ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Luxturna 5×10^{12} vetores genómicos/ml concentrado e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Voretigene neparvovec é um vetor de transferência génica que utiliza um capsídeo de vetor viral adeno-associado de serotipo 2 (*adeno-associated viral vector serotype 2* - AAV2) como um veículo de transporte para a proteína do epitélio pigmentado da retina humana de 65 kDa (hRPE65) ADNc para a retina. Voretigene neparvovec é derivado do AAV2 *wild-type* usando técnicas de ADN recombinante.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada ml de concentrado contém 5×10^{12} vetores genómicos (vg).

Cada frasco para injetáveis de Luxturna contém 0,5 ml de volume extraível de concentrado (que corresponde a $2,5 \times 10^{12}$ vetores genómicos) que necessita de uma diluição 1:10 antes da administração, ver secção 6.6.

Após a diluição de 0,3 ml de concentrado com 2,7 ml de solvente, cada ml contém 5×10^{11} vetores genómicos. Cada dose de 0,3 ml de Luxturna contém $1,5 \times 10^{11}$ vetores genómicos.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado e solvente para solução injetável.

Após descongelamento, tanto o concentrado como o solvente são líquidos límpidos, incolores com um pH de 7,3.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Luxturna é indicado no tratamento de doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a distofia retiniana hereditária causada por mutações bialélicas *RPE65* confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e administrado por um cirurgião de retina com experiência em cirurgia macular.

Posologia

Os doentes irão receber uma dose única de $1,5 \times 10^{11}$ vetores genómicos voretigene neparvovec em cada olho. Cada dose será administrada no espaço subretiniano, num volume total de 0,3 ml. O procedimento de administração individual em cada olho é efetuado em dias separados, com um intervalo curto, mas não inferior a 6 dias.

Regime imunomodulador
Antes do início do regime imunomodulador e antes da administração de voretigene neparvovec, o doente tem de ser avaliado para detetar sintomas de infeções ativas de qualquer natureza e, no caso de tais infeções, o tratamento tem de ser adiado até que o doente tenha recuperado.

Recomenda-se que seja iniciado um regime imunomodulador 3 dias antes da administração de voretigene neparvovec ao primeiro olho, de acordo com o esquema abaixo (Tabela 1). O início do regime imunomodulador para o segundo olho deve seguir o mesmo esquema e sobrepor-se à conclusão do regime imunomodulador do primeiro olho.

Tabela 1 Regime imunomodulador pré e pós-operatório para cada olho

Pré-operatório	3 dias antes da administração de Luxturna	Prednisona (ou equivalente) 1 mg/kg/dia (máximo de 40 mg/dia)
Pós-operatório	4 dias (incluindo o dia da administração)	Prednisona (ou equivalente) 1 mg/kg/dia (máximo de 40 mg/dia)
	Seguido por 5 dias	Prednisona (ou equivalente) 0,5 mg/kg/dia (máximo de 20 mg/dia)
	Seguido por 5 dias de uma dose em dias alternados	Prednisona (ou equivalente) 0,5 mg/kg em dias alternados (máximo de 20 mg/dia)

Populações especiais
Idosos
A segurança e eficácia de voretigene neparvovec em doentes ≥ 65 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados são limitados. No entanto, não é necessário ajuste na dose para doentes idosos.

Compromisso hepático e renal
A segurança e eficácia de voretigene neparvovec não foram estabelecidas em doentes com compromisso renal ou hepático. Não é necessário ajuste de dose nestes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia do voretigene neparvovec em crianças até 4 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados são limitados. Não é necessário ajuste na dose para doentes pediátricos.

Modo de administração

Via subretiniana.

Luxturna é uma solução concentrada estéril para injeção subretiniana que requer descongelamento e diluição antes da administração (ver secção 6.6).

Este medicamento não pode ser administrado por injeção intravítrea.

Luxturna é um frasco para injetáveis de dose única para uma única administração, apenas num olho. O medicamento é administrado como uma injeção subretiniana após vitrectomia em cada olho. Não deve ser administrado na área contígua da fóvea para manter a integridade foveal (ver secção 4.4).

A administração de voretigene neparvovec deve ser efetuada em ambiente cirúrgico, sob condições asséticas controladas. Deve ser administrada anestesia adequada ao doente antes do início do procedimento. A pupila do olho a ser injetado deve ser dilatada e deve ser administrado um antibiótico tópico de largo espectro antes da cirurgia, de acordo com a prática clínica padrão.

Para instruções sobre preparação, exposição acidental e eliminação de Luxturna, ver secção 6.6.

Administração
Siga os passos abaixo para administrar voretigene neparvovec aos doentes:

- Luxturna diluído deve ser inspecionado visualmente antes da administração. Se forem visíveis partículas, turvação ou descoloração, o medicamento não pode ser usado.
- Una a seringa contendo o medicamento diluído ao tubo de extensão e cânula de injeção subretiniana. O medicamento é injetado lentamente através do tubo de extensão e da cânula de injeção subretiniana para eliminar quaisquer bolhas de ar no sistema.
- O volume do medicamento disponível para injeção é confirmado na seringa, alinhando a ponta do êmbolo com a linha que marca 0,3 ml.
- Após a vitrectomia estar completa, Luxturna é administrado por injeção subretiniana usando uma cânula de injeção subretiniana introduzida via *pars plana* (Figura 1A).
- Sob visualização direta, a ponta da cânula de injeção subretiniana é colocada em contacto com a superfície da retina. O local de injeção recomendado deve ser localizado ao longo da arcada vascular superior, a pelo menos 2 mm distais do centro da fóvea (Figura 1B). Lentamente, é injetada uma pequena quantidade de medicamento até que se observe uma bolha subretiniana inicial; o restante volume é depois injetado lentamente até que o volume total de 0,3 ml seja administrado.

Figura 1A Cânula para injeção subretiniana introduzida via *pars plana*

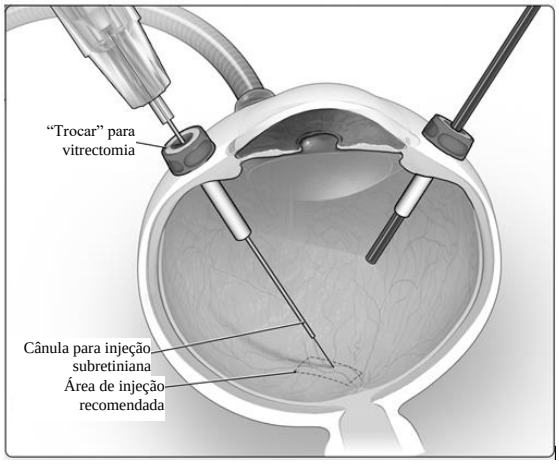
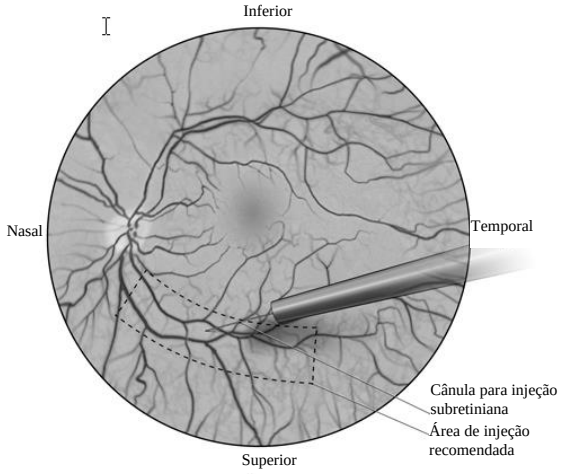


Figura 1B Ponta da cânula de injeção subretiniana colocada no local recomendado de injeção (vista do cirurgião)



- Após completar a injeção, a cânula de injeção subretiniana é retirada do olho.
- Após a injeção, qualquer medicamento não utilizado tem de ser eliminado. A seringa de recurso não pode ser mantida.
- Efetuar troca fluido-ar, evitando cuidadosamente a drenagem de fluido próxima da retinotomia criada para a injeção subretiniana.
- A cabeça deve ser posicionada verticalmente imediatamente no período pós-operatório e deve ser mantida pelo doente após a alta durante um período de 24 horas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Infeção ocular ou periocular.
Inflamação intraocular ativa.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações adversas relacionadas com a injeção subretiniana

Devem ser sempre usadas técnicas asséticas adequadas para a preparação e administração de Luxturna.

Foram observadas as seguintes reações adversas com o procedimento de administração:

- Inflamação ocular (incluindo endoftalmite), rasgadura da retina e descolamento de retina. Os doentes devem ser instruídos para notificar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou de descolamento de retina e estes devem ser geridos de forma adequada.
- Doença retiniana (adelgaçamento foveal, perda de função foveal), buraco macular, maculopatia (membrana epiretiniana, enrugamento macular), e afeção ocular (deiscência foveal).
- Aumento da pressão intraocular. A pressão intraocular deve ser monitorizada antes e após a administração do medicamento, e gerida de forma apropriada. Os doentes devem ser instruídos para evitar viajar de avião ou outras viagens para altitudes elevadas até que a bolha de ar formada como resultado da administração de Luxturna se tenha completamente dissipado do olho. Pode ser necessário um período de tempo até uma semana ou mais antes que a bolha de ar se dissipe; isto deve ser verificado por exame oftalmológico. Um aumento rápido da altitude enquanto a bolha de ar ainda estiver presente pode causar um aumento na pressão ocular e perda de visão irreversível.

Podem ocorrer perturbações visuais temporárias, tais como visão turva e fotofobia (ver secção 4.8), durante as semanas que se seguem ao tratamento. Os doentes devem ser instruídos para contactar o seu profissional de saúde se as perturbações visuais persistirem. Os doentes devem evitar nadar devido ao risco aumentado de infeção no olho. Os doentes devem evitar atividade física intensa devido a um risco aumentado de lesão no olho. Os doentes podem voltar a nadar e praticar atividade física intensa após um mínimo de uma ou duas semanas, conforme aconselhado pelo seu profissional de saúde.

Derrame

Pode ocorrer derrame transitório e de baixo teor do vetor nas lágrimas dos doentes (ver secção 5.2). Os doentes/cuidadores devem ser avisados para manusear os materiais usados resultantes de compressas, lágrimas e secreção nasal de forma apropriada, o que pode incluir armazenamento de materiais usados em sacos selados antes da eliminação. Estas precauções de manuseamento devem ser seguidas durante 14 dias após a administração de voretigene neparvovec. Recomenda-se que os doentes/cuidadores usem luvas para mudança de compressas e eliminação de materiais usados, especialmente em caso de gravidez, amamentação e imunodeficiência dos cuidadores.

Doar sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Luxturna não devem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplantação.

Imunogenicidade

Para reduzir o potencial de imunogenicidade, os doentes devem receber corticosteroides sistémicos antes e após a injeção subretiniana de voretigene neparvovec em cada olho (ver secção 4.2). Os corticosteroides podem diminuir a potencial reação imunitária quer ao capsídeo do vetor (vetor viral adeno-associado de serotipo 2 [AAV2]) ou ao medicamento transgénico (proteína do epitélio pigmentado da retina de 65kDa [RPE65]).

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não são conhecidas interações clinicamente significativas. Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Com base em estudos não clínicos e dados clínicos de estudos com vetores AAV2, e considerando a via de administração subretiniana de Luxturna, é altamente improvável a transmissão inadvertida na linha germinal com vetores AAV.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de voretigene neparvovec em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente.
Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Luxturna durante a gravidez.

Amamentação

Luxturna não foi estudado em mulheres a amamentar. Desconhece-se se o voretigene neparvovec é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com voretigene neparvovec tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos sobre o efeito do medicamento na fertilidade. Os efeitos sobre a fertilidade masculina e feminina não foram avaliados nos estudos em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de voretigene neparvovec sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes podem experienciar perturbações visuais temporárias após receberem a injeção subretiniana de Luxturna. Os doentes não devem conduzir ou utilizar maquinaria pesada até que a função visual tenha recuperado suficientemente, conforme aconselhado pelo seu oftalmologista.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Na fase 1 e na fase 3 dos estudos clínicos, existiram três reações adversas não graves de depósitos retinianos em três de 41 (7%) indivíduos que foram considerados como relacionados com o voretigene neparvovec. Os três acontecimentos foram o aparecimento transitório, assintomático de precipitados subretinianos abaixo do local da injeção retiniana, 1-6 dias após a injeção e resolveram sem sequelas.

Foram notificadas reações adversas graves relacionadas com o procedimento de administração em três indivíduos. Um de 41 (2%) indivíduos notificou um acontecimento grave de pressão intraocular aumentada (secundária à administração do esteroide *depot*) que foi associada com o tratamento para a endoftalmite relacionada com o procedimento de administração e resultou em atrofia ótica; um de 41 (2%) indivíduos notificou um acontecimento grave de doença da retina (perda de função foveal) que foi avaliado como relacionado com o procedimento de administração. Um de 41 (2%) indivíduos notificou um acontecimento grave de descolamento de retina que foi avaliado como relacionado com o procedimento de administração.

As reações adversas mais frequentes (incidência ≥ 5%) relacionadas com o procedimento de administração foram hiperemia conjuntival, catarata, pressão intraocular aumentada, rasgadura da retina, *dellen*, buraco macular, depósitos subretinianos, inflamação ocular, irritação ocular, dor ocular e maculopatia (enrugamento da superfície da mácula).

Tabela de reações adversas medicamentosas

As reações adversas são listadas por classe de sistema de órgãos e frequência, usando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10 000, <1/1000), muito raros (<1/10 000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2 Reações adversas relacionadas com voretigene neparvovec

Classe de Sistema de órgãos	**Frequência**	**Reações adversas**
Afeções oculares	Frequentes	Depósito retinianos
	Desconhecido	Atrofia coriorretiniana*
*Inclui degeneração retiniana, despigmentação retiniana e atrofia no local da injeção		

Tabela 3 Reações adversas relacionadas com o procedimento de administração

Classe de sistema de órgãos	**Frequência**	**Reações adversas**
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Ansiedade
Doenças do sistema nervos**o**	Frequentes	Cefaleias, tonturas
Afeções oculares	Muito Frequentes	Hiperemia conjuntival, catarata
	Frequentes	Rasgadura da retina, *dellen*, buraco macular, inflamação ocular, irritação ocular, dor ocular, maculopatia, hemorragia coroideia, quisto conjuntival, afeção ocular, inchaço ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, degeneração macular, endoftalmite, descolamento de retina, distúrbio da retina, hemorragia retiniana
	Desconhecido	Opacidade vítrea, atrofia coriorretiniana*
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, vómitos, dor abdominal superior, dor no lábio
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea, inchaço da face
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Pressão intraocular aumentada
	Frequentes	Inversão da onda T do electrocardiográfica
Lesões, intoxicações e complicações relacionadas com a intervenção	Frequentes	Complicação na entubação endotraqueal, deiscência da ferida
*Inclui degeneração retiniana, despigmentação retiniana e atrofia no local da injeção		

Descrição de reações adversas selecionadas

Atrofia coriorretiniana
Foi notificada atrofia coriorretiniana como reação adversa durante a experiência pós-comercialização e foi notificada como progressiva em alguns doentes. Os acontecimentos foram temporalmente relacionados com o tratamento e ocorreram na área tratada estimada da bolha e fora da área da bolha. A atrofia retiniana pode envolver a fóvea com possíveis efeitos negativos sobre a visão central.

Após relatos de atrofia coriorretiniana em contexto de pós-comercialização, foi efetuada uma revisão retrospetiva das fotografias do fundo disponíveis de 39 dos 41 doentes incluídos nos estudos clínicos.

No estudo de fase 3, registou-se atrofia coriorretiniana da mácula dos olhos tratados em 15,4% antes do tratamento, em 42,6% ao ano 1 e em 55,6% após o ano 1. No estudo de fase 1, a atrofia coriorretiniana da mácula esteve presente em 35% antes do tratamento, em 66,7% ao ano 1 e em 73,9% após o ano 1. Nos olhos controlo não tratados registaram-se as seguintes taxas de atrofia coriorretiniana: 5,9% no início e 11,1% ao ano 1 no estudo de fase 3; 40% no início, 42,9% ao ano 1 e 41,7% após o ano 1 no estudo de fase 1.

Algumas destas atrofias envolveram a fóvea. No estudo de fase 3, existiu envolvimento da fóvea em 1,9% dos olhos tratados antes do tratamento, bem como ao ano 1, e em 5,6% após o ano 1. No estudo de fase 1, houve envolvimento da fóvea em 30% dos olhos tratados antes do tratamento, em 38,9% ao ano 1 e em 47,8% após o ano 1. No estudo de fase 3, as atrofias nos olhos controlo não tratados não envolveram a fóvea. No estudo de fase 1, 40% das atrofias nos olhos controlo não tratados envolveram a fóvea no início, 42,9% ao ano 1 e 33,3% após o ano 1.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência clínica com sobredosagem de voretigene neparvovec. Em caso de sobredosagem, aconselha-se tratamento sintomático e de suporte, conforme considerado necessário pelo médico assistente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Produtos oftalmológicos, outros produtos oftalmológicos, código ATC: S01XA27.

Mecanismo de ação

A proteína de 65 kilodalton específica do epitélio pigmentado da retina (RPE65) está localizada nas células epiteliais do pigmento retiniano e converte o all-trans-retinol em 11-cis-retinol, o qual, subsequentemente, forma o cromóforo, 11-cis-retinal, durante o ciclo (retinoide) visual. Estes passos são críticos na conversão biológica de um fotão de luz num sinal elétrico no interior da retina. As mutações no gene *RPE65* causam atividade reduzida ou ausência de atividade da RPE65 all-trans-retinol isomerase, bloqueando o ciclo visual e resultando em perda de visão. Ao longo do tempo, a acumulação de precursores tóxicos leva à morte das células epiteliais do pigmento da retina e, subsequentemente à morte celular progressiva das células fotorrecetoras. Os indivíduos com distrofia retiniana associada com mutação bialélica *RPE65* apresentam perda de visão, incluindo diminuição de parâmetros da função visual, tais como acuidade visual e campos visuais, frequentemente durante a infância e adolescência; no limite, esta perda de visão progride para cegueira completa.

A injeção de voretigene neparvovec no espaço subretiniano resulta na transdução de células epiteliais do pigmento da retina com ADNc codificador da proteína RPE65 humana normal (terapia de aumento/reforço de gene), proporcionando o potencial para restaurar o ciclo visual.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia a longo prazo de Luxturna foram avaliadas num estudo de fase 1 de segurança e escalonamento de dose (101), no qual 12 sujeitos receberam injeções subretinianas unilaterais de voretigene neparvovec; um estudo de seguimento (102) no qual o voretigene neparvovec foi administrado ao olho contralateral em11 dos 12 sujeitos que participaram no estudo de escalonamento de dose; um estudo aberto, controlado, de fase 3, com a duração de um ano (301) no qual 31 sujeitos foram aleatorizados em dois centros; e na continuação do estudo de fase 3, no qual 9 sujeitos do controlo foram cruzados e receberam a intervenção. Um total de 41 sujeitos (81 olhos injetados [um sujeito de fase 1 não cumpriu os critérios de elegibilidade para uma segunda injeção]) não participaram no programa clínico. Todos os participantes tinham um diagnóstico clínico de Amaurose Congénita de Leber e alguns podiam também ter tido diagnósticos clínicos anteriores ou adicionais, incluindo retinopatia pigmentar. Mutações *RPE65* bialélicas confirmadas e a presença de células retinianas viáveis suficientes (uma área da retina dentro do pólo posterior de > 100 micron de espessura, conforme estimado por Tomografia de Coerência Ótica (OCT) foram estabelecidas para todos os participantes.

Estudo de Fase 3
O estudo 301 foi um estudo aberto, aleatorizado e controlado. Foram incluídos 31 sujeitos, 13 do sexo masculino e 18 do sexo feminino. A idade média foi de 15 anos (intervalo: 4 a 44 anos), incluindo 64% doentes pediátricos (n=20, idades dos 4 aos 17 anos) e 36% adultos (n=11). Todos os indivíduos tinham um diagnóstico de Amaurose Congénita de Leber devido a mutações *RPE65*, confirmado por análise genética num laboratório certificado.

21 sujeitos foram aleatorizados para receber uma injeção subretiniana de voretigene neparvovec. A acuidade visual (LogMAR) do primeiro olho destes sujeitos no início foi 1,18 (0,14), média (DP). Um sujeito descontinuou o estudo antes do tratamento. 10 sujeitos foram aleatorizados para o grupo controlo (sem-intervenção). A acuidade visual (LogMAR) do primeiro olho destes sujeitos no início foi 1,29 (0,21), média (DP). Um sujeito no grupo controlo retirou o consentimento e foi descontinuado do estudo. Os nove sujeitos que foram aleatorizados para o grupo controlo foram cruzados para receber injeção subretiniana de voretigene neparvovec um ano após a observação. Foi administrada em cada olho uma única injeção subretiniana de $1,5 \times 10^{11}$ vetores genómicos de voretigene neparvovec num volume total de 300 µl. O intervalo de tempo entre as injeções nos olhos para cada sujeito foi de 6 a 18 dias.

O *endpoint* primário do estudo de fase 3 avaliou a alteração média desde o início até um ano através do *Multi-Luminance Mobility Testing* (MLMT) binocular entre os grupos de intervenção e controlo. O MLMT foi desenhado para medir alterações na visão funcional, especificamente a capacidade de um indivíduo percorrer um percurso apropriadamente e a um ritmo razoável com diferentes níveis de iluminação ambiental. Esta capacidade depende da acuidade visual do indivíduo, campo visual, e extensão da nictalopia (capacidade reduzida de perceber e/ou ver em luz difusa), todas elas funções especificamente afetadas pela doença retiniana associada com mutações *RPE65*. No estudo de fase 3, o MLMT usou sete níveis de iluminação, variando entre 400 lux e 1 lux (correspondendo, por exemplo, de um escritório bem iluminado até uma noite de verão sem luar). A avaliação de cada sujeito foi gravada e avaliada por avaliadores independentes. Uma alteração positiva do *score* reflete passar o MLMT a um nível de luz inferior e um *score* lux de 6 reflete a melhoria máxima possível do MLMT. Foram também avaliados três *endpoints* secundários: *full-field light sensitivity threshold* (FST) usando luz branca; alteração do *score* MLMT para o primeiro olho identificado; e teste de acuidade visual (AV).

No início, os sujeitos passaram no teste de mobilidade entre 4 e 400 lux de ambiente.

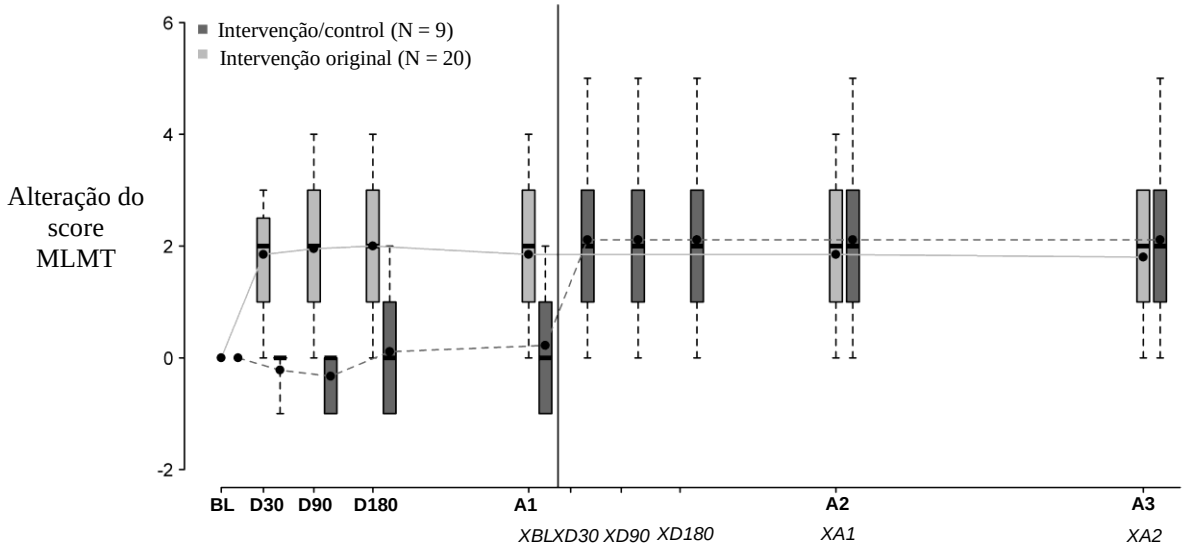
Tabela 4 Alterações no *score* MLMT: ano 1, comparado com o início (população ITT: n=21 intervenção, n=10 controlo)

Alteração no *score* MLMT	**Diferença (IC 95%) Intervenção-Controlo**	**valor p**
usando visão binocular	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
usando apenas o primeiro olho tratado	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
usando apenas o Segundo olho tratado	2,0 (1,14; 2,85)	< 0,001

A alteração do *score* MLMT monocular melhorou significativamente no grupo de tratamento e foi semelhante aos resultados MLMT binoculares (ver Tabela 4).

A figura 2 mostra o efeito do medicamento ao longo do período de três anos no grupo de tratamento com voretigene neparvovec, bem como o efeito no grupo controlo após cruzamento para receber injeção subretiniana de voretigene neparvovec. Foram observadas diferenças significativas no desempenho MLMT binocular para o grupo de tratamento com voretigene neparvovec ao dia 30 e foram mantidas ao longo das restantes visitas de acompanhamento durante o período de três anos, comparativamente com a ausência de alterações no grupo controlo. No entanto, após cruzamento para receber injeção subretiniana de voretigene neparvovec, os sujeitos no grupo controlo mostraram uma resposta similar ao voretigene neparvovec, comparados com os sujeitos no grupo de tratamento com voretigene neparvovec.

Figura 2 Alteração no *score* MLMT usando visão binocular *versus* tempo antes / após exposição ao voretigene neparvovec



Cada caixa representa o meio de uma distribuição de 50% da alteração do *score* MLMT. As linhas verticais a tracejado representam os 25% adicionais acima e abaixo da caixa. A barra horizontal dentro de cada caixa representa a mediana. O ponto dentro de cada caixa representa a média. A linha sólida liga a alteração média do *score* MLMT ao longo das visitas para o grupo tratamento. A linha a tracejado liga a alteração média do *score* MLMT ao longo das visitas para o grupo controlo, incluindo cinco visitas durante o primeiro ano sem receber voretigene neparvovec. Foi administrado voretigene neparvovec ao grupo controlo após 1 ano de observação.
BL: início (*baseline)*;
D30, D90, D180: 30, 90 e 180 dias após o início do estudo;
A1, A2, A3: um, dois e três anos após o início do estudo.
XBL; XD30; XD90; XD180: *início*, 30, 90 e 180 dias após o início do estudo para o grupo cruzado de controlo;
XA1; XA2: um e dois anos após o início do estudo para o grupo cruzado de controlo.

Os resultados do *full-field light sensitivity threshold* (FST) no primeiro ano de estudo: luz branca [Log10(cd.s/m^2)] são apresentados na Tabela 5 abaixo:

Tabela 5 ***Full-field lightsensitivity threshold (FST)***

***Full-field lightsensitivity threshold* (FST) - Primeiro olho tratado (ITT)**			
	Intervenção, N = 21		
	Início	**Ano 1**	**Alteração**
N	20	20	19
Média (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Controlo, N = 10		
N	9	9	9
Média (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Diferença (IC 95%) (Intervenção-Controlo) -2,33 (-3,44 ; -1,22), p<0,001		
***Full-field light sensitivity threshold* (FST) – Segundo olho tratado (ITT)**			
	Intervenção, N = 21		
	Início	**Ano 1**	**Alteração**
N	20	20	19
Média (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Controlo, N = 10		
N	9	9	9
Média (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Diferença (IC 95%) (Intervenção-Controlo) -1,89 (-3,03; -0,75); p=0,002		
***Full-field light sensitivity threshold* (FST) – média para ambos os olhos (ITT)** Diferença (IC95%) (Intervenção-Controlo): -2,11 (-3,19; -1,04); p<0,001			

A melhoria no *Full-field light sensitivity threshold* (FST) foi mantida até 3 anos após a exposição ao voretigene neparvovec.

Um ano após a exposição ao voretigene neparvovec, ocorreu melhoria na acuidade visual de pelo menos 0,3 LogMAR em 11/20 (55%) dos primeiros olhos tratados e 4/20 (20%) dos segundos olhos tratados no grupo intervenção; nenhum sujeito no grupo controlo exibiu uma tal melhoria na acuidade visual quer no primeiro quer no segundo olho.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Espera-se que o voretigene neparvovec seja capturado pelas células através dos recetores proteinoglicanos de sulfato de heparina e que seja degradado por proteínas endógenas e vias catabólicas de ADN.

Biodistribuição não clínica

A biodistribuição de voretigene neparvovec foi avaliada aos três meses após administração subretiniana em primatas não humanos. Os níveis mais elevados de sequências de ADN do vetor foram detetados nos fluidos intraoculares (fluido da câmara anterior e vítreo) dos olhos injetados com vetor. Foram detetados níveis baixos de sequências de ADN do vetor no nervo ótico do olho injetado com o vetor, quiasma ótico, baço e fígado e, esporadicamente no estômago e nódulos linfáticos. Num animal a que foi administrado $7,5 \times 10^{11}$ vetor genómico de voretigene neparvovec (5 vezes a dose recomendada por olho), foram detetadas sequências de ADN de vetor no cólon, duodeno e traqueia. Não foram detetadas sequências de ADN de vetor nas gónadas.

Farmacocinética clínica e derramamento

A biodistribuição e derramamento do vetor foram avaliados nas lágrimas de ambos os olhos, soro, e no sangue dos sujeitos no estudo clínico de fase 3. Em 13/29 (45%) dos sujeitos que receberam administrações bilaterais, foram detetadas sequências de ADN do vetor de voretigene neparvovec em amostras de lágrimas; a maioria destes sujeitos foi negativo após a visita do dia 1 após injeção, no entanto, quatro destes sujeitos tinham amostras de lágrimas positivas para além do primeiro dia, um sujeito até ao dia 14 após a injeção no segundo olho. Foram detetadas sequências de ADN de vetor no soro em 3/29 (10%) sujeitos, incluindo dois com amostras de lágrimas positivas, e apenas até ao dia 3 após cada injeção. Globalmente, foram detetados níveis baixos e transitórios de ADN de vetor nas amostras de lágrimas e, ocasionalmente, soro de 14/29 (48%) dos sujeitos no estudo de fase 3.

Farmacocinética em populações especiais

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos com voretigene neparvovec em populações especiais.

Compromisso hepático e renal
Luxturna é injetado diretamente no olho. Não é expectável que a função renal e hepática, poliformismos do citocromo P450 e a idade influenciem a eficácia clínica ou a segurança do medicamento. Assim, não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso hepático ou renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A histopatologia ocular de olhos de cães e primatas não humanos expostos ao voretigene neparvovec apenas mostrou alterações ligeiras, que foram na maioria relacionadas com a cicatrização da lesão cirúrgica. Num estudo toxicológico anterior, um vetor AAV2 semelhante administrado pela via subretiniana em cães, numa dose de 10 vezes a dose recomendada, resultou histologicamente em toxicidade retiniana focal e infiltrados de células inflamatórias nas regiões expostas ao vetor. Outros achados nos estudos não clínicos com voretigene neparvovec incluíram células inflamatórias ocasionais na retina, sem degeneração retiniana aparente. Após uma administração única de vetor, os cães desenvolveram anticorpos ao vetor capsídeo AAV2 que não se verificaram em primatas não humanos naïve.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Concentrado
Cloreto de sódio
Dihidrogenofosfato de sódio monohidratado (para ajuste de pH)
Hidrogenofosfato dissódico dihidratado (para ajuste de pH)
Poloxâmero 188
Água para preparações injetáveis

Solvente

Cloreto de sódio
Dihidrogenofosfato de sódio monohidratado (para ajuste de pH)
Hidrogenofosfato dissódico dihidratado (para ajuste de pH)
Poloxâmero 188
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frascos congelados não abertos

3 anos

Após descongelamento

Uma vez descongelado, o medicamento não deve ser novamente congelado e deve ser deixado à temperatura ambiente (inferior a 25°C).

Após a diluição

Após diluição sob condições asséticas, a solução deve ser usada imediatamente; se não for usada imediatamente, o tempo de conservação à temperatura ambiente (inferior a25°C) não deve ser superior a 4 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O concentrado e o solvente devem ser conservados e transportados a ≤ -65ºC.

Condições de conservação do medicamento após descongelação e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Concentrado

0,5 ml de volume extraível de concentrado num frasco de polímero de ciclo-olefina de 2 ml, com uma rolha clorobutílica selada com um selo de alumínio *flip-off*.

Solvente

1,7 ml de volume extraível de solvente num frasco de polímero de ciclo-olefina de 2 ml, com uma rolha clorobutílica selada com um selo de alumínio *flip-off*.

Cada bolsa inclui uma caixa contendo 1 frasco para injetáveis de concentrado de 0,5 ml e 2 frascos para injetáveis de solvente (cada contendo 1,7 ml).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter antes de manusear ou administrar o medicamento.

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. Deve ser utilizado equipamento de proteção individual (incluindo bata de laboratório, óculos de segurança e luvas) durante o manuseamento ou administração de voretigene neparvovec.

Preparação antes da administração

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis de concentrado e 2 frascos para injetáveis de solvente que se destina a uma administração única.

Luxturna deve ser inspecionado visualmente antes da administração. Se forem visíveis partículas, turvação ou descoloração, o frasco para injetáveis de dose única não deve ser utilizado.

A preparação de Luxturna deve ser efetuada nas 4 horas anteriores ao início do procedimento de administração, de acordo com os seguintes procedimentos recomendados, sob condições asséticas.

Descongele um frasco para injetáveis de dose-única de concentrado e os dois frascos para injetáveis de solvente à temperatura ambiente. A diluição deve ser iniciada assim que todos os 3 frascos (1 frasco para injetáveis de concentrado e 2 frascos para injetáveis de solvente) estiverem descongelados. Inverta suavemente os frascos para injetáveis pelo menos cinco vezes para homogeneizar os conteúdos.

Verifique a não existência de quaisquer partículas visíveis ou quaisquer anomalias. Quaisquer anomalias ou presença de partículas visíveis devem ser notificadas ao Titular da Autorização de Introdução no Mercado e o medicamento não deve ser usado.

Transfira 2,7 ml de solvente retirado dos dois frascos para injetáveis descongelados para um frasco para injetáveis de vidro de 10 ml vazio, usando uma seringa de 3 ml.

Para diluição, retire 0,3 ml de concentrado descongelado para uma seringa de 1 ml e adicione ao frasco para injetáveis de 10 ml estéril que contém o solvente. Inverta suavemente o frasco para injetáveis pelo menos cinco vezes para homogeneizar convenientemente. Verifique a não existência de quaisquer partículas visíveis. A solução diluída deve ser límpida a ligeiramente opalescente. Rotule o frasco para injetáveis de vidro de 10 ml contendo o concentrado diluído da seguinte forma: “Luxturna diluído”.

Não prepare as seringas se o frasco para injetáveis mostrar qualquer dano ou se, visualmente, forem observadas quaisquer partículas. Prepare as seringas para injeção retirando 0,8 ml da solução diluída para uma seringa de 1 ml estéril. Repita o mesmo procedimento para preparar uma seringa de recurso. As seringas cheias com o medicamento devem depois ser transferidas para uma embalagem de transporte destinada ao bloco operatório.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Deve ser evitada exposição acidental. Devem ser seguidas as normas locais de biossegurança na preparação, administração e manuseamento de voretigene neparvovec.

- Deve ser usado equipamento de proteção individual (incluindo bata de laboratório, óculos de segurança, e luvas) durante o manuseamento ou a administração de voretigene neparvovec.
- Deve ser evitada a exposição acidental ao voretigene neparvovec, incluindo contacto com a pele, olhos e membranas mucosas. Quaisquer feridas expostas devem ser cobertas antes de manusear o medicamento.
- Todos os derramamentos de voretigene neparvovec devem ser tratados com um agente viricida, tal como hipocloreto de sódio a 1%, e secos usando materiais absorventes.
- Todos os materiais que possam ter estado em contacto com o voretigene neparvovec (por ex.: frasco, seringa, agulha, gaze de algodão, luvas, máscaras ou fatos) devem ser eliminados de acordo com as normas locais de biossegurança.

Exposição acidental

- Em caso de uma exposição ocupacional acidental (por ex. através de um salpico para os olhos ou membranas mucosas), limpe com água corrente limpa durante, pelo menos, 5 minutos.
- Em caso de exposição em pele não íntegra ou lesão com a agulha, limpe a área afetada profundamente com sabão e água e/ou um desinfetante.

Precauções a tomar para eliminação do medicamento

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduo devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para resíduos farmacêuticos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1331/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data de primeira autorização: 22 de novembro de 2018
Data da útima renovação: 24 de julho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de Introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Luxturna em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve concordar com o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modo de distribuição e quaisquer outros aspectos do programa, com a Autoridade Nacional Competente (ANC).

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde o Luxturna é comercializado, o medicamento é distribuído através dos centros de tratamento onde o pessoal qualificado (por ex. cirurgião de retina e farmacêuticos) tenha formação farmacêutica e tenha participado no programa educativo obrigatório sobre a utilização do medicamento, a fim de assegurar a utilização correta de Luxturna de modo a minimizar os riscos associados à sua administração e/ou procedimento de administração (aumento da pressão intraocular, rasgadura da retina, distúrbios maculares, cataratas, inflamação intraocular e/ou infeção relacionada com o procedimento e descolamento da retina, transmissão a terceiros).

Os critérios para locais de estudo/centros de tratamento devem incluir:
1. Presença de um oftalmologista especialista com experiência em cuidados e tratamento de doentes com distrofia hereditária da retina (IRD);
2. Presença ou afiliação a um cirurgião de retina com experiência em cirurgia macular e capaz de administrar Luxturna;
3. Presença de uma farmácia clínica capaz de preparar e manipular medicamentos de terapia génica baseados em vetores AAV;

Formação e instruções para o manuseamento seguro e eliminação dos materiais afetados por 14 dias após a administração do medicamento, também devem ser fornecidos juntamente, informações sobre a exclusão da doação de sangue, órgãos, tecidos e células para transplante após a administração de Luxturna.

O pessoal qualificado (ou seja, cirurgião macular e farmacêuticos) nos centros de tratamento deve receber materiais educacionais, incluindo:
- Resumo das Características do Medicamento (RCM);
- Educação cirúrgica para a administração de Luxturna, incluindo descrição dos materiais e procedimentos necessários para realizar a administração da injeção subretiniana de Luxtruna.

ou
- Manual de formação para farmácia, incluindo informações sobre a preparação e o armazenamento de Luxturna;

Os doentes e os seus cuidadores devem receber o pacote de informação do doente, incluindo:
- Folheto Informativo (FI), que também deve estar disponível em formatos alternativos (incluindo impressão em tamanho grande e arquivo de áudio);
- Um cartão para o doente
    - Reforçar a importância de visitas de acompanhamento e notificações de efeitos secundários ao médico.
    - Informar os profissionais de saúde de que o doente recebeu terapia genética e a importância de relatar acontecimento adversos.
    - Informação de contatos para reportar acontecimentos adversos.
    - O cartão do doente estará disponível em formatos alternativos, incluindo impressão em tamanho grande e formato de áudio. Informações sobre como obter os formatos especiais serão fornecidas no cartão do doente.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	**Data limite**
CLTW888A12401: Estudo de segurança pós-autorização não-intervencional (PASS): Para melhor caracterizar a segurança, incluindo a segurança a longo prazo de Luxturna, o requerente deve submeter e conduzir um estudo com base nos dados de um registo de doença de doentes com perda de visão devido à distrofia hereditária retiniana causada por mutação bialélica RPE65 confirmada.	30 junho 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01:Para melhor avaliar melhor a eficácia a longo prazo e os resultados de segurança de Luxturna em doentes adultos e pediátricos com perda de visão devido a distrofia hereditária retiniana causada por mutação bialélica RPE65 confirmada, o requerente deve apresentar as informações de eficácia a longo prazo e seguimento de segurança dos participantes do ensaio que receberam Luxturna no programa clínico (15 anos de seguimento).	31 dezembro 2031

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

BOLSA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Luxturna 5×10^{12} vetores genómicos /ml concentrado e solvente para solução injetável
voretigene neparvovec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado contém 5×10^{12} vetores genómicos.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, dihidrogenofosfato de sódio monohidratado, hidrogenofosfato dissódico dihidratado, poloxâmero 188, água para preparações injetáveis. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis de concentrado
2 frascos para injetáveis de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única por injeção subretiniana a um (1) olho.
Diluir antes da utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização subretiniana após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar a ≤ -65 ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.
Elimine de acordo com as orientações locais para resíduos farmacêuticos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1331/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Luxturna 5×10^{12} vetores genómicos/ml concentrado e solvente para solução injetável
voretigene neparvovec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado contém 5×10^{12} vetores genómico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, dihidrogenofosfato de sódio monohidratado, hidrogenofosfato dissódico dihidratado, poloxâmero 188, água para preparações injetáveis. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis de concentrado
2 frascos para injetáveis de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única por injeção subretiniana a um (1) olho.
Diluir antes da utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização subretiniana após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar a ≤ -65 ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.
Elimine de acordo com as orientações locais para resíduos farmacêuticos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1331/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (CONCENTRADO)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Luxturna 5 x 10^{12} vetores genómicos/ml concentrado e solvente para solução injetável
voretigene neparvovec
Via subretiniana

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Frasco de dose única; 0.5 ml de volume extraível

6. OUTROS

Diluir antes da utilização.
Eliminar o medicamento não usado.
Conservar a ≤ -65 ºC.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (SOLVENTE)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Luxturna

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,7 ml volume extraível

6. OUTROS

Conservar a ≤ -65 ºC.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Luxturna 5 × 10^{12} vetores genómicos/ml concentrado e solvente para solução injetável
voretigene neparvovec

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Luxturna e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Luxturna
3. Como é administrado Luxturna
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Luxturna
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Luxturna e para que é utilizado

Luxturna é um medicamento de terapia génica que contém a substância ativa voretigene neparvovec.

Luxturna é usado para o tratamento de adultos e crianças com perda de visão devido a distrofia hereditária retiniana causada por mutações no gene *RPE65*. Estas mutações impedem o organismo de produzir uma proteína necessária para a visão levando assim a perda de visão e eventual cegueira.

A substância ativa de Luxturna, voretigene neparvovec, é um vírus modificado que contém uma cópia funcional do gene *RPE65*. Após a injeção, o vírus introduz este gene nas células da retina, a camada da zona posterior do olho que deteta a luz. Isto permite que a retina produza as proteínas necessárias para a visão. O vírus usado para introduzir o gene não causa doença no ser humano.

Luxturna apenas lhe será administrado se os testes genéticos demonstrarem que a sua perda de visão é causada por mutações no gene *RPE65*.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Luxturna

Não lhe deve ser administrado Luxturna
- se tem alergia ao voretigene neparvovec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem uma infeção no olho
- se tem inflamação no olho

Se alguma das situações acima se aplicar a si, ou se não tem a certeza, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Luxturna.

Advertências e precauções
Antes de ser tratado com Luxturna:
- Informe o seu médico se tem sinais de uma infeção no olho ou inflamação no olho, por exemplo, se tem vermelhidão nos olhos, sensibilidade à luz, inchaço no olho ou dor no olho.
- Informe o seu médico se tem uma infeção ativa de qualquer tipo. O seu médico atrasará o seu tratamento até que a sua infeção tenha desaparecido, uma vez que este medicamento pode dificultar o combate a uma infeção. Ver também secção 3.

Após ser tratado com Luxturna:
- Consulte o seu médico de imediato se os seus olhos ficarem vermelhos, dolorosos, sensíveis à luz, se vir *flashes* ou manchas na sua visão, ou se notar qualquer agravamento ou visão turva.
- Deve evitar viajar de avião ou outro tipo de viagem para locais de grande altitude até que seja aconselhado pelo seu médico. Durante o tratamento com este medicamento, o médico insere uma bolha de ar no olho, que é lentamente absorvida pelo seu organismo. Até que a bolha seja completamente absorvida, viajar de avião ou para locais de grande altitude pode fazer expandir a bolha e levar a lesões no olho, incluindo perda de visão. Por favor fale com o seu médico antes de viajar.
- Deve evitar nadar devido ao risco aumentado de infeção no olho. Por favor fale com o seu médico antes de ir nadar após receber tratamento com Luxturna.
- Deve evitar atividade física intensa devido a um risco aumentado de lesão no olho. Por favor fale com o seu médico antes de iniciar atividade física intensa após receber Luxturna.
- Pode ter perturbações visuais temporárias, tais como, sensibilidade à luz e visão turva. Informe o seu médico sobre quaisquer perturbações visuais que tenha. O seu médico será capaz de reduzir qualquer desconforto causado por estas perturbações temporárias.
- A substância ativa de Luxturna pode ser excretada temporariamente através das suas lágrimas. Você e o seu cuidador devem colocar quaisquer compressas usadas e materiais usados com lágrimas e secreções nasais em sacos selados antes de os eliminar. Deve seguir estas precauções durante 14 dias.
- Não poderá doar sangue, órgãos, tecidos ou células para transplantação após ter sido tratado com Luxturna.

Crianças e adolescentes
Luxturna não foi estudado em crianças com idade inferior a 4 anos. Os dados são limitados.

Outros medicamentos e Luxturna
Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de ser tratado com Luxturna.

Os efeitos deste medicamento na gravidez e no bebé antes de nascer não são conhecidos. Como precaução, não deve receber Luxturna enquanto estiver grávida.

Luxturna não foi estudado em mulheres a amamentar. Desconhece-se se o medicamento passa para o leite materno. Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia fazê-lo. O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve parar de amamentar ou não receber Luxturna, tendo em conta o benefício da amamentação para o seu bebé e o benefício de Luxturna para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Pode ter perturbações visuais temporárias após receber Luxturna. Não conduza ou utilize máquinas pesadas até que a sua visão tenha recuperado. Fale com o seu médico antes de retomar estas atividades.

Luxturna contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como lhe é administrado Luxturna

Luxturna será administrado numa sala de operação por cirurgiões com experiência em cirurgia ocular.

Luxturna é administrado sob anestesia. O seu médico falará consigo sobre a anestesia e como esta lhe será administrada.

O seu médico irá realizar uma cirurgia ocular para remover o gel límpido do interior do olho, e depois irá injetar Luxturna diretamente sob a sua retina, uma camada fina sensível à luz na parte posterior daquele olho. Isto será repetido no seu outro olho pelo menos 6 dias depois. Será necessário ficar em observação pós-operatória durante algumas horas após cada procedimento para monitorizar a sua recuperação e avaliar quaisquer efeitos secundários da cirurgia ou da anestesia.

Antes de iniciar o tratamento com Luxturna, o seu médico poderá pedir-lhe que tome um medicamento que irá suprimir o seu sistema imunitário (defesas naturais do organismo) de modo a não combater contra o Luxturna quando lhe for administrado. É importante que tome este medicamento de acordo com as instruções que lhe forem dadas. Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Se lhe for administrado mais Luxturna do que deveria
Como este medicamento lhe é administrado por um médico, é improvável que lhe seja administrado em excesso. Se tal acontecer, o seu médico tratará os sintomas conforme necessário. Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver quaisquer problemas visuais.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com Luxturna:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Depósitos sob a retina

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- Atrofia da (corio) retina

Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com o procedimento de administração:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Vermelhidão no olho
- Catarata (turvação do cristalino)
- Pressão aumentada no olho

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Ruptura da retina
- Dor no olho
- Inchaço no olho
- Descolamento da retina
- Hemorragia no fundo do olho
- Dor ou aumento do desconforto no olho
- Turvação da visão central devido a buraco macular
- Adelgaçamento da superfície do olho (dellen)
- Irritação ocular
- Inflamação ocular
- Sensação de corpo estranho no olho
- Desconforto ocular
- Anomalias na parte anterior do olho
- Náuseas (sensação de enjoo), vómitos, dor abdominal (barriga), dor no lábio
- Alterações da atividade elétrica do coração
- Dor de cabeça, tonturas
- Erupção na pele, inchaço da face
- Ansiedade
- Problemas associados com a colocação de um tubo de respiração na traqueia
- Abertura da ferida cirúrgica

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- Nebulosidade na substância tipo gel dentro do olho (opacidade vítrea)
- Atrofia da (corio) retina

Os danos nos tecidos do olho podem ser acompanhados por hemorragia e um risco aumentado de infeção. Nos dias após a cirurgia, verifica-se uma redução da visão que habitualmente melhora; informe o seu médico se a sua visão não recuperar.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Luxturna

Luxturna será armazenado pelos profissionais de saúde na unidade hospitalar.
O concentrado e o solvente devem ser conservados e transportados congelados a temperatura ≤ -65 ºC.
Uma vez descongelado, o medicamento não deve ser novamente congelado e deve ser deixado à temperatura ambiente (inferior a 25 °C).
Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Luxturna
- A substância ativa é o voretigene neparvovec. Cada ml de concentrado contém 5×10^{12} vetores genómicos (vg). O concentrado (0,5 ml de volume extraível num frasco de dose única de 2 ml) requer uma diluição de 1:10 antes da administração.
- Cada dose de solução diluída contém $1,5 \times 10^{11}$ vetores genómicos de voretigene neparvovec num volume administrável de 0,3 ml.
- Os outros excipientes do concentrado são cloreto de sódio (ver "Luxturna contém sódio" na secção 2 deste folheto), dihidrogenofostato de sódio monohidratado (para ajuste de pH), hidrogenofosfato dissódico dihidratado (para ajuste de pH), poloxâmero 188 e água para preparações injetáveis.
- O solvente contém cloreto de sódio (ver final da secção 2), dihidrogenofostato de sódio monohidratado (para ajuste de pH), hidrogenofosfato dissódico dihidratado (para ajuste de pH), poloxâmero 188 e água para preparações injetáveis.

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.

Qual o aspeto de Luxturna e conteúdo da embalagem
Luxturna é um concentrado límpido, incolor para solução para injeção subretiniana, fornecido num frasco de plástico transparente. O solvente é um líquido límpido, incolor, fornecido num frasco de plástico transparente.

Cada bolsa inclui uma caixa contendo 1 frasco para injetáveis de concentrado 0,5 ml e 2 frascos para injetáveis de solvente (cada contendo 1,7 ml).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricante
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação
Este folheto está disponível no formato áudio e para impressão em tamanho grande no sítio da Internet: http://www.voretigeneneparvovec.support

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

A informação que segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Precauções a ter antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. Deve ser utilizado equipamento de proteção individual (incluindo bata de laboratório, óculos de segurança e luvas) durante o manuseamento ou administração de voretigene neparvovec.

A pressão intraocular deve ser monitorizada antes e após a administração do medicamento e devidamente controlada.

Após administração, os doentes devem ser instruídos a notificar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou descolamento de retina e devem ser tratados adequadamente.

Preparação antes da administração

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis de concentrado e 2 frascos para injetáveis de solvente que se destina a administração única.

Luxturna deve ser inspecionado visualmente antes da administração. Se forem visíveis partículas, turvação ou descoloração, o frasco para injetáveis de dose única não deve ser utilizado.
A preparação de Luxturna deve ser efetuada nas 4 horas anteriores ao início do procedimento de administração, de acordo com os seguintes procedimentos recomendados, sob condições asséticas.

Descongele um frasco para injetáveis de dose-única de concentrado e os dois frascos para injetáveis de solvente à temperatura ambiente. A diluição deve ser iniciada assim que todos os 3 frascos (1 frasco de concentrado e 2 frascos de solvente) estiverem descongelados. Inverta suavemente os frascos para injetáveis pelo menos cinco vezes para homogeneizar os conteúdos.

Verifique a não existência de quaisquer partículas visíveis ou quaisquer anomalias. Devem ser notificadas quaisquer anomalias ou presença de partículas visíveis ao Titular da Autorização de Introdução no Mercado e o medicamento não deve ser usado.

Transfira 2,7 ml de solvente retirado dos dois frascos para injetáveis descongelados para um frasco para injetáveis de vidro de 10 ml vazio, usando uma seringa de 3 ml.

Para diluição, retire 0,3 ml de concentrado descongelado para uma seringa de 1 ml e adicione ao frasco para injetáveis de 10 ml estéril que contém o solvente. Inverta suavemente o frasco para injetáveis pelo menos cinco vezes para homogeneizar convenientemente. Verifique a não existência de quaisquer partículas visíveis. A solução diluída deve ser límpida a ligeiramente opalescente. Rotule o frasco para injetáveis de vidro de 10 ml contendo o concentrado diluído da seguinte forma: “Luxturna diluído”.

Não prepare as seringas se o frasco para injetáveis mostrar qualquer dano ou se, visualmente, forem observadas quaisquer partículas. Prepare as seringas para injeção retirando 0,8 ml da solução diluída para uma seringa de 1 ml estéril. Repita o mesmo procedimento para preparar uma seringa de recurso. As seringas-cheias com o medicamento devem depois ser transferidas para uma embalagem de transporte destinada ao bloco operatório.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Deve ser evitada exposição acidental. Devem ser seguidas as normas locais de biossegurança na preparação, administração e manuseamento de voretigene neparvovec.
- Deve ser usado equipamento de proteção individual (incluíndo: bata de laboratório, óculos de segurança e luvas) durante o manuseamento ou a administração de voretigene neparvovec.
- Deve ser evitada a exposição acidental ao voretigene neparvovec, incluindo contacto com a pele, olhos e membranas mucosas. Quaisquer feridas expostas devem ser cobertas antes de manusear o medicamento.
- Todos os derrames de voretigene neparvovec devem ser tratados como um agente viricida, tal como hipocloreto de sódio a 1%, e seque usando materiais absorventes.
- Todos os materiais que possam ter estado em contacto com voretigene neparvovec (por ex.: frasco, seringa, agulha, gaze de algodão, luvas, máscaras ou fatos) têm de ser eliminados de acordo com as normas locais de biossegurança.

Exposição acidental

- Em caso de exposição acidental ocupacional (por ex.: através de um salpico para os olhos ou membranas mucosas), lave com água corrente durante, pelo menos, 5 minutos.
- Em caso de exposição em pele não íntegra ou lesão com agulha, limpe bem a área afetada com sabão e água e/ou um desinfetante.

Precauções a tomar para eliminação do medicamento

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem de ser eliminados de acordo com as exigências locais para resíduos farmacêuticos.

Posologia

O tratamento deve ser iniciado e administrado por um cirurgião de retina com experiência em cirurgia macular.

Os doentes irão receber uma dose única de $1,5 \times 10^{11}$ vetores genómicos voretigene neparvovec em cada olho. Cada dose será administrada no espaço subretiniano, num volume total de 0,3 ml O procedimento de administração individual em cada olho é efetuado em dias separados, com um intervalo de tempo pequeno, mas não inferior a 6 dias.

Regime imunomodulador
Antes do início do regime imunomodulador e antes da administração de voretigene neparvovec, o doente tem de ser avaliado para detetar sintomas de infeções ativas de qualquer natureza e, no caso de tais infeções, o tratamento deve ser adiado até que o doente tenha recuperado.

Recomenda-se que seja iniciado um regime imunomodulador 3 dias antes da administração de voretigene neparvovec no primeiro olho, de acordo com o esquema abaixo (Tabela 1). O início do regime imunomodulador no segundo olho deve seguir o mesmo esquema e sobrepor-se à conclusão do regime imunomodulador do primeiro olho.

Tabela 1 Regime imunomodulador pré e pós-operatório para cada olho

Pré-operatório	3 dias antes da administração de Luxturna	Prednisona (ou equivalente) 1 mg/kg/dia (máximo de 40 mg/dia)
Pós-operatório	4 dias (incluindo o dia da administração)	Prednisona (ou equivalente) 1 mg/kg/dia (máximo de 40 mg/dia)
	Seguido por 5 dias	Prednisona (ou equivalente) 0,5 mg/kg/dia (máximo de 20 mg/dia)
	Seguido por 5 dias de uma dose em dias alternados	Prednisona (ou equivalente) 0,5 mg/kg em dias alternados (máximo de 20 mg/dia)

Populações especiais
Idosos
A segurança e eficácia de voretigene neparvovec em doentes ≥ 65 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados são limitados. No entanto, não é necessário ajuste de dose para doentes idosos.

Compromisso hepático e renal
A segurança e eficácia de voretigene neparvovec não foram estabelecidas em doentes com compromisso renal ou hepático. Não é necessário ajuste de dose nestes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia do voretigene neparvovec em crianças até 4 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados são limitados. Não é necessário ajuste de dose para doentes pediátricos.

Modo de administração

Via subretiniana.

Luxturna é uma solução concentrada estéril para injeção subretiniana que requer descongelamento e diluição antes da administração.

Este medicamento não pode ser administrado por injeção intravítrea.

Luxturna é um frasco para injetáveis de dose única para uma única administração, apenas num olho. O medicamento é administrado como uma injeção subretiniana após vitrectomia em cada olho. Não deve ser administrado na área contigua da fóvea para manter a integridade foveal.

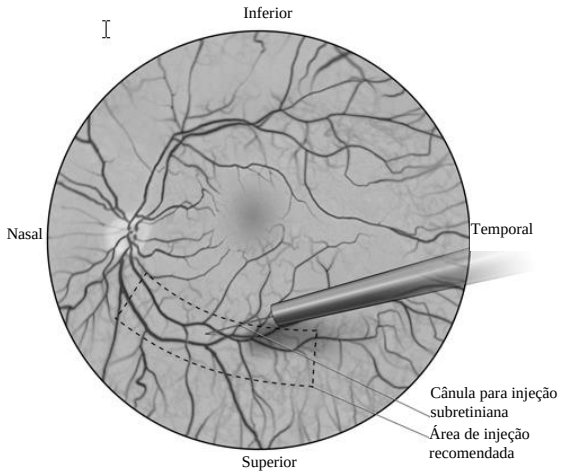
A administração de voretigene neparvovec deve ser efetuada em ambiente cirúrgico, sob condições asséticas controladas. Deve ser administrada anestesia adequada ao doente antes do início do procedimento. A pupila do olho a ser injetado tem de ser dilatada e deve ser administrado um antibiótico tópico de largo espectro antes da cirurgia, de acordo com a prática clínica padrão.

Administração

Siga os passos abaixo para administrar voretigene neparvovec aos doentes:

- Luxturna diluído deve ser inspecionado visualmente antes da administração. Se forem visíveis partículas, turvação ou descoloração, o medicamento não pode ser usado.
- Una a seringa contendo o medicamento diluído ao tubo de extensão e cânula de injeção subretiniana. O medicamento é injetado lentamente através do tubo de extensão e da cânula de injeção subretiniana para eliminar quaisquer bolhas de ar no sistema.
- O volume do medicamento disponível para injeção é confirmado na seringa, alinhando a ponta do êmbolo com a linha que marca 0,3 ml.
- Após a vitrectomia estar completa, Luxturna é administrado por injeção subretiniana usando uma cânula de injeção subretiniana introduzido via *pars plana*.
- Sob visualização direta, a ponta da cânula de injeção subretiniana é colocada em contacto com a superfície da retina. O local de injeção recomendado deve ser localizado ao logo da arcada vascular superior, a pelo menos 2 mm distais do centro da fóvea. Lentamente, é injetada uma pequena quantidade de medicamento até que se observe uma bolha subretiniana inicial; o restante volume é depois injetado lentamente até que o volume total de 0,3 ml seja administrado (Figura 1).

Figura 1 Ponta da cânula de injeção subretiniana colocada no local recomendado de injeção (vista do cirurgião)



- Após completar a injeção, a cânula de injeção subretiniana é retirada do olho.
- Após a injeção, qualquer medicamento não utilizado tem de ser eliminado. A seringa de recurso não pode ser mantida.
- Efetuar troca fluido-ar, evitando cuidadosamente a drenagem de fluido próxima da retinotomia criada para a injeção subretiniana.
- A cabeça deve ser posicionada verticalmente imediatamente no período pós-operatório e deve ser mantida pelo doente após a alta durante um período de 24 horas.