



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-3064-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Abril de 2022

Referencia: 1-0047-2002-000701-21-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000701-21-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada LUXTURNA/VORETIGEN NEPARVOVEC 5X10¹² GV/ML, autorizada por el CERTIFICADO N° 59.393.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a NOVARTIS ARGENTINA S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada LUXTURNA / Voretigen neparvovec 5x10¹² gv/mL,

autorizada por el Certificado N° 59.393 que constan como documentos: IF-2022-25108796-APN-DECBR#ANMAT, IF-2022-25109619-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-25110098-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.393, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

EXPEDIENTE N° 1-0047-2002-000701-21-6

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.04.26 12:15:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.26 12:15:04 -03:00

LUXTURNA®

VORETIGEN NEPARVOVEC 5×10^{12} gv

Concentrado para solución inyectable – vía subretiniana

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

Fórmula

Cada mL de Luxturna® contiene:

Voretigen neparvovec..... 5×10^{12} gv

Excipientes: Fosfato sódico monobásico 0,32 mg; fosfato sódico dibásico 1,37 mg; cloruro de sodio 10,52 mg; poloxámero 188 0,01 mg; agua para preparaciones inyectables c.s.

Cada mL del disolvente de Luxturna® contiene:

Fosfato sódico monobásico 0,32 mg; fosfato sódico dibásico 1,37 mg; cloruro de sodio 10,52 mg; poloxámero 188 0,01 mg; agua para preparaciones inyectables c.s.

El concentrado para inyección subretiniana se suministra en un volumen extraíble de 0,5 ml contenido en un vial monodosis de 2 ml; la concentración suministrada [5×10^{12} genomas vectoriales (gv) por ml] debe diluirse en proporción 1:10 antes de la administración.

Tras la dilución, cada dosis contiene $1,5 \times 10^{11}$ gv en un volumen administrable de 0,3 ml.

Posología

Según prescripción médica.

Condiciones de conservación y almacenamiento

El concentrado y el diluyente deben conservarse congelados a ≤ -65 °C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Luxturna® debe usarse inmediatamente después de descongelar los viales.

En caso necesario, puede conservarse a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) durante un máximo de 4 horas antes de administrarlo. Los viales no deben volver a congelarse.

Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento contiene organismos genéticamente modificados. Es indispensable que el medicamento que no se haya usado se elimine de acuerdo con las directrices del centro relativas a los organismos genéticamente modificados o los residuos de riesgo biológico, según proceda.

Presentación

Envases conteniendo 1 vial monodosis de 2mL de capacidad conteniendo 0,5 mL de concentrado para solución inyectable y 2 viales de diluyente de 2mL de capacidad conteniendo 1,7 mL de solución.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° [59.393](#)® Marca Registrada

Concentrado para solución inyectable:

Elaborado en: Nova Laboratories Ltd. - Wigston, Leicester, Reino Unido.

Acondicionado en: Catalent UK Packaging Ltd. – Bolton, Reino Unido.

Disolvente:

Elaborado en: Nova Laboratories Ltd. - Wigston, Leicester, Reino Unido.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Fecha de elaboración:

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO (Etiqueta del sobre de aluminio) Novartis

LUXTURNA®

VORETIGEN NEPARVOVEC 5 × 10¹² gv

Concentrado para solución inyectable – vía subretiniana

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

Fórmula

Cada mL de Luxturna® contiene:

Voretigen neparvovec.....5 × 10¹² gv

Excipientes: Fosfato sódico monobásico 0,32 mg; fosfato sódico dibásico 1,37 mg; cloruro de sodio 10,52 mg; poloxámero 188 0,01 mg; agua para preparaciones inyectables c.s.

Cada mL del disolvente de Luxturna® contiene:

Fosfato sódico monobásico 0,32 mg; fosfato sódico dibásico 1,37 mg; cloruro de sodio 10,52 mg; poloxámero 188 0,01 mg; agua para preparaciones inyectables c.s.

Posología

Según prescripción médica.

Condiciones de conservación y almacenamiento

El concentrado y el diluyente deben conservarse congelados a ≤-65 °C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Luxturna® debe usarse inmediatamente después de descongelar los viales.

En caso necesario, puede conservarse a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) durante un máximo de 4 horas antes de administrarlo. Los viales no deben volver a congelarse.

Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento contiene organismos genéticamente modificados. Es indispensable que el medicamento que no se haya usado se elimine de acuerdo con las directrices del centro relativas a los organismos genéticamente modificados o los residuos de riesgo biológico, según proceda.

Presentación

Sobre de aluminio conteniendo 1 envase de cartón con: 1 vial monodosis de 2mL de capacidad con 0,5 mL de concentrado para solución inyectable y 2 viales de diluyente de 2mL de capacidad con 1,7 mL de solución.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° [59.393](#)® Marca Registrada

Concentrado para solución inyectable:

Elaborado en: Nova Laboratories Ltd. - Wigston, Leicester, Reino Unido.

Acondicionado en: Catalent UK Packaging Ltd. – Bolton, Reino Unido.

Disolvente:

Elaborado en: Nova Laboratories Ltd. - Wigston, Leicester, Reino Unido.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Fecha de elaboración:

Lote N°:

Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.16 15:37:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.16 15:37:58 -03:00

LUXTURNA®

VORETIGEN NEPARVOVEC

Concentrado para solución inyectable – vía subretiniana

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

FÓRMULA

Cada mL de Luxturna® contiene:

Voretigen neparvovec..... 5×10^{12} gv

Excipientes: Fosfato sódico monobásico 0,32 mg; fosfato sódico dibásico 1,37 mg; cloruro de sodio 10,52 mg; poloxámero 188 0,01 mg; agua para preparaciones inyectables c.s.

Cada mL del disolvente de Luxturna® contiene:

Fosfato sódico monobásico 0,32 mg; fosfato sódico dibásico 1,37 mg; cloruro de sodio 10,52 mg; poloxámero 188 0,01 mg; agua para preparaciones inyectables c.s.

El concentrado para inyección subretiniana se suministra en un volumen extraíble de 0,5 ml contenido en un vial monodosis de 2 ml; la concentración suministrada [5×10^{12} genomas vectoriales (gv) por ml] debe diluirse en proporción 1:10 antes de la administración.

Tras la dilución, cada dosis contiene $1,5 \times 10^{11}$ gv en un volumen administrable de 0,3 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes oftalmológicos. Código ATC: S01XA27.

INDICACIONES

Luxturna® está indicado para el tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación *RPE65* bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Modo de acción

Luxturna® se ha diseñado para administrar una copia normal del gen que codifica la proteína de 65 kDa del epitelio pigmentario de la retina humana (RPE65) en las células retinianas de personas con concentraciones bajas o nulas de RPE65 biológicamente activa. La RPE65 se sintetiza en las células del epitelio pigmentario de la retina y transforma el todo-*trans*-retinol en 11-*cis*-retinol, que posteriormente da lugar al cromóforo (11-*cis*-retinal) durante el ciclo visual (o ciclo retinoide). El ciclo visual es crucial en la fototransducción, es decir, la conversión

biológica de un fotón de luz en una señal eléctrica en la retina. Las mutaciones del gen *RPE65* dan lugar a una actividad reducida o nula de la isomerohidrolasa RPE65, con el consiguiente bloqueo del ciclo visual que causa disfunción visual y, en último término, ceguera total.

Farmacodinámica

Mediante la inyección de Luxturna[®] en el espacio subretiniano se transducen algunas células del epitelio pigmentario de la retina con un ADNc que codifica la proteína RPE65 humana normal, lo cual brinda la posibilidad de restablecer el ciclo visual.

Farmacocinética

Biodistribución (en el organismo) y eliminación (excreción y secreción) del vector

Se determinaron las concentraciones de ADN del vector de Luxturna[®] en diversos tejidos y secreciones mediante una prueba de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa. *Datos preclínicos*

Se evaluó la biodistribución del voretigen neparvovec tres meses después de la administración subretiniana en primates no humanos. Las mayores concentraciones de secuencias de ADN vectorial se detectaron en los líquidos intraoculares (humor acuoso y humor vítreo) de los ojos en los que se inyectó el vector. Se detectaron concentraciones bajas de secuencias de ADN vectorial en el nervio óptico del ojo en el que se inyectó el vector, el quiasma óptico, el bazo y el hígado, y, esporádicamente, los ganglios linfáticos. No se detectaron secuencias de ADN vectorial en las gónadas.

Datos clínicos

Se investigaron la biodistribución y la eliminación del vector de Luxturna[®] en un estudio en el que se midió la presencia de secuencias de ADN vectorial en las lágrimas de ambos ojos, y en el suero y la sangre de los sujetos del estudio 301. En resumen, el vector de Luxturna[®] se secretó transitoriamente, y en concentraciones bajas, en las lágrimas del ojo en el que se había inyectado en el 45% de los sujetos del estudio 301, y ocasionalmente (7%) en las del ojo en el que no se había inyectado, hasta tres días después de la inyección.

El ADN del vector estaba presente en las muestras de lágrima de 13 de los 29 sujetos (45%) que recibieron Luxturna[®] en ambos ojos. Las concentraciones más altas de ADN vectorial se detectaron en las muestras de lágrima al día siguiente de la inyección, tras lo cual no se detectó más en la mayoría de los sujetos (8 de 13). En tres sujetos (10%) se detectó ADN del vector en las muestras de lágrima hasta tres días después de la inyección, y en dos (7%) se detectó en las muestras de lágrima hasta unas dos semanas después de la inyección. En otros dos sujetos (7%) se detectó ADN vectorial en las muestras de lágrima del ojo no tratado (o tratado con anterioridad) hasta tres días después de la inyección. Se detectó ADN vectorial en el suero de 3 de los 29 sujetos (10%), incluidos dos que presentaron ADN del vector en las muestras de lágrima hasta tres días después de cada inyección.

Estudios clínicos

Estudio 301

Se evaluó la eficacia de Luxturna[®] en pacientes pediátricos y adultos por medio de un ensayo clínico aleatorizado y sin enmascaramiento llevado a cabo en dos centros (estudio 301).

De los 31 sujetos inscriptos, 21 fueron asignados aleatoriamente a recibir una inyección subretiniana de Luxturna[®]. Un sujeto dejó de participar en el estudio antes de recibir el tratamiento. Diez sujetos fueron asignados aleatoriamente al grupo de control (sin intervención). Un sujeto del grupo de control retiró su consentimiento y dejó de participar en el estudio. Tras un año de observación, los nueve sujetos asignados aleatoriamente al grupo de control pasaron a recibir la inyección subretiniana de Luxturna[®]. La media de edad de los 31 sujetos aleatorizados era de 15 años (intervalo: entre 4 y 44 años); el grupo comprendía un 64% de sujetos pediátricos ($n = 20$, de entre 4 y 17 años) y un 36% de adultos ($n = 11$). Se administraron inyecciones subretinianas bilaterales de Luxturna[®], cada una en una sesión quirúrgica distinta y separadas por un intervalo de entre 6 y 18 días.

La eficacia de Luxturna[®] se evaluó según la variación de la puntuación en la prueba de movilidad multiluminiscente bilateral (MLMT) entre el inicio y el año 1.

La MLMT se diseñó para medir variaciones de la visión funcional, que se evalúa según la capacidad del sujeto de recorrer un circuito con precisión y a una velocidad razonable con distintos niveles de iluminación ambiental.

La prueba se realizaba usando ambos ojos (visión binocular) y cada ojo por separado, en uno o más de siete niveles de iluminación que iban desde 400 lx (correspondiente a una oficina muy iluminada) a 1 lx (correspondiente a una noche de verano sin luna). A cada nivel de iluminación se le asignó una puntuación, comprendida entre 0 y 6. Una puntuación más alta indicaba que el sujeto era capaz de superar la MLMT con una iluminación más baja. Se grabaron en video los recorridos de todos los sujetos y unos calificadores independientes los evaluaron basándose en una combinación definida de puntuaciones de velocidad y de precisión del recorrido. La puntuación de la MLMT venía dada por el nivel más bajo de iluminación con el que el sujeto había sido capaz de superar la prueba. La variación de la puntuación de la MLMT se definió como la diferencia entre la puntuación inicial y la de un año después. Una variación positiva de la puntuación entre el inicio y el año 1 indicaba que el sujeto había sido capaz de superar la prueba con un nivel de iluminación más bajo.

También se midieron tres endpoints secundarios: la determinación del umbral de sensibilidad luminosa mediante estimulación de campo completo (FST) con luz blanca, la variación de la puntuación de la MLMT en el primer ojo asignado y la agudeza visual (AV).

En la tabla 1 se resume la variación media de la puntuación de la MLMT entre el inicio y el año 1 en el grupo tratado con Luxturna[®] y el grupo de control.

Tabla 1 Variaciones de la puntuación de la MLMT: en el año 1, comparada con la inicial (población IT; grupo de intervención: $n = 21$; grupo de control: $n = 10$)

Variación de la puntuación de la PMDL	Diferencia (IC95%) Intervención-Control	<i>p</i>
Con visión binocular	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
Utilizando solo el primer ojo asignado	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
Utilizando solo el segundo ojo asignado	2,0 (1,14; 2,85)	<0,001

La puntuación de la variación de la MLMT con visión monocular mejoró significativamente en el grupo de tratamiento y era similar a los resultados obtenidos con visión binocular (véase la tabla 1).

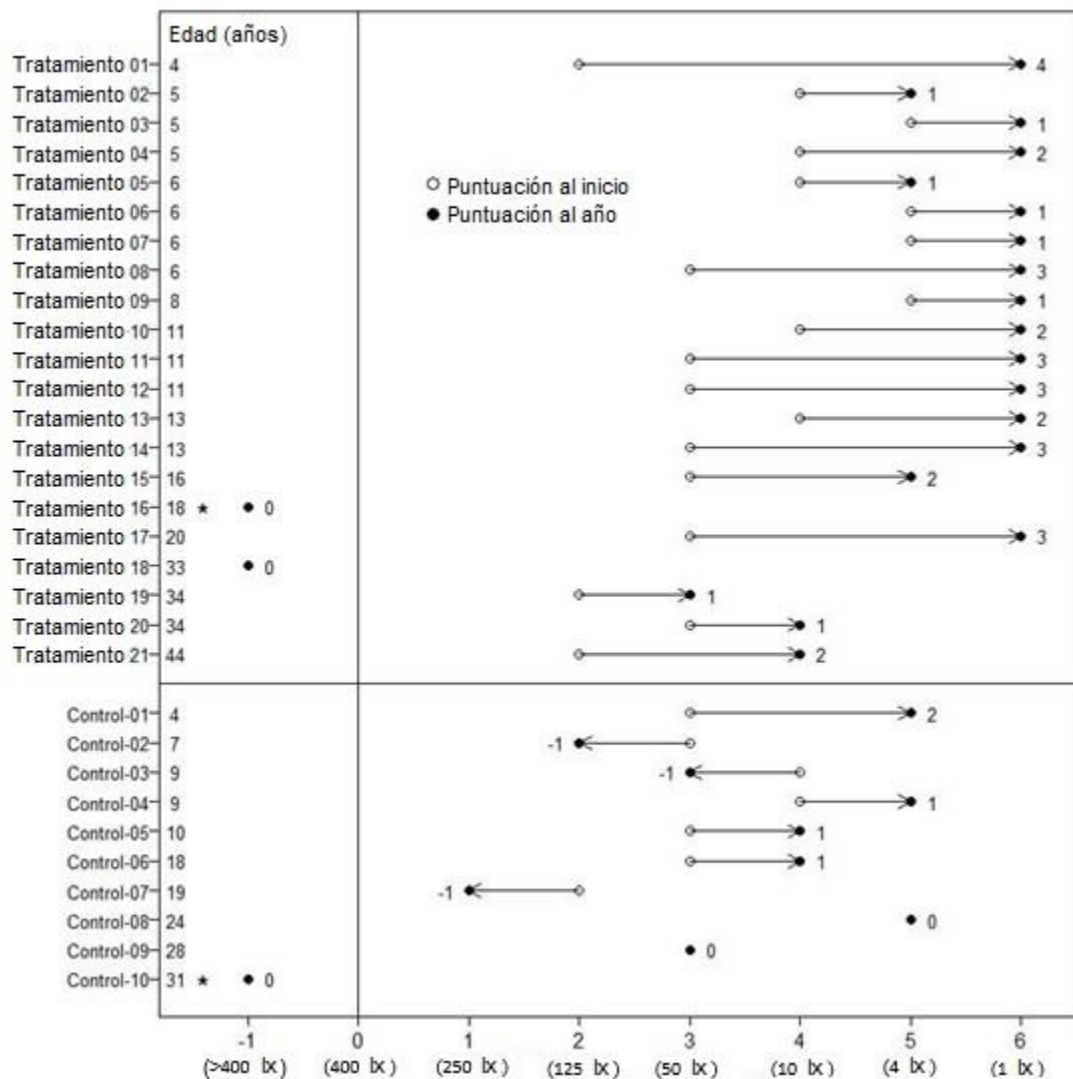
En la tabla 2 se muestran el número y el porcentaje de sujetos que presentaron diversas magnitudes de variación de la puntuación de la MLMT con visión binocular en el año 1. En 11 de los 21 sujetos del grupo de tratamiento con Luxturna® (52%), la variación de la puntuación de la MLMT fue igual o superior a 2, mientras que, en el grupo de control, 1 de los 10 sujetos (10%) mostró una variación igual a 2.

Tabla 2 Magnitud de la variación de la puntuación de la MLMT con visión binocular en el año 1

Variación de la puntuación	Luxturna® (n = 21)	Control (n = 10)
-1	0	3 (30%)
0	2 (10%)	3 (30%)
1	8 (38%)	3 (30%)
2	5 (24%)	1 (10%)
3	5 (24%)	0
4	1 (4%)	0

En la figura 1 se muestra el desempeño individual de los sujetos en la MLMT con visión binocular al inicio y un año después.

Figura 1 Puntuaciones individuales de la MLMT con visión binocular, al inicio y un año después

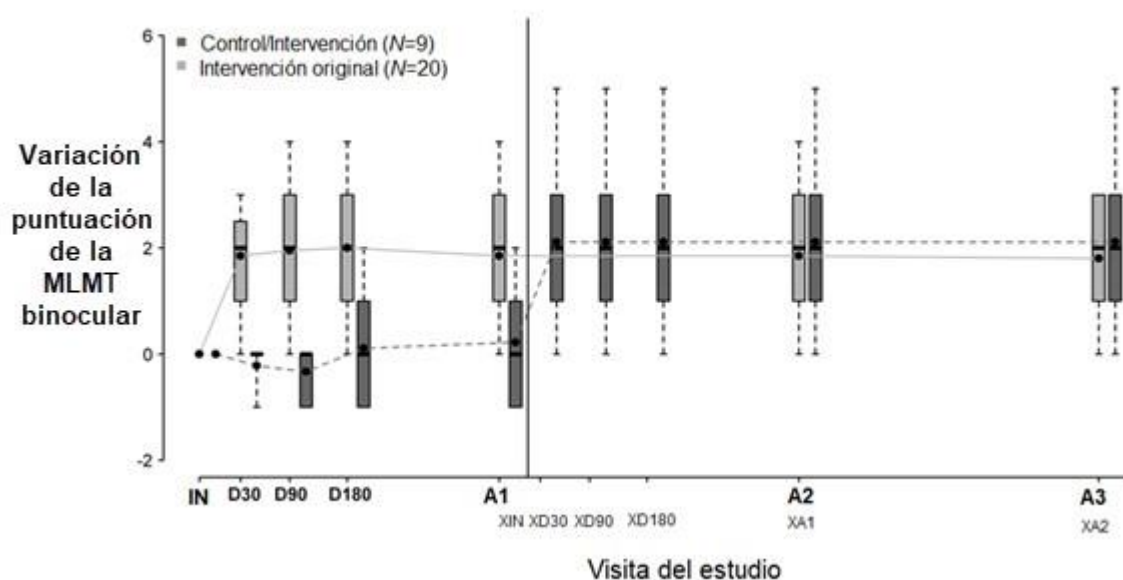


Nota de la figura 1: *Sujetos que fueron retirados del estudio o dejaron de participar en él. Los círculos vacíos son las puntuaciones iniciales. Los círculos rellenos son las puntuaciones un año después. Las cifras situadas junto a los círculos rellenos representan la variación de la puntuación un año después. Las líneas horizontales con flechas representan la magnitud y el sentido de la variación de la puntuación. Las flechas que apuntan hacia la derecha representan una mejoría. En la parte superior se muestran los resultados de los 21 sujetos del grupo de tratamiento. En la parte inferior se muestran los resultados de los 10 sujetos del grupo de control. En cada uno de los grupos, los sujetos se ordenan por edad: el más joven se sitúa arriba y el de más edad, abajo.

En la figura 2 se muestra el efecto del medicamento a lo largo de los tres años en el grupo de tratamiento con voretigen neparvovec, así como el efecto en el grupo de control tras pasar a recibir inyecciones subretinianas de voretigen neparvovec. En el grupo de tratamiento con voretigen neparvovec se observaron diferencias significativas en los resultados de la MLMT con visión binocular a los 30 días que se mantuvieron en todas las visitas de los tres años de seguimiento, mientras que en el grupo de control no hubo variaciones. Sin embargo, tras pasar a recibir inyecciones subretinianas de voretigen neparvovec, los sujetos del grupo de control mostraron una respuesta a este similar a la observada en los sujetos del grupo de tratamiento.

Figura 2 Variación de la puntuación de la MLMT con visión binocular a lo largo del tiempo,

antes y después de la exposición a voretigen neparovec



Nota de la figura 2: Cada caja representa el 50% central de la distribución de la variación de la puntuación de la MLMT. Las líneas discontinuas verticales representan el otro 25% por encima y por debajo de la caja. La barra horizontal contenida en cada caja representa la mediana. El punto contenido en cada caja representa la media. La línea continua conecta las variaciones medias de la puntuación de la MLMT en las sucesivas visitas del grupo de tratamiento. La línea discontinua conecta las variaciones medias de la puntuación de la MLMT en las sucesivas visitas del grupo de control, incluidas las cinco visitas del primer año en las que no se administró voretigen neparovec. Los sujetos del grupo de control recibieron voretigen neparovec tras 1 año de observación.

IN: inicio;

D30, D90, D180: 30, 90 y 180 días después del inicio del estudio;

A1, A2, A3: uno, dos y tres años después del inicio del estudio;

XIN; XD30; XD90; XD180: inicio, 30, 90 y 180 días después del inicio del estudio para el grupo de control que pasó a recibir voretigen neparovec;

XA1; XA2: uno y dos años después del inicio del estudio para el grupo de control que pasó a recibir voretigen neparovec.

La FST es una medida global de la sensibilidad de la retina a la luz en la que los valores en unidades $\log_{10}(\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2)$ indican una mayor sensibilidad cuanto más negativos son. En la tabla 3 se muestran los resultados de la FST al final del primer año del estudio: luz blanca [$\log_{10}(\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2)$].

Tabla 3 Determinación del umbral de sensibilidad luminosa con estimulación de campo completo

Determinación del umbral de sensibilidad luminosa con estimulación de campo completo. Primer ojo asignado (población IT)			
	Intervención, N = 21		
	Inicio	Año 1	Variación
N	20	20	19

Media (EE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
Control, N = 10			
N	9	9	9
Media (EE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
Diferencia (IC95%) (Intervención-Control) -2,33 (-3,44 ; -1,22), $p < 0,001$			
Determinación del umbral de sensibilidad luminosa con estimulación de campo completo. Segundo ojo asignado (población IT)			
Intervención, N = 21			
	Inicio	Año 1	Variación
N	20	20	19
Media (EE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
Control, N = 10			
N	9	9	9
Media (EE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
Diferencia (IC95%) (Intervención-Control) -1,89 (-3,03 ; -0,75), $p = 0,002$			
Determinación del umbral de sensibilidad luminosa con estimulación de campo completo. Promedio de ambos ojos (población IT)			
Diferencia (IC95%) (Intervención-Control) -2,11 (-3,19; -1,04), $p < 0,001$			

Los sujetos del grupo de control que, transcurrido el primer año, pasaron a recibir inyecciones subretinianas de voretigen neparvovec mostraron una respuesta a este similar a la de los sujetos del grupo de intervención original. En ambos grupos de tratamiento, tras la administración del vector, la mejoría de los resultados en la FST superaba las 2 unidades logarítmicas, es decir, la sensibilidad luminosa se había multiplicado por más de 100. La mejoría de la sensibilidad luminosa con estimulación de campo completo se mantuvo hasta 3 años tras la exposición a voretigen neparvovec.

Un análisis complementario mostró que, en este estudio, las relaciones lineales entre las puntuaciones de la MLMTL y la FST eran en general buenas o muy buenas, lo que indica que los sujetos que en el año 1 habían mejorado en la prueba de movilidad tendían a tener unos resultados más bajos (es decir, mejores) en la FST en esa misma fecha.

Tras un año de exposición a voretigen neparvovec, la variación media de la agudeza visual en ambos ojos con respecto al inicio, medida con la escala de Holladay, era de $-0,16$ logMAR en el grupo de la intervención y de $0,01$ logMAR en el grupo control no tratado. Estos resultados reflejan una mejoría de 8 letras de la escala del ETDRS en los sujetos del grupo de la intervención, frente a un empeoramiento medio de 0,5 letras en los del grupo control. Esta diferencia entre los grupos no era estadísticamente significativa.

En un análisis complementario *a posteriori* en el que se aplicó la escala de Lange para la medición de agudezas visuales no mensurables con los optotipos habituales, el grupo de intervención mostró una mejoría de 9,0 letras, frente a una mejoría de 1,5 letras en el grupo de control, promediando ambos ojos (diferencia de 7,5 letras). Esta diferencia entre los grupos era estadísticamente significativa.

Datos sobre toxicidad preclínica

La inyección subretiniana de voretigen neparvovec simultáneamente en ambos ojos se toleró bien cuando se administraron dosis de hasta $8,25 \times 10^{10}$ gv en cada ojo a perros con una mutación natural de *RPE65* y de $7,5 \times 10^{11}$ gv (dosis 5 veces superior a la recomendada en el ser humano) en cada ojo a primates no humanos con visión normal. En ambos modelos animales, las administraciones subretinianas bilaterales sucesivas, en las que el ojo contralateral recibió la inyección un tiempo después del primero, se toleraron bien con la dosis humana recomendada de $1,5 \times 10^{11}$ gv en cada ojo. Además, en los perros portadores de la mutación de *RPE65* se observó una mejoría del comportamiento visual y de las respuestas pupilares.

Los análisis histopatológicos de los ojos de perros y primates no humanos expuestos al voretigen neparvovec mostraron solo alteraciones leves, en su mayor parte relacionadas con la cicatrización tras el traumatismo quirúrgico. En un anterior estudio toxicológico realizado en perros, la inyección subretiniana de un vector AAV2 (Vector vírico adenoasociado de serotipo 2) similar en dosis 10 veces superiores a la recomendada causó, desde el punto de vista histológico, la aparición de toxicidad retiniana focal e infiltrados de células inflamatorias en las regiones expuestas al vector. En los estudios preclínicos con voretigen neparvovec se observaron también células inflamatorias en la retina, ocasionales y aisladas, sin indicios de degeneración retiniana. En perros a los que se administró una sola vez el vector AAV2 surgieron anticuerpos contra la cápside de este que estaban ausentes en los primates no humanos que no habían estado expuestos al vector.

Carcinogenia y mutagenia

No se han llevado a cabo estudios en animales para evaluar los efectos carcinógenos o mutágenos del voretigen neparvovec.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Debe ser un cirujano de retina con experiencia en cirugía macular quien inicie y administre el tratamiento.

Los pacientes recibirán una dosis única de $1,5 \times 10^{11}$ gv de Luxturna[®] en cada ojo. Cada dosis se administrará en el espacio subretiniano y en un volumen total de 0,3 ml. Luxturna[®] se administra primero en un ojo y a los pocos días (pero no menos de seis) en el otro.

Tratamiento inmunomodulador

Antes de iniciar el tratamiento inmunomodulador y de administrar Luxturna[®] es indispensable comprobar si el paciente presenta síntomas de infección activa del tipo que sea; si se confirma la infección, deberá posponerse el comienzo del tratamiento hasta que el paciente se recupere.

Se recomienda que desde tres días antes de administrar Luxturna® en el primer ojo se instaure un tratamiento inmunomodulador según el esquema descrito en la tabla 4. En el segundo ojo, el tratamiento inmunomodulador deberá iniciarse según el mismo esquema y reemplazará al del primer ojo si este aún no ha finalizado.

Tabla 4 Tratamiento inmunomodulador pre y postoperatorio

Preoperatorio	Durante los 3 días anteriores a la administración	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/d (máximo: 40 mg/d)
Postoperatorio	Durante 4 días (incluido el día de la administración)	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/d (máximo: 40 mg/d)
	Continuar durante 5 días	Prednisona (o equivalente) 0,5 mg/kg/d (máximo: 20 mg/d)
	Continuar durante 5 días con una dosis cada 2 días	Prednisona (o equivalente) 0,5 mg/kg en días alternos (máximo: 20 mg/d)

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática o renal

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Luxturna® en pacientes con disfunción hepática o renal. No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Luxturna® en niños menores de 4 años. No es preciso ajustar la dosis en los pacientes pediátricos de 4 años en adelante.

Pacientes geriátricos (65 años o más)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Luxturna® en los pacientes de 65 años en adelante.

Modo de administración

Solo para administración subretiniana.

Prepare Luxturna® con una antelación máxima de 4 horas respecto a la administración, utilizando una técnica estéril y en condiciones de asepsia dentro de una cabina de seguridad biológica (CSB) de clase II con flujo laminar vertical. Para diluir el concentrado y preparar la jeringa de administración se precisa el material siguiente:

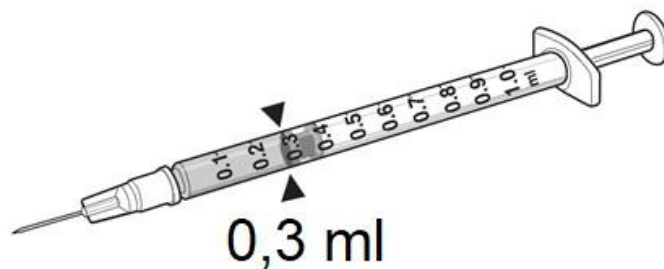
- Un vial monodosis de Luxturna®
- Dos viales de diluyente
- Una jeringa estéril de 3 ml
- Una aguja estéril de 20G y 25,4 mm (1 pulgada)
- Tres jeringas estériles de 1 ml
- Tres agujas estériles de 27G y 12,7 mm (0,5 pulgadas)

- Dos tapones de jeringa estériles
- Un vial de vidrio estéril de 10 ml vacío
- Un paño estéril
- Una bolsa de plástico estéril
- Dos etiquetas estériles para las jeringas de administración
- Una etiqueta estéril en blanco
- Un marcador (rotulador) dermatográfico estéril.

Dilución de Luxturna®

1. Descongele un vial monodosis de Luxturna® y dos viales de diluyente a temperatura ambiente.
2. Mezcle el contenido de los viales de diluyente descongelados invirtiéndolos suavemente unas 5 veces.
3. Inspeccione los viales de diluyente. Si en alguno de ellos aprecia partículas, turbidez o coloración, no lo utilice y sustitúyalo por otro nuevo.
4. Tome una jeringa estéril de 3 ml, una aguja estéril de 20G y 25,4 mm (1 pulgada) y un vial de vidrio estéril de 10 ml vacío.
5. Utilizando la jeringa de 3 ml con la aguja de 20G y 25,4 mm, transfiera 2,7 ml de diluyente al vial de vidrio de 10 ml. Elimine la aguja y la jeringa en un recipiente adecuado.
6. Mezcle el contenido del vial monodosis de Luxturna® descongelado invirtiéndolo suavemente unas 5 veces.
7. Inspeccione el vial monodosis de Luxturna®. Si aprecia en él partículas, turbidez o coloración, no lo utilice y sustitúyalo por un nuevo vial monodosis de Luxturna®.
8. Tome una jeringa estéril de 1 ml y una aguja estéril de 27G y 12,7 mm (0,5 pulgadas). Extraiga 0,3 ml de Luxturna® con la jeringa estéril de 1 ml y la aguja estéril de 27G y 12,7 mm (figura 3).

Figura 3 **Jeringa con 0,3 ml de Luxturna®**



9. Transfiera 0,3 ml de Luxturna® al vial de vidrio de 10 ml que contiene 2,7 ml de diluyente (se rellenó en el paso 5). Invierta suavemente el vial de vidrio unas 5 veces para mezclar el contenido.
10. Utilizando la etiqueta estéril en blanco y el marcador dermatográfico estéril, etiquete el vial de vidrio de 10 ml que contiene Luxturna® diluido como se indica a continuación: 'Luxturna® diluido'.
11. Saque de la CSB todo el material, salvo el vial de vidrio con la etiqueta 'Luxturna® diluido' y el marcador dermatográfico estéril.

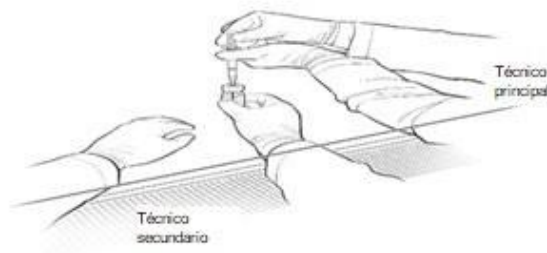
12. Desinfecte de nuevo la CSB antes de pasar a las etapas siguientes y coloque el vial de vidrio y el marcador estéril en la parte izquierda de la cabina.

Preparación de Luxturna® para la inyección

Para mantener estériles las jeringas hacen falta dos técnicos que se encargarán de transferir el contenido del vial de vidrio de 10 ml con la etiqueta 'Luxturna® diluido' a cada una de las dos jeringas estériles de 1 ml.

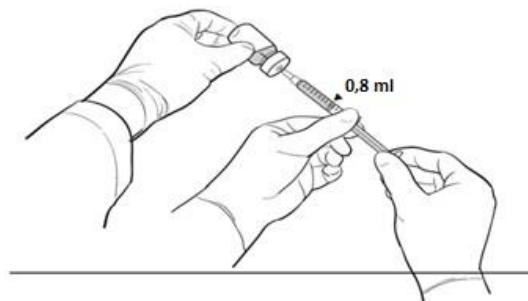
13. Coloque un paño estéril, una bolsa de plástico estéril y dos etiquetas estériles en la CSB.
14. Coloque el paño estéril junto al técnico principal en el lado derecho de la superficie desinfectada de la CSB, alejado del Luxturna® diluido.
15. El técnico secundario desenvolverá dos jeringas de 1 ml, dos agujas de 27G y 12,7 mm y dos tapones de jeringa en el interior de la CSB, velando por que el técnico principal solo toque superficies estériles cuando vaya depositando los artículos sobre el paño estéril.
16. El técnico secundario cambiará los guantes que lleva por unos nuevos estériles y se sentará a la izquierda del técnico principal. El técnico secundario sujetará el vial de vidrio de 10 ml que contiene el Luxturna® diluido (figura 4).

Figura 4 Primera posición de los técnicos durante la preparación de las jeringas de Luxturna®



17. El técnico principal aspirará 0,8 ml de Luxturna® diluido al interior de una jeringa estéril de 1 ml utilizando una aguja estéril de 27G y 12,7 mm mientras el técnico secundario sujeta el vial de vidrio de 10 ml. Tras introducir la aguja, el técnico secundario invertirá el vial de vidrio de 10 ml para que el técnico principal pueda extraer los 0,8 ml sin tocar el vial (figura 5).

Figura 5 Segunda posición de los técnicos durante la preparación de las jeringas de Luxturna®



18. El técnico principal desmontará la aguja, colocará en la jeringa un tapón estéril, eliminará la aguja en un recipiente adecuado y adherirá una etiqueta estéril en la jeringa de administración.

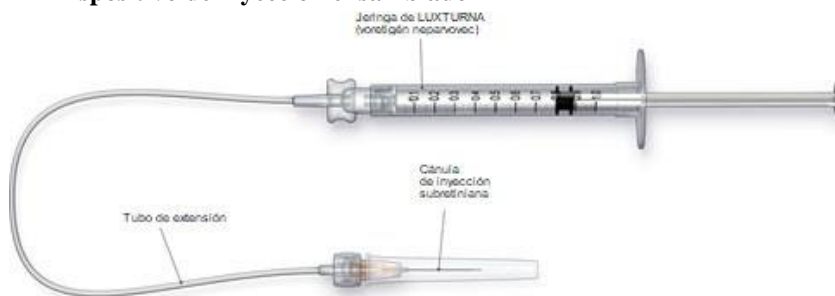
19. El técnico principal repetirá los pasos 17 y 18 para preparar, en total, dos jeringas de administración. Con el marcador dermatográfico estéril se etiquetará la primera jeringa como «Luxturna® diluido» y la segunda como «Luxturna® diluido de repuesto». La segunda jeringa servirá de repuesto para el cirujano encargado de la administración subretiniana. Si finalmente esta jeringa de repuesto no se usa, deséchela después de la intervención.
20. Inspeccione ambas jeringas. Si en alguna de ellas se aprecian partículas, turbidez o coloración, no la use.
21. Tras la inspección visual, coloque las jeringas en una bolsa de plástico estéril y selle esta.
22. Coloque la bolsa de plástico estéril con las jeringas de Luxturna® diluido en un recipiente secundario adecuado (por ejemplo, en una nevera portátil de plástico rígido) para trasladarlas al quirófano a temperatura ambiente.

Administración

La administración de Luxturna® debe llevarse a cabo en un quirófano bajo condiciones de asepsia controladas y por un cirujano con experiencia en intervenciones de cirugía intraocular. Para ello, además de la jeringa que contiene el Luxturna® diluido, se precisan los siguientes artículos para la administración (figura 6):

- Una cánula de inyección subretiniana con micropunta de poliamida y diámetro interno de calibre 41.
- Un tubo de extensión de policloruro de vinilo que no supere los 15,2 cm (6 pulgadas) de longitud y los 1,4 mm de diámetro interno.

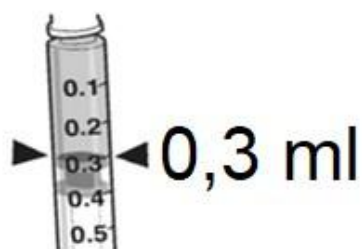
Figura 6 Dispositivo de inyección ensamblado



Siga los pasos que se indican a continuación para administrar la inyección subretiniana:

1. Tras confirmar que dispone de las jeringas de Luxturna®, dilate la pupila y administre al paciente la anestesia adecuada.
2. Antes de la intervención quirúrgica aplique un antibiótico tópico de amplio espectro en la conjuntiva, la córnea y los párpados.
3. Inspeccione Luxturna® antes de administrarlo. Si aprecia partículas, turbidez o coloración, no use el producto.
4. Conecte la jeringa que contiene el Luxturna® diluido al tubo de extensión y a la cánula de inyección subretiniana. Para que el volumen de cebado no sea excesivo, el tubo de extensión no debe tener más de 15,2 cm de longitud y 1,4 mm de diámetro interno. Inyecte el producto lentamente a través del tubo de extensión y la cánula de inyección subretiniana para eliminar las burbujas de aire.
5. Confirme el volumen de producto disponible en la jeringa para la inyección alineando la punta del émbolo con la marca horizontal que indica 0,3 ml (figura 7).

Figura 7 Volumen de Luxturna® para la inyección



6. Tras realizar una vitrectomía, localice la zona en la que va a administrar el producto. Se puede introducir la cánula de inyección subretiniana a través de la *pars plana* (figura 8).
7. Bajo control visual directo, coloque la punta de la cánula de inyección subretiniana en contacto con la superficie de la retina. Se recomienda inyectar en la zona situada

a lo largo de la arcada vascular superior, como mínimo a 2 mm de distancia del centro de la fóvea (figura 9) y evitando el contacto directo con los vasos retinianos y las zonas que presenten rasgos histopatológicos, como atrofia densa o migración intrarretiniana de pigmento. Inyecte lentamente una pequeña cantidad de producto hasta que vea que se empieza a formar una ampolla subretiniana. Inyecte luego lentamente el volumen restante hasta terminar de administrar los 0,3 ml.

Figura 8 Cánula de inyección subretiniana introducida a través de la *pars plana*

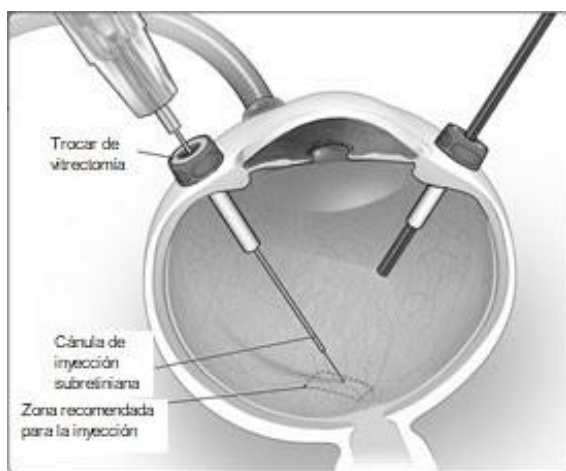
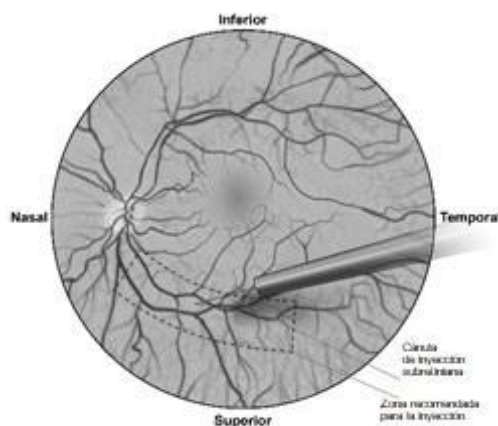


Figura 9 Punta de la cánula de inyección subretiniana colocada en la zona de inyección recomendada (perspectiva del cirujano)



8. Terminada la inyección, extraiga del ojo la cánula de inyección subretiniana.
9. Deseche todo el producto que no haya utilizado. Elimine la jeringa de repuesto de acuerdo con las normas locales de bioseguridad aplicables a la manipulación y eliminación del producto.
10. Lleve a cabo un intercambio líquido-aire evitando cuidadosamente que haya un drenaje de líquido cerca de la retinotomía creada para la inyección subretiniana.
11. Coloque de inmediato al paciente con la cabeza en decúbito supino en el postoperatorio.

12. Al dar el alta al paciente, indíquelo que permanezca todo lo posible en decúbito supino durante 24 horas.

CONTRAINDICACIONES

- Infección ocular o periocular.
- Inflamación intraocular activa.

ADVERTENCIAS

Endoftalmitis

Toda intervención quirúrgica o inyección intraocular entraña riesgo de endoftalmitis. Cuando administre Luxturna[®], utilice una técnica de inyección aséptica adecuada. Tras la inyección, vigile al paciente para poder tratar precozmente una posible infección. Indíquelo que debe notificar sin demora todo signo o síntoma de infección o inflamación.

El paciente deberá abstenerse de nadar porque esta actividad aumenta el riesgo de infección ocular. Podrá reanudarla cuando hayan pasado entre una y dos semanas, como mínimo, y siempre con la autorización del profesional de la salud que lo atiende.

Disminución permanente de la agudeza visual

Tras la inyección subretiniana de Luxturna[®] puede producirse una disminución permanente de la agudeza visual. Vigile a los pacientes para detectar la aparición de trastornos visuales.

Alteraciones retinianas

Pueden aparecer alteraciones retinianas durante o después de la inyección subretiniana de Luxturna[®], como agujeros maculares, adelgazamiento foveal, pérdida de la función foveal, dehiscencia foveal y hemorragia retiniana. Vigile su aparición y trátelas según proceda. No administre Luxturna[®] muy cerca de la fovea (véase el apartado “POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Pueden aparecer alteraciones retinianas durante o después de la vitrectomía, como desgarros retinianos, una membrana epirretiniana o desprendimiento de retina. Vigile al paciente durante y después de la inyección para poder tratarlas precozmente. Indíquelo que debe notificar sin demora todo signo o síntoma de desgarro o desprendimiento de la retina.

Aumento de la presión intraocular

Tras la inyección subretiniana de Luxturna[®] puede aumentar la presión intraocular. Vigile esta y, si aumenta, instaure el tratamiento pertinente.

Expansión de las burbujas de aire intraoculares

Indique a los pacientes que no deben viajar en avión ni a lugares de gran altitud hasta que la burbuja de aire formada tras la administración de Luxturna[®] haya desaparecido por completo del interior del ojo. Puede que tarde hasta una semana o más en desaparecer. Confirme su desaparición mediante un examen oftalmológico. Un ascenso rápido a gran altitud estando aún presente la burbuja de aire puede causar un aumento de la presión intraocular y una pérdida de visión irreversible.

Secreción del vector

Puede que el vector se secrete transitoriamente en las lágrimas en bajas concentraciones (véase el apartado “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES”).

Como medida de precaución, se indicará a los pacientes y los cuidadores que deberán manipular adecuadamente los residuos generados al cambiar los apósitos y limpiar las lágrimas y las secreciones nasales, lo cual puede suponer también depositar dichos residuos en bolsas herméticamente cerradas antes de eliminarlos. Tendrán que tomar estas precauciones durante los 14 días posteriores a la administración de Luxturna[®]. Se recomienda que los pacientes y los cuidadores usen guantes cuando cambien los apósitos y eliminen los residuos, sobre todo si el cuidador está en situación de inmunodeficiencia o es una mujer embarazada o lactante.

Los pacientes tratados con Luxturna[®] no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

Catarata

La inyección subretiniana de Luxturna[®] y en particular la vitrectomía, se asocia con una mayor incidencia de aparición de cataratas o de progresión de la existente.

PRECAUCIONES

Interacciones

No se han llevado a cabo estudios de interacciones.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Teniendo en cuenta que Luxturna[®] se administra por vía subretiniana, y basándose en los datos preclínicos y clínicos de los estudios llevados a cabo con vectores AAV2, el riesgo de transmisión accidental de secuencias vectoriales a células germinales es muy bajo o insignificante con los vectores AAV.

Embarazo Resumen de los riesgos

No se han llevado a cabo estudios comparativos adecuados en embarazadas para documentar el riesgo asociado al producto. No se han llevado a cabo estudios en animales de los efectos del voretigen neparvovec sobre la función reproductora.

Como medida de precaución, es preferible no utilizar Luxturna[®] durante el embarazo.

Lactancia Resumen de los riesgos

No se sabe si el voretigen neparvovec se excreta en la leche materna humana. No hay datos de los efectos del voretigen neparvovec sobre el bebé amamantado o la producción de leche. Se debe decidir si la madre deja de amamantar o bien prescinde del tratamiento con voretigen neparvovec, sopesando para ello el beneficio de la lactancia natural para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear Infertilidad

No se dispone de datos sobre fertilidad.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Se registraron tres reacciones adversas no graves de depósitos retinianos en tres de los 41 sujetos (7%) que se consideraron relacionadas con el voretigen neparvovec. Los tres eventos consistieron en la aparición transitoria, entre 1 y 6 días después de la inyección, de unos precipitados subretinianos asintomáticos que se localizaban en una zona de la retina inferior a la tratada y desaparecieron sin dejar secuelas.

Durante el programa de desarrollo clínico, tres sujetos de los estudios presentaron reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de administración. En uno de ellos (1/41; 2%) se notificó presión intraocular aumentada, que causó atrofia óptica, tras recibir corticoesteroides de liberación prolongada por una endoftalmitis relacionada con el procedimiento de administración. En otro paciente se notificó un trastorno retiniano (pérdida de función foveal) y en el tercero, un desprendimiento de retina (cada caso: 1/41; 2%).

Entre las reacciones adversas oculares relacionados con el procedimiento de administración, las más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) fueron hiperemia conjuntival, catarata, presión intraocular aumentada, desgarro retiniano, *Dellen* corneal (adelgazamiento del estroma corneal), agujero macular, depósitos subretinianos, inflamación ocular, irritación ocular, dolor ocular y maculopatía (arrugas en la superficie de la mácula).

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Los datos de seguridad descritos en este apartado reflejan la exposición al voretigen neparvovec en tres ensayos clínicos en los que participaron 41 sujetos (81 ojos) con pérdida de visión por una distrofia retiniana hereditaria debida a una mutación bialélica confirmada de *RPE65*. El estudio 101 ($n = 12$) era un estudio de fase I de seguridad con dosis escalonadas en el que 12 sujetos recibieron inyecciones subretinianas unilaterales de voretigen neparvovec. Once de los 12 sujetos que participaron en el estudio con dosis escalonadas recibieron posteriormente voretigen neparvovec en el segundo ojo (estudio 102). El estudio 301 ($n = 29$) era un estudio de la eficacia y la seguridad aleatorizado, comparativo y sin enmascaramiento (véase el apartado "ESTUDIOS CLÍNICOS"). En total, 40 de los 41 sujetos recibieron una inyección subretiniana de voretigen neparvovec en un ojo y posteriormente en el otro. Un sujeto solo recibió voretigen neparvovec en un ojo. De los 81 ojos tratados, 72 estuvieron expuestos a la dosis recomendada de Luxturna[®] de $1,5 \times 10^{11}$ gv. En el estudio 101, 9 ojos estuvieron expuestos a dosis más bajas de voretigen neparvovec. La media de edad de los 41 sujetos era de 17 años (intervalo: 4-44 años). De los 41 sujetos, 25 (61%) eran menores de 18 años y 23 (56%) eran mujeres.

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (tabla 5) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. A su vez, en cada clase de órgano, aparato o sistema se clasifican por orden decreciente de frecuencia, y dentro de cada categoría de frecuencia se presentan por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente

(CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Las reacciones adversas pueden guardar relación con el voretigen neparvovec, el procedimiento de inyección subretiniana, el uso concomitante de corticoesteroides o una combinación de estos procedimientos y productos.

Tabla 5 Porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Voretigen neparvovec			Categoría de frecuencia
	Estudio 101 + estudio 102 (<i>N</i> = 12 sujetos) <i>n</i> (%)	Estudio 301 (<i>N</i> = 29 sujetos) <i>n</i> (%)	Estudios 101 + 102 + 301 (<i>N</i> = 41 sujetos) <i>n</i> (%)	
Trastornos oculares				
Hiperemia conjuntival ^a	8 (67)	1 (3)	9 (22)	Muy frecuente
Catarata	3 (25)	5 (17)	8 (20)	Muy frecuente
Desgarro retiniano	1 (8)	3 (10)	4 (10) ^g	Frecuente
Agujero macular	1 (8)	2 (7)	3 (7)	Frecuente
Depósitos retinianos ^b	0	3 (10)	3 (7)	Frecuente
<i>Dellen</i> corneal	3 (25)	0	3 (7)	Frecuente
Inflamación ocular	0	2 (7)	2 (5)	Frecuente
Maculopatía ^c	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Frecuente
Irritación ocular	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Frecuente
Dolor ocular	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Frecuente
Desprendimiento de retina	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Hemorragia retiniana	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Hemorragia coroidea	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Endoftalmitis	1 (8)	0	1 (2)	Frecuente
Degeneración macular ^d	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Quiste conjuntival	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Trastorno ocular ^e	1 (8)	0	1 (2)	Frecuente
Hinchazón ocular	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Trastorno retiniano ^f	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Exploraciones complementarias				
aumentada	2 (17)	4 (14)	6 (15)	Muy frecuente

Presión intraocular ^a Incluye los términos literales «irritación por la sutura» y «reacción a la sutura». ^b Incluye el término literal «precipitado subretiniano».

^c Incluye los términos literales «membrana epirretiniana» y «fruncimiento (pucker) macular». ^d

Incluye el término literal «adelgazamiento macular». ^e Incluye el término literal «dehiscencia

foveal». ^f Incluye los términos literales «adelgazamiento foveal» y «pérdida de función foveal».

^s De acuerdo con los criterios CIOMS III, el desgarro retiniano se ha incluido en la categoría de eventos «frecuentes» porque la tasa de incidencia sin redondeo era $\geq 1/100$ y $< 1/10$ (9,75%; 4/41).

*La frecuencia de las RA se determina a partir de los datos agrupados de los estudios 101, 102 y 301.

Reacciones adversas derivadas de estudios no intervencionistas, reportes espontáneos y casos de la literatura (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas se han derivado de la experiencia post-comercialización de Luxturna[®] a través de estudios no intervencionistas, reporte de casos espontáneos y casos de la literatura. Dado que estas reacciones son reportadas de manera voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia, por lo que es categorizada como desconocida. Las reacciones adversas se listan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. A su vez, en cada clase de órgano, aparato o sistema se clasifican por orden decreciente de gravedad.

Tabla 6 Reacciones adversas derivadas de estudios no intervencionistas, reportes espontáneos y literatura (frecuencia desconocida)

Trastornos oculares

Atrofia coriorretiniana^a [9]

^a Incluye principalmente degeneración de la retina, despigmentación de la retina y atrofia en el lugar de la inyección.

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Inmunogenicidad

Con todas las dosis de Luxturna[®] evaluadas en los estudios 101 y 301, las reacciones inmunitarias fueron leves y la exposición extraocular limitada. En el estudio 101, el intervalo entre la inyección subretiniana en un ojo y en el contralateral fue de entre 1,7 y 4,6 años. En el estudio 301, el intervalo entre la inyección subretiniana en un ojo y en el contralateral fue de entre 7 y 14 días. Ningún sujeto mostró una respuesta clínicamente significativa de linfocitos T citotóxicos ni frente al vector vírico adenoasociado de serotipo 2 (AAV2) ni frente a la proteína de 65 kDa del epitelio pigmentario de la retina (RPE65).

En cada ojo, antes y después de la inyección subretiniana de Luxturna[®] se administraron corticoesteroides por vía general (sistémica). Puede que estos fármacos atenuaran una posible reacción inmunitaria contra la cápsida del vector (AAV2) o el producto transgénico (RPE65).

Información para profesionales médicos

El producto Luxturna[®] cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis se debe administrar tratamiento sintomático y de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital A.
Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777 INCOMPATIBILIDADES

Dada la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto no debe mezclarse con otros medicamentos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

El concentrado y el diluyente deben conservarse congelados a ≤ -65 °C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Luxturna[®] debe usarse inmediatamente después de descongelar los viales.

En caso necesario, puede conservarse a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) durante un máximo de 4 horas antes de administrarlo. Los viales no deben volver a congelarse.

Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento contiene organismos genéticamente modificados. Es indispensable que el medicamento que no se haya usado se elimine de acuerdo con las directrices del centro relativas a los organismos genéticamente modificados o los residuos de riesgo biológico, según proceda.

PRESENTACIÓN

Sobre de aluminio conteniendo 1 envase de cartón con: 1 vial monodosis de 2mL de capacidad con 0,5 mL de concentrado para solución inyectable y 2 viales de diluyente de 2mL de capacidad con 1,7 mL de solución.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° [59.393](#).[®] Marca Registrada

Concentrado para solución inyectable:

Elaborado en: Nova Laboratories Ltd. - Wigston, Leicester, Reino Unido.

Acondicionado en: Catalent UK Packaging Ltd. – Bolton, Reino Unido.

Disolvente:

Elaborado en: Nova Laboratories Ltd. - Wigston, Leicester, Reino Unido.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

CDS: 04/Oct/2021 ~~24/Abr/2019~~

Tracking Number: 2021-PSB/GLC-1228-s ~~N/A~~



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.16 15:39:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.16 15:39:09 -03:00

Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LUXTURNA[®]

VORETIGEN NEPARVOVEC

Concentrado para solución inyectable – vía subretiniana

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

Lea este prospecto detenidamente antes de utilizar Luxturna[®].

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted.

No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos adversos lo afecta de forma severa, o si usted nota algún efecto adverso no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Fórmula

Cada mL de Luxturna[®] contiene:

Voretigen neparvovec..... 5×10^{12} gv

Excipientes: Fosfato sódico monobásico 0,32 mg; fosfato sódico dibásico 1,37 mg; cloruro de sodio 10,52 mg; poloxámero 188 0,01 mg; agua para preparaciones inyectables c.s.

Cada mL del disolvente de Luxturna[®] contiene:

Fosfato sódico monobásico 0,32 mg; fosfato sódico dibásico 1,37 mg; cloruro de sodio 10,52 mg; poloxámero 188 0,01 mg; agua para preparaciones inyectables c.s.

El concentrado para inyección subretiniana se suministra en un volumen extraíble de 0,5 ml contenido en un vial monodosis de 2 ml; la concentración suministrada [5×10^{12} genomas vectoriales (gv) por ml] debe diluirse en proporción 1:10 antes de la administración.

Tras la dilución, cada dosis contiene $1,5 \times 10^{11}$ gv en un volumen administrable de 0,3 ml.

En este prospecto

¿Qué es Luxturna[®] y para qué se utiliza? Lo que debe saber antes de recibir Luxturna[®] ¿Cómo se utiliza Luxturna[®]? Posibles efectos adversos
¿Cómo conservar Luxturna[®]?

Presentación

¿Qué es Luxturna[®] y para qué se utiliza?

Luxturna[®] es un producto para terapia génica que contiene la sustancia activa voretigen neparvovec.

Solo le administrarán Luxturna[®] si las pruebas genéticas demuestran que su pérdida de visión obedece a mutaciones del gen *RPE65*.

Para qué se usa Luxturna[®]

Luxturna[®] está indicado para el tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación *RPE65* bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables.

Cómo actúa Luxturna[®]

La sustancia activa de Luxturna[®], llamada voretigen neparvovec, es un virus modificado que contiene una copia funcionante del gen *RPE65*. Tras la inyección, el virus deposita este gen en el interior de las células de la retina, que es la capa de la parte posterior del ojo responsable de detectar la luz. Esto permite a la retina producir las proteínas necesarias para la visión. El virus utilizado para depositar el gen no causa enfermedades en el ser humano.

Si tiene alguna duda acerca de Luxturna[®], su modo de acción o el motivo por el que le han recetado este medicamento, pregunte al médico.

Lo que debe saber antes de recibir Luxturna[®]

Siga al pie de la letra todas las instrucciones del médico, que pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

Antes de empezar el tratamiento, si está en alguna de estas circunstancias, dígaselo al médico:

- Si tiene signos de infección ocular o inflamación ocular, como enrojecimiento del ojo, intolerancia a la luz, hinchazón ocular o dolor ocular.
- Si tiene una infección activa del tipo que sea. Es probable que el médico posponga el tratamiento hasta que la infección haya desaparecido, ya que tras recibir este medicamento a usted puede resultarle más difícil combatir las infecciones. Véase también el apartado «¿Cómo se utiliza Luxturna[®]?».

Advertencias y precauciones Tras

recibir Luxturna[®]:

- Reciba atención médica inmediata si uno o ambos ojos se enrojecen, le duelen o no toleran la luz, si percibe destellos o cuerpos flotantes, o si nota que ve peor o borroso.
- Tras la inyección subretiniana de Luxturna[®] puede producirse una disminución permanente de la agudeza visual. Si nota algún cambio en la visión, hable con el médico o el farmacéutico.
- Deberá evitar los viajes en avión o a zonas de gran altitud hasta que el médico lo autorice. Durante el tratamiento con este medicamento, el médico introducirá en el ojo una burbuja de aire que el organismo irá absorbiendo lentamente. En tanto la burbuja no se haya absorbido del todo, viajar en avión o a lugares de gran altitud puede hacer que se expanda y cause daños oculares, entre ellos, pérdida de visión. Antes de viajar, hable con el médico.
- Deberá abstenerse de nadar porque esta actividad aumenta el riesgo de infección ocular. Antes de reanudarla tras el tratamiento con Luxturna[®], hable con el médico.
- En algunas personas aparecen cataratas. Es un enturbiamiento de la lente del interior del ojo (cristalino) que puede impedirle ver con nitidez. La aparición de cataratas o el empeoramiento de la que ya tenía es una complicación conocida de la intervención de cirugía ocular a la que tendrá que someterse antes de que le inyecten Luxturna[®]. Existe un riesgo adicional de desarrollar cataratas si el cristalino resulta dañado por la aguja que se utiliza para inyectar el medicamento en la parte posterior del ojo.
- Puede que restos del medicamento inyectado aparezcan en las lágrimas. Como medida de precaución, usted y su cuidador deberán depositar todos los vendajes usados y los residuos que hayan estado en contacto con lágrimas y secreciones nasales en bolsas cerradas herméticamente antes de eliminarlos. Usted y su cuidador deberán tomar estas precauciones durante 14 días.
- Usted y su cuidador (en especial si esta persona está embarazada, amamantando o inmunodeprimida) deben usar guantes para cambiar el vendaje y cuando eliminen este y otros residuos. Tomen estas precauciones durante los 14 días posteriores al tratamiento.
- Una vez que haya sido tratado con Luxturna[®], no podrá donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplantes, ya que Luxturna[®] es un producto para terapia génica.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Luxturna[®] no se ha estudiado en niños menores de cuatro años.

Uso de otros medicamentos

Si está usando, ha usado recientemente o podría usar otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta, dígaselo al médico o al farmacéutico.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o amamantando, sospecha que podría estarlo o está planeando tener un hijo, consulte con el médico o la enfermera antes de ser tratada con Luxturna®.

No se conocen los efectos de este medicamento sobre el embarazo y el feto. Como medida de precaución, no deberá recibir Luxturna® durante el embarazo.

No se sabe si Luxturna® se excreta en la leche materna. Pregunte al médico si debe dejar de amamantar después de que le administren Luxturna®.

¿Cómo se utiliza Luxturna®?

Cómo se administra Luxturna®

La inyección de Luxturna® en el ojo la realizarán en un quirófano cirujanos con experiencia en cirugía ocular.

Luxturna® se administra bajo anestesia. El médico le hablará de ella y de la forma en que se la administrarán.

El médico llevará a cabo una intervención de cirugía ocular para extraer el gel transparente que rellena el interior del ojo, y luego inyectará Luxturna® directamente bajo la retina, que es la fina capa sensible a la luz situada en la parte posterior del ojo. Esta intervención puede repetirse en el otro ojo cuando hayan pasado al menos 6 días. Después de cada intervención deberá permanecer en observación posoperatoria durante unas horas para vigilar su recuperación y la posible aparición de efectos secundarios de la cirugía o la anestesia.

Es probable que, antes de empezar el tratamiento con Luxturna®, el médico le recete un medicamento que inhibirá el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) para que este no intente luchar contra Luxturna® cuando se lo administren. Es importante que tome ese medicamento siguiendo las instrucciones que le den. No deje de tomarlo sin antes hablar con el médico.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, **consulte al médico.**

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital A.

Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, Luxturna® puede causar efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los presentan. Los efectos secundarios asociados con la administración de Luxturna® son debidos al medicamento en sí, al procedimiento de inyección o al uso de corticoesteroides, y en la mayor parte de los casos afectan al ojo.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

Solicite atención médica de inmediato si nota alguno de estos síntomas, que pueden deberse a una inflamación, una infección o una reacción alérgica ocular:

- disminución o alteración repentina de la visión;
- empeoramiento del dolor, molestias o enrojecimiento en el ojo.

Si presenta algún efecto secundario grave, **dígasele al médico de inmediato.**

Otros posibles efectos secundarios

A continuación, se describen otros efectos secundarios que pueden producirse durante el tratamiento con Luxturna®:

Si estos efectos se tornan severos, dígasele al médico.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- Enrojecimiento del ojo
- Catarata (enturbiamiento del cristalino)
- Aumento de la presión en el interior del ojo

Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.

- Depósitos bajo la retina
- Rotura en la retina (desgarro retiniano)
- Anomalías en la parte posterior del ojo
- Adelgazamiento de la superficie del ojo (*Dellen*)
- Dolor ocular
- Hinchazón ocular
- Irritación ocular

- Inflamación ocular
- Sensación de cuerpo extraño en el ojo
- Desprendimiento de retina

Desconocida: la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

- Adelgazamiento de la retina (atrofia coriorretiniana)

La lesión de los tejidos oculares puede acompañarse de hemorragia e hinchazón y de un mayor riesgo de infecciones. En los días posteriores a la intervención quirúrgica notará una disminución de la visión que, por lo general, mejora; si no ocurre así, dígaselo al médico.

Si nota algún efecto secundario no enumerado en este prospecto, **informe al médico**.

¿Cómo conservar Luxturna®?

El concentrado y el diluyente deben conservarse congelados a ≤ -65 °C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Luxturna® debe usarse inmediatamente después de descongelar los viales.

En caso necesario, puede conservarse a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) durante un máximo de 4 horas antes de administrarlo.

Los viales no deben volver a congelarse.

Los profesionales sanitarios que lo atienden serán los responsables de conservar Luxturna® en el centro. No le corresponderá a usted conservarlo.

Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento contiene organismos genéticamente modificados. Es indispensable que el medicamento que no se haya usado se elimine de acuerdo con las directrices del centro relativas a los organismos genéticamente modificados o los residuos de riesgo biológico, según proceda.

Presentación

Sobre de aluminio conteniendo 1 envase de cartón con: 1 vial monodosis de 2mL de capacidad con 0,5 mL de concentrado para solución inyectable y 2 viales de diluyente de 2mL de capacidad con 1,7 mL de solución.

Ante cualquier inconveniente con el producto
El paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o
llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° [59.393](#).[®] Marca Registrada

Concentrado para solución inyectable:

Elaborado en: Nova Laboratories Ltd. - Wigston, Leicester, Reino Unido. Acondicionado en: Catalent UK Packaging Ltd. – Bolton, Reino Unido.

Disolvente:

Elaborado en: Nova Laboratories Ltd. - Wigston, Leicester, Reino Unido.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

BPL: ~~24/Abr/2019~~04/Oct/2021

Tracking Number: [2021-PSB/GLC-1228-s](#) ~~N/A~~



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.16 15:39:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.16 15:39:49 -03:00