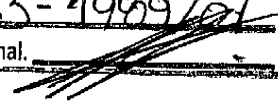


Departamento de registro farmacéutico

**LUCENTIS®**  
**(ranibizumab)**

10 mg/ml, solución inyectable

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO. REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
27 JUL 2011	
N° Ref.	MT 215061/10
N° Registro.	B-1989/07
Firma Profesional.	

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Autor: IPL: Ravi Shah.

BPI: Nafsika Kronidou, Clemence Clouet-Foraison, Tanna Nönnecke, Vera Berchten, Stéphanie Cébe, , Emmanuel Faure, Samuel Rigourd

Aprobación GLC/PSB: 31 de octubre de 2006, enmendado el 4 de diciembre de 2007, el 17 de junio de 2008, el 16 de diciembre de 2008 y el 27 de abril de 2010

Fecha de distribución: 26 de mayo de 2010

Número de referencia: 2010-PSB/GLC-0278-s

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

Versión del documento: Final

**Lucentis®**

Agente contra la neovascularización.

**COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA**

Un mililitro (ml) contiene 10 mg de ranibizumab. Cada vial [frasco ampolla] contiene 2,3 mg de ranibizumab en 0,23 ml de solución.

El ranibizumab es un fragmento de 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 asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda») (véase el apartado FARMACODINAMIA).
- el tratamiento de la insuficiencia visual debida a un edema macular diabético (EMD).

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Viales [frascos ampolla] 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 0,5 mg, que se administran como inyección intravítrea única. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis no debe ser inferior a un mes.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

### **Tratamiento de la DMAE 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), debe administrarse Lucentis.

### **Tratamiento de la insuficiencia visual debida a un EMD**

El tratamiento se administra una vez por mes y se sigue administrando 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 puede reanudarse con inyecciones mensuales cuando los controles indiquen una disminución de la agudeza visual debido a un EMD y se sigue administrando hasta que la agudeza visual sea nuevamente estable durante tres evaluaciones mensuales consecutivas.

**Si no hay ninguna mejora en la agudeza visual en el transcurso de las primeras tres inyecciones, no se recomienda continuar con el tratamiento.**

### **Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD**

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

### **Modo de administración**

Como con todos los medicamentos por vía 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), y 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 periocular 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 MANEJO la información sobre la preparación de Lucentis.

Debe introducirse la aguja de inyección en la cámara vítrea penetrando entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y en dirección al 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.

### **Información adicional acerca de poblaciones especiales**

#### **Insuficiencia hepática**

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

#### **Insuficiencia renal**

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

#### **Niños y adolescentes (menores de 18 años)**

Ante la falta de datos de inocuidad y eficacia, no se recomienda el uso de Lucentis en los niños y adolescentes.

#### **Personas de edad avanzada (de 65 años en adelante)**

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

### **CONTRAINDICACIONES**

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

Infecciones oculares o perioculares en actividad o sospecha de ellas.

Inflamación intraocular en actividad.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Las inyecciones intravítreas, como 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.

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 de la DMAE húmeda, la frecuencia global de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los que recibieron el tratamiento de comparación. Se registró una tasa de accidentes cerebrovasculares numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab en comparación con los que recibieron 0,3 mg o los tratamientos de comparación, pero las diferencias entre tasas no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos 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 los beneficios previstos justifican claramente los riesgos potenciales.

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

No se ha estudiado la inocuidad 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 una terapia fotodinámica con verteporfina (TFV) y Lucentis en la DMAE húmeda, véase el apartado FARMACODINAMIA.

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

## **EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

No se dispone de datos clínicos acerca del uso de ranibizumab en las mujeres embarazadas.

Los estudios en macacos no han revelado efectos perjudiciales directos o indirectos en el embarazo o 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 mujeres 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.

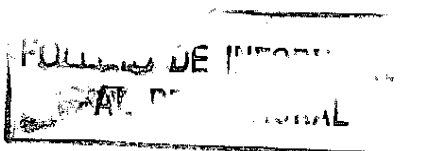
## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

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**

### **Población con DMAE húmeda**

Un total de 1315 pacientes constituyeron la población del análisis de seguridad en los tres estudios de fase III de la DMAE húmeda, con una exposición a Lucentis de 24 meses, y se trató a 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 y la catarata por traumatismo iatrogénico (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

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 (Lucentis) que en los que recibieron el tratamiento de comparación (inyección simulada –véase la definición en el apartado FARMACODINAMIA– o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III: FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) y FVF3192g (PIER). Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de 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 al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento para la DMAE húmeda.

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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 1

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Muy frecuente</i>	Rinofaringitis
<i>Frecuente</i>	Gripe (influenza), infección de las vías urinarias*
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	
<i>Frecuente</i>	Anemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Frecuente</i>	Ansiedad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Muy frecuente</i>	Cefalea

*Frecuente*

Accidente cerebrovascular

**Trastornos oculares***Muy frecuente*

Inflamación intraocular, vitreítis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno de la visión, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular.

*Frecuente*

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 (*flare*) 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.

*Infrecuente*

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***Frecuente*

Tos

**Trastornos gastrointestinales***Frecuente*

Náuseas

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo***Frecuente*

Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)

**Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo**

*Muy frecuente*

Artralgia

**Exploraciones complementarias***Muy frecuente*

Aumento de la presión intraocular

\*observada solamente en la población con EMD

**Población con EMD**

La seguridad de Lucentis se estudió en un ensayo comparativo con tratamiento simulado de un año de duración (RESOLVE) y en un ensayo comparativo con tratamiento con láser de un año de duración (RESTORE) en los que participaron, respectivamente, 102 y 235 pacientes con deficiencia visual debida a un EMD, a quienes se administró ranibizumab (véase el apartado FARMACODINAMIA). El episodio de infección de las vías urinarias incluido en la categoría de reacciones frecuentes cumplía los criterios de reacciones adversas de la tabla anterior; de otro modo, 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 de la DMAE húmeda.

**SOBREDOSIS**

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

**FARMACODINAMIA**

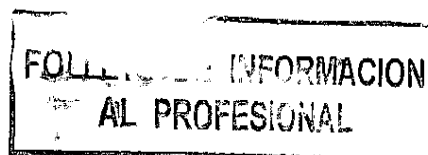
El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinado humanizado dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular de tipo A (VEGF-A). Tiene gran afinidad por las isoformas del VEGF-A (p. ej., VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> y VEGF<sub>165</sub>), por lo que impide 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 degeneración macular asociada a la edad y el edema macular diabético que produce insuficiencia visual.

**Tratamiento de la DMAE húmeda**

La seguridad y la eficacia clínicas de Lucentis en la DMAE húmeda se evaluaron en tres estudios comparativos con tratamiento simulado\*\* o tratamiento activo, con aleatorización y doble enmascaramiento, en pacientes aquejados de DMAE neovascular. Participaron en estos estudios 1323 pacientes en total (879 en el grupo que recibió tratamiento activo y 444 en el grupo de comparación). En el estudio FVF2598g (MARINA), pacientes aquejados de neovascularización coroidea oculta sin componente clásico o mínimamente clásica recibieron inyecciones intravítreas mensuales de 0,3 mg o 0,5 mg de ranibizumab o inyecciones simuladas. En este estudio se inscribieron 716 pacientes en total (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) terapia fotodinámica simulada e inyecciones intravítreas mensuales de 0,3 mg de ranibizumab; 2) terapia fotodinámica simulada e inyecciones intravítreas mensuales de 0,5 mg de ranibizumab; o 3) terapia fotodinámica activa con verteporfina e inyecciones intravítreas simuladas. Se administró terapia fotodinámica simulada o activa con verteporfina con la inyección de Lucentis inicial y luego cada tres meses si la angiografía fluoresceínica indicaba persistencia o recurrencia de la hiperpermeabilidad vascular. En este estudio se inscribieron 423 pacientes en total (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 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 ranibizumab conservaron la agudeza visual. Entre el 34 % y el 40 % de los pacientes que recibieron ranibizumab 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. Los resultados 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**Tabla 3 Resultados a los 12 meses y los 24 meses en el estudio FVF2587g (ANCHOR)**

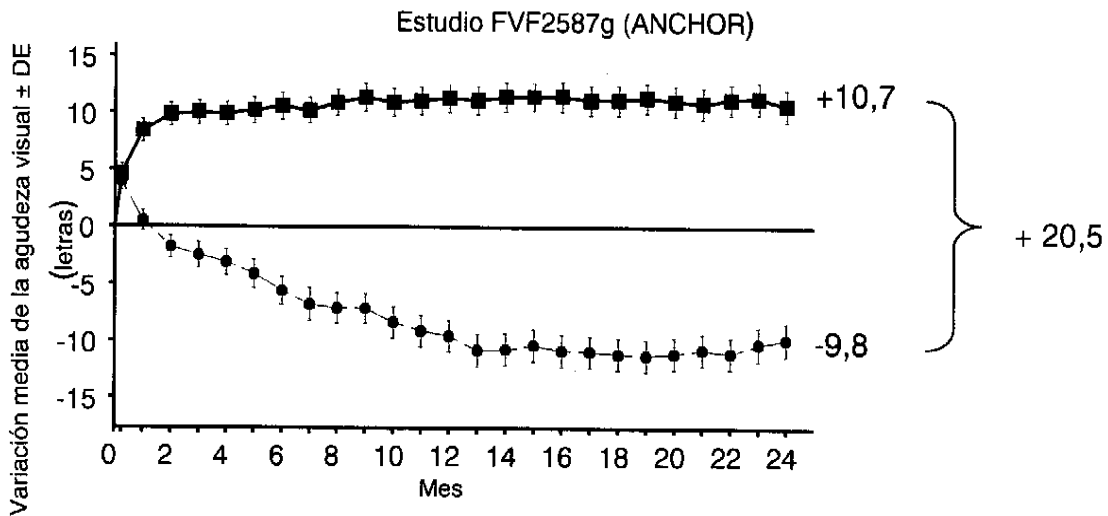
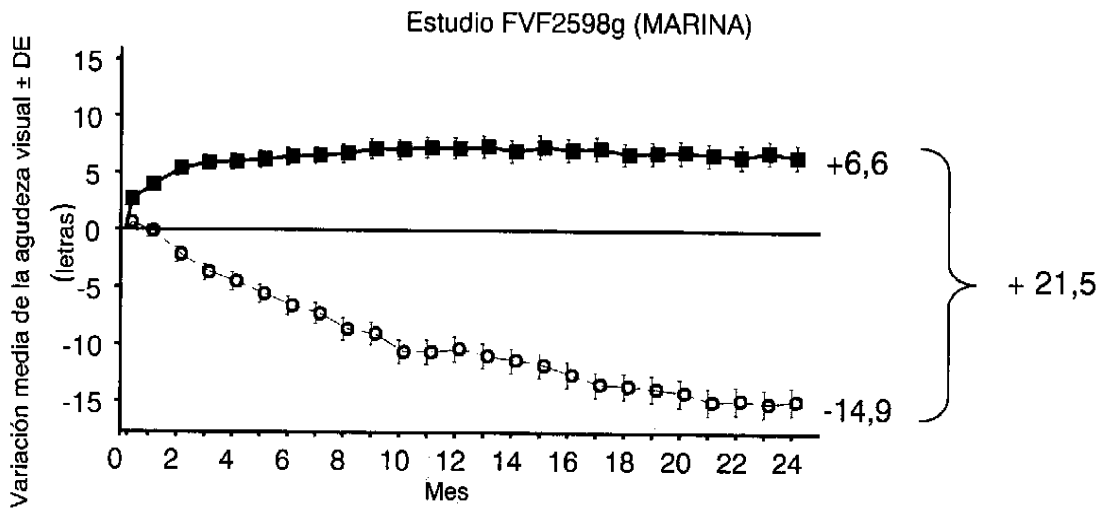
Criterio de valoración	Mes	TFD con verteporfina (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Pérdida de agudeza visual <15 letras (%) <sup>a</sup> (conservación de la visión)	Mes 12	64 %	96 %
	Mes 24	66 %	90 %
Mejora de la agudeza visual ≥15 letras (%) <sup>a</sup>	Mes 12	6 %	40 %
	Mes 24	6 %	41 %
Variación media 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 INFORMACION**  
**AL PROFESIONAL**

**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**





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

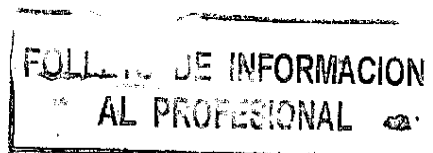
FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

En los pacientes del grupo tratado con Lucentis, la lesión de neovascularización coroidea mostró, en promedio, un crecimiento observable mínimo. En el duodécimo mes, la variación media del área total de la neovascularización coroidea era de 0,1-0,3 áreas papilares (AP) en los grupos tratados con Lucentis, frente a 2,3-2,6 AP en los grupos de comparación.

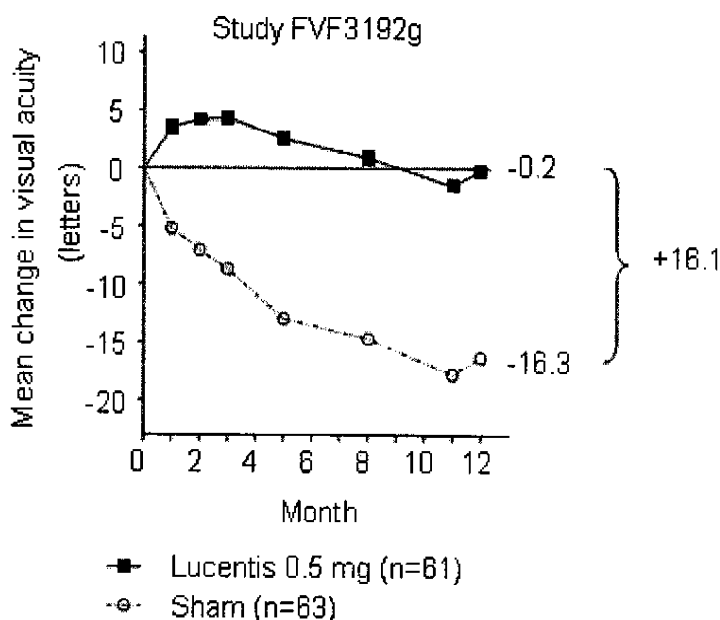
Los resultados de ambos ensayos indicaban que el tratamiento continuo con ranibizumab podía resultar beneficioso también en los pacientes que habían perdido  $\geq 15$  letras de agudeza visual corregida (AVC) en el primer año de tratamiento. No se ha estudiado la administración de Lucentis durante más de 24 meses.

El estudio FVF3192g (PIER) era un ensayo de dos años con aleatorización, doble enmascaramiento y comparación con tratamiento simulado, concebido para evaluar la seguridad y la eficacia de Lucentis en pacientes con DMAE 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 Lucentis o inyecciones simuladas una vez al mes durante tres meses consecutivos, seguidas de una dosis cada tres meses. En este estudio se inscribieron 184 pacientes en total (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 6 tratamientos de un total de 6 posibles entre el día 0 y el mes 12.

En el estudio PIER, el criterio principal de eficacia era 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.



**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).

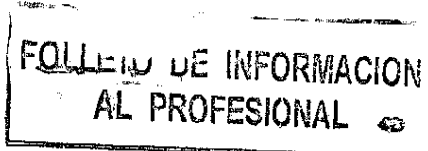
En el estudio MARINA, al duodécimo mes, los pacientes que recibieron tratamiento con Lucentis notificaron, en promedio, una mejora estadística y clínicamente significativa de su capacidad para efectuar actividades relacionadas con la visión cercana, con la visión lejana y con la dependencia de otras personas debido a la visión, según se determinó mediante el NEI VFQ-25 (Cuestionario de Funcionamiento Visual del Instituto Nacional del Ojo (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 Lucentis 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 de otras personas 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 mantenía 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 el mes 12 y el 24. Por consiguiente, el beneficio terapéutico de Lucentis comparado con el del tratamiento simulado era 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 de otras personas debido a la visión, en comparación con los que habían recibido terapia fotodinámica con verteporfina. En la escala de actividades de visión cercana, los pacientes tratados con 0,5 mg de Lucentis notificaron un aumento de 9,1 puntos, y los que recibieron terapia fotodinámica con verteporfina, un aumento de 3,7 puntos ( $p < 0,01$ ). En la escala de actividades de visión lejana, los pacientes tratados con Lucentis notificaron un aumento de 9,3 puntos y los que recibieron terapia fotodinámica con verteporfina, un aumento de 1,7 puntos ( $p < 0,01$ ). En la escala de dependencia de otras personas debido a la visión, los pacientes tratados con Lucentis experimentaron un aumento de 8,9 puntos y los que recibieron terapia fotodinámica con verteporfina, una disminución de 1,4 puntos ( $p < 0,01$ ). En el grupo tratado con TFD y 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 de otras personas debido 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 respecto a la subescala de dependencia de otras personas debido a la visión era 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 y monoenmascarado, de un año de duración, llevado a cabo en pacientes con neovascularización coroidea secundaria a DMAE y con antecedentes de tratamiento o sin ellos. El objetivo principal del estudio era estimar la incidencia de acontecimientos adversos graves oculares y no oculares en sujetos tratados durante 12 meses. Se asignó aleatoriamente a 2378 pacientes, en proporción 1:1, a recibir 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.

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 era estadísticamente significativa. Los respectivos IC del 95 % de la tasa global de accidentes cerebrovasculares eran amplios (de 0,3 % a 1,3 % en el grupo de los 0,3 mg, y de 0,7 % a 2,0 % en el de los 0,5 mg). El número de accidentes cerebrovasculares era escaso en ambos grupos de dosis, y no hay pruebas suficientes para concluir (o descartar) la existencia de una diferencia real entre las tasas de accidentes cerebrovasculares de los respectivos grupos de tratamiento. Dicha 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.

*\*\* El procedimiento comparativo de 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 de dicha jeringuilla.*

### **Tratamiento de la insuficiencia visual debida a un EMD**

La seguridad y la eficacia clínicas de Lucentis en pacientes con insuficiencia visual secundaria a un edema macular diabético se han evaluado en dos estudios de diseño aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativos con otros tratamientos: D2301 (RESTORE) y D2201 (RESOLVE).

En el estudio D2301 (RESTORE), participaron en total 345 pacientes con insuficiencia visual debida a un 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) en asociación con 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 agudeza visual corregida (AVC) 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 de eficacia principal fue la variación media de la AVC 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 fotocoagulación con láser) en comparación con el tratamiento con láser, aplicando ambos criterios principales y secundarios de valoración de la agudeza visual, y sobre el efecto del espesor retiniano central (ERC).

El criterio principal de agudeza visual durante 12 meses indicó una mejora de 5,4 ó 4,9 letras con el ranibizumab en monoterapia o asociado al tratamiento con láser, respectivamente, en comparación con la monoterapia con láser.

Los resultados de la aplicación del criterio principal y otros criterios secundarios se detallan en la Tabla 4 y las Figuras 3 y 4.

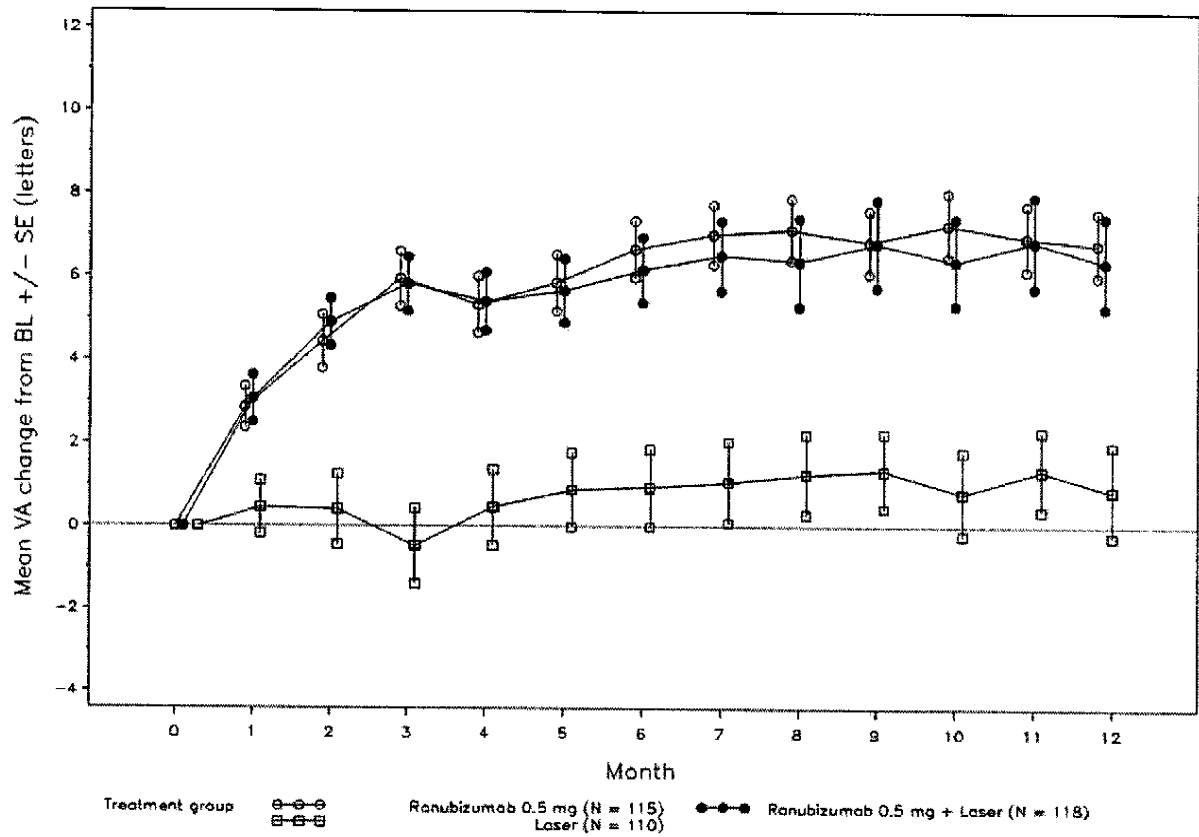
**Tabla 4 Resultados a los 12 meses en el estudio D2301 (RESTORE)**

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

<sup>b</sup>  $p < 0,0001$

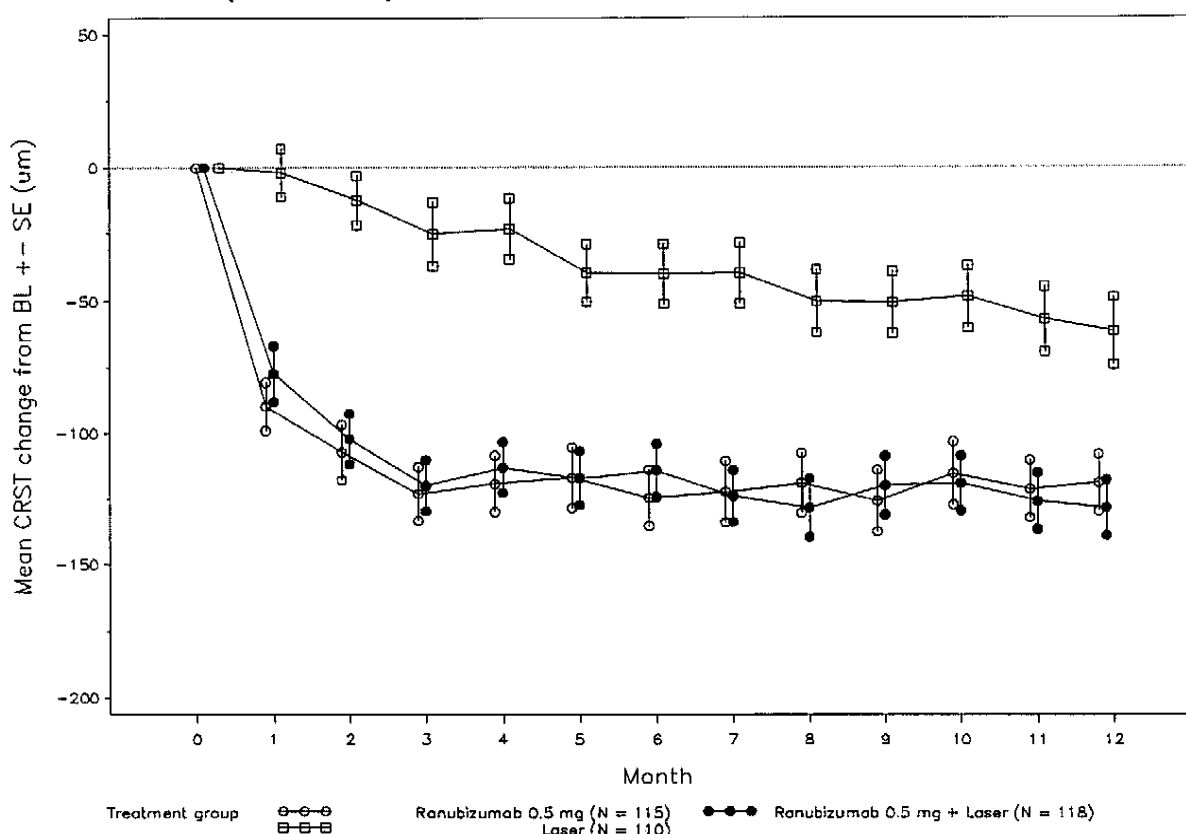
**Figura 3 Variación media de la AVC en función del tiempo desde el inicio del estudio D2301 (RESTORE)**

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

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



En el estudio D2201 (RESOLVE), participaron en total 151 pacientes con afectación del centro de la mácula que producía una insuficiencia visual, 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 consideraba 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. Se permitió un tratamiento de rescate con fotocoagulación con láser en cualquier momento

del estudio en los grupos del tratamiento activo o de comparación al cabo de 3 meses de estudio 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 de valoración principal fue el efecto del tratamiento con ranibizumab sobre la reducción del edema macular medida a través del espesor retiniano central. Se constató la superioridad del ranibizumab en lo relativo a este criterio. Por otro lado, el criterio de valoración secundario (la variación media de la AVC al mes 6) reveló una mejora de la agudeza visual en los pacientes tratados con ranibizumab. En el grupo B, el criterio de valoración principal fue la variación media de la AVC 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 de estudio (compuesta por ambos grupos A + B) dicha variación media de la AVC con respecto al inicio fue de 7,8 letras. Además, a los 12 meses, los pacientes tratados con ranibizumab de la población general de estudio experimentaron una variación media de la AVC de más de 10,3 letras con respecto al inicio. El sesenta y uno por ciento de los pacientes experimentaron una mejora de la vista de  $\geq 10$  letras clínicamente significativa al cabo de 12 meses. En el treinta y tres por ciento de los pacientes dicha mejora fue de  $\geq 15$  letras. En la Tabla 5 y la Figura 5 se presentan resultados detallados.

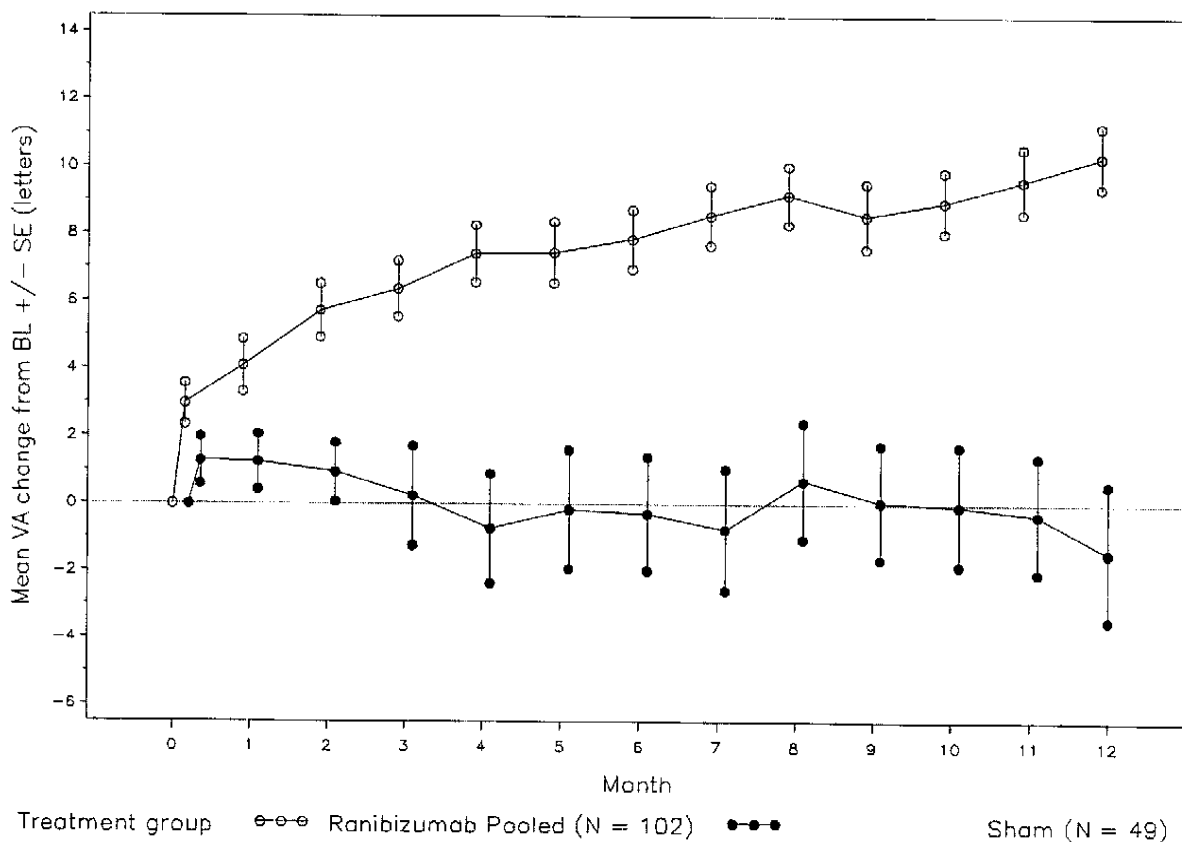
FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

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

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

<sup>b</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)**

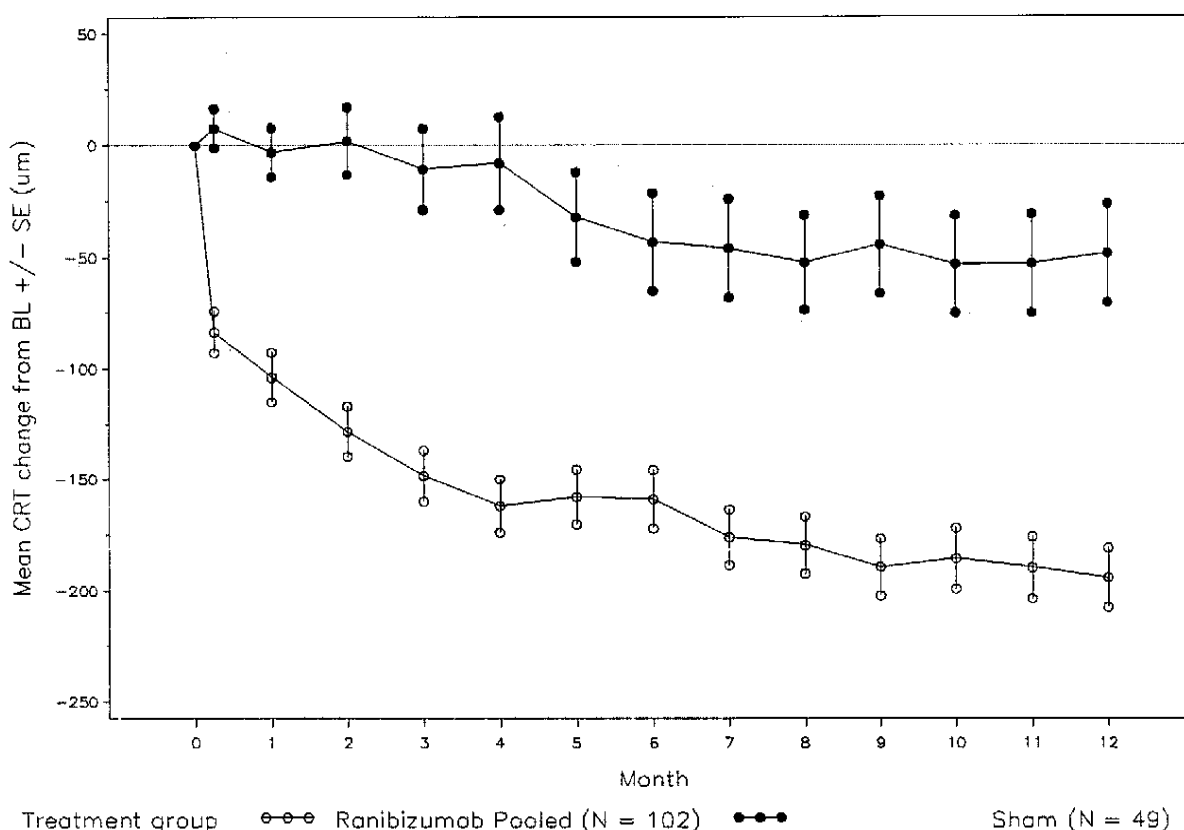
FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



Los pacientes tratados con ranibizumab experimentaron una reducción continua del espesor retiniano central. 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 en función del tiempo con respecto al inicio en los grupos A + B del estudio D2201 (RESOLVE)**



En general, los resultados de seguridad ocular y no ocular obtenidos en los pacientes con EMD de ambos estudios D2201 y D2301 fueron comparables a los obtenidos previamente en pacientes con DMAE húmeda.

**FARMACOCINÉTICA**

Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis a pacientes con DMAE neovascular, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron generalmente bajas; las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) resultaron usualmente inferiores a la concentración necesaria para inhibir la actividad biológica de VEGF en un 50 % (entre 11 y 27 ng/ml, determinada 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.

Los análisis de farmacocinética poblacional y la desaparición de ranibizumab del suero en los pacientes tratados con la dosis de 0,5 mg indican que la semivida de eliminación vítrea de

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

ranibizumab es de unos 9 días en promedio. 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) por lo general varía entre 0,79 y 2,90 ng/ml, y la  $C_{min}$  entre 0,07 y 0,49 ng/ml. La exposición sérica a ranibizumab es unas 90 000 veces menor que la exposición intravítrea al fármaco.

*Pacientes con insuficiencia renal:* no se han llevado a cabo estudios formales para examinar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con insuficiencia renal. El 68 % (136 de 200) de los pacientes de un análisis de farmacocinética poblacional tenían insuficiencia 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 %). La depuración sistémica fue levemente inferior, sin llegar a ser clínicamente significativa.

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

### DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

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

A nivel intraocular, se registraron aumentos del *flare* y la celularidad de la cámara anterior dependientes de la dosis, que alcanzaban 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 generalmente persistían 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 es signo de 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 percibieron 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.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

No se dispone de datos de carcinogenia o mutagenia.

En monas preñadas, el tratamiento intravítreo con ranibizumab careció de efectos teratógenos o tóxicos durante el desarrollo y no afectó el peso o la estructura de la placenta, pese a que el ranibizumab debería considerarse potencialmente teratógeno y embrio-fetotóxico si uno se basa en su efecto farmacológico.

No obstante, debido a las restricciones que impone la vía de administración intravítrea, las dosis viables usadas en este estudio no resultaron tóxicas 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 sobre el desarrollo embriofetal con el ranibizumab se deba principalmente a la incapacidad del fragmento Fab para atravesar la placenta.

No obstante, se ha descrito un caso de concentraciones séricas elevadas de ranibizumab en la progenitora asociadas a la presencia de ranibizumab en el suero fetal, lo cual lleva a pensar en que el anticuerpo antirranibizumábico 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 embriofetal se realizaron en hembras preñadas sanas y puesto que una enfermedad (como la diabetes) puede 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 durante la gestación en especial.

## **EXCIPIENTES**

Trehalosa ( $\alpha,\alpha$ -trehalosa o dihidrato de trehalosa)

Clorhidrato de histidina, monohidrato

Histidina

Polisorbato 20

Agua para inyectables

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## **INCOMPATIBILIDADES**

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

## **CONSERVACIÓN**

Debe conservarse en refrigeración (entre 2 y 8°C).

No debe congelarse.

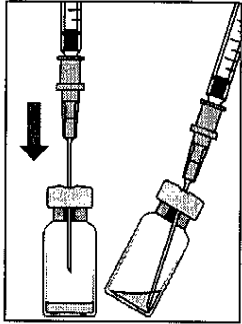
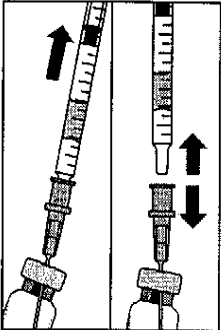
Véase el envase exterior.

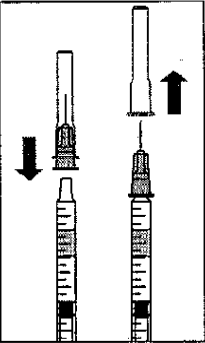
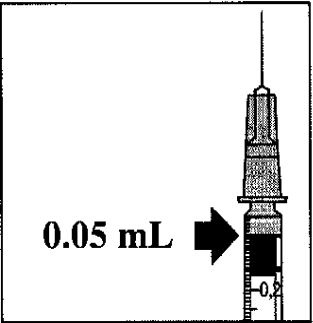
No debe utilizarse Lucentis después de la fecha de caducidad que figura en el envase ("EXP").

### INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Los viales [frascos ampolla] son para uso único solamente (véase el apartado POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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

<p>A.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antes de extraer el contenido del vial [frasco ampolla] es preciso desinfectar la parte externa del tapón de goma.</li> <li>2. Monte la aguja de filtro de 5 micrometros (suministrada) en la jeringa de 1 ml (suministrada) utilizando una técnica aséptica. Atraviese 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 del vial manteniendo éste 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 jeringa 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 jeringa. 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 jeringa.</li> </ol>

	<p>7. Retire cuidadosamente el capuchón de la aguja de inyección sin desconectar ésta de la jeringa.</p> <p>Nota: Mientras retira el capuchón, sujete la aguja de inyección por el cono amarillo.</p>
<p>D.</p> 	<p>8. Expulse cuidadosamente el aire contenido en la jeringa y ajuste la dosis a la marca de 0,05 ml que figura en la jeringa. La jeringa ya está preparada para la inyección.</p> <p>Nota: No limpie la aguja de inyección. No tire del émbolo hacia atrás.</p>

Cualquier 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: mayo de 2010

® = marca registrada

**Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**