast süstimist tuleb kasutamata ravimpreparaat hävitada. Varusüstalt ei tohi alles hoida.
- Teostada vedeliku/õhu vahetus, vältides hoolikalt vedeliku leket subretinaalseks süstimiseks tehtud retinotomia lähedusse.
- Vahetult pärast operatsiooni peab patsient olema lamavas asendis. Pärast haiglast väljakirjutamist tuleb 24 tundi lamada.