

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA****I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA****LUXTURNA®****II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Voretigene neparvovec

**III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN****Forma Farmacéutica**

Solución

**Consideración de uso**

Inyectable

**Formulación:**

El vial contiene:

*Voretigene neparvovec	2.5X10 <sup>12</sup> vg
------------------------	-------------------------

Vehículo cbp	0.5 mL
--------------	--------

*\* Vector de genotransferencia que emplea la cápside de un vector vírico adenoasociado de serotipo 2 (AAV2) que codifica la proteína del epitelio pigmentario de la retina humana (hRPE65).*

Dos viales con diluyente.

**IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**LUXTURNA®** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos que presentan pérdida de visión por una distrofia retiniana hereditaria debida a mutaciones bialélicas confirmadas de RPE65 y que conservan suficientes células retinianas viables.

**V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA****Grupo Farmacoterapéutico, Código ATC**

Aún no disponible.

**Mecanismo 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 proteína RPE65 biológicamente activa. La proteína 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 de los retinoides). 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, bloqueando el ciclo visual que causa disfunción visual y, en última instancia, ceguera total.

## **FARMACOCINÉTICA**

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

Se determinaron las concentraciones de ADN del vector de **LUXTURNA®** en diversos tejidos y secreciones mediante un ensayo cuantitativo de reacción en cadena de la polimerasa (qPCR).

#### *Datos preclínicos*

Se evaluó la biodistribución del voretigene neparvovec tres meses después de la administración subretiniana en animales primates. 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, el hígado y esporádicamente, los ganglios linfáticos. No se detectaron secuencias de ADN vectorial en las gónadas.

#### *Datos clínicos*

Se investigó 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, en el suero y en la sangre de los sujetos del estudio 301. En resumen, en el 45% de los sujetos del estudio 301, el vector de **LUXTURNA®** se secretó transitoriamente, en concentraciones bajas, en las lágrimas del ojo en el que se había inyectado, y ocasionalmente (7%) en las del ojo en el que no se había inyectado, hasta tres días después de la inyección.

En 29 sujetos que recibieron administraciones bilaterales, el ADN del vector **LUXTURNA®** estuvo presente en muestras de lágrima de 13 de los 29 sujetos (45%). Las concentraciones más altas de ADN vectorial se detectaron en las muestras de lágrima al día siguiente de la inyección, tras lo cual en la mayoría de los sujetos (8 de 13) ya no se detectaron secuencias. En tres sujetos (10%) se detectó ADN del vector en las muestras de lágrima hasta tres días después de la inyección, y en dos sujetos (7%) siguió habiendo secuencias 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 secuencias en las muestras de lágrima hasta tres días después de cada inyección.

## **FARMACODINAMIA**

La inyección de **LUXTURNA®** en el espacio subretiniano da como resultado la transducción de algunas células epiteliales de pigmento retiniano con un ADNc que codifica la proteína RPE65 humana normal, lo que proporciona el potencial para restaurar el ciclo visual.

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

### *Estudio 301*

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

De los 31 sujetos inscritos, 21 fueron asignados aleatoriamente para 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 fue de 15 años (intervalo: entre 4 a 44 años); el grupo se conformó con un 64% de sujetos pediátricos (n = 20, de entre 4 a 17 años) y un 36% de adultos (n = 11). Se administraron inyecciones subretinianas bilaterales de **LUXTURNA®**, cada una en dos procedimientos quirúrgicos separados con un intervalo de entre 6 a 18 días.

La eficacia de **LUXTURNA®** se evaluó según la variación de la puntuación en la prueba de movilidad multi luminancia (MLMT, por sus siglas en inglés) desde el inicio hasta el año 1.

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

La prueba se evaluó utilizando ambos ojos (visión binocular) y cada ojo por separado en uno o más niveles de iluminación de entre una gama de siete que iban desde 400 lux (correspondiente a una oficina muy iluminada) a 1 lux (correspondiente a una noche de verano sin luna). A cada nivel de iluminación se le asignó una puntuación, que oscilaba entre 0 y 6. Una puntuación más alta indicó que el sujeto fue capaz de superar la MLMT con una iluminación más baja. Fue grabado 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 exactitud del recorrido. La puntuación de la MLMT se determinó 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 hasta el año 1 indicó que el sujeto fue capaz de completar la prueba con un

nivel de iluminación más bajo. de la puntuación entre el inicio hasta el año 1 indicó que el sujeto fue capaz de completar la prueba con un nivel de iluminación más bajo.

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

En la Tabla 1 se resume la variación media de la puntuación de la MLMT desde el inicio hasta el año 1 en el grupo tratado con **LUXTURNA®** y el grupo de control.

**Tabla 1. Variaciones de la puntuación de la MLMT: Año 1, comparada con el valor inicial (población ITT; grupo de intervención: n = 21; grupo de control: n = 10)**

<b>Variación de la puntuación de la MLMT</b>	<b>Diferencia (IC del 95%) Intervención-Control</b>	<b>Valor- p</b>
Con visión binocular	1.6 (0.72; 2.41)	0.001
Utilizando solo el ojo asignado en primer lugar	1.7 (0.89; 2.52)	0.001
Utilizando solo el ojo asignado en segundo lugar	2.0 (1.14; 2.85)	<0.001

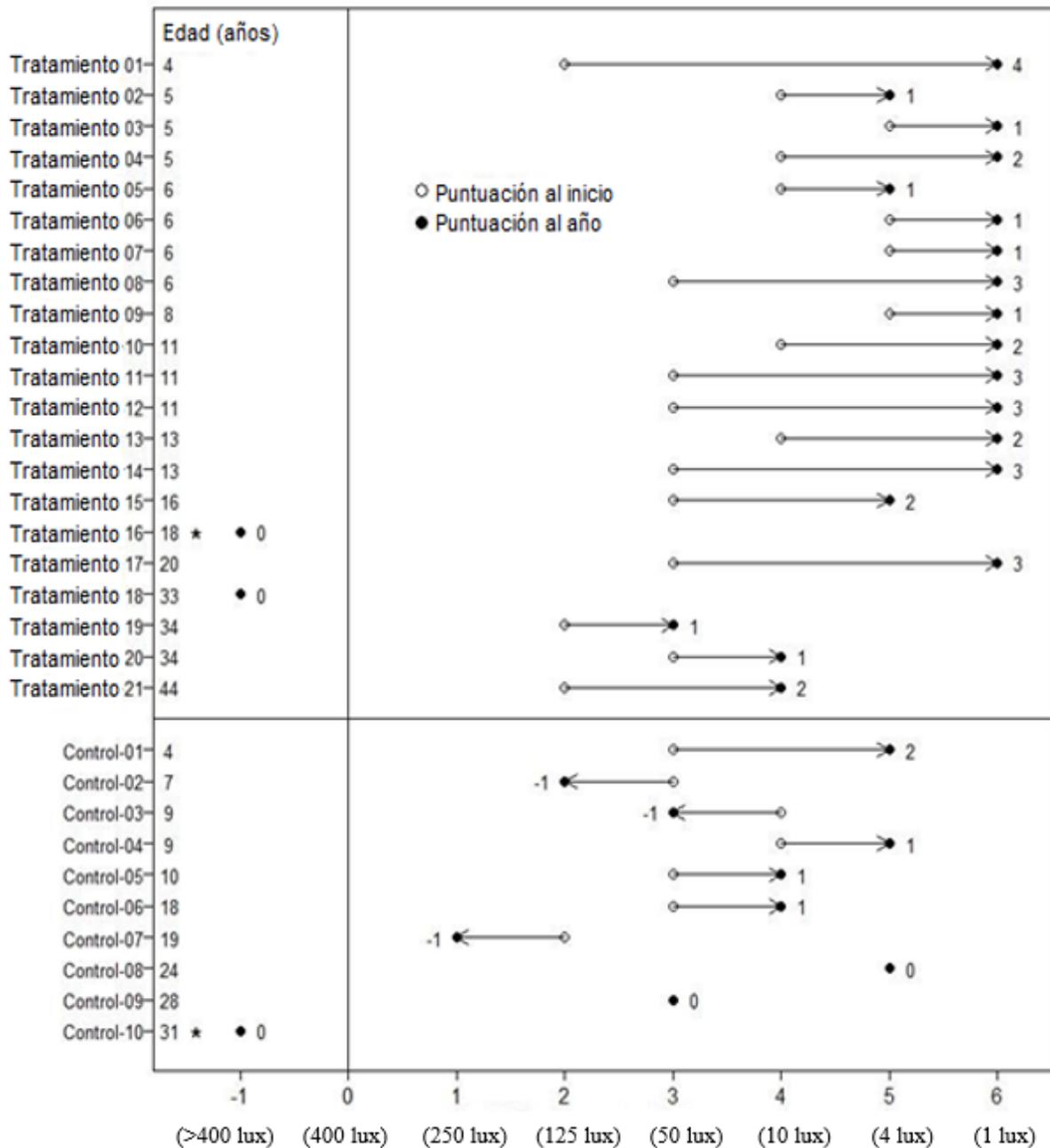
La puntuación de la variación de los resultados de la MLMT con visión monocular mejoró significativamente en el grupo de tratamiento y fue similar a los resultados obtenidos con visión binocular (ver Tabla 2).

En la Tabla 2 se muestra 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 (52%) del grupo de tratamiento con **LUXTURNA®**, 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 de dicha puntuación igual a 2.

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

<b>Variación de la puntuación</b>	<b>LUXTURNA® (n = 21)</b>	<b>Control (n = 10)</b>
-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.

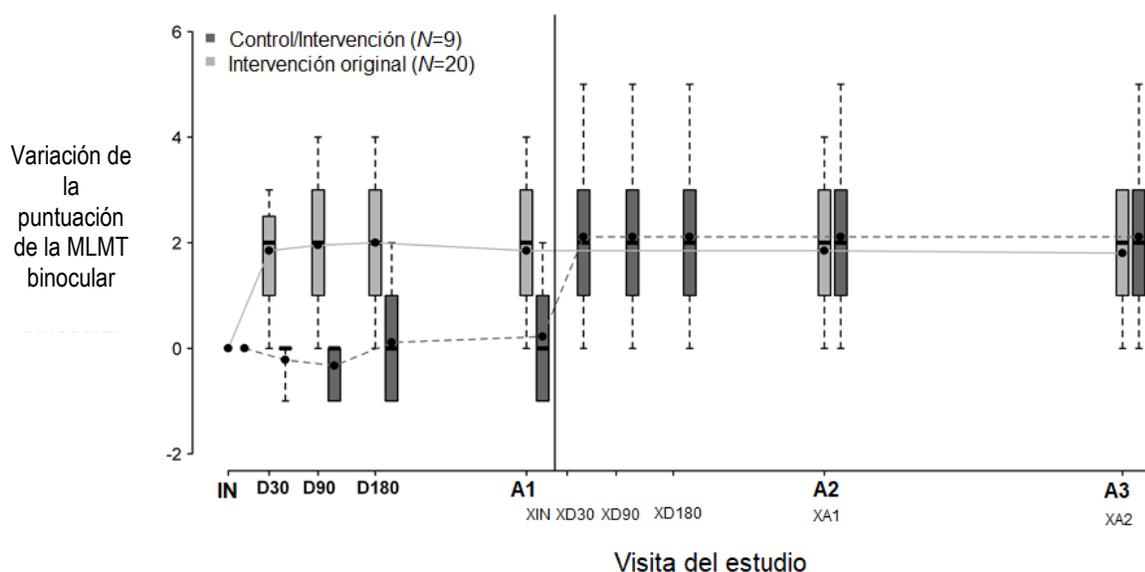
**Figura 1. Puntuaciones individuales de la MLMT con visión binocular, al inicio y un año después**


**Nota de la Figura 1:** \*Sujetos que fueron retirados del estudio o dejaron de participar en dicho estudio. Los círculos vacíos representan las puntuaciones iniciales. Los círculos completos representan las puntuaciones un año después. Las cifras situadas junto a los círculos completos 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 dirigidas 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 mayor de 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 voretigene neparvovec, así como el efecto en el grupo de control tras pasar a recibir inyecciones

subretinianas de voretigene neparvovec. En el grupo de tratamiento con voretigene 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, posterior a recibir inyecciones subretinianas de voretigene neparvovec, los sujetos del grupo de control mostraron respuesta 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 al voretigene neparvovec**



**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 voretigene neparvovec. Los sujetos del grupo de control recibieron voretigene neparvovec 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 voretigene neparvovec;

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

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 determinación del umbral de sensibilidad luminosa con estimulación de campo completo 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 del campo completo**

<b>Determinación del umbral de sensibilidad luminosa con estimulación de campo completo. Primer ojo asignado (población ITT)</b>			
	<b>Intervención, N = 21</b>		
	<b>Inicio</b>	<b>Año 1</b>	<b>Variación</b>
<b>N</b>	20	20	19
<b>Media (SE)</b>	-1.23 (0.10)	-3.44 (0.30)	-2.21 (0.30)
	<b>Control, N = 10</b>		
<b>N</b>	9	9	9
<b>Media (SE)</b>	-1.65 (0.14)	-1.54 (0.44)	0.12 (0.45)
	Diferencia (IC del 95%) (Intervención-Control) -2.33 (-3.44; -1.22), $p < 0.001$		
<b>Determinación del umbral de sensibilidad luminosa con estimulación de campo completo. Segundo ojo asignado (población ITT)</b>			
	<b>Intervención, N = 21</b>		
	<b>Inicio</b>	<b>Año 1</b>	<b>Variación</b>
<b>N</b>	20	20	19
<b>Media (SE)</b>	-1.35 (0.09)	-3.28 (0.29)	-1.93 (0.31)
	<b>Control, N = 10</b>		
<b>N</b>	9	9	9
<b>Media (SE)</b>	-1.64 (0.14)	-1.69 (0.44)	0.04 (0.46)
	Diferencia (IC del 95%) (Intervención-Control) -1.89 (-3.03; -0.75), $p = 0.002$		
<b>Determinación del umbral de sensibilidad luminosa con estimulación de campo completo. Promedio de ambos ojos (población ITT)</b>			
	Diferencia (IC del 95%) (Intervención-Control) -2.11 (-3.19; -1.04), $p < 0.001$		

Los sujetos del grupo de control en el primer año transcurrido pasaron a recibir inyecciones subretinianas de voretigene neparvovec mostraron una respuesta similar a la de los sujetos del grupo de intervención original. En ambos grupos de tratamiento, posterior a 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 posterior la exposición al voretigene neparvovec.

Un análisis complementario mostró que, en este estudio, las relaciones lineales entre las puntuaciones de la MLMT y la FST eran en general buenas o muy buenas, lo que indica que los sujetos 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 al voretigene neparvovec, la variación media de la agudeza visual en ambos ojos con respecto al inicio, medida con la escala de Holladay, era de  $-0.16 \log\text{MAR}$  en el grupo de la intervención

y de 0.01 logMAR en el grupo de 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 de 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.

## **VI. CONTRAINDICACIONES**

- Infección ocular o periocular
- Inflamación intraocular en actividad

## **VII. PRECAUCIONES GENERALES**

### **Endoftalmitis**

La endoftalmitis puede ocurrir después de cualquier intervención quirúrgica o inyección intraocular. Cuando administre **LUXTURNA®**, utilice una técnica de inyección aséptica adecuada. Posterior a la inyección, se debe vigilar al paciente para permitir el tratamiento temprano de una posible infección. Oriente a los pacientes que debe notificar sin demora todo signo o síntoma de infección o inflamación.

Los pacientes deberán evitar nadar porque esta actividad aumenta el riesgo de infección ocular. Podrán reanudar la natación después de un mínimo de una a dos semanas, siempre con la autorización del médico responsable del tratamiento.

### **Disminución permanente de la agudeza visual**

Posterior a la inyección subretiniana de **LUXTURNA®** puede producirse una disminución permanente de la agudeza visual. Se debe vigilar a los pacientes para detectar la aparición de trastornos visuales.

### **Anormalidades de la retina**

Pueden ocurrir alteraciones retinianas durante o después de la inyección subretiniana de **LUXTURNA®**, incluyendo agujeros maculares, adelgazamiento foveal, pérdida de la función foveal, dehiscencia foveal y hemorragia retiniana. Se debe vigilar y tratar su aparición de manera apropiada. No administre **LUXTURNA®** en las inmediaciones de la fovea (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Pueden ocurrir anomalías retinianas durante o después de la vitrectomía, como desgarros retinianos, membrana epirretiniana o desprendimiento de retina. Se debe vigilar al paciente durante y después de la inyección para permitir el tratamiento temprano de estas anomalías. Oriente a los pacientes que debe notificar sin demora todo signo o síntoma de desgarro y/o desprendimiento de la retina.

### **Aumento de la presión intraocular**

Puede producirse un aumento de la presión intraocular posterior a la inyección subretiniana de **LUXTURNA®**. Se debe vigilar la presión intraocular y si llegará a aumentar, instaure el tratamiento pertinente.

**Expansión de burbujas de aire intraoculares**

Indique a los pacientes que eviten los viajes aéreos o los viajes de gran altitud hasta que la burbuja de aire formada posterior a la administración de **LUXTURNA®** haya desaparecido por completo del interior del ojo. Puede ser necesario un periodo de tiempo de hasta una semana o más para que pueda desaparecer. Se debe verificar la disipación de la burbuja de aire mediante una exploración oftalmológica. 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**

Se puede llegar a secretar transitoriamente el vector en lágrimas a bajas concentraciones (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Como medida de precaución, se deberá recomendar a los pacientes y los cuidadores que manipulen adecuadamente los residuos generados al cambiar los apósitos, limpiar las lágrimas y las secreciones nasales, lo cual puede incluir también depositar dichos residuos en bolsas herméticamente cerradas antes de su eliminación. Tendrán que tomar estas precauciones durante 14 días posteriores a la administración **LUXTURNA®**. Se recomienda que los pacientes y los cuidadores usen guantes cuando cambien los apósitos y eliminen los residuos, sobre todo si el cuidador tiene una situación de inmunodeficiencia o se trata de una mujer embarazada o en lactancia.

Los pacientes tratados con **LUXTURNA®** no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

**Cataratas**

La inyección subretiniana de **LUXTURNA®**, especialmente la vitrectomía, se asocia con una mayor incidencia de desarrollo y/o progresión de cataratas.

**VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**

Teniendo en cuenta que **LUXTURNA®** se administra por vía subretiniana, y en base a los datos preclínicos y clínicos de los estudios llevados a cabo con vectores vector vírico adenoasociado de serotipo 2 (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 mujeres embarazadas para documentar el riesgo asociado con **LUXTURNA®**. No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con voretigene neparvovec.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de **LUXTURNA®** durante el embarazo.

**Lactancia****Resumen de los riesgos**

No se sabe si el voretigene neparvovec se excreta en la leche materna humana. No hay datos de los efectos del voretigene neparvovec en el lactante ni en la producción de leche. Se debe tomar la decisión de

suspender la lactancia o bien abstenerse del tratamiento con voretigene neparovec, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el lactante y el beneficio del tratamiento para la madre.

## **IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y 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 voretigene neparovec. 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 corticosteroides de liberación prolongada por una endoftalmítis relacionada con el procedimiento de administración. En otro paciente se notificó un trastorno retiniano (pérdida de función foveal) y en el tercer paciente se notificó, 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, cataratas, 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 voretigene neparovec en tres estudios clínicos en los que participaron 41 sujetos (81 ojos) con pérdida de visión debido a la distrofia retiniana hereditaria por la mutación bialélica de *RPE65* confirmada. El estudio 101 ( $n = 12$ ) fue un estudio de fase I de seguridad con dosis escalonadas en el que 12 sujetos recibieron inyecciones subretinianas unilaterales de voretigene neparovec. 11 de los 12 sujetos que participaron en el estudio con dosis escalonadas recibieron posteriormente voretigene neparovec en el segundo ojo (estudio 102). El estudio 301 ( $n = 29$ ) fue un estudio aleatorizado, comparativo y sin enmascaramiento, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad, (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA- ESTUDIOS CLÍNICOS). En total, 40 de los 41 sujetos recibieron una inyección subretiniana de voretigene neparovec en un ojo y posteriormente en el otro. Un sujeto solo recibió voretigene neparovec en un ojo. De los 81 ojos tratados, 72 estuvieron expuestos a la dosis recomendada de **LUXTURNA®** de  $1.5 \times 10^{11}$  vg. En el estudio 101, estuvieron 9 ojos expuestos a dosis más bajas de voretigene neparovec. La media de edad de los 41 sujetos fue 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 estudios clínicos (Tabla 4) se enlistan 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 Frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco Frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), Muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

Las reacciones adversas pueden guardar relación con el voretigene neparovec, el procedimiento de inyección subretiniana, el uso concurrente de corticosteroides o una combinación de estos procedimientos y productos.

**Tabla 4. Porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los estudios clínicos.**

Reacciones adversas	Voretigene neparvovec			Categoría de frecuencia
	Estudio 101 + estudio 102 (N = 12 sujetos) n (%)	Estudio 301 (N = 29 sujetos) n (%)	Estudios 101 + 102 + 301 (N = 41 sujetos) n (%)	
<b>Trastornos oculares</b>				
Hiperemia conjuntival <sup>a</sup>	8 (67)	1 (3)	9 (22)	Muy frecuente
Cataratas	3 (25)	5 (17)	8 (20)	Muy frecuente
Desgarro retiniano	1 (8)	3 (10)	4 (10) <sup>g</sup>	Frecuente
Agujero macular	1 (8)	2 (7)	3 (7)	Frecuente
Depósitos retinianos <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Quiste conjuntival	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Trastorno ocular <sup>e</sup>	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 <sup>f</sup>	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Presión intraocular aumentada	2 (17)	4 (14)	6 (15)	Muy frecuente

<sup>a</sup> Incluye los términos literales «irritación por la sutura» y «reacción a la sutura».

<sup>b</sup> Incluye el término literal «precipitado subretiniano».

<sup>c</sup> Incluye los términos literales «membrana epirretiniana» y «fruncimiento macular».

<sup>d</sup> Incluye el término literal «adelgazamiento macular».

<sup>e</sup> Incluye el término literal «dehiscencia foveal».

<sup>f</sup> Incluye los términos literales «adelgazamiento foveal» y «pérdida de función foveal».

<sup>g</sup> 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 de estudios no intervencionistas, informes espontáneos y casos registrados en la literatura especializada (frecuencia desconocida)**

Las siguientes reacciones adversas se derivan de la experiencia adquirida posterior a la comercialización de **LUXTURNA®** a través de estudios no intervencionistas, informes de casos espontáneos y casos de la literatura especializada con este producto. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño es incierto, no es posible estimar con fiabilidad la frecuencia de estas reacciones, por lo que esta se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de gravedad.

**Tabla 5. Reacciones adversas observadas en estudios no intervencionistas, informes espontáneos y registradas en la literatura (frecuencia desconocida)**

---

<b>Trastornos oculares</b>
Atrofia coriorretiniana <sup>a</sup>
<small>a Incluye los términos preferentes «degeneración retiniana», «despigmentación retiniana» y «atrofia en la zona de inyección».</small>

---

**Descripción de reacciones adversas de interés especial****Inmunogenia**

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 corticosteroides por vía general (sistémica). Puede que estos fármacos atenuaran una posible reacción inmunitaria contra la cápside del vector (AAV2) o el producto transgénico (RPE65).

**X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

No se han realizado estudios de interacciones.

**Incompatibilidades**

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

**XI. ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO**

Ver sección PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTÁGENES, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

## **XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTÁGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

La administración subretiniana bilateral simultánea de voretigene neparvovec fue bien tolerada cuando se administraron dosis de hasta  $8.25 \times 10^{10}$  vg por ojo en perros con una mutación natural de *RPE65* y de  $7.5 \times 10^{11}$  vg (5 veces mayor que el nivel de dosis humana recomendada) en cada ojo a primates con visión normal. En ambos modelos animales, las administraciones subretinianas bilaterales sucesivas, en las que el ojo contralateral recibió la inyección tiempo después del primero, se toleraron bien con la dosis humana recomendada de  $1.5 \times 10^{11}$  vg en cada ojo. Además, los perros portadores de la mutación de *RPE65* mostraron mejorías en el comportamiento visual y respuestas pupilares.

Los análisis histopatológicos de los ojos de perros y primates expuestos al voretigene neparvovec mostraron solo alteraciones leves, en su mayor parte relacionadas con la cicatrización posterior al traumatismo quirúrgico. En un anterior estudio toxicológico realizado en perros, la inyección subretiniana de un vector AAV2 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 voretigene 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 que no habían estado expuestos al vector.

### **Carcinogenesis y mutagenesis**

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

### **Mujeres y hombres con capacidad de procrear**

#### **Infertilidad**

No hay datos de fertilidad disponibles.

## **XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Régimen de Dosificación**

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

Los pacientes recibirán una dosis única de  $1.5 \times 10^{11}$  vg de **LUXTURNA®** en cada ojo. Cada dosis se administrará en el espacio subretiniano 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 la administración de **LUXTURNA®** es indispensable comprobar si el paciente presenta síntomas de infección activa de cualquier naturaleza; si se confirma la infección, deberá posponerse el inicio 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 régimen de dosificación descrito en la Tabla 6. El inicio del régimen inmunomodulador para el segundo ojo, deberá iniciarse según el mismo esquema y reemplazará al del primer ojo si este aún no ha finalizado.

**Tabla 6. Tratamiento inmunomodulador pre y postoperatorio**

Pre-operatorio	Durante los 3 días anteriores a la administración	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/d (máximo: 40 mg/d)
Post-operatorio	Durante 4 días (incluido el día de la administración)	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/d (máximo: 40 mg/d)
	Seguido por 5 días	Prednisona (o equivalente) 0.5 mg/kg/d (máximo: 20 mg/d)
	Seguido por 5 días, una dosis en días alternos.	Prednisona (o equivalente) 0.5 mg/kg en días alternos (máximo: 20 mg/d)

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia hepática o renal

La seguridad y eficacia de **LUXTURNA®** no se han establecido en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

#### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **LUXTURNA®** en pacientes pediátricos menores de 4 años. No es preciso ajustar la dosis en los pacientes pediátricos de 4 años o más.

#### Pacientes geriátricos (65 años o más)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de **LUXTURNA®** en los pacientes de 65 años o más.

#### Método de administración

Solo para administración subretiniana.

Prepare **LUXTURNA®** con una antelación máxima de 4 horas a la administración, utilizando una técnica estéril y en condiciones asépticas 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:

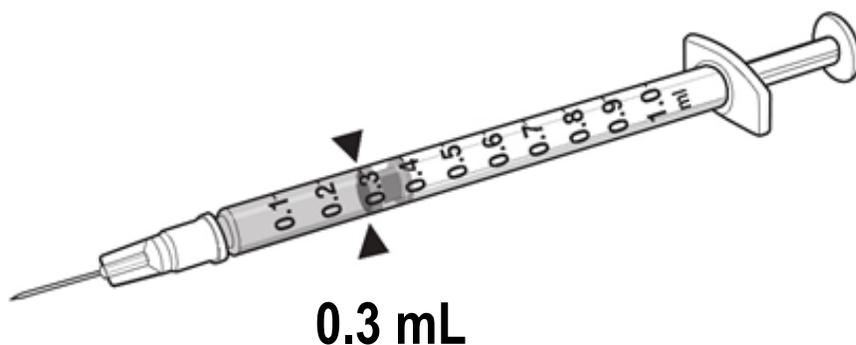
- Un vial de dosis única de **LUXTURNA®**
- Dos viales de diluyente
- Una jeringa estéril de 3 mL
- Una aguja estéril de 20G y de 25.4 mm (1 pulgada)
- Tres jeringas estériles de 1 mL
- Tres agujas estériles de 27G y 12.7 mm (0.5 pulgadas)
- Dos tapas de jeringa estériles

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

### Dilución de LUXTURNA®

1. Descongele un vial de dosis única 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. Usando 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. Deseche la aguja y la jeringa en un recipiente adecuado.
6. Mezcle el contenido del vial de dosis única de **LUXTURNA®** descongelado invirtiéndolo suavemente unas 5 veces.
7. Inspeccione el vial de dosis única de **LUXTURNA®**. Si aprecia en él partículas, turbidez o coloración, no lo utilice y sustitúyalo por un nuevo vial de dosis única 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®** al interior de la jeringa estéril de 1 mL con 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 (que se llenó 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 demográfico estéril, etiquete el vial de vidrio de 10 mL que contiene **LUXTURNA®** diluido como se indica a continuación: '**LUXTURNA®** diluido'.

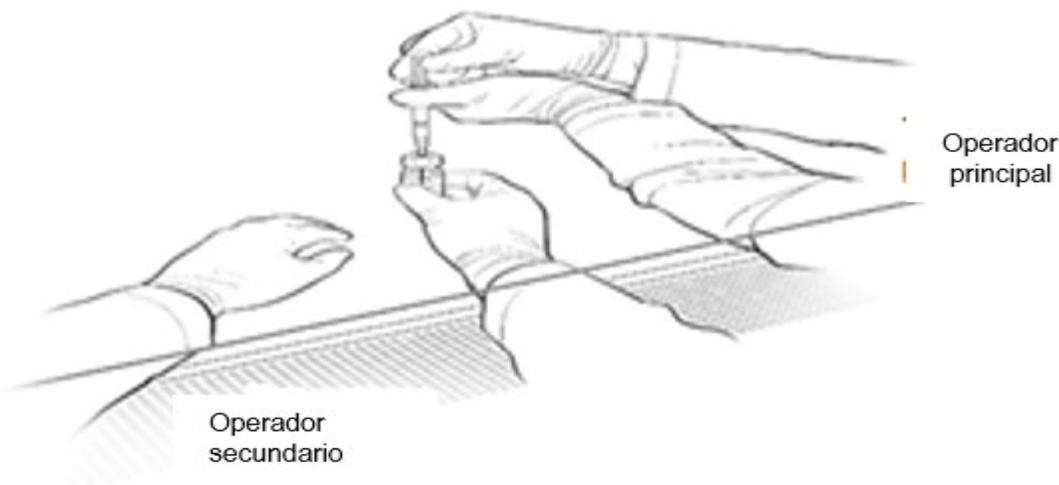
11. Saque de la cabina de seguridad biológica (CSB) todo el material, salvo el vial de vidrio con la etiqueta 'LUXTURNA® diluido' y el marcador estéril.
12. Desinfecte de nuevo la cabina de seguridad biológica (CSB) antes de pasar a las etapas siguientes y coloque el vial de vidrio y el marcador estéril en la parte izquierda de la cabina.

### Preparación de LUXTURNA® para la inyección

Para mantener estériles las jeringas, se requieren dos operadores 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.

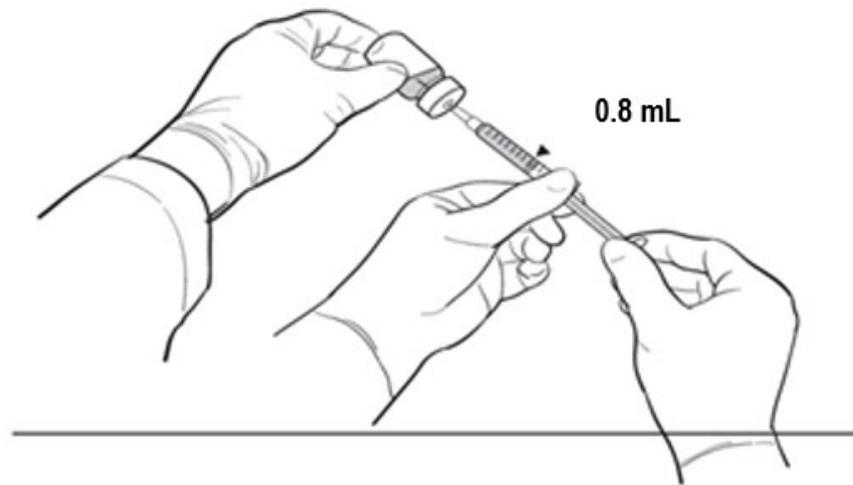
13. Coloque un paño estéril, una bolsa de plástico estéril y dos etiquetas estériles en la CSB.
14. Coloque el paño estéril junto al operador principal en el lado derecho de la superficie desinfectada de la CSB, alejado del vial LUXTURNA® diluido.
15. El operador secundario desenvolverá dos jeringas de 1 mL, dos agujas de 27G y 12.7 mm y dos tapones de jeringa en el interior de la CSB, asegurando que el operador principal toque solo las superficies estériles mientras transfiere los artículos sobre el paño estéril.
16. El operador secundario deberá cambiar los guantes que lleva por unos nuevos estériles y permanecerá a la izquierda del operador principal. El operador secundario sujetará el vial de vidrio de 10 mL que contiene LUXTURNA® diluido (Figura 4).

**Figura 4. Primera posición de los técnicos durante la preparación de las jeringas de LUXTURNA®**



17. El operador principal extraerá 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 operador secundario sujeta el vial de vidrio de 10 mL. Después de la inserción de la aguja, el operador secundario invertirá el vial de vidrio de 10 mL para que el operador 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®**

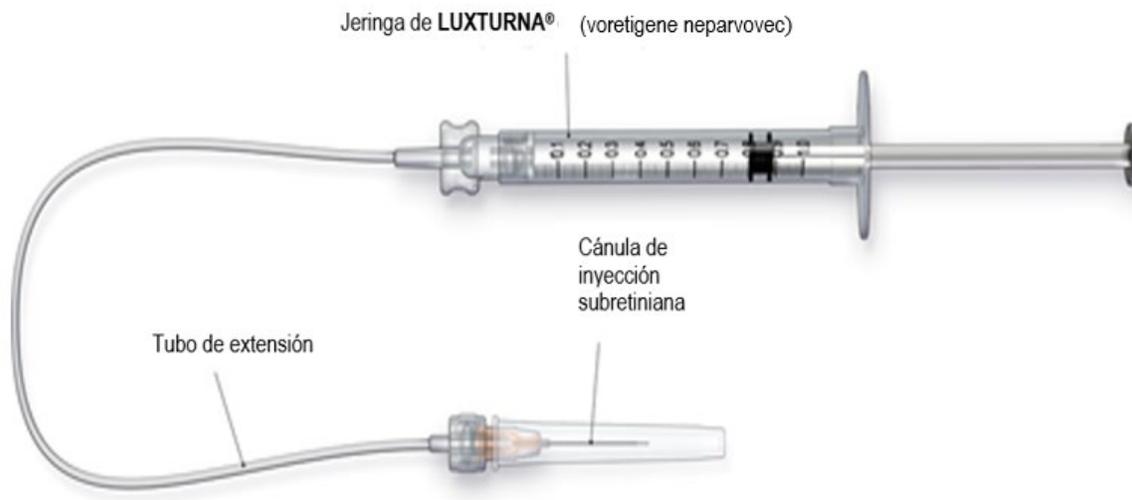


18. El operador principal desmontará la aguja, colocará en la jeringa estéril un tapón, eliminará la aguja en un recipiente adecuado y adherirá una etiqueta estéril en la jeringa de administración.
19. El operador principal repetirá los pasos 17 y 18 para preparar, en total, dos jeringas de administración. Con el marcador 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 séllela.
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**

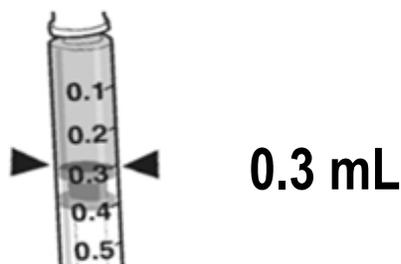
La administración de LUXTURNA® debe llevarse a cabo en un quirófano bajo condiciones de asepsia controladas, por un cirujano con experiencia en intervenciones de cirugía intraocular. Para ello, además de la jeringa que contiene LUXTURNA® diluido, se requieren los siguientes elementos (Figura 6):

- 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:

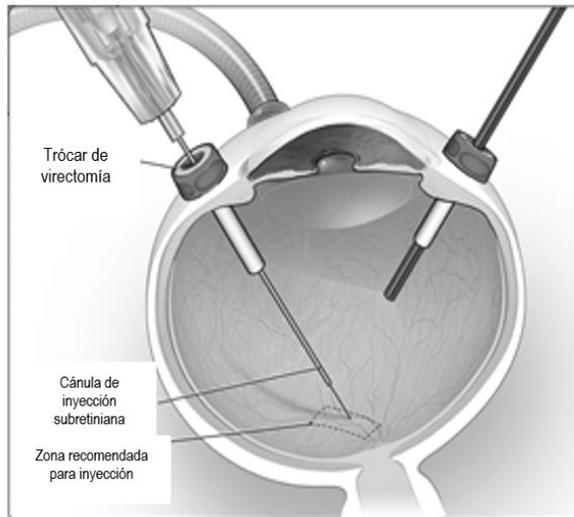
1. Después de confirmar la disponibilidad de las jeringas de **LUXTURNA®**, dilate la pupila y administre al paciente la anestesia adecuada.
2. Antes de la intervención quirúrgica aplique un microbicida tópico de amplio espectro en la conjuntiva, la córnea y los párpados.
3. Inspeccione **LUXTURNA®** antes de administrarlo. Si aprecia partículas, turbidez o coloración, no use el producto.
4. Conecte la jeringa que contiene **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**


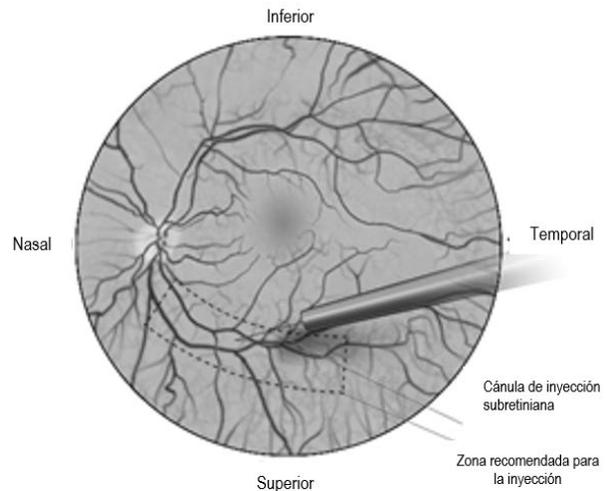
6. Posterior a realizar una vitrectomía, identifique la zona en la que va a administrar el producto. Se puede introducir la cánula de inyección subretiniana a través de la *pars plana* (Figura 8).
7. Bajo control visual directo, coloque la punta de la cánula de inyección subretiniana en contacto con 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 8) 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 se observe una ampolla subretiniana. Posteriormente inyecte 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. Después de completar la inyección, retire la cánula de inyección subretiniana del ojo.
9. Después de la inyección 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, indíquele que permanezca todo lo posible en posición decúbito supino durante 24 horas.

#### **XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Se recomienda un tratamiento sintomático y de apoyo en caso de sobredosis.

#### **XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES**

Caja de cartón con 1 vial con 0.5 mL de concentrado y 2 viales con 1.7 mL de diluyente e instructivo anexo.

**XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO**

Consérvese en congelación a  $\leq -65$  °C el concentrado y el diluyente.

**LUXTURNA®** debe emplearse inmediatamente después de descongelar los viales.

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

Los viales no deben volver a congelarse.

Consérvese la caja bien cerrada.

**XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo ni la lactancia.

Consérvese en su caja original.

No se administre si la solución contiene partículas, aprecia turbidez o coloración.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Diluir antes de su uso.

Si no se administra todo el producto deséchese después de su uso.

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.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

**XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Propiedad de:

**NOVARTIS PHARMA AG.**

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal:

**NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**

Avenida Insurgentes Sur, No. exterior 2475, Piso 3, Col. Loreto, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

**®Marca Registrada**

CDS: 04-Oct-2021

NPI: Julio.2022

TN: 2021-PSB/GLC-1228-s