

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Luxturna 5 x 10¹² genomas vectoriales/ml concentrado y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Voretigén neparvovec es un vector de transferencia genética que utiliza la cápsida de un vector viral adenoasociado de serotipo 2 (AAV2) como vehículo para introducir en la retina el cADN de la proteína de 65 kDa (hRPE65) del epitelio pigmentario retinal humano. Voretigén neparvovec proviene de un virus adenoasociado (AAV) de origen natural que ha sido modificado mediante técnicas de ADN recombinante.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ml de concentrado contiene 5 x 10¹² genomas vectoriales (vg).

Cada vial unidosis de 2 ml de Luxturna contiene 0,5 ml extraíbles de concentrado que requiere una dilución 1:10 antes de su administración, ver sección 6.6.

Tras la dilución, cada dosis de Luxturna contiene 1,5 x 10¹¹ vg en un volumen administrable de 0,3 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado y disolvente para solución inyectable.

Tras la descongelación, tanto el concentrado como el disolvente son líquidos transparentes e incoloros con un pH de 7,3.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y administrado por un cirujano de retina con experiencia en cirugía macular.

Posología

Los pacientes reciben una dosis única de voretigén neparvovec de $1,5 \times 10^{11}$ vg en cada ojo. Cada dosis es administrada dentro del espacio subretiniano en un volumen total de 0,3 ml. La administración debe realizarse de forma individualizada en cada ojo en días separados dentro de un corto intervalo de, al menos, seis días de diferencia entre cada procedimiento quirúrgico.

Pauta inmunomoduladora

Antes de iniciar la pauta inmunomoduladora y antes de la administración de Luxturna, debe examinarse al paciente para detectar síntomas de enfermedad infecciosa activa de cualquier naturaleza, y en caso de tal infección, el inicio del tratamiento debe posponerse hasta después de que el paciente se haya recuperado.

Se recomienda iniciar la pauta inmunomoduladora 3 días antes de la administración de Luxturna en el primer ojo, siguiendo el calendario descrito a continuación (Tabla 1). El inicio de la pauta inmunomoduladora para el segundo ojo debe seguir el mismo esquema y debe reemplazar a la pauta inmunomoduladora del primer ojo.

Tabla 1 Pauta inmunomoduladora pre y postoperatoria para cada ojo

Preoperatorio	3 días antes de la administración de Luxturna	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/día (hasta un máximo de 40 mg/día)
Postoperatorio	4 días (incluyendo el día de la administración)	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/día (hasta un máximo de 40 mg/día)
	Continuar 5 días	Prednisona (o equivalente) 0,5 mg/kg/día (hasta un máximo de 20 mg/día)
	Continuar 5 días con una dosis cada dos días	Prednisona (o equivalente) 0,5 mg/kg cada dos días (hasta un máximo de 20 mg/día)

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de voretigén neparvovec en pacientes ≥ 65 años. Sin embargo, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de voretigén neparvovec en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de voretigén neparvovec en niños menores de 4 años. No se dispone de datos. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes pediátricos.

Forma de administración

Uso subretinal.

Luxturna es una solución estéril concentrada para inyección subretiniana que requiere descongelación y dilución antes de la administración (ver sección 6.6).

Este medicamento no debe administrarse mediante inyección intravítrea.

Luxturna es un vial de un solo uso para una administración única en un solo ojo. El producto se administra mediante una inyección subretiniana tras realizar una vitrectomía en cada ojo. No se debe administrar muy próximo a la fovea para mantener la integridad foveal (ver sección 4.4).

La administración de voretigén neparvovec debe llevarse a cabo en el quirófano bajo unas condiciones asépticas controladas. Antes del procedimiento, debe administrarse al paciente la anestesia adecuada. La pupila del ojo en el que se va a administrar la inyección debe estar dilatada, y antes de la cirugía se debe administrar un antibiótico de amplio espectro por vía oftálmica de acuerdo con la práctica médica habitual.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente. Mientras se prepara o se administra voretigén neparvovec se debe utilizar un equipo de protección personal que incluya bata de laboratorio, gafas de seguridad y guantes (ver sección 6.6).

Para las instrucciones de preparación, exposición accidental y eliminación de Luxturna, ver sección 6.6.

Administración

Seguir los pasos descritos a continuación para administrar voretigén neparvovec a los pacientes:

- Una vez diluido Luxturna, debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. Si se observan partículas, turbiedad o decoloración, el medicamento no debe utilizarse.
- Conectar la jeringa que contiene el producto diluido al tubo y la cánula de inyección subretiniana. El producto se debe inyectar lentamente a través del tubo y la microcánula para eliminar cualquier burbuja de aire en el sistema.
- El volumen de producto disponible para inyección se confirma en la jeringa al alinear la punta del émbolo con la línea que marca 0,3 ml.
- Una vez finalizada la vitrectomía, Luxturna se administra mediante inyección subretiniana utilizando una cánula de inyección subretiniana introducida por vía pars plana (Figura 1A).
- Bajo visualización directa, la punta de la cánula de la inyección subretiniana se pone en contacto con la superficie de la retina. El sitio de inyección recomendado se sitúa a lo largo de la arcada vascular superior, al menos a 2 mm de distancia del centro de la fovea (Figura 1B). Se inyecta lentamente una pequeña cantidad de producto hasta que se observa una ampolla subretiniana inicial, y luego, el volumen restante se inyecta lentamente hasta que se administran los 0,3 ml totales.

Figura 1A Cánula de inyección subretiniana introducida vía pars plana

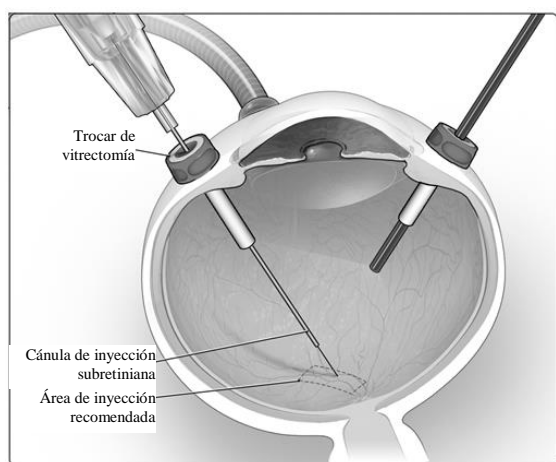
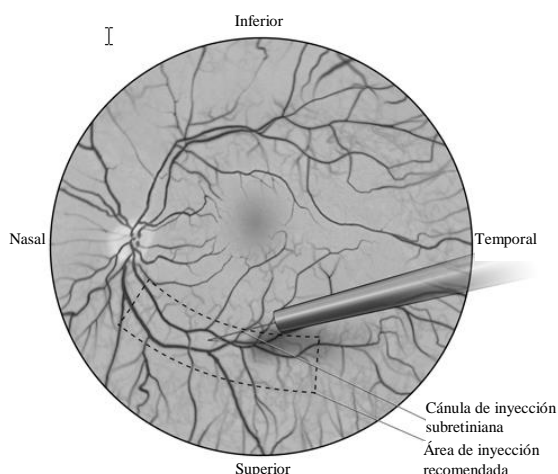


Figura 1B Punta de la cánula de inyección subretiniana colocada en el sitio de inyección recomendado (vista del cirujano)



- Al finalizar la inyección, se retira la cánula de inyección subretiniana del ojo.
- Después de la inyección, se debe desechar cualquier producto no utilizado. No se debe guardar la jeringa de repuesto. Consultar la normativa local de bioseguridad aplicable para la eliminación del producto.
- Se debe realizar cuidadosamente un intercambio fluido-aire, evitando el drenaje de líquido cerca de la retinotomía creada para la inyección subretiniana.
- En el postoperatorio se debe colocar la cabeza en posición supina inmediatamente y se debe mantener durante 24 horas tras el alta del paciente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Infección ocular o periocular.
Inflamación intraocular activa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Siempre deben utilizarse las técnicas asépticas adecuadas para la preparación y administración de Luxturna.

Se han observado las siguientes reacciones adversas relacionadas con el procedimiento de administración:

- Inflamación de los ojos (incluyendo endoftalmitis), desgarro de la retina y desprendimiento de retina. Se debe indicar a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o desprendimiento de retina y deben tratarse adecuadamente.
- Alteraciones de la retina (adelgazamiento foveal, pérdida de la función foveal), agujero macular, maculopatía (membrana epirretiniana, fruncimiento macular) y trastorno ocular (dehiscencia foveal).
- Aumento de la presión intraocular. La presión intraocular debe controlarse adecuadamente y se debe monitorizar antes y después de la administración del medicamento. Se debe indicar a los pacientes que eviten viajes aéreos u otros viajes a alturas elevadas hasta que la burbuja de aire formada como resultado de la administración de Luxturna se haya disipado completamente del ojo. Tras la inyección, la desaparición de la burbuja de aire puede requerir un período de tiempo de hasta una semana o más; esto debe verificarse en el examen oftalmológico. Un aumento súbito en la altitud mientras la burbuja de aire aún está presente puede causar un aumento en la presión ocular y la pérdida irreversible de la visión.

Pueden aparecer alteraciones visuales transitorias, como visión borrosa y fotofobia, durante las semanas posteriores al tratamiento. Se debe indicar a los pacientes que consulten a su médico si las alteraciones visuales persisten. Los pacientes deben evitar nadar debido a un mayor riesgo de infección en el ojo y deben evitar la actividad física extenuante debido a un mayor riesgo de lesión del ojo. Los pacientes pueden volver a nadar y realizar actividades extenuantes, después de un mínimo de una a dos semanas, siguiendo el consejo de su médico.

Eliminación

La eliminación del vector se puede producir a niveles bajos y de forma transitoria a través de las lágrimas de los pacientes (ver sección 5.2). Se debe aconsejar a los pacientes y a los cuidadores que manipulen adecuadamente los materiales de desecho generados por los apósitos, las lágrimas y la secreción nasal, lo que puede incluir el almacenamiento del material de desecho en bolsas selladas antes de su eliminación. Estas precauciones de manipulación deben seguirse durante 14 días tras la administración de voretigén neparvovec. Se recomienda que los pacientes y los cuidadores usen guantes para cambiar los apósitos y eliminar los desechos, especialmente en caso de embarazo subyacente, lactancia e inmunodeficiencia de los cuidadores.

Los pacientes tratados con Luxturna no deben donar sangre, órganos, tejidos y células para trasplante.

Inmunogenicidad

Para reducir el potencial de inmunogenicidad, los pacientes deben recibir corticosteroides sistémicos antes y después de la inyección subretiniana de voretigén neparvovec en cada ojo (ver sección 4.2). Los corticosteroides pueden disminuir la posible reacción inmune contra la cápsida del vector (vector viral adenoasociado de serotipo 2 [AAV2]) o contra el producto transgénico (proteína de 65 kDa del epitelio pigmentario retinal humano [RPE65]).

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones clínicamente significativas. No se han realizado estudios de interacción.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

De acuerdo a los estudios no clínicos y a los datos clínicos de ensayos con vectores AAV2, y considerando la vía de administración subretiniana de Luxturna, la transmisión inadvertida de la línea germinal con vectores AAV es muy poco probable.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de voretigén neparvovec en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de voretigén neparvovec durante el embarazo.

Lactancia

No se han realizado estudios con Luxturna en mujeres en periodo de lactancia. Se desconoce si voretigén neparvovec se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con voretigén neparvovec tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto del medicamento sobre la fertilidad. Los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina no han sido evaluados en estudios con animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de voretigén neparvovec sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes pueden experimentar alteraciones visuales transitorias tras recibir la inyección subretiniana de Luxturna. Los pacientes no deben conducir o usar máquinas pesadas hasta que la función visual se haya recuperado lo suficiente, según lo aconsejado por su oftalmólogo.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En tres de 41 sujetos (7%) aparecieron depósitos en la retina que se consideraron reacciones adversas no graves relacionadas con voretigén neparvovec. Los tres casos consistieron en una aparición transitoria de precipitados subretinianos asintomáticos en la parte inferior del sitio de la inyección. Aparecieron de 1 a 6 días después de la inyección y se resolvieron sin secuelas.

Se notificaron reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de administración en tres sujetos durante el programa clínico. Uno de 41 sujetos (2%) notificó un caso grave de aumento de la presión intraocular (secundario a la administración de corticoide), que se asoció al tratamiento de una endoftalmitis relacionada con procedimiento de administración y resultó en atrofia ocular. Uno de 41 sujetos (2%) notificó un caso grave de trastorno de la retina (pérdida de la función foveal) y se determinó que estaba relacionado con el procedimiento de administración. Uno de 41 sujetos (2%) notificó un caso grave de desprendimiento de retina que se determinó que estaba relacionado con el procedimiento de administración.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) relacionadas con el procedimiento de administración fueron hiperemia conjuntival, cataratas, aumento de la presión intraocular, desgarro retiniano, dellen, agujero macular, depósitos subretinianos, inflamación ocular, irritación ocular, dolor ocular y maculopatía (arrugas en la superficie de la mácula).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y a su frecuencia utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas relacionadas con voretigén neparvovec

Sistema de clasificación de órganos / Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos oculares	
Frecuentes	Depósitos en la retina

Tabla 3 Reacciones adversas relacionadas con el procedimiento de administración

Sistema de clasificación de órganos / Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, mareo
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Hiperemia conjuntival, cataratas
Frecuentes	Desgarro retiniano, dellen, agujero macular, inflamación ocular, irritación ocular, dolor ocular, maculopatía, hemorragia coroidal, quiste conjuntival, alteración ocular, hinchazón ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, degeneración macular, endoftalmitis, desprendimiento de retina, alteración de la retina, hemorragia retiniana.
Frecuencia no conocida*	Opacidades vítreas, atrofia coriorretiniana**
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, dolor abdominal superior, dolor en los labios
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea, hinchazón de la cara
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Incremento de la presión intraocular
Frecuentes	Inversión de la onda T en el electrocardiograma
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Complicación de la intubación endotraqueal, dehiscencia de heridas

* Esta reacción adversa se ha notificado durante la experiencia postcomercialización.

** Incluye degeneración de la retina, despigmentación de la retina y atrofia en el lugar de la inyección.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Atrofia coriorretiniana

Se reportó atrofia coriorretiniana progresiva en algunos pacientes. Los casos estuvieron temporalmente relacionados con el tratamiento y ocurrieron en el área tratada donde forma la ampolla. En las atrofas retinianas posteriores a la inyección notificadas, no hubo evidencia de afectación foveal o deterioro funcional visual significativo en los pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia clínica con sobredosis de voretigén neparvovec. En caso de sobredosis, se recomienda el tratamiento sintomático y de apoyo, según criterio médico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, otros oftalmológicos, código ATC: S01XA27.

Mecanismo de acción

La proteína de 65 kilodalton específica del epitelio pigmentario retinal (RPE65) se localiza en las células epiteliales del pigmento retiniano y convierte el todo-trans-retinol en 11-cis-retinol, que posteriormente forma el cromóforo 11-cis-retinal durante el ciclo visual retinoide. Estas etapas son clave en la conversión biológica de un fotón de luz en una señal eléctrica dentro de la retina. Las mutaciones en el gen *RPE65* conllevan a una reducción o ausencia de la actividad RPE65 todo-trans-retinil isomerasa, bloqueando el ciclo visual y dando como resultado la pérdida de la visión. Con el tiempo, la acumulación de precursores tóxicos conduce a la muerte de las células epiteliales del pigmento retiniano y posteriormente a la muerte celular progresiva de los fotorreceptores. Las personas con distrofia retiniana asociada a la mutación *RPE65* bialélica muestran pérdida de la visión, incluyendo el deterioro de parámetros de la función visual tales como la agudeza visual y los campos visuales, a menudo durante la infancia o la adolescencia. Esta pérdida de visión finalmente progresa hasta la ceguera completa.

La inyección de voretigén neparvovec en el espacio subretinal da como resultado la transducción de células epiteliales del pigmento retiniano con un cADN que codifica la proteína RPE65 humana normal (terapia de aumento génico), proporcionando el potencial necesario para restaurar el ciclo visual.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia a largo plazo de Luxturna se evaluaron en un estudio de Fase 1 de seguridad y ajuste de dosis (101), en el que 12 sujetos recibieron inyecciones subretinianas unilaterales de voretigén neparvovec; un estudio de seguimiento (102) en el que se administró voretigén neparvovec en el ojo contralateral en 11 de los 12 sujetos que participaron en el estudio de ajuste de dosis; un estudio de un año de Fase 3 controlado y abierto (301) en el que 31 sujetos fueron aleatorizados en dos centros; y la continuación del estudio de Fase 3, en el que los 9 sujetos de control se cruzaron y recibieron tratamiento. Un total de 41 sujetos (81 ojos inyectados [un sujeto de Fase 1 no cumplió los criterios de elegibilidad para una segunda inyección]) participaron en el programa clínico. Todos los participantes tenían un diagnóstico clínico de amaurosis congénita de Leber y algunos también podían haber tenido diagnósticos clínicos previos o adicionales, incluida la retinosis pigmentaria. Para todos los participantes se constataron las mutaciones *RPE65* bialélicas confirmadas y la presencia de suficientes células retinianas viables (un área de la retina dentro del polo posterior de > 100 micras de espesor, según lo estimado por tomografía de coherencia óptica [OCT]).

Estudio de Fase 3

El estudio 301 fue un estudio abierto, aleatorizado y controlado en el que participaron 31 sujetos, 13 hombres y 18 mujeres. La edad media fue de 15 años (rango de 4 a 44 años), incluyendo un 64% de pacientes pediátricos (n = 20, edad de 4 a 17 años) y un 36% de pacientes adultos (n = 11). Todos los sujetos tenían un diagnóstico de amaurosis congénita de Leber debido a mutaciones *RPE65* confirmadas por análisis genético en un laboratorio certificado.

21 sujetos fueron aleatorizados para recibir la inyección subretiniana de voretigén neparvovec. La agudeza visual (LogMAR) en el primer ojo de estos sujetos al inicio del estudio fue 1,18 (0,14), media (ES). Un sujeto abandonó el estudio antes de iniciar el tratamiento. 10 sujetos fueron asignados al azar al grupo de control (no intervención). La agudeza visual (LogMAR) en el primer ojo de estos sujetos al inicio del estudio fue de 1,29 (0,21), media (ES). Un sujeto del grupo de control retiró el consentimiento y abandonó el estudio. Los nueve sujetos que se asignaron al azar al grupo control se cruzaron para recibir la inyección subretiniana de voretigén neparvovec tras un año de observación. En cada ojo se administró una única inyección subretiniana de $1,5 \times 10^{11}$ vg de voretigén neparvovec en un volumen total de 300 μ l. El intervalo entre las inyecciones en los ojos fue de 6 a 18 días para cada sujeto.

La variable primaria del estudio de Fase 3 midió el cambio promedio en un año del valor basal en la prueba de movilidad multiluminiscente bilateral (MLMT) entre los grupos de intervención y control. La MLMT fue diseñada para medir los cambios en la visión funcional, específicamente la capacidad de un sujeto para recorrer un circuito con precisión y a un ritmo razonable en diferentes niveles de iluminación ambiental. Esta capacidad depende de la agudeza visual del sujeto, del campo visual y del grado de nictalopia (disminución de la capacidad de percibir y/o ver con poca luz), funciones específicamente afectadas por la enfermedad retiniana asociada con las mutaciones *RPE65*. En el estudio de Fase 3, la MLMT utilizó siete niveles de iluminación que fueron desde 400 lux hasta 1 lux (lo que corresponde, por ejemplo, a una oficina bien iluminada hasta una noche de verano sin luna). La prueba de cada sujeto fue grabada en video y evaluada por asesores independientes. Superar la MLMT a un nivel de luz más bajo suponía un cambio positivo de puntuación y una puntuación de 6 lux representó la máxima mejora posible en la MLMT. También se estudiaron tres variables secundarias: prueba del umbral de sensibilidad a la luz de campo completo (FST) usando luz blanca; el cambio de puntuación en la MLMT para el primer ojo asignado y pruebas de agudeza visual (AV).

Al inicio del estudio, los sujetos lograron superar positivamente la prueba de movilidad entre 4 y 400 lux ambientales.

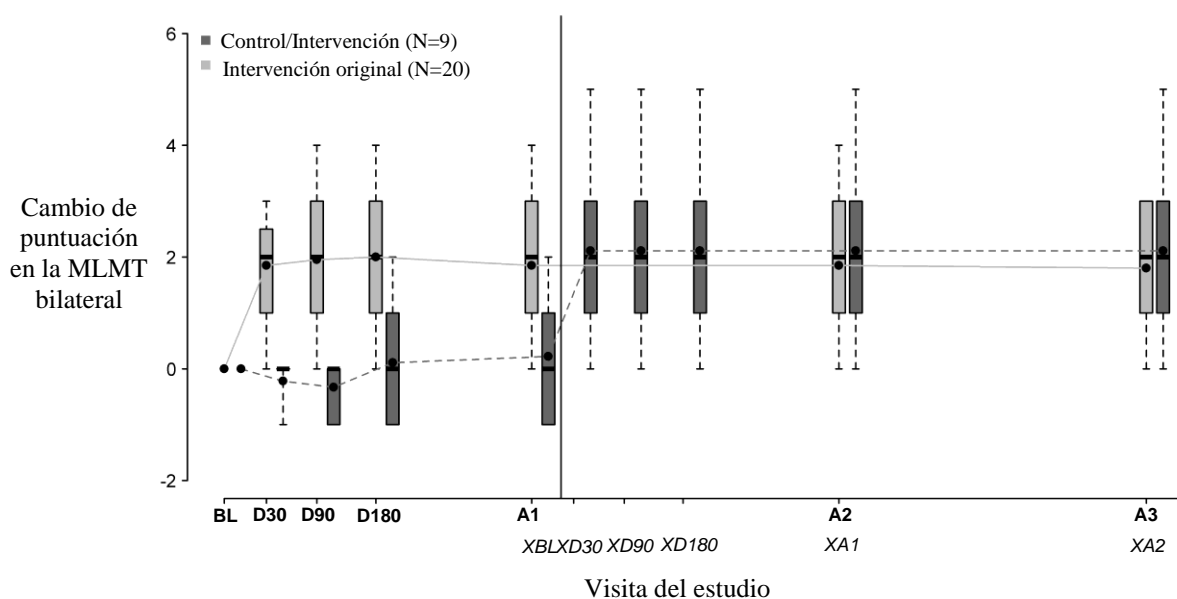
Tabla 4 Cambios en la puntuación de la MLMT: año 1 en comparación con el valor basal (población ITT: n = 21 intervención, n = 10 control)

Cambios en la puntuación de la MLMT	Diferencia Intervención-Control (95% IC)	Valor p
usando la visión binocular	1,6 (0.72, 2.41)	0,001
usando solo el primer ojo asignado	1,7 (0.89, 2.52)	0,001
usando solo el segundo ojo asignado	2,0 (1.14, 2.85)	< 0,001

El cambio en la puntuación de la MLMT monocular mejoró significativamente en el grupo de tratamiento y fue similar a los resultados de la MLMT binocular (ver Tabla 4).

La figura 2 muestra el efecto del medicamento durante un período de tres años en el grupo de tratamiento con voretigén neparovec, así como el efecto en el grupo control tras cruzarse para recibir la inyección subretiniana de voretigén neparovec. Se observaron diferencias significativas en el rendimiento de la MLMT binocular para el grupo de tratamiento con voretigén neparovec en el día 30 y se mantuvieron durante las visitas de seguimiento restantes durante el período de tres años, en comparación con ningún cambio en el grupo control. No obstante, después del cruce para recibir la inyección subretiniana de voretigén neparovec, los sujetos del grupo control mostraron una respuesta similar en comparación con los sujetos del grupo de tratamiento con voretigén neparovec.

Figura 2 Cambio en la puntuación de la MLMT usando la visión binocular antes y después de la exposición a voretigén neparovec



Cada cuadro representa la distribución de la media (50%) del cambio de puntuación de la MLMT. Las líneas de puntos verticales representan un 25% adicional por encima y por debajo del cuadro. La barra horizontal dentro de cada cuadro representa la mediana. El punto dentro de cada cuadro representa la media. La línea continua conecta los cambios en la puntuación media de la MLMT con las visitas para el grupo de tratamiento. La línea de puntos relaciona el cambio de puntuación de la MLMT promedio con las visitas para el grupo de control, incluyendo cinco visitas durante el primer año sin recibir voretigén neparovec. Al grupo de control se le administró voretigén neparovec tras 1 año de observación.

BL (Baseline): valor basal

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

A1, A2, A3: uno, dos y tres años tras el inicio del estudio

XBL; XD30; XD90; XD180: valor basal, 30, 90 y 180 días tras el inicio del estudio en el grupo de control cruzado;

XA1; XA2: uno y dos años tras el inicio del estudio en el grupo de control cruzado.

En la Tabla 5 se muestran los resultados de la prueba de sensibilidad a la luz de campo completo utilizando luz blanca [Log10 (cd.s/m²)] en el primer año de estudio.

Tabla 5 Prueba de sensibilidad a la luz de campo completo

Prueba de sensibilidad a la luz de campo completo – Primer ojo asignado (ITT)			
	Intervención, N = 21		
	Valor basal	Año 1	Cambio
N	20	20	19
Media (ES)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Control, N = 10		
N	9	9	9
Media (ES)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Diferencia (95% IC) (Intervención-Control) -2,33 (-3.44, -1.22), p<0.001		
Prueba de sensibilidad a la luz de campo completo – Segundo ojo asignado (ITT)			
	Intervención, N = 21		
	Valor basal	Año 1	Cambio
N	20	20	19
Media (ES)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Control, N = 10		
N	9	9	9
Media (ES)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Diferencia (95% IC) (Intervención-Control) 1,89 (3.03, 0.75), p=0.002		
Prueba de sensibilidad a la luz de campo completo: Promedio en ambos ojos (ITT)			
	Diferencia (95% IC) (Intervención-Control): -2,11 (-3.19, -1.04), p<0.001		

La mejora en la sensibilidad a la luz de campo completo se mantuvo hasta 3 años después de la exposición a voretigén neparvovec.

Un año después de la exposición a voretigén neparvovec, se produjo una mejora en la agudeza visual de al menos 0,3 LogMAR en 11/20 (55%) de los primeros ojos tratados y 4/20 (20%) de los segundos ojos tratados en el grupo de intervención; ningún sujeto del grupo de control mostró una mejoría de la agudeza visual en el primer o segundo ojo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se cree que voretigén neparvovec es captado por las células a través de los receptores de proteoglicano de heparán sulfato y es degradado por las proteínas endógenas y las vías catabólicas del ADN.

Biodistribución no clínica

La biodistribución de Luxturna se evaluó a los tres meses tras la administración subretinal en primates no humanos. Los niveles más altos de secuencias de ADN del vector se detectaron en los fluidos intraoculares (fluido de la cámara anterior y vítreo) de los ojos inyectados con vector. Se detectaron niveles bajos de secuencias de ADN del vector en el nervio óptico del ojo inyectado con el vector, el quiasma óptico, el bazo y el hígado y esporádicamente en el estómago y los ganglios linfáticos. En un animal al que se administró Luxturna a una dosis de 7,5 x 10¹¹ vg (5 veces la dosis recomendada por ojo), se detectaron secuencias de ADN del vector en el colon, el duodeno y la tráquea. No se detectaron secuencias de ADN del vector en las gónadas.

Farmacocinética clínica y eliminación

La eliminación del vector y la biodistribución se evaluaron en lágrimas de ambos ojos, suero y sangre completa de sujetos en el estudio clínico de Fase 3. En 13/29 (45%) de los sujetos que recibieron administraciones bilaterales, se detectaron secuencias de ADN del vector de Luxturna en muestras de lágrimas; la mayoría de estos sujetos fueron negativos después de la visita del día 1 tras la inyección. Sin embargo, cuatro de estos sujetos tuvieron muestras de lágrimas positivas después del primer día y un sujeto hasta el día 14 después de la inyección en el segundo ojo. Las secuencias de ADN del vector se detectaron en suero en 3/29 (10%) de los sujetos, incluidos dos con muestras de lágrimas positivas, y solo hasta el día 3 después de cada inyección. En general, se detectaron niveles transitorios y bajos de ADN vectorial en lágrimas y muestras de suero ocasionales de 14/29 (48%) de los sujetos en el estudio de Fase 3.

Farmacocinética en poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos con voretigén neparvovec en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática y renal

Luxturna se inyecta directamente en el ojo. No se espera que la función hepática y renal, los polimorfismos del citocromo P450 y el envejecimiento influyan en la eficacia clínica o la seguridad del producto. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La histopatología ocular de los ojos de perros y primates no humanos expuestos a voretigén neparvovec mostró solo cambios leves, que se relacionaron principalmente con la curación de la lesión quirúrgica. En un estudio de toxicología anterior, un vector similar a AAV2 administrado subretinalmente en perros a una dosis 10 veces superior a la dosis recomendada, dio como resultado toxicidad retiniana focal e histológicamente se detectaron infiltrados de células inflamatorias en regiones expuestas al vector. Otros hallazgos de los estudios no clínicos de voretigén neparvovec incluyeron la detección ocasional y aislada de células inflamatorias en la retina, sin aparente degeneración retiniana. Después de una administración única del vector, los perros desarrollaron anticuerpos contra la cápsida del vector AAV2 que estaban ausentes en los primates no humanos no tratados previamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Concentrado

Cloruro de sodio
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (para ajustar el pH)
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (para ajustar el pH)
Poloxámero 188
Agua para preparaciones inyectables

Disolvente

Cloruro de sodio
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (para ajustar el pH)
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (para ajustar el pH)
Poloxámero 188
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales congelados sin abrir

2 años

Después de descongelar y diluir

Una vez descongelado, el medicamento no debe volver a congelarse. Mantener a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C).

Después de la dilución en condiciones asépticas, la solución debe usarse inmediatamente; si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C) no debe ser superior a 4 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

El concentrado y el disolvente deben almacenarse y transportarse congelados a temperatura ≤ -65 °C.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 2 ml de polímero de olefina con un tapón de goma de clorobutilo sellado con un precinto flip-off de aluminio que contiene un volumen extraíble de 0,5 ml de concentrado.

Vial de 2 ml de polímero de olefina con un tapón de goma de clorobutilo sellado con un precinto flip-off de aluminio que contiene un volumen extraíble de 1,7 ml de disolvente.

Cada bolsita de aluminio contiene una caja de cartón que incluye 1 vial de concentrado y 2 viales de disolvente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada caja que contiene 1 vial de concentrado y 2 viales de disolvente es para un solo uso.

Luxturna debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. Si se detectan partículas, turbiedad o decoloración, no se debe usar el vial unidosis.

Se debe evitar la exposición accidental. Debe seguirse la normativa local sobre bioseguridad para la preparación, administración y manejo de voretigén neparvovec.

- Se debe usar un equipo de protección personal (que incluya bata de laboratorio, gafas de seguridad y guantes) mientras se prepara o administra voretigén neparvovec.
- Debe evitarse la exposición accidental a voretigén neparvovec, incluido el contacto con la piel, los ojos y las membranas mucosas. Debe cubrirse cualquier herida antes de manipular este medicamento.
- Cualquier derramamiento de voretigén neparvovec se debe tratar con un agente virucida, como hipoclorito de sodio al 1%, y se debe secar con materiales absorbentes.
- Todos los materiales que puedan haber entrado en contacto con voretigén neparvovec (p. ej., vial, jeringa, aguja, gasas de algodón, guantes, máscaras o vendajes) deben eliminarse de acuerdo con la normativa local sobre bioseguridad.

Exposición accidental

- En caso de exposición ocupacional accidental (p. ej., por salpicaduras en los ojos o en las membranas mucosas), se debe enjuagar con agua limpia durante al menos 5 minutos.
- En caso de exposición en la piel lesionada o de lesión por punción con la aguja, se debe limpiar bien el área afectada con agua y jabón y /o con un desinfectante.

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente. La eliminación del medicamento no utilizado debe realizarse de acuerdo con la normativa local sobre bioseguridad.

Preparación

La preparación de Luxturna debe realizarse dentro de las 4 horas previas al inicio del procedimiento de administración, en condiciones asépticas y de acuerdo con el siguiente procedimiento recomendado.

Dejar descongelar a temperatura ambiente un vial de concentrado y dos viales de disolvente. Invertir suavemente los viales cinco veces para mezclar los contenidos.

Inspeccionar si hay partículas visibles o cualquier anomalía. La aparición de cualquier anomalía o de partículas visibles debe ser notificada al Titular de la Autorización de Comercialización y el producto no debe ser utilizado.

Transferir 2,7 ml de disolvente procedente de los dos viales descongelados y dispensar con una jeringa de 3 ml en un vial estéril de vidrio vacío de 10 ml.

Para la dilución, extraer 0,3 ml de concentrado descongelado con una jeringa de 1 ml y agregar al vial estéril de 10 ml que contiene el disolvente. Invertir suavemente el vial al menos cinco veces para una mezcla adecuada. Inspeccionar si hay partículas visibles. La solución diluida debe ser clara o ligeramente opalescente. Etiquetar el vial de vidrio de 10 ml que contiene el concentrado diluido de la siguiente manera: "Luxturna diluido".

No se debe preparar la jeringa si el vial muestra algún daño o si se observan partículas visibles. Preparar las jeringas para inyección extrayendo 0,8 ml de la solución diluida en una jeringa estéril de 1 ml. Repetir el mismo procedimiento para preparar una jeringa de repuesto. Las jeringas llenas de producto deben transportarse hasta el quirófano en un contenedor asignado para éste fin.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1331/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

22 noviembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de LUXTURNA en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Nacional Competente (ANC) el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El TAC garantizará que en cada Estado Miembro (EM) donde se comercialice LUXTURNA, el producto se distribuya a través de centros de tratamiento donde personal cualificado (es decir, cirujanos vitreoretinianos y farmacéuticos) haya participado en el programa educativo obligatorio sobre el uso del producto y en la formación farmacéutica, con el fin de garantizar el uso correcto de LUXTURNA así como minimizar los riesgos asociados con su administración y/o con el procedimiento de administración (aumento de la presión intraocular, desgarro de la retina, trastornos maculares, cataratas, inflamación intraocular y/o infección relacionada con el procedimiento y desprendimiento de retina, transmisión de terceros).

Los criterios para los centros de Estudio/centros de tratamiento deben incluir:

1. Presencia de un oftalmólogo especialista con experiencia en la atención y el tratamiento de pacientes con distrofia retiniana hereditaria (IRD);
2. Presencia de o afiliación con un cirujano de retina con experiencia en cirugía subretiniana y capaz de administrar LUXTURNA;
3. Presencia de una farmacia clínica capaz de manipular y preparar productos de terapia génica basados en vectores AAV;

También se debe proporcionar formación e instrucciones para la manipulación y eliminación segura de los materiales afectados durante 14 días después de la administración del producto junto con la información sobre la exclusión de la donación de sangre, órganos, tejidos y células para trasplante después de la administración de LUXTURNA.

El personal cualificado (es decir, cirujanos vitreoretinianos y farmacéuticos) en los centros de tratamiento debe recibir materiales informativos que incluyan:

- Resumen de las características del producto (SmPC);
- Formación quirúrgica para la administración de LUXTURNA, incluida la descripción de los materiales y procedimientos necesarios para realizar la inyección subretiniana LUXTURNA
- o
- Manual de formación de farmacias, que incluya información sobre preparación y almacenamiento de LUXTURNA;

Los pacientes y sus cuidadores deben recibir el paquete de información del paciente, que incluye:

- Prospecto de información para el paciente (PIP), que también debe estar disponible en formatos alternativos (incluyendo en tamaño de letra grande y en archivo de audio);
- Una tarjeta de paciente
 - o Que destaque la importancia de las visitas de seguimiento y la notificación de los efectos adversos al médico del paciente.
 - o Que informe a los profesionales sanitarios de que el paciente ha recibido terapia génica y de la importancia de notificar eventos adversos.
 - o Con información de contacto para notificar eventos adversos.
 - o La tarjeta del paciente estará disponible en formatos alternativos, incluyendo en tamaño de letra grande y en archivo de audio. La información sobre cómo obtener los formatos especiales se proporcionará en la tarjeta del paciente.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
SPKRPE-EUPASS: Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): el solicitante debe realizar y presentar un estudio basado en datos de registro de la enfermedad en pacientes con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria causada por mutaciones bialélicas confirmadas RPE65 con el fin de caracterizar más a fondo la seguridad, incluida la seguridad a largo plazo, de Luxturna.	30 junio 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: el solicitante debe presentar el estudio a largo plazo de seguimiento de la eficacia y seguridad de los participantes del ensayo que recibieron Luxturna en el programa clínico (15 años de seguimiento) para evaluar más a fondo los resultados de eficacia y seguridad a largo plazo de Luxturna en pacientes adultos y pediátricos con pérdida de visión debido a la distrofia retiniana hereditaria causada por mutaciones bialélicas confirmadas RPE65.	31 diciembre 2031

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

BOLSA DE ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Luxturna 5 x 10¹² genomas vectoriales/ml concentrado y disolvente para solución inyectable
voretigén neparvovec

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de concentrado contiene 5 x 10¹² genomas vectoriales de voretigén neparvovec.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, poloxámero 188, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado y disolvente para solución inyectable

1 vial de concentrado
2 viales de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración única mediante inyección subretiniana en un (1) ojo.
Diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Uso subretinal después de la dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Transportar y almacenar congelado a temperatura ≤ -65 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Desechar el producto no utilizado.

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

La eliminación del medicamento no utilizado debe realizarse de acuerdo con la normativa local sobre bioseguridad.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1331/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Luxturna 5 x 10¹² genomas vectoriales/ml concentrado y disolvente para solución inyectable
voretigén neparvovec

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de concentrado contiene 5 x 10¹² genomas vectoriales de voretigén neparvovec.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, poloxámero 188, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado y disolvente para solución inyectable

1 vial de concentrado
2 viales de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración única mediante inyección subretiniana en un (1) ojo.
Diluir antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Uso subretinal después de la dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Transportar y almacenar congelado a temperatura ≤ -65 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Desechar el producto no utilizado.

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

La eliminación del medicamento no utilizado debe realizarse de acuerdo con la normativa local sobre bioseguridad.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1331/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (CONCENTRADO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Luxturna 5 x 10¹² genomas vectoriales/ml concentrado para solución inyectable
voretigén neparvovec
Uso subretinal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Vial unidosis con un volumen extraíble de 0,5 ml

6. OTROS

Diluir antes de usar.
Desechar el producto no utilizado.
Almacenar a temperatura ≤ -65 °C.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (DISOLVENTE)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Luxturna

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Volumen extraíble de 1,7 ml

6. OTROS

Almacenar a temperatura ≤ -65 °C.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Luxturna 5 x 10¹² genomas vectoriales/ml concentrado y disolvente para solución inyectable voretigén neparvovec

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Luxturna y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Luxturna
3. Cómo se le administra Luxturna
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar Luxturna
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Luxturna y para qué se utiliza

Luxturna es un producto de terapia génica que contiene la sustancia activa voretigén neparvovec.

Luxturna se utiliza para el tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria causada por mutaciones en el gen *RPE65*. Estas mutaciones evitan que el cuerpo produzca una proteína necesaria para la visión y conducen a una pérdida de vista y a una posible ceguera.

El principio activo de Luxturna, voretigén neparvovec, es un virus modificado que contiene una copia del gen *RPE65*. Después de la inyección, este gen llega a las células de la retina, la capa de la parte posterior del ojo que detecta la luz. Esto permite que la retina produzca las proteínas necesarias para la visión. El virus utilizado para administrar el gen no causa enfermedad en humanos.

Únicamente se le administrará Luxturna si las pruebas genéticas muestran que su pérdida de visión es causada por mutaciones en el gen *RPE65*.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre Luxturna

No se le administrará Luxturna

- Si es alérgico a voretigén neparvovec o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- Si tiene una infección en el ojo
- Si tiene una inflamación en el ojo

Si usted está afectado por alguna de las situaciones anteriores, o si no está seguro, consulte a su médico antes de que se le administre Luxturna.

Advertencias y precauciones

Antes de recibir el tratamiento con Luxturna:

- Informe a su médico si tiene signos de infección ocular o inflamación ocular, por ejemplo si tiene enrojecimiento de los ojos, sensibilidad a la luz, hinchazón ocular o dolor en los ojos.
- Informe a su médico si tiene una infección activa de cualquier tipo. Su médico puede retrasar su tratamiento hasta que la infección desaparezca porque este medicamento puede dificultar la lucha contra la infección. Ver también la sección 3.

Después de recibir el tratamiento con Luxturna:

- Consulte inmediatamente a su médico si su ojo/ojos se ponen rojos, si siente dolor en los ojos, sensibilidad a la luz, ve destellos o cuerpos flotantes, o si nota un empeoramiento o visión borrosa.
- Debe evitar los viajes en avión u otros viajes a alturas elevadas hasta que su médico se lo indique. Durante el tratamiento con este medicamento, el médico inserta una burbuja de aire en el ojo, que su cuerpo absorbe lentamente. Hasta que la burbuja se haya absorbido completamente, el viaje en avión u otro viaje a alturas elevadas puede causar un crecimiento de la burbuja y provocar daños en los ojos, incluida la pérdida de visión. Consulte a su médico antes de viajar.
- Debe evitar nadar debido a un mayor riesgo de infección en el ojo. Consulte a su médico antes de ir a nadar después de recibir el tratamiento con Luxturna.
- Debe evitar la actividad física extenuante debido a un mayor riesgo de lesión en el ojo. Consulte a su médico antes de comenzar a realizar una actividad física extenuante después de recibir el tratamiento con Luxturna.
- Algunas personas desarrollan cataratas. La catarata nubla la lente natural que se encuentra dentro del ojo, lo que puede dificultar ver con claridad. El desarrollo o el empeoramiento de las cataratas es una complicación conocida de la cirugía ocular que se requerirá antes de que reciba el tratamiento con Luxturna. Existe un riesgo adicional de desarrollar cataratas si la lente que se encuentra dentro del ojo se daña con la aguja que se usa para inyectar el medicamento en la parte posterior del ojo.
- Puede tener alteraciones visuales transitorias, como sensibilidad a la luz y visión borrosa. Informe a su médico sobre cualquier alteración visual que experimente. Su médico puede ayudarle a reducir cualquier molestia causada por estas alteraciones transitorias.
- Una parte de la medicación puede estar presente en sus lágrimas. Usted y su cuidador deben colocar los apósitos y el material de desecho que ha estado en contacto con lágrimas y secreciones nasales en bolsas selladas antes de desecharlos. Debe seguir estas precauciones durante 14 días.
- Usted y su cuidador, especialmente si ésta última está embarazada, en periodo de lactancia o si tiene un sistema inmunitario deprimido, deben usar guantes durante los cambios de vendaje y al desechar los apósitos y otros materiales de desecho. Siga estas precauciones durante 14 días después del tratamiento.
- No podrá donar sangre, órganos, tejidos y células para el trasplante después de haber sido tratado con Luxturna.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Luxturna

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de recibir el tratamiento con Luxturna.

Se desconocen los efectos de este medicamento sobre el embarazo y el feto. Como precaución, no debe recibir Luxturna mientras está embarazada.

Luxturna no se ha estudiado en mujeres en periodo de lactancia. No se sabe si pasa a la leche materna. Consulte a su médico si debe dejar la lactancia después de recibir Luxturna.

No hay información sobre el efecto de Luxturna en la fertilidad masculina o femenina.

Conducción y uso de máquinas

Puede tener alteraciones visuales transitorias después de recibir Luxturna. No conduzca ni use máquinas pesadas hasta que su visión se haya recuperado. Consulte a su médico antes de reanudar estas actividades.

Luxturna contiene sodio

Luxturna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo se le administra Luxturna

Luxturna se le administrará en una sala de operaciones por cirujanos con experiencia en la realización de cirugía ocular. Luxturna se administra bajo anestesia. Su médico le hablará sobre la anestesia y sobre cómo se le administrará.

Su médico le realizará una cirugía ocular para eliminar el gel transparente que ocupa el interior del ojo, y luego le inyectará Luxturna directamente en la retina, la capa delgada sensible a la luz que se encuentra en la parte posterior del ojo. Este procedimiento se repetirá en el otro ojo al menos 6 días después. Tendrá que quedarse en observación postoperatoria durante unas horas después de cada procedimiento para controlar su recuperación y observar los efectos secundarios de la cirugía o de la anestesia.

Antes de iniciar el tratamiento con Luxturna, su médico puede recetarle un medicamento que suprima su sistema inmunitario (las defensas naturales del cuerpo) para que no intente luchar contra Luxturna cuando se lo administren. Es importante que tome este medicamento de acuerdo con las instrucciones que le indique su médico. No deje de tomar el medicamento sin consultar primero a su médico.

Si se le administra más Luxturna del que debe

Como este medicamento se lo administrará un médico, es poco probable que se le administre más medicamento del que debe. Si esto ocurre, su médico tratará los síntomas según sea necesario. Informe a su médico o enfermero si tiene algún problema de visión.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden aparecer los siguientes efectos adversos relacionados con Luxturna:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Depósitos debajo de la retina

Pueden aparecer los siguientes efectos adversos relacionados con el procedimiento de inyección:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Enrojecimiento de los ojos
- Catarata (opacidad del cristalino)
- Aumento de la presión en el ojo

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Desgarro en la retina
- Dolor en los ojos
- Hinchazón de los ojos
- Desprendimiento de la retina
- Náuseas (ganas de vomitar), vómitos, dolor abdominal (estomacal), dolor en los labios
- Cambio en la actividad eléctrica del corazón
- Dolor de cabeza, mareos
- Erupción cutánea, hinchazón de la cara
- Ansiedad
- Problemas asociados con la colocación de un tubo de respiración en la tráquea
- Rotura de la herida quirúrgica

No conocidos (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- Enturbiamiento de la sustancia gelatinosa que se encuentra en el interior del ojo (opacidades vítreas)
- Atrofia de la (corio)retina

El daño de los tejidos del ojo puede ir acompañado de sangrado, de inflamación y de un mayor riesgo de infección. Se produce una reducción de la visión en los días posteriores a la cirugía que generalmente mejora; informe a su médico si la visión no regresa.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar Luxturna

Luxturna será conservado por los profesionales sanitarios en su centro de salud.

El concentrado y el disolvente deben transportarse y almacenarse congelados a temperatura ≤ -65 °C. Una vez descongelado, el medicamento no debe volver a congelarse y debe dejarse a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C).

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Luxturna

- El principio activo es voretigén neparvovec. Cada ml de concentrado contiene 5×10^{12} genomas vectoriales (vg). El concentrado (vial unidosis de 2 ml con volumen extraíble de 0,5 ml) requiere una dilución de 1:10 antes de la administración.
- Cada dosis de solución diluida contiene $1,5 \times 10^{11}$ genomas vectoriales de voretigén neparvovec en un volumen administrable de 0,3 ml.
- Los demás excipientes del concentrado son cloruro de sodio (véase el final de la sección 2), dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (para ajustar el pH), dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (para ajustar el pH), poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables.
- El disolvente contiene cloruro de sodio (ver el final de la sección 2), dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (para ajustar el pH), dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (para ajustar el pH), poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Luxturna y contenido del envase

Luxturna es un concentrado claro e incoloro para solución para inyección subretiniana que se presenta en un vial de plástico transparente. El disolvente es un líquido transparente e incoloro que se presenta en un vial de plástico transparente.

Cada bolsita de aluminio contiene una caja de cartón que incluye 1 vial de concentrado y 2 viales de disolvente.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

Este prospecto está disponible en formato de archivo de audio y en un tamaño de letra grande en la página web: <http://www.voretigeneparvovec.support>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones para la preparación, exposición accidental y eliminación de Luxturna

Cada caja que contiene 1 vial de concentrado y 2 viales de disolvente es para un solo uso.

Se debe evitar la exposición accidental. Debe seguirse la normativa local sobre bioseguridad para la preparación, administración y manejo de voretigén neparvovec.

- Se debe usar un equipo de protección personal (p.ej., bata de laboratorio, gafas de seguridad y guantes) mientras se prepara o administra voretigén neparvovec.
- Debe evitarse la exposición accidental a voretigén neparvovec, incluido el contacto con la piel, los ojos y las membranas mucosas. Debe cubrirse cualquier herida antes de manipular este medicamento.
- Cualquier derramamiento de voretigén neparvovec se debe tratar con un agente virucida, como hipoclorito de sodio al 1%, y se debe secar con materiales absorbentes.
- Todos los materiales que puedan haber entrado en contacto con voretigén neparvovec (p. ej., vial, jeringa, aguja, gasas de algodón, guantes, máscaras o vendajes) deben eliminarse de acuerdo con la normativa local sobre bioseguridad.

Exposición accidental

- En caso de exposición ocupacional accidental (p. ej., por salpicaduras en los ojos o en las membranas mucosas), se debe enjuagar con agua limpia durante al menos 5 minutos.
- En caso de exposición en la piel lesionada o de lesión por punción con la aguja, se debe limpiar bien el área afectada con agua y jabón y /o con un desinfectante.

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente. La eliminación del medicamento no utilizado debe realizarse de acuerdo con la normativa local sobre bioseguridad.

Preparación

La preparación de Luxturna debe realizarse dentro de las 4 horas previas al inicio del procedimiento de administración, en condiciones asépticas y de acuerdo con el siguiente procedimiento recomendado.

Dejar descongelar a temperatura ambiente un vial de concentrado y dos viales de disolvente. Invertir suavemente los viales cinco veces para mezclar los contenidos.

Inspeccionar si hay partículas visibles o cualquier anomalía. La aparición de cualquier anomalía o de partículas visibles debe ser notificada al Titular de la Autorización de Comercialización y el producto no debe ser utilizado.

Transferir 2,7 ml de disolvente procedente de los dos viales descongelados y dispensar con una jeringa de 3 ml en un vial estéril de vidrio vacío de 10 ml.

Para la dilución, extraer 0,3 ml de concentrado descongelado con una jeringa de 1 ml y agregar al vial estéril de 10 mL que contiene el disolvente. Invertir suavemente el vial al menos cinco veces para una mezcla adecuada. Inspeccionar si hay partículas visibles. La solución diluida debe ser clara o ligeramente opalescente. Etiquetar el vial de vidrio de 10 ml que contiene el concentrado diluido de la siguiente manera: "Luxturna diluido".

No se debe preparar la jeringa si el vial muestra algún daño o si se observan partículas visibles. Preparar las jeringas para inyección extrayendo 0,8 ml de la solución diluida en una jeringa estéril de 1 ml. Repetir el mismo procedimiento para preparar una jeringa de repuesto. Las jeringas llenas de producto deben transportarse hasta el quirófano en un contenedor asignado para éste fin.

Posología

El tratamiento debe ser iniciado y administrado por un cirujano de retina con experiencia en cirugía macular.

Luxturna es un vial unidosis para la administración única en un solo ojo. Cada dosis de $1,5 \times 10^{11}$ vg es administrada dentro del espacio subretiniano en un volumen total de 0,3 ml por ojo. La administración debe realizarse de forma individualizada en cada ojo en días separados dentro de un corto intervalo de, al menos, seis días de diferencia entre cada procedimiento quirúrgico.

Pauta inmunomoduladora

Antes de iniciar la pauta inmunomoduladora y antes de la administración de Luxturna, debe examinarse al paciente para detectar síntomas de enfermedad infecciosa activa de cualquier naturaleza, y en caso de tal infección, el inicio del tratamiento debe posponerse hasta después de que el paciente se haya recuperado.

Se recomienda iniciar la pauta inmunomoduladora 3 días antes de la administración de Luxturna en el primer ojo, siguiendo el calendario descrito a continuación (Tabla 1). El inicio de la pauta inmunomoduladora para el segundo ojo debe seguir el mismo esquema y debe reemplazar a la pauta inmunomoduladora del primer ojo.

Tabla 1 Pauta inmunomoduladora pre y postoperatoria para cada ojo

Preoperatorio	3 días antes de la administración de Luxturna	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/día (hasta un máximo de 40 mg/día)
Postoperatorio	4 días (incluyendo el día de la administración)	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/día (hasta un máximo de 40 mg/día)
	Continuar 5 días	Prednisona (o equivalente) 0,5 mg/kg/día (hasta un máximo de 20 mg/día)
	Continuar 5 días con una dosis cada dos días	Prednisona (o equivalente) 0,5 mg/kg cada dos días (hasta un máximo de 20 mg/día)

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de voretigén neparvovec en pacientes ≥ 65 años. Sin embargo, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de voretigén neparvovec en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de voretigén neparvovec en niños menores de 4 años. No se dispone de datos. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes pediátricos.

Forma de administración

Uso subretinal.

Luxturna es una solución estéril concentrada para inyección subretiniana que requiere descongelación y dilución antes de la administración.

Este medicamento no debe administrarse mediante inyección intravítrea.

El producto se administra mediante una inyección subretiniana tras realizar una vitrectomía en cada ojo. No se debe administrar muy próximo a la fovea para mantener la integridad foveal.

La administración de voretigén neparvovec debe llevarse a cabo en el quirófano bajo unas condiciones asépticas controladas. Antes del procedimiento, se debe administrar al paciente la anestesia adecuada. La pupila del ojo en el que se va a administrar la inyección debe estar dilatada, y antes de la cirugía se debe administrar un antibiótico de amplio espectro por vía oftálmica de acuerdo con la práctica médica habitual.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Mientras se prepara o se administra voretigén neparvovec se debe utilizar un equipo de protección personal que incluya bata de laboratorio, gafas de seguridad y guantes.

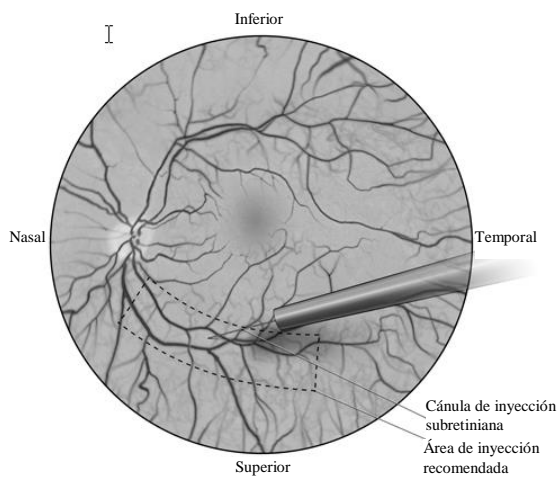
La presión intraocular debe controlarse adecuadamente y se debe monitorizar antes y después de la administración del medicamento.

Después de la administración, se debe indicar a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o desprendimiento de retina y deben tratarse adecuadamente.

Seguir los pasos descritos a continuación para administrar voretigén neparvovec a los pacientes:

- Una vez diluido Luxturna, debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. Si se observan partículas, turbiedad o decoloración, el medicamento no debe utilizarse.
- Conectar la jeringa que contiene el producto diluido al tubo y la cánula de inyección subretiniana. El producto se debe inyectar lentamente a través del tubo y la microcánula para eliminar cualquier burbuja de aire en el sistema.
- El volumen de producto disponible para inyección se confirma en la jeringa al alinear la punta del émbolo con la línea que marca 0,3 ml.
- Una vez finalizada la vitrectomía, Luxturna se administra mediante inyección subretiniana utilizando una cánula de inyección subretiniana introducida por vía pars plana.
- Bajo visualización directa, la punta de la cánula de la inyección subretiniana se pone en contacto con la superficie de la retina. El sitio de inyección recomendado se sitúa a lo largo de la arcada vascular superior, al menos a 2 mm de distancia del centro de la fovea. Se inyecta lentamente una pequeña cantidad de producto hasta que se observa una ampolla subretiniana inicial, y luego, el volumen restante se inyecta lentamente hasta que se administran los 0,3 ml totales.

Figura 1 Punta de la cánula de inyección subretiniana colocada en el sitio de inyección recomendado (vista del cirujano)



- Al finalizar la inyección, se retira la cánula de inyección subretiniana del ojo.
 - Se debe realizar cuidadosamente un intercambio fluido-aire, evitando el drenaje de líquido cerca de la retinotomía creada para la inyección subretiniana.
 - En el postoperatorio se debe colocar la cabeza en posición supina inmediatamente y se debe mantener durante 24 horas tras el alta del paciente.
- Después de la inyección, debe desecharse cualquier producto no utilizado. No se debe guardar la jeringa de repuesto. Consulte la normativa local de bioseguridad aplicable para la eliminación del producto.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para voretigén neparovec, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la atrofia (corio)retiniana de la literatura y los informes de los EPAS en curso de EE.UU. y la UE, que incluyen en 21 casos una estrecha relación temporal, y en vista de un posible mecanismo de acción, el ponente del PRAC considera que la relación causal entre voretigén neparovec y la atrofia (corio)retiniana es al menos una posibilidad razonable. El ponente del PRAC concluyó que la información de producto de los productos que contienen voretigén neparovec debe modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para voretigén neparovec, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen voretigén neparovec no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.