

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 ml**

Lucentis®

Agente contra la neovascularización.

**COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA**

Un mililitro contiene 10 mg de ranibizumab. Cada vial contiene 2,3 mg de ranibizumab en 0,23 ml de solución.

El ranibizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* por técnicas de ingeniería genética.

Los excipientes se detallan en el apartado EXCIPIENTES.

Solución inyectable acuosa, límpida, incolora o algo amarillenta, estéril y sin conservantes.

**INDICACIONES**

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

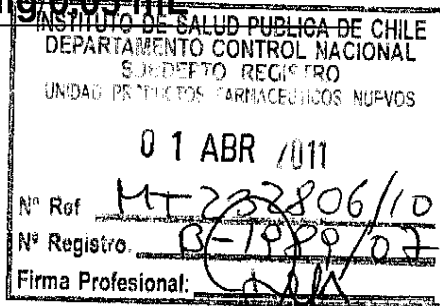
- la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular («húmeda») (véase el apartado FARMACODINAMIA).
- ~~la pérdida de visión por edema macular diabético (EMD).~~
- la pérdida de visión por edema macular secundario a oclusión venosa retiniana (OVR).

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

Viales de un solo uso, únicamente para administración intravítrea. El uso de un vial para más de una inyección favorece la contaminación y la consiguiente infección.

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis es de 0,5 mg, administrados en una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen inyectado de 0,05 ml. El intervalo entre dosis no debe ser inferior a un mes.



**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

**Tratamiento de la DMRE húmeda**

El tratamiento con Lucentis se inicia con una fase de impregnación consistente en una inyección mensual durante tres meses consecutivos, seguida de una fase de mantenimiento en la que se debe vigilar mensualmente la agudeza visual. Si el paciente pierde más de 5 letras de agudeza visual (en la escala del ETDRS, o el equivalente a una línea de la escala de Snellen), se debe volver a administrar Lucentis.

~~Tratamiento de la pérdida de visión por EMD~~

~~El tratamiento se administra una vez por mes hasta que la agudeza visual sea estable durante tres evaluaciones mensuales consecutivas, lo cual implica dos inyecciones como mínimo.~~

~~A partir de ese momento los pacientes deben someterse a controles mensuales de la agudeza visual.~~

~~El tratamiento se reanuda con inyecciones mensuales cuando los controles indiquen una disminución de la agudeza visual por EMD, y se sigue administrando hasta que la agudeza visual vuelva a estabilizarse en tres evaluaciones mensuales consecutivas.~~

~~Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD~~

~~Lucentis se puede administrar sin peligro junto a la fotocoagulación con láser, así como en pacientes que hayan recibido anteriormente fotocoagulación con láser. Si Lucentis se administra el mismo día, debe administrarse al menos 30 minutos después de la fotocoagulación con láser.~~

**Tratamiento de la pérdida de visión por edema macular secundario a OVR**

**Se recomienda administrar 0,5 mg de Lucentis por inyección intravítrea una vez al mes.**

**En dos ensayos clínicos, los pacientes recibieron mensualmente inyecciones de Lucentis por seis meses. A pesar de ser guiados por los criterios de tomografía de coherencia óptica y retratamiento de agudeza visual, los pacientes que no han sido tratados al sexto mes, experimentaron en promedio una pérdida en la agudeza visual en el séptimo mes, mientras que esto no ocurrió en los pacientes tratados al sexto mes. Los pacientes deberían ser tratados mensualmente.**

~~El tratamiento se administra una vez por mes hasta que se logre la máxima agudeza visual, confirmada por su estabilidad durante tres evaluaciones mensuales consecutivas realizadas durante el tratamiento con Lucentis.~~

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

~~A partir de ese momento los pacientes deben someterse a controles mensuales de la agudeza visual.~~

~~El tratamiento se reanuda con inyecciones mensuales cuando los controles indiquen una disminución de la agudeza visual por edema macular secundario a OVR, y se sigue administrando hasta que la agudeza visual vuelva a estabilizarse en tres evaluaciones mensuales consecutivas.~~

~~Lucentis y fotocoagulación con láser en la oclusión venosa retiniana de rama (OVR)~~

~~Lucentis se puede administrar sin peligro junto a la fotocoagulación con láser. Si Lucentis se administra el mismo día, debe administrarse al menos 30 minutos después de la fotocoagulación con láser.~~

### Modo de administración

Como ocurre con cualquier medicamento parenteral, antes de administrar Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente), así como la disponibilidad de material para realizar una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). Se debe desinfectar la piel de la región periorcular y los párpados, así como la superficie ocular. Antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro.

Se le debe enseñar al paciente a instilarse él mismo un colirio antimicrobiano cuatro veces al día durante los tres días anteriores y posteriores a cada inyección.

Consúltese en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN la información sobre la preparación de Lucentis.

La aguja de inyección debe introducirse en la cámara vítrea entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se libera el volumen inyectable de 0,05 mL; las inyecciones siguientes deberán aplicarse cada vez en un meridiano escleral distinto.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

Información adicional acerca de poblaciones especiales

Disfunción hepática

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Ante la falta de datos sobre su seguridad y eficacia, no se recomienda el uso de Lucentis en niños y adolescentes.

Personas de edad avanzada (de 65 años en adelante)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de Lucentis.

Infecciones oculares o perioculares activas, o sospecha de ellas.

Inflamación intraocular activa.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

Las inyecciones intravítreas, entre ellas las de Lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de la retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Siempre que se administre Lucentis deben emplearse técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Se les debe indicar que notifiquen sin demora cualquier síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados.

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Por consiguiente, se deben vigilar, y tratar apropiadamente, tanto la presión intraocular como la perfusión de la papila del nervio óptico.

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III en la DMRE húmeda, la frecuencia global de dichos episodios fue similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los grupos de control. Se registró una tasa de accidentes cerebrovasculares numéricamente mayor en los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab que en los que recibieron 0,3 mg o en los grupos de control, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Esas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, como los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los posibles riesgos.

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de la administración del tratamiento con Lucentis en ambos ojos a la vez.

Lucentis no ha sido estudiado en pacientes con infecciones sistémicas activas o con trastornos oculares concurrentes, como el desprendimiento de la retina o el agujero macular.

## INTERACCIONES

No se han efectuado estudios de interacción propiamente dichos.

Sobre el uso complementario de la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y Lucentis en la DMRE húmeda, véase el apartado FARMACODINAMIA.

Sobre el uso complementario de la fotocoagulación con láser y Lucentis en el EMD y la OVRR, véanse los apartados FARMACODINAMIA y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

### Embarazo

No se dispone de datos clínicos acerca de la exposición al ranibizumab en el embarazo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

Los estudios en macacos no han revelado efectos perjudiciales directos ni indirectos en el embarazo ni en el desarrollo embrionario o fetal (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Se debe tener cautela cuando se prescriba Lucentis a embarazadas.

**Mujeres en edad de procrear**

Las mujeres en edad de procrear deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

**Lactancia**

No se sabe si el ranibizumab (Lucentis) se excreta en la leche humana. Como medida de precaución, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con Lucentis.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

El procedimiento de administración de Lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

**REACCIONES ADVERSAS**

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**Población con DMRE húmeda**

Un total de 1315 pacientes constituyeron la población del análisis de la seguridad en los tres estudios de fase III en la DMRE húmeda, con una exposición a Lucentis de 24 meses, y se trataron 440 pacientes con la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los acontecimientos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección figuran la endoftalmitis, el desprendimiento de retina regmatógeno, el desgarro retiniano y la catarata por traumatismo iatrogénico (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

Otros acontecimientos oculares graves que se han observado en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Los acontecimientos adversos que se enumeran a continuación sucedieron con una frecuencia mayor (al menos de 2 puntos porcentuales) en los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab que en los que recibieron tratamientos de control (inyección simulada – véase la definición en el apartado FARMACODINAMIA– o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina), según los datos agrupados de los tres estudios controlados de fase III en la DMRE húmeda: FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) y FVF3192g (PIER). Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos sobre la seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los acontecimientos adversos registrados en los 440 pacientes que recibieron la dosis de 0,5 mg y de los que se sospechó que estaban relacionados, al menos potencialmente, con el procedimiento de inyección o con el medicamento en la DMRE húmeda.

~~Población con EMD~~

~~La seguridad de Lucentis se estudió en un ensayo controlado con tratamiento simulado de un año de duración (RESOLVE) y en un ensayo controlado con laserterapia de un año de duración (RESTORE) en los que participaron, respectivamente, 102 y 235 pacientes con pérdida de visión por EMD, a quienes se administró ranibizumab (véase el apartado FARMACODINAMIA). La infección de las vías urinarias, incluida en la categoría de acontecimientos frecuentes, cumplía los criterios de reacciones adversas para ser incluida en la tabla 1; por lo demás, la frecuencia y la gravedad de las reacciones oculares y no oculares descritas en los ensayos RESOLVE y RESTORE fueron similares a las de las reacciones observadas en los ensayos clínicos realizados en la DMRE húmeda.~~

Población con OVR

La seguridad de Lucentis se estudió en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) realizados, respectivamente, en 264 y 261 pacientes tratados con ranibizumab que presentaban pérdida de visión por edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVRC) o de sus ramas (OVRR) (véase el apartado FARMACODINAMIA). En los estudios BRAVO y CRUISE los acontecimientos adversos oculares y no oculares notificados presentaron una frecuencia y una gravedad similares a las observadas en los estudios sobre la DMRE húmeda.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema afectados y frecuencia según la convención siguiente: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

Tabla 1

Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Nasofaringitis	
Frecuentes	Gripe, infecciones de las vías urinarias*	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Frecuentes	Anemia	
Trastornos psiquiátricos		
Frecuentes	Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Cefalea	<b>FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL</b>
Frecuentes	Accidente cerebrovascular	
Trastornos oculares		
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitreítis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno de la visión, dolor ocular, cuerpos flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular	
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, disminución de la agudeza visual, hemorragia intravítrea, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico ( <i>flare</i> ) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival	
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en el punto de inyección, irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes	Tos	
Trastornos gastrointestinales		
Frecuentes	Náuseas	

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuentes	Artralgia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Aumento de la presión intraocular

\*Observada solamente en la población con EMD.

## **SOBREDOSIS**

En los estudios clínicos de la DMRE húmeda y la farmacovigilancia posterior a la comercialización se han notificado casos de sobredosis accidental. Las reacciones adversas asociadas con mayor frecuencia a esos casos notificados fueron el aumento de la presión intraocular y el dolor ocular. En caso de sobredosis se debe vigilar la presión intraocular, y habrá que tratarla si el médico responsable lo considera necesario.

## **FARMACODINAMIA**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

El ranibizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal recombinado humanizado dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular de tipo A (VEGF-A). Tiene gran afinidad por las isoformas del VEGF-A (p. ej., VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> y VEGF<sub>165</sub>), por lo que impide que el VEGF-A se una a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores promueve la proliferación de células endoteliales, la neovascularización y la hiperpermeabilidad vascular, y todo ello contribuye a la progresión de la forma neovascular de la DMRE y del edema macular causante de pérdida de visión en la diabetes y la oclusión venosa retiniana.

## **Tratamiento de la DMRE húmeda**

La seguridad y la eficacia clínicas de Lucentis en la DMRE húmeda se evaluaron en tres estudios controlados con tratamiento simulado\*\* o tratamiento activo, aleatorizados y doblemente enmascarados, en pacientes aquejados de DMRE neovascular. Participaron en estos estudios 1323 pacientes (879 que recibieron tratamiento activo y 444 que recibieron tratamientos de control). En el estudio FVF2598g (MARINA) se administraron inyecciones intravítreas mensuales de 0,3 mg o 0,5 mg de ranibizumab o inyecciones simuladas a pacientes aquejados de neovascularización coroidea oculta sin componente clásico o mínimamente clásica. En este estudio participaron 716

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

pacientes (tratamiento simulado: 238; 0,3 mg de ranibizumab: 238; 0,5 mg de ranibizumab: 240). Se dispone de datos hasta el final del 24.º mes.

En el estudio FVF2587g (ANCHOR), los pacientes con lesiones de neovascularización coroidea de tipo predominantemente clásico recibieron alguno de los tratamientos siguientes: 1) TFD simulada e inyecciones intravítreas mensuales de 0,3 mg de ranibizumab; 2) TFD simulada e inyecciones intravítreas mensuales de 0,5 mg de ranibizumab; o 3) TFD activa con verteporfina e inyecciones intravítreas simuladas. La TFD simulada o activa con verteporfina se administró junto con la inyección inicial de Lucentis, y luego cada tres meses si la angiografía con fluoresceína indicaba persistencia o recurrencia de la hiperpermeabilidad vascular. En este estudio participaron 423 pacientes (tratamiento simulado: 143; 0,3 mg de ranibizumab: 140; 0,5 mg de ranibizumab: 140). Se dispone de datos hasta el final del 24.º mes.

En ambos estudios, el criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes que conservaron la visión, definida esta conservación como una pérdida de menos de 15 letras de agudeza visual al duodécimo mes con respecto al inicio. Casi todos los pacientes (aproximadamente el 95%) tratados con Lucentis conservaron la agudeza visual. Entre el 34% y el 40% de los pacientes que recibieron Lucentis experimentaron una mejora clínicamente significativa de la visión, definida como una ganancia de por lo menos 15 letras a los 12 meses. El tamaño de la lesión no influyó significativamente en los resultados, que se detallan en las tablas siguientes.

Tabla 2 Resultados a los 12 meses y a los 24 meses en el estudio FVF2598g (MARINA)

Criterio de valoración	Mes	Tratamiento simulado (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)
Pérdida de agudeza visual <15 letras (%) <sup>a</sup> (conservación de la visión)	Mes 12	62%	95%
	Mes 24	53%	90%
Mejora de la agudeza visual ≥15 letras (%) <sup>a</sup>	Mes 12	5%	34%
	Mes 24	4%	33%
Variación media de la agudeza visual (letras) (DE) <sup>a</sup>	Mes 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Mes 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

<sup>a</sup> p<0,01

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

Tabla 3 Resultados a los 12 meses y a los 24 meses en el estudio FVF2587g (ANCHOR)

Criterio de valoración	Mes	TFD con verteporfina (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Pérdida de agudeza visual <15 letras (%) <sup>a</sup> (conservación de la visión)	Mes 12	64%	96%
	Mes 24	66%	90%
Mejora de la agudeza visual ≥15 letras (%) <sup>a</sup>	Mes 12	6%	40%
	Mes 24	6%	41%
Variación media de la agudeza visual (letras) (DE) <sup>a</sup>	Mes 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mes 24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

<sup>a</sup> p<0,01

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

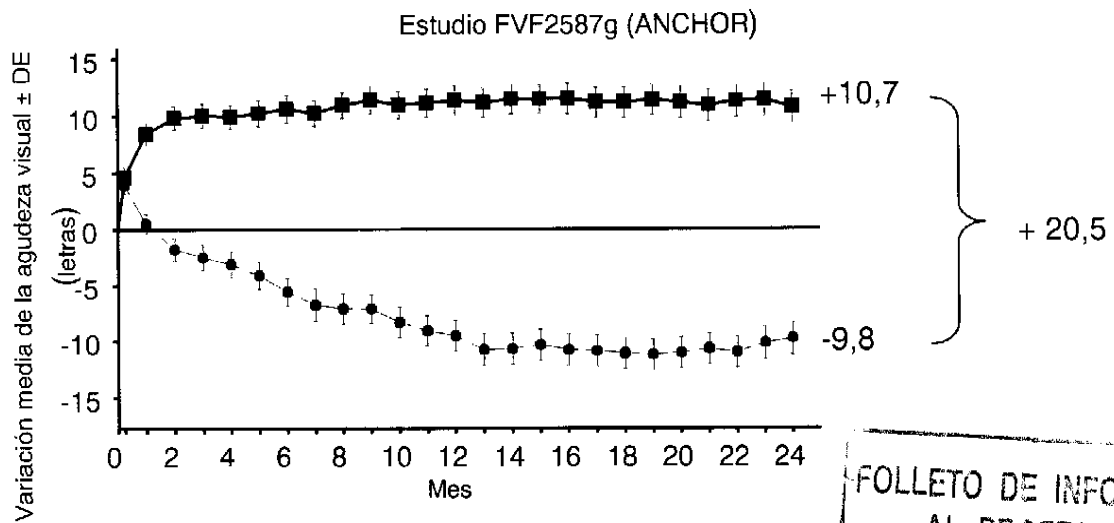
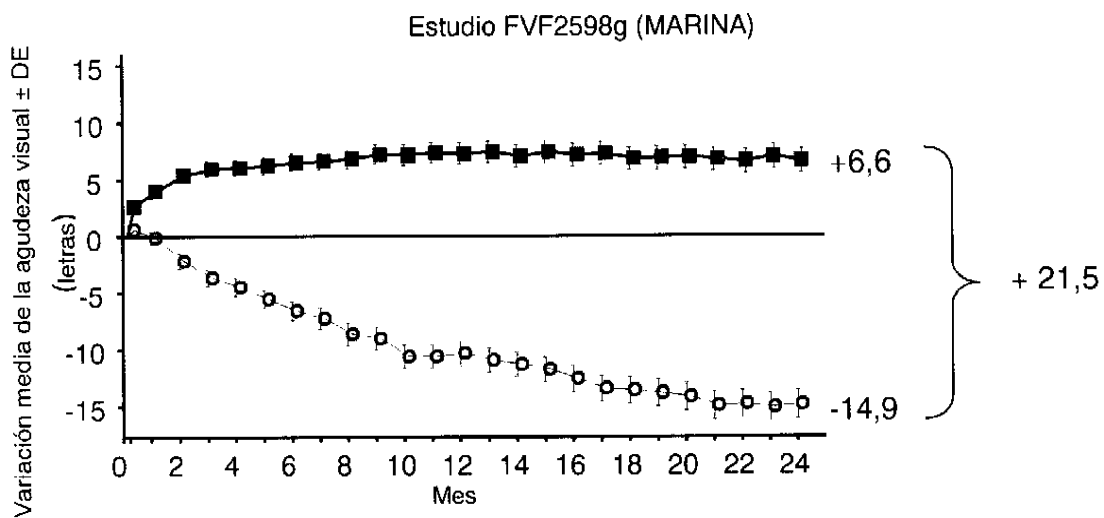
Figura 1 Variación media de la agudeza visual desde el inicio hasta el mes 24 en el estudio FVF2598g (MARINA) y el estudio FVF2587g (ANCHOR): Población IT

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**



FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

- |                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| <b>MARINA</b>             | <b>ANCHOR</b>              |
| ■ LUCENTIS 0,5 mg (n=240) | ■ LUCENTIS 0,5 mg (n=140)  |
| ○ T. simulado (n=238)     | ● TFD Verteporfina (n=143) |

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

En los pacientes del grupo tratado con Lucentis, la lesión de neovascularización coroidea mostró, por término medio, un crecimiento observable mínimo. En el duodécimo mes, la variación media del área total de la lesión de neovascularización coroidea fue de 0,1-0,3 áreas papilares en los grupos tratados con Lucentis, frente a 2,3-2,6 áreas papilares en los grupos de control.

Los resultados de ambos ensayos indicaron que el tratamiento continuo con ranibizumab puede resultar beneficioso también en los pacientes que hayan perdido  $\geq 15$  letras de agudeza visual con la mejor corrección (AVMC) en el primer año de tratamiento.

No se ha estudiado la administración de Lucentis durante más de 24 meses

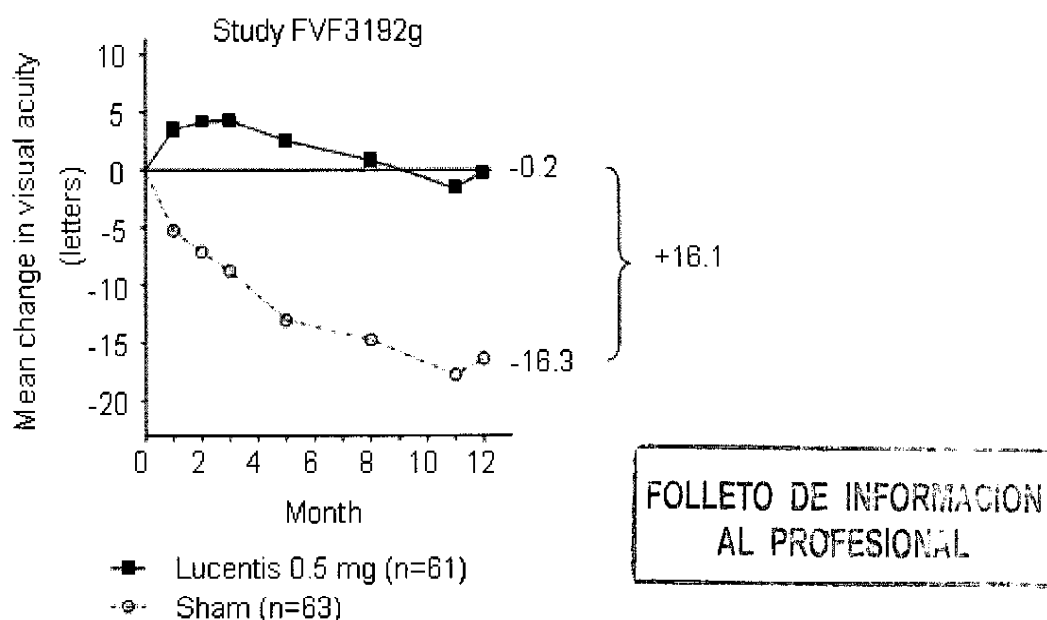
El estudio FVF3192g (PIER) fue un ensayo de dos años, aleatorizado, doblemente enmascarado y controlado con tratamiento simulado, concebido para evaluar la seguridad y la eficacia de Lucentis en pacientes con DMRE neovascular (con o sin componente de neovascularización coroidea clásica). Se dispone de datos hasta el final del 12.º mes. Los pacientes recibieron inyecciones intravítreas de 0,3 mg o 0,5 mg de ranibizumab o inyecciones simuladas una vez al mes durante tres meses consecutivos, seguidas de una dosis cada tres meses. En este estudio participaron 184 pacientes (0,3 mg de ranibizumab: 60; 0,5 mg de ranibizumab: 61; tratamiento simulado: 63); 171 (93%) completaron los 12 meses del estudio. Los pacientes tratados con Lucentis en el estudio PIER recibieron una media de 6 tratamientos de un total de 6 posibles entre el día 0 y el mes 12.

En el estudio PIER, el criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación media de la agudeza visual a los 12 meses en comparación con la inicial (véase la figura 2). Tras un aumento inicial de la agudeza visual (con la administración de dosis mensuales), en promedio, los pacientes tratados una vez cada tres meses con Lucentis perdieron agudeza visual y al cabo de 12 meses habían regresado a los valores basales. En el estudio PIER, casi todos los pacientes (90%) tratados con Lucentis conservaban su agudeza visual en el duodécimo mes.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**MT232806/10** **Reg. I.S.P. N° B-1989/07**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

Figura 2 Variación media de la agudeza visual desde el inicio hasta el mes 12 en el estudio FVF3192g (PIER): Población IT



En un estudio sin enmascaramiento (PROTECT) llevado a cabo en 32 pacientes a los que se siguió durante 9 meses y en el que se evaluó la seguridad de la administración, en el mismo día, de TFD con verteporfina y 0,5 mg de ranibizumab, la incidencia de inflamación intraocular tras el tratamiento inicial fue del 6,3% (dos de 32 pacientes).

En el estudio MARINA, al duodécimo mes, los pacientes que recibieron tratamiento con Lucentis notificaron, en promedio, una mejora estadística y clínicamente significativa de su capacidad para efectuar actividades relacionadas con la visión cercana, con la visión lejana y con la dependencia ligada a la visión, según se determinó mediante el NEI VFQ-25 (Cuestionario de Funcionamiento Visual del Instituto Oftalmológico Nacional de los EE.UU.-25); en cambio, los pacientes que recibieron tratamiento simulado comunicaron una reducción de la capacidad para efectuar dichas actividades. En la escala de actividades de visión cercana, los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab notificaron un aumento de 10,4 puntos, y los que recibieron tratamiento simulado, una disminución de 2,6 puntos ( $p < 0,01$ ). En la escala de actividades de visión lejana, los pacientes tratados con Lucentis notificaron un aumento de 7,0 puntos, y los que recibieron tratamiento simulado, una disminución de 5,9 puntos ( $p < 0,01$ ). En la escala de dependencia

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

ligada a la visión, los pacientes tratados con Lucentis experimentaron un aumento de 6,8 puntos, y los que recibieron tratamiento simulado, una disminución de 4,7 puntos ( $p < 0,01$ ).

Este aumento registrado en las tres subescalas del VFQ-25 entre el inicio y el mes 12 se mantuvo en el mes 24 en el grupo tratado con Lucentis, mientras que en el que recibió inyecciones simuladas las puntuaciones de todas ellas siguieron descendiendo entre los meses 12 y 24. Por consiguiente, el beneficio terapéutico de Lucentis comparado con el del tratamiento simulado fue mayor en el mes 24 que en el mes 12.

En el duodécimo mes del estudio ANCHOR, los pacientes tratados con Lucentis comunicaron una mejora estadística y clínicamente significativa de su capacidad para efectuar actividades relacionadas con la visión cercana, con la visión lejana y con la dependencia ligada a la visión, en comparación con los que habían recibido TFD con verteporfina. En la escala de actividades relacionadas con visión cercana, los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab notificaron un aumento de 9,1 puntos, y los que recibieron TFD con verteporfina, un aumento de 3,7 puntos ( $p < 0,01$ ). En la escala de actividades relacionadas con la visión lejana, los pacientes tratados con Lucentis notificaron un aumento de 9,3 puntos, y los que recibieron TFD con verteporfina, un aumento de 1,7 puntos ( $p < 0,01$ ). En la escala de dependencia ligada a la visión, los pacientes tratados con Lucentis experimentaron un aumento de 8,9 puntos, y los que recibieron TFD con verteporfina, una disminución de 1,4 puntos ( $p < 0,01$ ). En el grupo tratado con TFD con verteporfina, la mejora media de la puntuación de las subescalas de actividades relacionadas con la visión cercana y con la visión lejana entre el inicio y el 12.º mes había desaparecido a los 24 meses, mientras que la disminución media de la puntuación de la subescala relacionada con la dependencia ligada a la visión entre el comienzo y el 12.º mes se mantenía a los 24 meses. Según estas variaciones entre los 12 y los 24 meses dentro de cada grupo de tratamiento, el beneficio terapéutico del ranibizumab se mantuvo o fue superior al de la TFD con verteporfina en comparación con el 12.º mes, mientras que el beneficio terapéutico del ranibizumab con respecto a la subescala de dependencia ligada a la visión fue menor a los 24 meses que a los 12 meses (valores de  $p$  comprendidos entre 0,0023 y 0,0006).

El estudio FVF3689g (SAILOR) consistió en un ensayo de fase IIIb, multicéntrico, con enmascaramiento simple, de un año de duración, llevado a cabo en pacientes con neovascularización coroidea secundaria a DMRE y con antecedentes de tratamiento o sin ellos. El objetivo principal del estudio consistió en calcular la incidencia de acontecimientos adversos graves oculares y no oculares en sujetos tratados durante 12 meses. Se asignaron aleatoriamente 2378 pacientes, en proporción 1:1, al tratamiento con una inyección intravítrea mensual de 0,3 mg o 0,5 mg de ranibizumab durante tres meses consecutivos, seguida de la repetición del tratamiento según fuera necesario, con una frecuencia no superior a una inyección mensual.

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

En conjunto, no se observaron desequilibrios entre los dos grupos de dosis en cuanto a la frecuencia de acontecimientos adversos oculares y no oculares. Se registró una tendencia a una mayor tasa de accidentes cerebrovasculares en el grupo que recibió 0,5 mg, en comparación con el que recibió 0,3 mg, pero no fue estadísticamente significativa. Los intervalos de confianza del 95% de la tasa global de accidentes cerebrovasculares fueron amplios (de 0,3% a 1,3% en el grupo tratado con 0,3 mg, y de 0,7% a 2,0% en el tratado con 0,5 mg). El número de accidentes cerebrovasculares fue escaso en ambos grupos de dosis, y no hay pruebas suficientes para concluir (o descartar) que exista una diferencia real entre las tasas de accidentes cerebrovasculares de los dos grupos de tratamiento. Esa diferencia puede ser mayor en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio.

**~~Tratamiento de la pérdida de visión por EMD~~**

~~La seguridad y la eficacia clínicas de Lucentis en pacientes con pérdida de visión secundaria a edema macular diabético (EMD) se han evaluado en dos estudios aleatorizados, doblemente enmascarados y controlados: D2301 (RESTORE) y D2201 (RESOLVE).~~

~~En el estudio D2301 (RESTORE), participaron 345 pacientes con pérdida de visión por edema macular a los que se administró ya sea una inyección intravítrea inicial de ranibizumab en monoterapia (0,5 mg) y fotocoagulación con láser simulada, o bien ranibizumab (0,5 mg) y fotocoagulación con láser, o bien una inyección simulada\*\* y fotocoagulación con láser en monoterapia. El tratamiento con ranibizumab comenzó con inyecciones intravítreas mensuales, se suspendió cuando se observó una estabilización de la agudeza visual en tres consultas consecutivas, y se reanudó cuando se observó una disminución de la AVMC debido a la progresión del EMD. La fotocoagulación con láser se administró al inicio, y posteriormente en caso de necesidad según los criterios del ETDRS.~~

~~El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación media de la AVMC desde el mes 1 hasta el mes 12 en comparación con el inicio. Los resultados del mes 12 mostraron una superioridad estadísticamente significativa del ranibizumab (tanto en monoterapia como asociado a la fotocoagulación con láser) en comparación con la laserterapia, con respecto tanto al criterio principal y a los criterios secundarios de valoración de la agudeza visual como al efecto en el espesor retiniano central (ERC).~~

~~El criterio principal de la agudeza visual al cabo de 12 meses mostró una mejora de 5,4 ó 4,9 letras con el ranibizumab en monoterapia o asociado a la laserterapia, respectivamente, en comparación con la monoterapia con láser.~~

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

~~Los resultados con respecto al criterio principal y a otros criterios secundarios se detallan en la Tabla 4 y las Figuras 3 y 4.~~

~~Tabla 4 — Resultados a los 12 meses en el estudio D2301 (RESTORE)~~

<del>Criterio de valoración</del>	<del>Ranibizumab 0,5 mg (n=116)</del>	<del>Ranibizumab 0,5 mg + Láser (n=118)</del>	<del>Láser (n=111)</del>
<del>Variación media de la AVMC desde el mes 1 hasta el mes 12 con respecto al inicio (letras)<sup>a</sup></del>	<del>6,1</del>	<del>5,9</del>	<del>0,8</del>
<del>Variación media de la AVMC a los 12 meses con respecto al inicio (letras) (DE)<sup>a</sup></del>	<del>6,8</del>	<del>6,4</del>	<del>0,9</del>
<del>Mejora de la AVMC ≥10 letras a los 12 meses (% de pacientes)</del>	<del>37,4</del>	<del>43,2</del>	<del>15,5</del>
<del>Mejora de la AVMC ≥15 letras a los 12 meses (% de pacientes)</del>	<del>22,6</del>	<del>22,9</del>	<del>8,2</del>

<sup>a</sup> ~~p < 0,0001~~

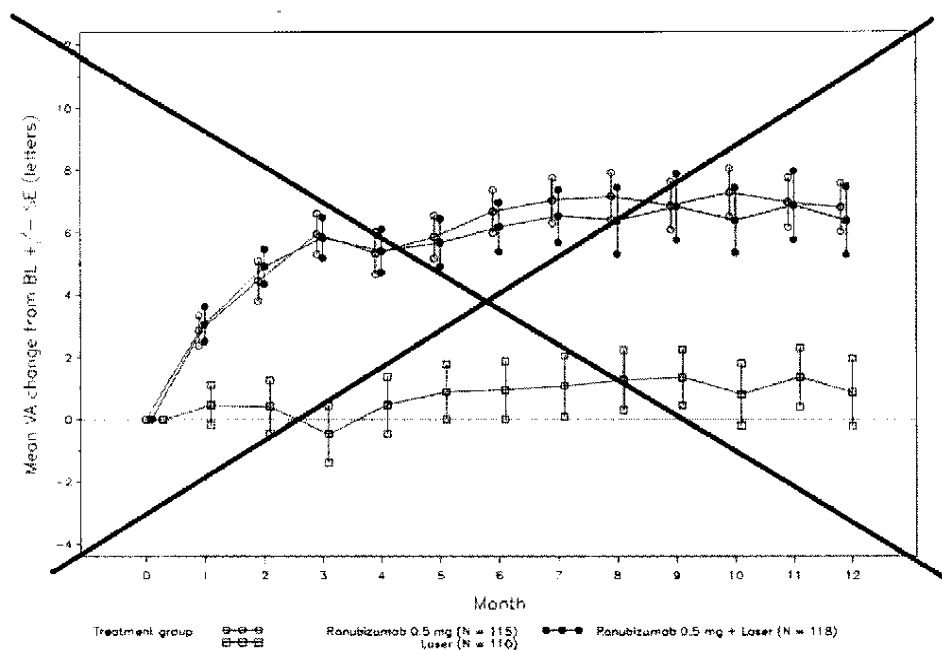
~~Figura 3 — Variación media de la AVMC en función del tiempo desde el inicio del estudio D2301 (RESTORE)~~

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

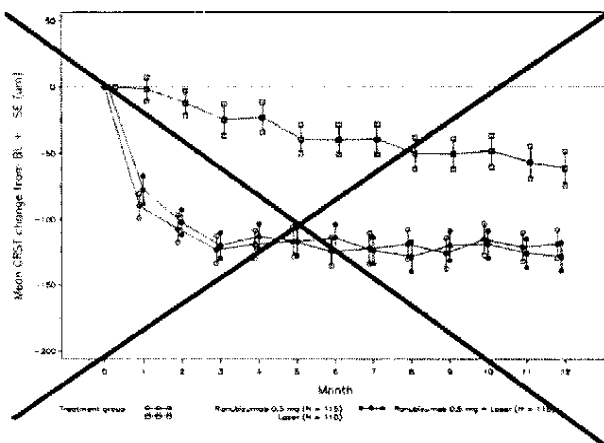
**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**



**Figura 4 — Variación media del ERC en función del tiempo desde el inicio del estudio D2301 (RESTORE)**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

~~En el estudio D2201 (RESOLVE) participaron 151 pacientes con afectación del centro de la mácula causante de pérdida de visión, quienes recibieron ya sea: 1) una inyección intravítrea inicial de 0,3 mg de ranibizumab (formulación de 6 mg/ml) y posteriormente inyecciones mensuales hasta observar el éxito o la intrascendencia del tratamiento (51 pacientes); 2) una inyección intravítrea inicial de 0,5 mg de ranibizumab (formulación de 10 mg/ml) y luego inyecciones mensuales hasta observar el éxito o la intrascendencia del tratamiento (51 pacientes); o bien 3) una inyección inicial simulada y luego inyecciones simuladas mensuales, cuando se consideró necesario, aplicando los mismos criterios terapéuticos (49 pacientes). La dosis inicial de ranibizumab podía duplicarse en cualquier momento durante el estudio tras la primera inyección si el investigador consideraba que la respuesta al tratamiento era insuficiente. La duplicación de la dosis se logró mediante una duplicación del volumen inyectado de 0,05 a 0,1 ml. Tanto en los grupos que recibieron tratamiento activo como en el grupo de control se permitió un tratamiento de rescate con fotocoagulación con láser en cualquier momento del estudio, después de los 3 meses, si el investigador lo consideraba oportuno.~~

~~El estudio constó de dos partes: una parte exploratoria (grupo A) integrada por 42 pacientes que fueron analizados a los 6 meses, y otra parte confirmatoria (grupo B) integrada por 109 pacientes analizados a los 12 meses. Se dispone de datos de ambas partes del estudio hasta el final del período de 12 meses.~~

~~En el grupo A, el criterio principal de valoración de la eficacia fue el efecto del tratamiento con ranibizumab en la reducción del edema macular, medida a través del ERC. Se constató la superioridad del ranibizumab en lo relativo a este criterio. Por otro lado, el criterio secundario de valoración de la eficacia (la variación media de la AVMC al mes 6) reveló una mejora de la agudeza visual en los pacientes tratados con ranibizumab. En el grupo B, el criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación media de la AVMC durante 12 meses en comparación con el inicio. Dicha variación resultó ser estadísticamente superior, con una mejora de 7,6 letras, en los pacientes tratados con ranibizumab que en los que recibieron el tratamiento simulado. En la población general del estudio (grupos A + B) dicha variación media de la AVMC con respecto al inicio fue de 7,8 letras. Además, a los 12 meses, los pacientes de la población general del estudio (grupos A + B) tratados con ranibizumab experimentaron una variación media de la AVMC de +10,3 letras con respecto al inicio. El 61% de los pacientes experimentaron una mejora de la visión clínicamente significativa, de  $\geq 10$  letras, al cabo de 12 meses. En el 33% de los pacientes dicha mejora fue  $\geq 15$  letras. En la Tabla 5 y la Figura 5 se presentan resultados detallados.~~

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

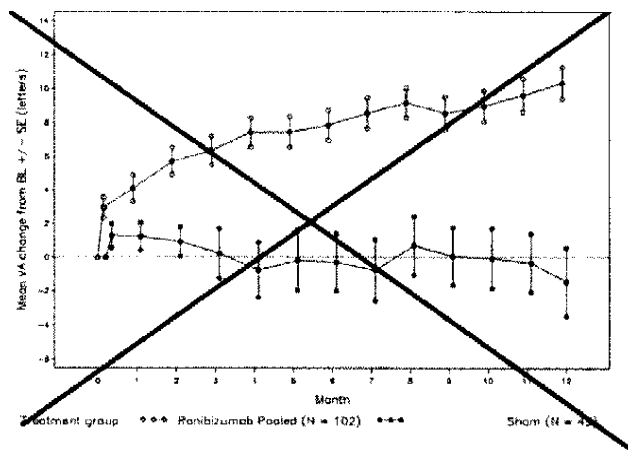
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

~~Tabla 5 — Resultados a los 12 meses en los grupos A + B del estudio D2201 (RESOLVE)~~

<del>Criterio de valoración</del>	<del>Ranibizumab, datos agrupados (n=102)</del>	<del>Tratamiento simulado (n=49)</del>
<del>Variación media de la AVMC desde el mes 1 hasta el mes 12 con respecto al inicio (letras) (DE)<sup>a</sup></del>	<del>+7,8 (7,72)</del>	<del>-0,1 (0,77)</del>
<del>Variación media de la AVMC a los 12 meses con respecto al inicio (letras) (DE)<sup>a</sup></del>	<del>+10,3 (9,14)</del>	<del>-1,4 (14,16)</del>
<del>Mejora de la AVMC ≥ 10 letras a los 12 meses (% de pacientes)</del>	<del>60,8</del>	<del>18,4</del>
<del>Mejora de la AVMC ≥ 15 letras a los 12 meses (% de pacientes)</del>	<del>32,4</del>	<del>10,2</del>

<sup>a</sup> ~~p < 0,0001~~

~~Figura 5 — Variación media de la agudeza visual en función del tiempo desde el inicio en los grupos A + B del estudio D2201 (RESOLVE)~~



**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

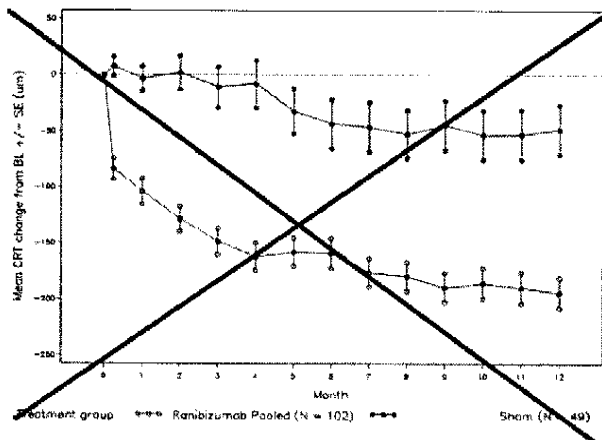
**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

~~Los pacientes tratados con ranibizumab experimentaron una reducción continua del ERC. A los 12 meses, la variación media del ERC desde el inicio fue de -194 micrómetros con el ranibizumab y de -48 micrómetros con el tratamiento simulado.~~

~~Figura 6 Variación media del ERC on función del tiempo desde el inicio en los grupos A + B del estudio D2201 (RESOLVE)~~



FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

~~En general, los resultados sobre la seguridad ocular y no ocular obtenidos en los pacientes con EMD de los estudios D2201 y D2301 fueron similares a los obtenidos previamente en pacientes con DMRE húmeda.~~

**Tratamiento de la pérdida de visión por edema macular secundario a OVR**

La seguridad y la eficacia clínicas de Lucentis en pacientes con pérdida de visión por edema macular secundario a OVR se han evaluado en dos estudios aleatorizados, doblemente enmascarados y controlados: BRAVO y CRUISE.

En el estudio BRAVO, participaron 397 pacientes con pérdida de visión por edema macular secundario a OVR que recibieron inyecciones intravítreas de 0,3 mg o 0,5 mg de ranibizumab o inyecciones simuladas\*\*. En los tres grupos terapéuticos, se permitió el tratamiento de referencia (fotocoagulación con láser), que se administró, según criterios definidos en el protocolo, como

**MT232806/10** **Reg. I.S.P. N° B-1989/07**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

tratamiento de rescate a partir del mes 3. El 57,6% de los pacientes que recibieron tratamiento simulado, el 20,1% de los tratados con 0,3 mg de ranibizumab, y el 21,4% de los tratados con 0,5 mg recibieron al menos un tratamiento con láser durante los primeros 6 meses del estudio.

A los 6 meses, los pacientes del grupo tratado con inyecciones simuladas pasaron a recibir 0,5 mg de ranibizumab. La proporción de pacientes que recibieron al menos un tratamiento con láser durante la totalidad de los 12 meses del periodo de estudio fue del 61,4% en el grupo tratado con inyecciones simuladas/0,5 mg de ranibizumab, del 41,0% de los tratados con 0,3 mg de ranibizumab y del 34,4% de los tratados con 0,5 mg de ranibizumab.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación media de la AVMC a los 6 meses, en comparación con los valores iniciales. El tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab, proporcionó una mejoría media, clínica y estadísticamente significativa, de 18,3 letras, en comparación con 7,3 letras en el grupo de control ( $p < 0,0001$ ).

A los 12 meses (criterio secundario), los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab mantuvieron el beneficio observado a los 6 meses. Otros criterios secundarios relacionados con la AVMC a los 6 y a los 12 meses se presentan en las tablas 6 y 7, y la figura 7.

**Tabla 6 Criterios secundarios de valoración de la eficacia relacionados con la AVMC a los 6 meses (BRAVO)**

	Tratamiento simulado (n=130)	Ranibizumab, 0,5 mg (n=130)
Variación media de la AVMC con respecto a los valores iniciales (letras ETDRS <sup>a</sup> ) <sup>b</sup>	+7,3	+18,3
Proporción de pacientes con mejoría de la AVMC $\geq 15$ letras con respecto a los valores iniciales	28,8%	61,1%

a: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* [Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética]

b:  $p < 0,0001$

**Tabla 7 Criterios secundarios de valoración de la eficacia relacionados con la AVMC a los 12 meses (BRAVO)**

	Tratamiento simulado/ ranibizumab, 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab, 0,5 mg (n=130)
--	---	--------------------------------

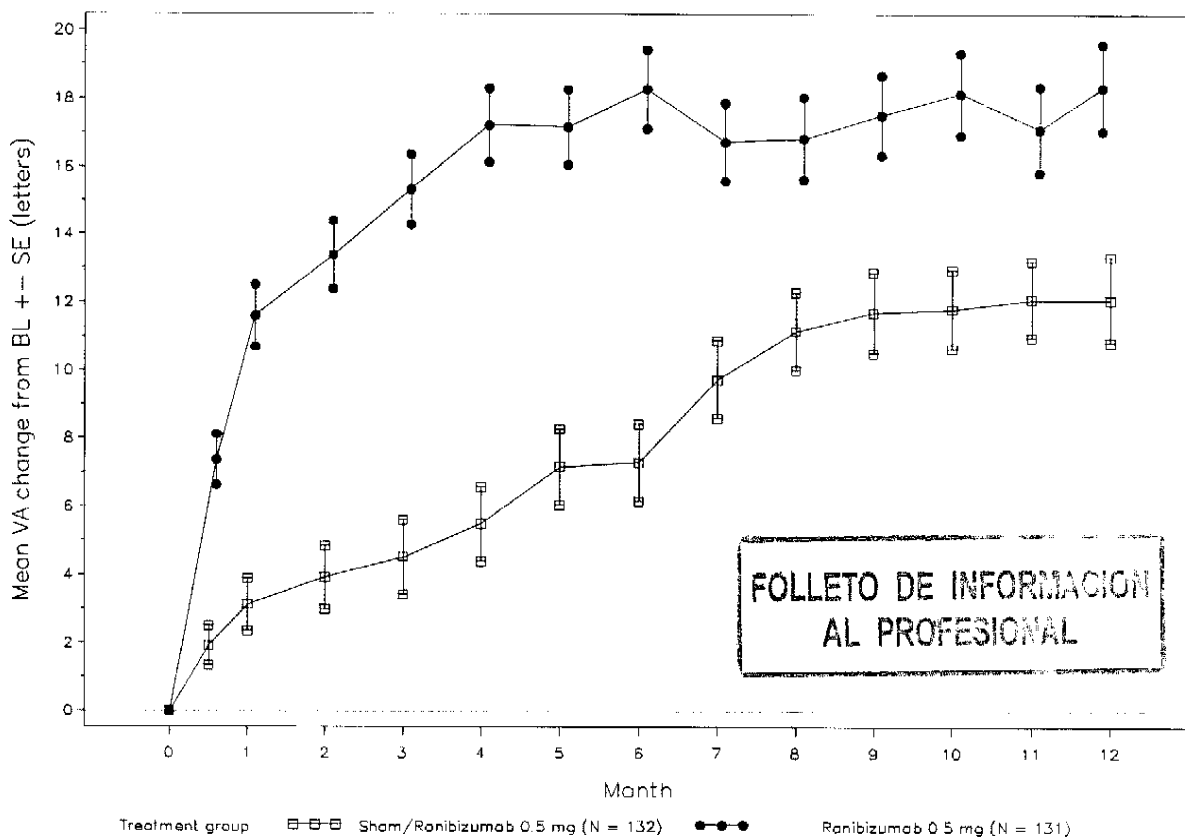
**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

Variación media de la AVMC con respecto a los valores iniciales (letras ETRS)	+12,1	+18,3
Proporción de pacientes con mejoría de la AVMC $\geq 15$ letras con respecto a los valores iniciales	43,9%	60,3%

Figura 7 Variación media de la AVMC desde el inicio hasta el mes 12 (BRAVO)



En el estudio CRUISE, participaron 392 pacientes con pérdida de visión por edema macular secundario a OVRC que recibieron inyecciones intravítreas de 0,3 mg o 0,5 mg de ranibizumab o inyecciones simuladas\*\*. A los 6 meses, los pacientes del grupo tratado con inyecciones simuladas pasaron a recibir 0,5 mg de ranibizumab.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación media de la AVMC a los 6 meses, en comparación con los valores iniciales. El tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab,

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

proporcionó una mejoría media, clínica y estadísticamente significativa, de 14,9 letras, en comparación con 0,8 letras en el grupo de control ( $p < 0,0001$ ).

A los 12 meses (criterio secundario), los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab presentaron una mejoría de 13,9 letras, en comparación con los valores iniciales. Otros criterios secundarios relacionados con la AVMC a los 6 y a los 12 meses se presentan en las tablas 8 y 9, y la figura 8.

**Tabla 8 Criterios secundarios de valoración de la eficacia relacionados con la AVMC a los 6 meses (CRUISE)**

	Tratamiento simulado (n=130)	Ranibizumab, 0,5 mg (n=130)
Variación media de la AVMC con respecto a los valores iniciales (letras ETD <sub>RS</sub> ) <sup>a</sup>	+0,8	+14,9
Proporción de pacientes con mejoría de la AVMC $\geq 15$ letras con respecto a los valores iniciales	16,9%	47,7%

a:  $p < 0,0001$

**Tabla 9 Criterios secundarios de valoración de la eficacia relacionados con la AVMC a los 12 meses (CRUISE)**

	Tratamiento simulado/ ranibizumab, 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab, 0,5 mg (n=130)
Variación media de la AVMC con respecto a los valores iniciales (letras ETD <sub>RS</sub> )	+7,3	+13,9
Proporción de pacientes con mejoría de la AVMC $\geq 15$ letras con respecto a los valores iniciales	33,1%	50,8%

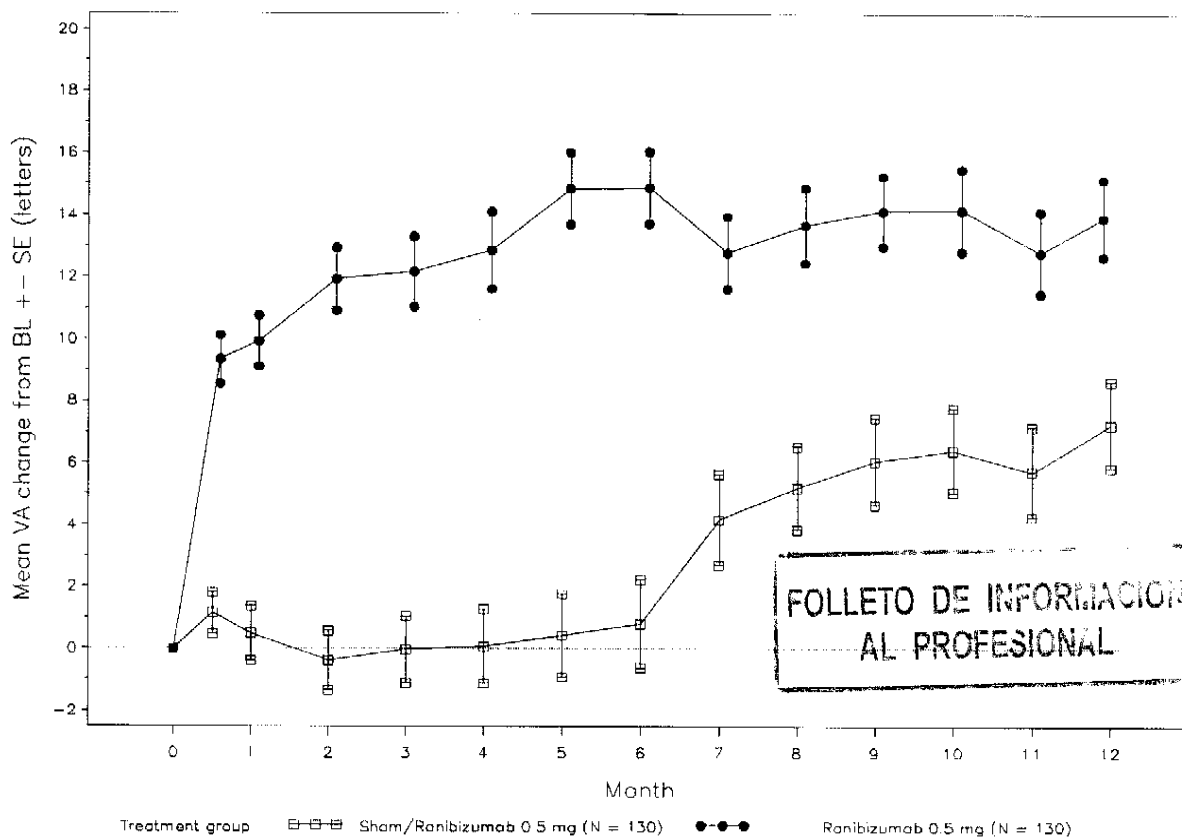
FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

MT232806/10

Reg. I.S.P. N° B-1989/07

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL

Figura 8 Variación media de la AVMC desde el inicio hasta el mes 12 (CRUISE)



En ambos estudios, la mejoría de la visión se acompañó de una reducción continua del edema macular, medido por el ERC.

La mejoría de la agudeza visual observada con el ranibizumab a los 6 y a los 12 meses se acompañó de beneficios referidos por el paciente, es decir, mejorías en las subescalas de actividades relacionadas con la visión cercana y la visión lejana del Cuestionario de Funcionamiento Visual del Instituto Oftalmológico Nacional de los EE.UU.-25 (VFQ-25), que constituyeron otro criterio secundario de valoración de la eficacia definido de antemano. La diferencia entre el grupo tratado con 0,5 mg de ranibizumab y el grupo de control se evaluó a los 6 meses y presentó valores  $p$  de 0,02 a 0,0002.

**\*\* El procedimiento de control consistente en la inyección simulada de Lucentis supuso anestesiar el ojo igual que para la inyección intravítrea de Lucentis. Luego se presionó la punta de una jeringuilla sin aguja contra la conjuntiva y se oprimió el émbolo.**

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

### FARMACOCINÉTICA

Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis a pacientes con DMRE neovascular, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron generalmente bajas, y las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) fueron generalmente inferiores a la concentración necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF en un 50% (entre 11 y 27 ng/ml según lo determinado en un ensayo de proliferación celular *in vitro*). La  $C_{max}$  fue proporcional a la dosis en la gama de dosis de 0,05 a 1,0 mg/ ojo. Las concentraciones séricas de ranibizumab en los pacientes con OVR fueron similares a las observadas en los pacientes con DMRE neovascular.

Los análisis de farmacocinética poblacional y la desaparición del ranibizumab del suero de los pacientes con DMRE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg indican que la semivida media de eliminación vítrea del ranibizumab es de aproximadamente 9 días. Se prevé que, tras la administración intravítrea mensual de Lucentis (0,5 mg/ ojo), la  $C_{max}$  de ranibizumab en el suero (alcanzada después de aproximadamente un día) varíe por lo general entre 0,79 y 2,90 ng/ml, y la  $C_{min}$  entre 0,07 y 0,49 ng/ml. Se prevé que la exposición sérica al ranibizumab sea unas 90 000 veces menor que la exposición intravítrea al fármaco.

*Pacientes con disfunción renal:* no se han llevado a cabo estudios formales para examinar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con disfunción renal. En un análisis de farmacocinética poblacional de pacientes con DMRE neovascular el 68% de los pacientes (136 de 200) tenían disfunción renal (leve [50-80 ml/min] en el 46,5%, moderada [30-50 ml/min] en el 20 %, y grave [ $<30$  ml/min] en el 1,5 %). Entre los pacientes con OVR, el 48,2% (253 de 525) tenían disfunción renal (leve en el 36,4%, moderada en el 9,5%, y grave en el 2,3%). La depuración sistémica fue ligeramente inferior, sin llegar a ser clínicamente significativa.

*Disfunción hepática:* no se han llevado a cabo estudios formales para examinar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con disfunción hepática.

### DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

En el macaco, la administración intravítrea bilateral de ranibizumab en dosis de 0,25 a 2,0 mg/ ojo una vez cada dos semanas durante 26 semanas produjo efectos oculares dependientes de la dosis.

A nivel intraocular, se registraron aumentos del exudado proteínico (*flare*) y la celularidad de la cámara anterior dependientes de la dosis que alcanzaron el máximo dos días después de la inyección. En general, la intensidad de la reacción inflamatoria disminuyó con las inyecciones posteriores o durante la recuperación. En el segmento posterior se observaron infiltración celular y cuerpos flotantes en el vítreo, que también tendían a ser dependientes de la dosis y

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

generalmente persistieron al final del período de tratamiento. En el estudio de 26 semanas, la intensidad de la inflamación vítrea aumentó con el número de inyecciones. Sin embargo, se observaron signos de reversibilidad tras la recuperación. La naturaleza y cronología de la inflamación en el segmento posterior sugiere una reacción inmunitaria mediada por anticuerpos que puede carecer de significación clínica. En algunos animales se observó la formación de cataratas tras un período relativamente largo de intensa inflamación, lo cual indica que las alteraciones en el cristalino eran secundarias a inflamación grave. Tras las inyecciones intravítreas se observó un incremento pasajero de la presión intraocular, con independencia de la dosis.

Las alteraciones oculares microscópicas estaban relacionadas con la inflamación y no eran indicativas de procesos degenerativos. Se detectaron alteraciones inflamatorias granulomatosas en la papila de algunos ojos. Estas alteraciones en el segmento posterior cedieron (y en algunos casos se resolvieron) durante el período de recuperación. Tras la administración intravítrea no se detectaron signos de toxicidad sistémica. Se detectaron anticuerpos contra el ranibizumab en el suero y el vítreo de un subgrupo de animales tratados.

No se dispone de datos sobre la carcinogenia o la mutagenia.

En monas preñadas, el tratamiento intravítreo con ranibizumab careció de efectos teratógenos o de toxicidad sobre el desarrollo, y no afectó el peso ni la estructura de la placenta, pese a que, teniendo en cuenta su efecto farmacológico, el ranibizumab debería considerarse potencialmente teratógeno y embrio-fetotóxico.

No obstante, debido a las restricciones que impone la vía de administración intravítrea, las dosis viables usadas en este estudio no alcanzaron niveles tóxicos para la madre, sino que produjeron una exposición que era tan solo un múltiplo de la exposición sistémica humana. Es probable que la ausencia de efectos del ranibizumab sobre el desarrollo embrionario se deba principalmente a que el fragmento Fab es incapaz de atravesar la placenta.

Sin embargo, se ha descrito un caso con elevadas concentraciones séricas maternas de ranibizumab asociadas a la presencia de ranibizumab en el suero fetal, lo cual lleva a pensar que el anticuerpo anti-ranibizumab se comporta como una proteína transportadora del ranibizumab (equipada de una región Fc) y que, de ese modo, disminuye la depuración sérica materna del ranibizumab y facilita su transferencia a través de la placenta. Como los estudios del desarrollo embrionario se realizaron en animales gestantes sanos, y puesto que enfermedades como la diabetes pueden modificar la permeabilidad de la placenta al fragmento Fab, el ranibizumab debe usarse con cautela en las mujeres en edad de procrear en general, y en especial durante la gestación.

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

**EXCIPIENTES**

$\alpha,\alpha$  dihidrato de trehalosa.

Clorhidrato de histidina, monohidrato.

Histidina.

Polisorbato 20.

Agua para inyectables.

**INCOMPATIBILIDADES**

Dada la ausencia de estudios de compatibilidad, Lucentis no se debe mezclar con otros medicamentos.

**CONSERVACIÓN**

Consérvese refrigerado (entre 2° y 8° C).

No debe congelarse.

Véase el envase exterior.

No debe utilizarse Lucentis después de la fecha de caducidad que figura en el envase ("EXP").

**INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN**

Los viales son solamente para uso único (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

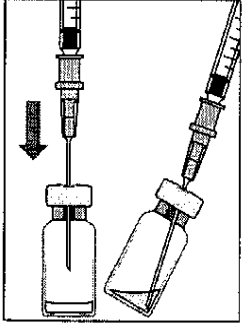
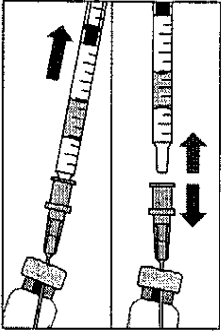
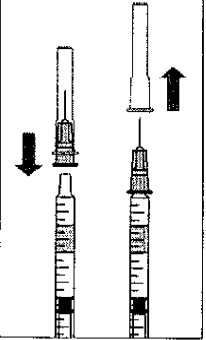
Para preparar Lucentis para la administración intravítrea, siga las instrucciones que se indican a continuación:

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

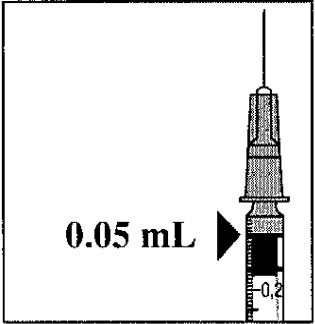
<p>A</p> 	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Antes de extraer el contenido del vial es preciso desinfectar la parte externa del tapón de goma.</li><li>2. Utilizando una técnica aséptica, monte la aguja de filtro de 5 micrómetros (suministrada) en la jeringuilla de 1 ml (suministrada). Atraviése el centro del tapón del vial con la aguja de filtro roma hasta que la aguja toque el fondo del vial.</li><li>3. Extraiga todo el líquido manteniendo el vial en posición vertical e inclinándolo ligeramente para facilitar la extracción completa.</li></ol>
<p>B</p> 	<ol style="list-style-type: none"><li>4. Al vaciar el vial, asegúrese de retraer el émbolo de la jeringuilla lo suficiente para vaciar por completo la aguja de filtro.</li><li>5. Deje la aguja de filtro roma en el vial y desconecte de ella la jeringuilla. La aguja de filtro debe desecharse una vez extraído el contenido del vial y no utilizarse para la inyección intravítrea.</li></ol>
<p>C</p> 	<ol style="list-style-type: none"><li>6. Con una técnica aséptica, monte firmemente la aguja de inyección (suministrada) en la jeringuilla.</li><li>7. Retire cuidadosamente el capuchón de la aguja de inyección sin desconectarla de la jeringuilla.</li></ol> <p>Nota: Mientras retira el capuchón, sujete la aguja de inyección por el cono amarillo.</p>

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**MT232806/10**

**Reg. I.S.P. N° B-1989/07**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LUCENTIS SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5 mg/0,05 mL**

D		<p>8. Expulse cuidadosamente el aire contenido en la jeringuilla y ajuste la dosis a la marca de 0,05 ml que figura en la jeringuilla. La jeringuilla ya está preparada para la inyección.</p> <p>Nota: No limpie la aguja de inyección. No tire del émbolo hacia atrás.</p>
---	--	--

Todo producto no utilizado o resto de producto debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

*Nota:* Lucentis debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante:

Véase el envase exterior.

Prospecto internacional

Fecha de distribución de la información: agosto de 2010

~~®~~ — ~~marca registrada~~

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL