



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 7284

BUENOS AIRES, 14 OCT 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018573-13-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos, rótulos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LUCENTIS/ RANIBIZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 53573.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que a fojas 245 y 246 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable del



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 7284

Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los
Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. los proyectos de prospectos, rótulos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada LUCENTIS/ RANIBIZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 53573, cuyos textos obran a fojas 72 a 100, 101 a 129, 130 a 158 para prospectos; fojas 230 a 232 para rótulos y fojas 159 a 168, 169 a 178, 179 a 188.; desglosándose los correspondientes a fojas Rotulos: 230, Prospectos: 130 a 158, Información para pacientes: 159 a 168 para información para el paciente.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante N° 0571/07 los prospectos autorizados por las fojas 130 a 158 y fojas 230 para rótulos, aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53573 en los términos de la Disposición 6077/97.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 7 28 4

ARTÍCULO 4º.-Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, rótulos e información para el paciente y el Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018573-13-0

DISPOSICION N° 7 28 4

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición **7.284** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53573 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: LUCENTIS/ RANIBIZUMAB

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0571/07

Tramitado por expediente N° 1-0000-24578-06-8

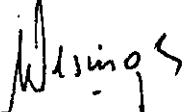
DATO A AUTORIZAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
ROTULOS	Disposición N° 0571/07	Fojas 230 a 232; desglosándose fojas 230
PROSPECTOS	Disposición N° 6016/13	Fojas 72 a 100, 101 a 129, 130 a 158, desglosándose fojas 130 a 158
INFORMACION PARA PACIENTES	-----	Fojas 159 a 168, 169 a 178, 179 a 188, desglosándose fojas 159 a 168.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

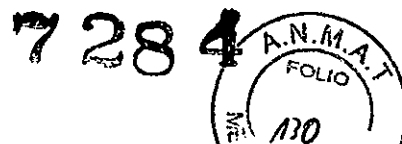
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53573 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....
14 OCT 2014

Expediente N° 1-0047-0000-018573-13-0

DISPOSICION N° **7 284**


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

TRIPPLICADO



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

Novartis

LUCENTIS® 10 MG/ML

RANIBIZUMAB

Solución Inyectable

Venta bajo receta

Industria Suiza

FORMULA

Cada frasco ampolla de 0,23 mL contiene:

Ranibizumab.....2,3 mg

Excipientes: trehalosa (α,α -trehalosa o dihidrato de trehalosa) 23 mg; clorhidrato de histidina monohidrato 0,382 mg; histidina 0,074 mg; polisorbato 20 0,023 mg; agua para inyectables.....c.s.p 0,23 mL

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente antiangiogénico. Código ATC: S01L A04.

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Lucentis® está indicado para:

- El tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»).El tratamiento del compromiso visual por edema macular diabético (EMD).
- La pérdida de visión por edema macular secundario a oclusión venosa retiniana (OVRR u OVR central).
- El tratamiento del compromiso visual debido a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

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., VEGF110, VEGF121 y VEGF165), 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 al edema macular causando compromiso visual en diabetes y OVR.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7284



TRIPLICADO

Ensayos clínicos

Tratamiento de la DMAE neovascular

En DMAE neovascular se han evaluado la seguridad y la eficacia clínicas de Lucentis® en tres estudios controlados con tratamiento simulado** o fármaco activo, con aleatorización y doble ciego, en pacientes con DMAE neovascular. Participaron en estos estudios 1323 pacientes en total (879 en el grupo que recibió fármaco activo y 444 en el grupo de control). 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° 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 verteporfin e inyecciones intravítreas simuladas. Se administró terapia fotodinámica simulada o activa con verteporfin con la inyección de Lucentis® inicial y luego cada 3 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° mes.

En las tablas 1 y 2 y en la figura 1 se resumen los principales resultados.

Tabla 1 Resultados a los 12 meses y a los 24 meses en el estudio FVF2598g (MARINA)

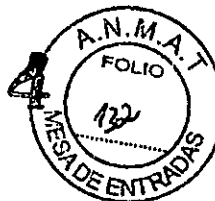
Criterio de valoración	Mes	Tratamiento simulado (n=238)	Lucentis® 0,5 mg (n=240)
Pérdida de agudeza visual <15 letras (%) ^a (conservación de la visión)	Mes 12	62%	95%
	Mes 24	53%	90%
Mejora de la agudeza visual ≥15 letras (%) ^a	Mes 12	5%	34%
	Mes 24	4%	33%
Variación media de la agudeza visual (letras)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

a

Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - M.N. 11521
Apoderado

TRIPLICADO

28



(DE) ^a	Mes 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)
-------------------	--------	--------------	-------------

^a $p < 0,01$

Tabla 2 Resultados a los 12 y 24 meses en el estudio FVF2587g (ANCHOR)

Criterio de valoración	Mes	TFD con verteporfin (n=143)	Lucentis® 0,5 mg (n=140)
Pérdida de agudeza visual <15 letras (%) ^a (conservación de la visión)	Mes 12 Mes 24	64 % 66%	96 % 90%
Mejora de la agudeza visual ≥15 letras (%) ^a	Mes 12 Mes 24	6 % 6%	40 % 41%
Variación media de la agudeza visual (letras) (DE) ^a	Mes 12 Mes 24	-9,5 (16,4) -9,8 (17.6)	+11,3 (14,6) +10,7 (16,5)

^a $p < 0,01$

Ch

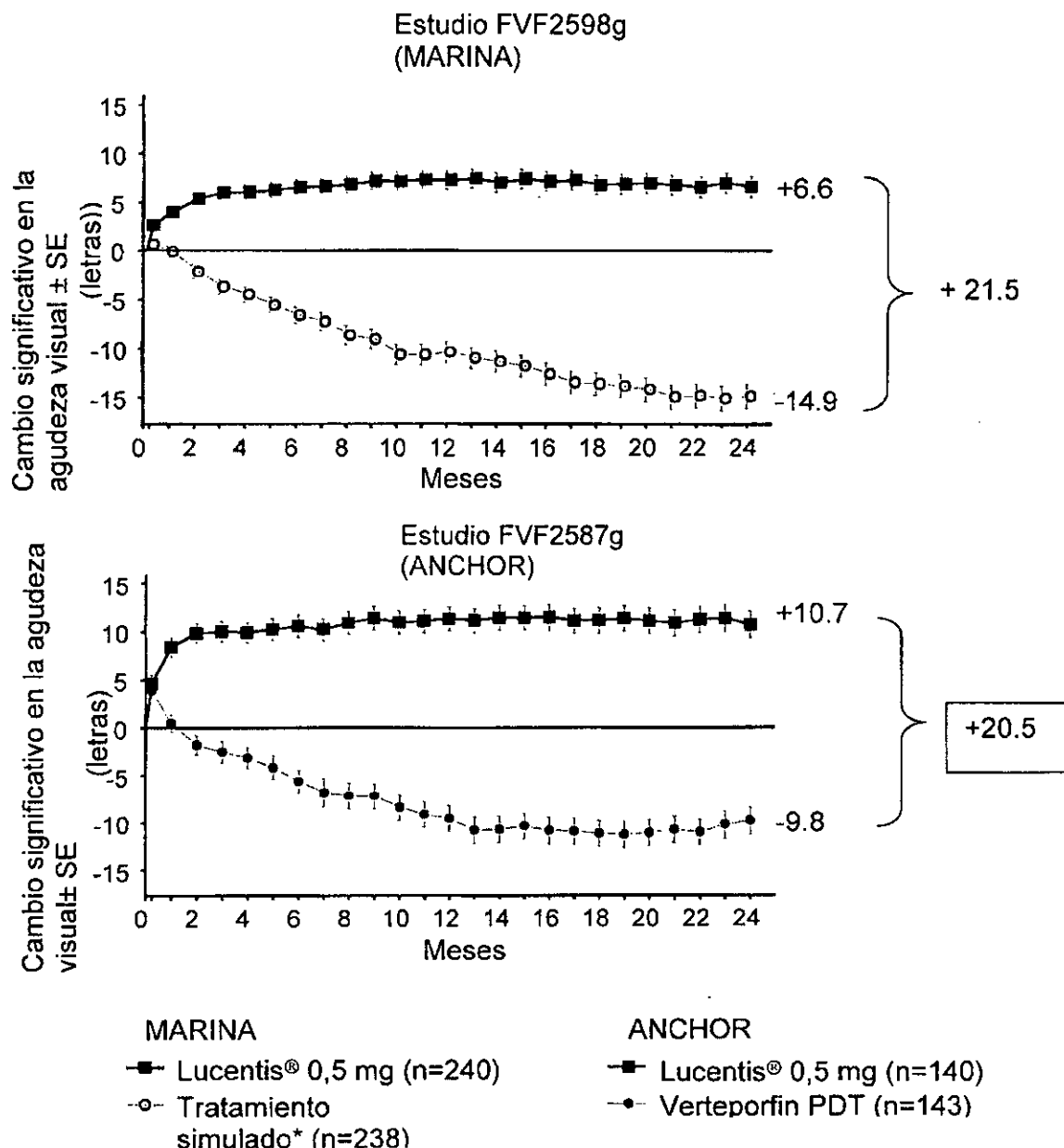
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

TRIPLICADO

7 28 4



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



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 control.

Handwritten signature

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Coordinador Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



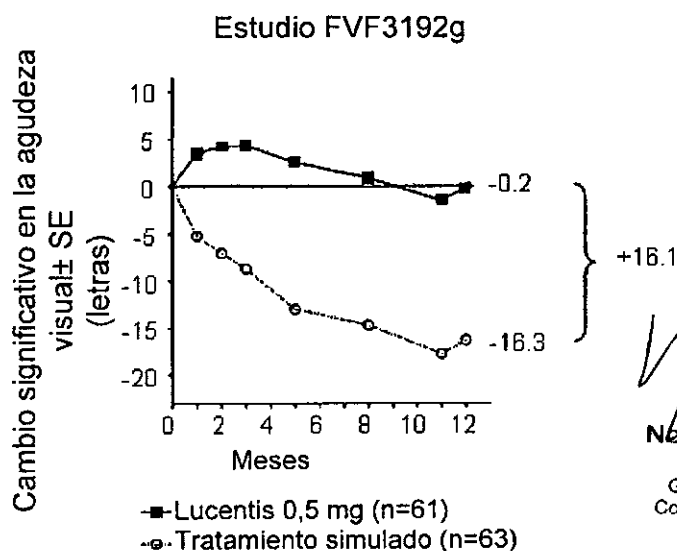
Los resultados de los 2 estudios indicaron que el tratamiento continuo con ranibizumab podría ser beneficioso también en pacientes que perdieron más de 15 letras de la agudeza visual mejor corregida (AVC/BCVA) en el primer año de tratamiento.

En los estudios MARINA y ANCHOR, la mejora de la agudeza visual observada con 0,5 mg de ranibizumab a los 12 meses se acompañaba de beneficios percibidos por los pacientes, los cuales se evaluaron con el cuestionario de función visual (Visual Function Questionnaire, VFQ-25) del National Eye Institute de los Estados Unidos. Las diferencias entre el grupo tratado con 0,5 mg de ranibizumab y los dos grupos de control se evaluaron con valores de p comprendidos entre 0,009 y <0,0001.

El estudio FVF3192g (PIER) era un ensayo de 2 años aleatorio, doble ciego y control con tratamiento simulado, concebido para evaluar la seguridad y la eficacia de Lucentis® en 184 pacientes con DMAE neovascular (con o sin componente de neovascularización coroidea clásica). Los pacientes recibieron inyecciones intravítreas de 0,3 mg o 0,5 mg de Lucentis® o inyecciones simuladas 1 vez al mes durante 3 meses consecutivos, seguidas de 1 dosis cada 3 meses. A partir del 14° mes del estudio, se permitió que los pacientes que habían recibido el tratamiento simulado cambiaran al tratamiento con ranibizumab, y a partir del 19° mes fue posible administrar tratamientos más frecuentes. Los pacientes tratados con Lucentis® en el estudio PIER recibieron una media de 10 tratamientos en total.

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 (ver "Figura 2"). Tras un aumento inicial de la agudeza visual (con la administración de dosis mensuales), en promedio, los pacientes tratados 1 vez cada 3 meses con Lucentis® perdieron agudeza visual y al cabo de 12 meses habían regresado a los valores basales. A los 24 meses, este efecto se mantenía en la mayoría de los pacientes tratados con Lucentis (82 %). Los datos de un número limitado de participantes que cambiaron de tratamiento para recibir ranibizumab tras más de un año de tratamiento simulado indicaban que el comienzo temprano del tratamiento puede asociarse con una mejor conservación de la agudeza visual.

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



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Corredor Técnico - M.N. 115215
Apoderado



Estudio FVF3689g (SAILOR) fue un estudio de Fase IIIb, simple ciego, multicéntrico de 1 año en pacientes naïve y previamente tratados con membrana neovascular coroidea secundaria a DMAE. El objetivo primario del estudio fue estimar la incidencia de eventos adversos serios oculares y no oculares en sujetos tratados durante 12 meses. Dos mil trescientos setenta y ocho pacientes fueron randomizados 1:1 para recibir una inyección intravítrea de 0,3 mg ó 0,5 mg de ranibizumab cada mes por 3 meses consecutivos siguiendo con un esquema de re-tratamiento según la necesidad. No se aplicaron inyecciones menos frecuentes a un mes.

En conjunto, no se registraron desequilibrios entre las dos dosis en la frecuencia de eventos adversos oculares y no oculares. Hubo una tendencia estadísticamente no significativa hacia un aumento de la tasa de accidentes cerebrovasculares en el grupo de 0,5 mg en comparación con el de 0,3 mg. El respectivo IC 95% para los accidentes cerebrovasculares en conjunto fue amplio (0,3% a 1,3% para el grupo 0,3mg vs 0,7% a 2% para el grupo 0.5 mg). El número de accidentes cerebrovasculares fue pequeño en ambos grupos, y no hay suficiente evidencia para concluir (o descartar) que existe una verdadera diferencia en la frecuencia de accidentes cerebrovasculares entre los grupos de tratamiento. La diferencia en las tasas de accidentes cerebrovasculares podrían ser mayores en pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo antecedentes de accidentes cerebrovasculares y accidentes isquémicos transitorios.

Tratamiento del compromiso visual por EMD

Se han evaluado la eficacia y la seguridad de Lucentis® en pacientes con disfunción visual debido a edema macular diabético por medio de dos ensayos de 12 meses de duración aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con tratamiento simulado o activo. En total, participaron en ellos 496 pacientes (tratamiento activo: 336; controles: 160), de los que la mayoría tenían diabetes de tipo II; 28 de los pacientes tratados con ranibizumab tenían diabetes de tipo I.

En el estudio D2301 (RESTORE) un total de 345 pacientes con compromiso visual por edema macular fueron enrolados para recibir una inyección intravítrea inicial de ranibizumab 0,5 mg como monoterapia y simulación de fotocoagulación láser, ranibizumab 0,5 mg combinado con fotocoagulación láser, o simulación** de inyección y fotocoagulación láser como monoterapia. El tratamiento con ranibizumab comenzó con inyecciones intravítreas mensuales. El tratamiento fue suspendido cuando la agudeza visual se estabilizaba luego de tres visitas consecutivas. El tratamiento fue reiniciado cuando se observara una reducción de la agudeza visual mejor corregida por progresión del EMD. La fotocoagulación con láser fue administrada en el inicio, al menos 30 minutos antes que la inyección de ranibizumab, y luego según la necesidad en relación a los criterios del ETDRS.

Los resultados de los objetivos primarios y secundarios se detallan en la Tabla 3 y en las Figuras 3 y 4.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

TRIPPLICADO

7284

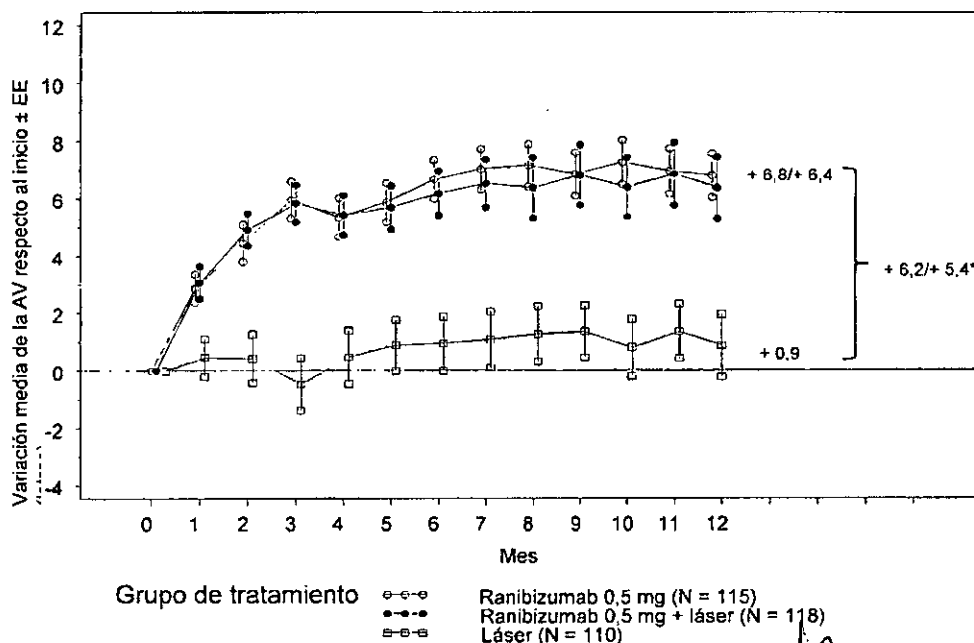


Tabla 3 Resultados al mes 12. Estudio D2301 (RESTORE)

Criterio de valoración	Ranibizumab 0,5 mg (n=115)	Ranibizumab 0,5 mg + láser (n=118)	Láser (n=110)
Media de las variaciones medias de la AVC desde el mes 1 hasta el mes 12 comparada con la AVC inicial (letras) (DE) ^b	6,1 (6,43)	5,9 (7,92)	0,8 (8,56)
Variación media de la AVC a los 12 meses comparada con la AVC inicial (letras) (DE)	6,8 (8,25) ^b	6,4 (11,77) ^c	0,9 (11,44)
Mejora de la AVC ≥ 10 letras (% de pacientes) a los 12 meses	37,4 ^d	43,2 ^b	15,5
Mejora de la AVC ≥ 15 letras (% de pacientes) a los 12 meses	22,6 ^e	22,9 ^f	8,2

^b $p < 0,0001$, ^c $p = 0,0004$, ^d $p = 0,0001$, ^e $p = 0,0032$, ^f $p = 0,0021$

Figura 3: Variación media de la AVC respecto de la inicial a lo largo del tiempo en el estudio D2301 (RESTORE)

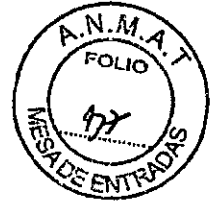


EE= error estándar de la media.

Ch

[Firma]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

TRIPLICADO 284



En el estudio D2201 (RESOLVE), 151 pacientes que presentaban lesiones maculares centrales causantes de disfunción visual recibieron ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) o tratamiento simulado (n=49) en forma de inyecciones intravítreas mensuales hasta que se cumplieran los criterios predefinidos de interrupción del tratamiento. La dosis inicial de ranibizumab (0,3 mg o 0,5 mg) podía duplicarse en cualquier momento del estudio después de la primera inyección si el investigador determinaba que no se había logrado una respuesta terapéutica suficiente. Del tercer mes en adelante se permitió en ambos grupos aplicar fotocoagulación con láser como tratamiento de rescate.

El estudio constó de dos partes: una parte exploratoria consistente en 42 pacientes analizados a los 6 meses, y una parte confirmatoria de 109 pacientes que fueron analizados en el mes 12. Los datos están disponibles de ambas partes por encima del final de los 12 meses.

En la tabla 4 y la figura 4 se resumen los principales resultados de la parte confirmatoria del estudio (dos terceras partes de los pacientes).

CR


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7 28 4
TRIPLICADO



Tabla 4 Resultados a 12 meses en el estudio D2201 (RESOLVE) (población completa)

Criterio de valoración	Ranibizumab (ambos grupos) (n=102)	Tratamiento simulado (n=49)
Media de las variaciones medias de la AVC desde el mes 1 hasta el mes 12 comparada con la AVC inicial (letras) (DE) ^b	+7,8 (7,72)	-0,1 (9,77)
Variación media de la AVC a los 12 meses comparada con la AVC inicial (letras) (DE) ^b	+10,3 (9,14)	-1,4 (14,16)
Mejora de la AVC ≥ 10 letras (% de pacientes) a los 12 meses ^b	60,8	18,4
Mejora de la AVC ≥ 15 letras (% de pacientes) a los 12 meses ^g	32,4	10,2

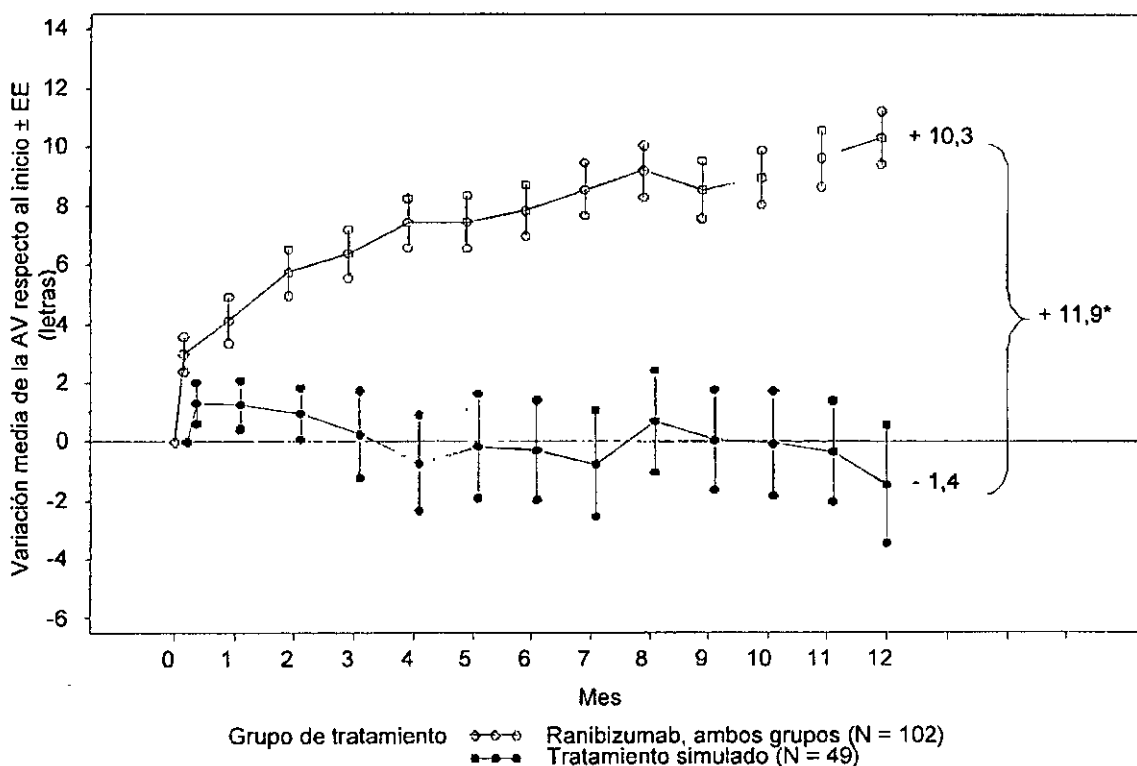
b p<0,0001, g p=0,0043

Handwritten mark: a stylized 'a' or 'n'.

Handwritten signature of Sergio Imirtzian.
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Director Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

TRIPLICADO

Figura 4 Variación media de la agudeza visual respecto a la inicial a lo largo del tiempo en el estudio D2201 (RESOLVE) (población completa)



EE= error estándar en la media. Los pacientes tratados con ranibizumab experimentaron una continua reducción del ERC. Al mes 12, el cambio promedio del ERC desde la base fue de -194 micras para ranibizumab versus -48 micras para el tratamiento simulado (controles).

En general, los hallazgos de seguridad ocular y no ocular en pacientes con EMD de los estudios D2201 y D2301 fueron comparables con el perfil de seguridad conocido y observado en pacientes con DMAE neovascular.

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

Se han evaluado la seguridad y la eficacia clínicas de Lucentis en pacientes con disfunción visual debida a edema macular secundario a OVR en dos estudios, BRAVO y CRUISE, aleatorizados, comparativos y con doble enmascaramiento, en los que participaron sujetos con ORVR (n=397) y con OVCR (n=392), respectivamente. En ambos estudios, los participantes recibieron 0,3 mg o 0,5 mg de ranibizumab por vía intravítrea o inyecciones simuladas**. A los 6 meses, los pacientes de los grupos que recibieron tratamiento simulado pasaron a recibir 0,5 mg de ranibizumab. En el estudio BRAVO,

CV

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

TRIPLICADO

7 28 4



del tercer mes en adelante todos los grupos pudieron recibir fotocoagulación con láser como tratamiento de rescate.

En las tablas 5 y 6 y en las figuras 7 y 8 se resumen los principales resultados de los estudios BRAVO y CRUISE.

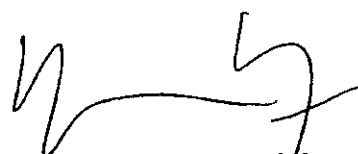
Tabla 5: Resultados a los 6 meses y a los 12 meses (BRAVO)

	Simulado/Lucentis® 0,5 mg (n=132)	Lucentis® 0,5 mg (n=131)
Variación media de la agudeza visual a los 6 meses respecto de la inicial ^b (letras) (variable principal de valoración)	+7,3	+18,3
Variación media de la agudeza visual a los 12 meses respecto de la inicial (letras)	+12,1	+18,3
Porcentaje de pacientes cuya AVC había mejorado ≥ 15 letras a los 6 meses respecto de la inicial ^b	28,8 %	61,1 %
Porcentaje de pacientes cuya AVC había mejorado ≥ 15 letras a los 12 meses respecto de la inicial	43,9 %	60,3 %
Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento de rescate con fotocoagulación con láser en los 12 meses	61,4 %	34,4 %

^b $p < 0,0001$

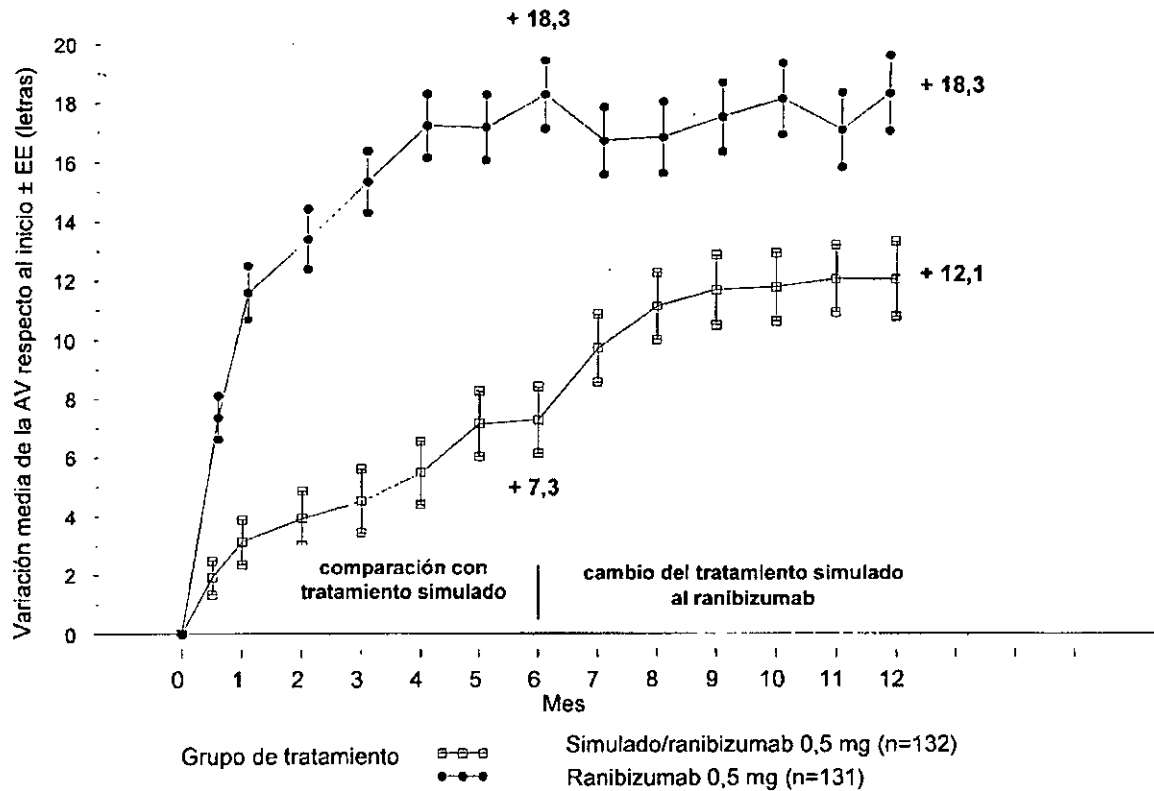
Figura 7 Variación media de la AVC respecto de la inicial a lo largo del tiempo hasta los 6 meses y los 12 meses (BRAVO)

cf


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

7 28 4

TRIPLICADO



EE= error estándar en la media

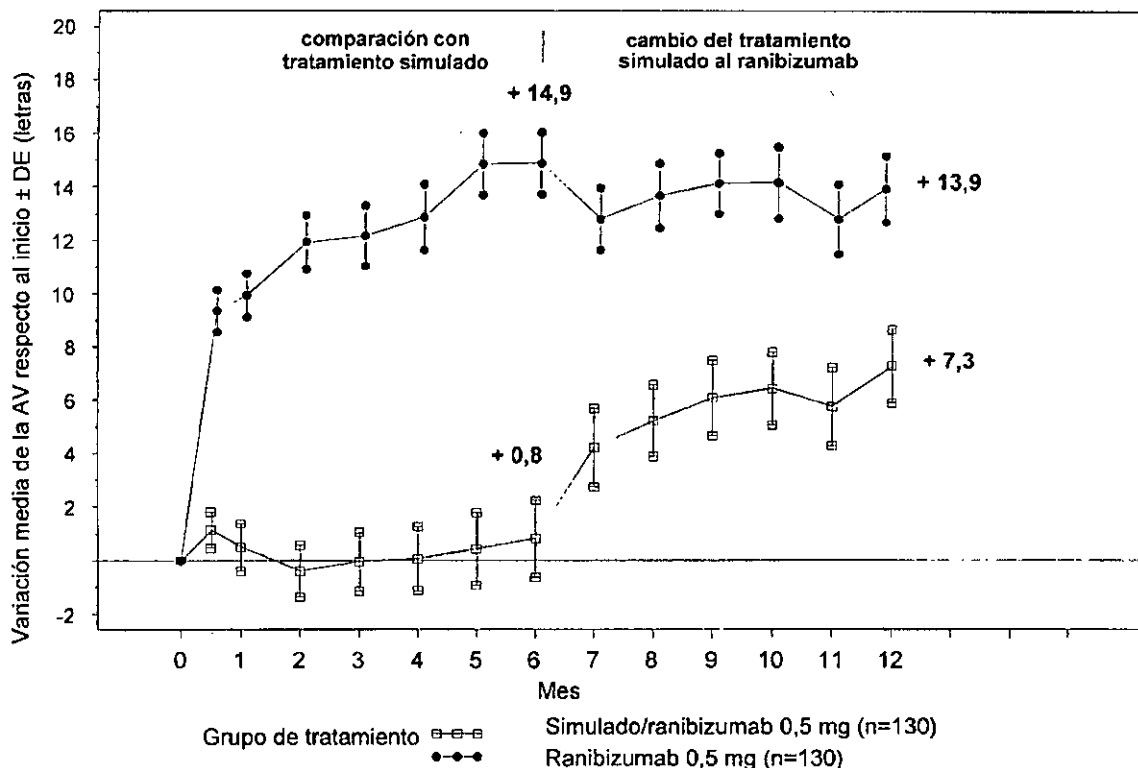
Tabla 6: Resultados a los 6 meses y a los 12 meses (CRUISE)

	Simulado/Lucentis® 0,5 mg (n=130)	Lucentis® 0,5 mg (n=130)
Variación media de la agudeza visual a los 6 meses respecto de la inicial ^b (letras)	+0,8	+14,9
Variación media de la agudeza visual a los 12 meses respecto de la inicial (letras)	+7,3	+13,9
Porcentaje de pacientes cuya AVC había mejorado ≥ 15 letras a los 6 meses respecto de la inicial ^b	16,9 %	47,7 %
Porcentaje de pacientes cuya AVC había mejorado > 15 letras a los 12 meses respecto de la inicial	33,1 %	50,8 %

b: $p < 0,0001$

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Figura 8 Variación media de la AVC a los 6 meses y a los 12 meses respecto de la inicial (CRUISE)



EE= error estándar en la media

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.*

CZ

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Tratamiento del compromiso visual debido a NVC secundaria a MP

Se han evaluado la seguridad y la eficacia clínicas de Lucentis en pacientes con compromiso visual por NVC secundaria a MP, basándose para ello en los datos de 12 meses del estudio fundamental (pivotal) F2301(RADIANCE) , aleatorizado, comparativo, con doble enmascaramiento y concebido para evaluar dos pautas posológicas de 0,5 mg de ranibizumab administrado como inyección intravítrea en comparación con la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina (PDTv, terapia fotodinámica con Visudyne).

Los 277 pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos siguientes:

- Grupo I (ranibizumab, 0,5 mg; pauta posológica basada en el criterio de «estabilidad», definido como la ausencia de variación de la AVC respecto a las dos evaluaciones mensuales anteriores)
- Grupo II (ranibizumab, 0,5 mg; pauta posológica basada en el criterio de «actividad de la enfermedad», definido como un deterioro de la visión atribuible a la existencia de líquido intrarretiniano o subretiniano o a una fuga activa debida a la lesión de NVC según la TCO, la AF o ambas exploraciones)
- Grupo III (TFDv: desde el final de tercer mes en adelante se permitió a los pacientes recibir ranibizumab)

Durante los 12 meses del estudio, los pacientes recibieron una media de 4,6 inyecciones (rango 1-11) en el grupo I y 3,5 inyecciones (rango 1-12) en el grupo II. En el grupo II (en el cual los pacientes recibieron el régimen de tratamiento recomendado basado en la actividad de la enfermedad, ver "Posología/ Dosificación – Modo de Administración", el 50,9% requirieron 1 o 2 inyecciones, el 34,5% requirieron 3 a 5 inyecciones y el 14,7% requirieron 6 a 12 inyecciones durante los 12 meses del estudio. En el grupo II, el 62,9% de los pacientes no requirieron inyecciones en los segundos 6 meses del estudio.

En la tabla 7 y la figura 9 se resumen los principales resultados del estudio RADIANCE.

Tabla 7 Resultados a los 3 meses y a los 12 meses (F2301)

	Grupo I Ranibizumab 0,5 mg 'estabilidad en agudeza visual' (n=105)	Grupo II Ranibizumab 0,5 mg 'actividad de la enfermedad' (116)	Grupo III TFDv* (n=55)
Mes 3			
Media de las variaciones medias de la AVC desde el mes 1 hasta el mes 3 comparada con la AVC inicial ^a (letras)	+10,5	+10,6	+2,2

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

	Grupo I Ranibizumab 0,5 mg 'estabilidad en agudeza visual' (n=105)	Grupo II Ranibizumab 0,5 mg 'actividad de la enfermedad' (116)	Grupo III TFDv* (n=55)
Porcentaje de pacientes cuya AVC:			
mejoró $\geq$ 10 letras, o alcanzó $\geq$ 84 letras	61,9%	65,5%	27,3%
mejoró $\geq$ 15 letras, o alcanzó $\geq$ 84 letras	38,1%	43,1%	14,5%
Mes 12			
Número de inyecciones hasta el mes 12			
Media	4,6	3,5	NP
Mediana	4,0	2,0	NP
Media de las variaciones medias de la AVC desde el mes 1 hasta el mes 12 comparada con la AVC inicial (letras)	+12,8	+12,5	NP
Porcentaje de pacientes cuya AVC:			
• mejoró $\geq$ 10 letras, o alcanzó $\geq$ 84 letras	69,5%	69,0%	NP
• mejoró $\geq$ 15 letras, o alcanzó $\geq$ 84 letras	53,3%	51,7%	NP

* Grupo comparativo de control hasta el tercer mes. Desde el final del tercer mes en adelante, a los pacientes asignados aleatoriamente al grupo tratado con TFDv, en el Grupo III, 38 pacientes recibieron ranibizumab desde el mes 3 en adelante.

a: $p < 0,00001$ en la comparación con el grupo de control de la TFDv.

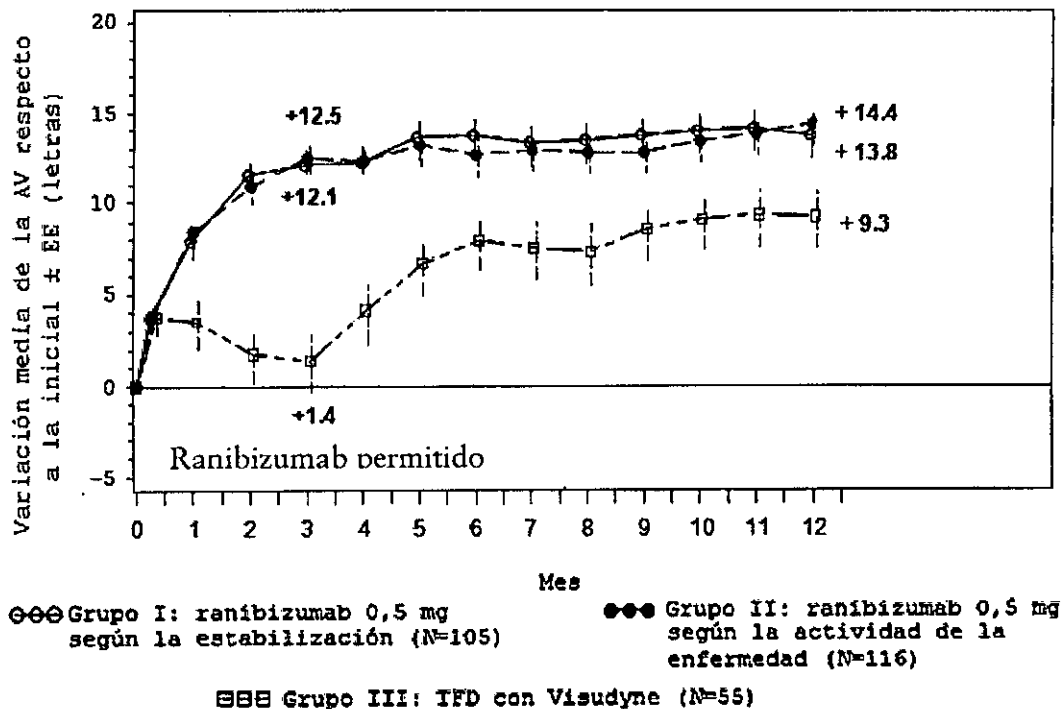
NP: no procede.

Figura 9 Variación media de la AVC respecto de la inicial a lo largo del tiempo hasta los 12 meses. (RADIANCE)

As

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

TRIPLICADO



EE = desvío standard

Pacientes randomizados a vPDT pudieron recibir ranibizumab desde el Mes 3 en adelante..

La mejora de la visión se acompañó de una reducción del espesor de la retina central.

La mejora de la agudeza visual observada con el ranibizumab en comparación con la TFDv se acompañó de beneficios percibidos por los pacientes, a saber, una mejora de la puntuación global del cuestionario de función visual del National Eye Institute de los Estados Unidos (Visual Function Questionnaire, VFQ-25) y de la puntuación de varias subescalas de este (visión general, actividades de visión cercana, salud mental y dependencia) con un valor de $p < 0,05$ para los pacientes tratados con ranibizumab 0,5 mg en comparación con los que recibieron TFDv.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis® a pacientes con DMAE neovascular, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron generalmente bajas; las concentraciones máximas ($C_{máx}$) 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 $C_{máx}$ fue proporcional a la dosis en la gama de dosis de 0,05 a 1,0 mg/ojo. Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis® (0,5 mg/ojo), en general, la $C_{máx}$ de ranibizumab en el suero (alcanzada después de aproximadamente un día) está comprendida entre 0,79 y

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

7284
TRIPLICADO



2,90 ng/mL y la C_{min} está comprendida entre 0,07 y 0,49 ng/mL. Las concentraciones séricas de ranibizumab en los pacientes con OVR fueron similares a las observadas en los pacientes con DMRE neovascular.

Distribución y eliminación

Los análisis de farmacocinética poblacional y la desaparición de ranibizumab del suero en los pacientes con DMRE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg indican que la vida media de eliminación vítrea de ranibizumab es de unos 9 días en promedio. La exposición sérica a ranibizumab es unas 90000 veces menor que la exposición intravítrea al fármaco.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: no se han llevado a cabo estudios formales para examinar la farmacocinética de Lucentis® en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis de farmacocinética poblacional de pacientes con DMRE neovascular el 68% de los pacientes El 68% (136 de 200) 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%). 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 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 de toxicidad preclínica

La administración intravítrea bilateral de ranibizumab en dosis de entre 0,25 y 2,0 mg/ ojo a macacos (*Macaca fascicularis*) 1 vez cada 2 semanas durante 26 semanas produjo efectos oculares dependientes de la dosis.

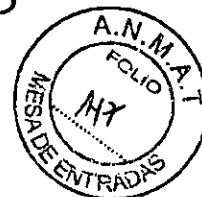
A nivel intraocular, se registraron aumentos del *flare* y la celularidad de la cámara anterior dependientes de la dosis, que alcanzaban el máximo 2 días después de la inyección. En general, la intensidad de la reacción inflamatoria disminuyó con las inyecciones posteriores o durante la recuperación. 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 que parece indicar que las alteraciones cristaliniánas 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

Ch

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7 28 4
TRIPLICADO



anticuerpos contra el ranibizumab en el suero y el vítreo de un subgrupo de animales tratados.

No se dispone de datos sobre carcinogenicidad ni mutagenicidad.

En monos preñados las inyecciones intravítreas de ranibizumab no provocaron toxicidad en el desarrollo ni teratogenicidad, y no tuvieron efecto sobre el peso o la estructura de la placenta, aunque, basado en el efecto farmacológico de ranibizumab debe considerarse como potencialmente teratogénico y embriofetotóxico.

Las dosis factibles usadas en el estudio no alcanzaron toxicidad materna debido a la restricción establecida por la vía de administración intravítrea a excepción de un grupo con respecto a la exposición humana sistémica. La ausencia de efectos relacionados con ranibizumab sobre el desarrollo embriofetal está relacionado principalmente con la inhabilidad del fragmento Fab de pasar a la placenta.

No obstante un caso fue descripto con altos niveles maternos en suero de ranibizumab y presencia de ranibizumab en el suero fetal, sugiriendo que el anticuerpo anti-ranibizumab (conteniendo región Fc) actuó como proteína transportadora para ranibizumab, disminuyendo el depuramiento del suero materno y permitiendo la transferencia placentaria. Como los estudios en desarrollo embriofetales se realizaron en animales preñados sanos y ciertas enfermedades (por ej. Diabetes) podrían modificar la permeabilidad de la placenta a los fragmentos Fab, ranibizumab debe ser usado con precaución en mujeres con capacidad de procrear y durante el embarazo en particular (ver "Embarazo").

Farmacodinamia

La unión del VEGF-A a su receptor produce proliferación celular endotelial y neovascularización, así como también filtración vascular, los cuales contribuyen a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular relacionada a la edad o a miopía patológica y el edema macular causando deterioro visual en diabetes y oclusión venosa retiniana.

POSOLOGIA/ DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Dosificación

Frascos ampolla de un solo uso, únicamente para administración intravítrea. El uso de más de una inyección del mismo vial puede conducir a una contaminación y subsecuente inyección.

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

La dosis recomendada de Lucentis® es 0,5 mg como única inyección intravítrea. Esta inyección se corresponde con un volumen de 0,05 mL. El intervalo entre 2 dosis no debe ser menor a 1 mes.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7 28 4
TRIPLICADO



Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular

El tratamiento se administra una vez al mes y se mantiene hasta alcanzar la máxima agudeza visual, confirmada al registrarse una agudeza visual estable en tres evaluaciones mensuales consecutivas realizadas durante el tratamiento con Lucentis®. En consecuencia, si no hay ninguna mejora en la agudeza visual en el transcurso de tres inyecciones, no se recomienda el tratamiento continuado.

Debe vigilarse mensualmente la agudeza visual.

Se reanuda el tratamiento con una inyección mensual cuando se observe pérdida de agudeza visual debida a la DMAE neovascular, y se mantendrá hasta que la agudeza vuelva a permanecer estable durante tres evaluaciones mensuales consecutivas.

Tratamiento del compromiso visual por EMD

El tratamiento se aplica mensualmente y de forma continua hasta lograr el máximo de agudeza visual, es decir, hasta estabilizar la agudeza visual durante tres evaluaciones mensuales consecutivas realizadas durante el tratamiento con Lucentis®. En consecuencia, si no hay ninguna mejora en la agudeza visual en el transcurso de tres inyecciones, no se recomienda el tratamiento continuado.

Se deberá re-anudar el tratamiento cuando en el control se observe una disminución de la agudeza visual por EMD. Si esto ocurre se debe administrar nuevamente inyecciones mensuales hasta alcanzar una agudeza visual estable durante tres controles mensuales consecutivos.

Debe vigilarse mensualmente la agudeza visual.

Lucentis® y fotocoagulación con láser en EMD

Lucentis® ha sido administrado concomitantemente con fotocoagulación con láser en estudios clínicos (ver "Ensayos clínicos"). Cuando se apliquen en el mismo día, Lucentis® debe ser administrado como mínimo 30 minutos luego de la fotocoagulación con láser. Se puede administrar Lucentis® a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

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

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®. En consecuencia, si no hay ninguna mejora en la agudeza visual en el transcurso de tres inyecciones, no se recomienda el tratamiento continuado.

El tratamiento se reanuda con 1 inyección mensual cuando los controles indiquen una disminución de la agudeza visual por edema macular secundario a OVR, y se sigue

u

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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® ha sido administrado junto a la fotocoagulación con láser en estudios clínicos (ver "Ensayos clínicos"). Si Lucentis® se administra el mismo día, debe administrarse al menos 30 minutos después de la fotocoagulación con láser. Se puede administrar Lucentis® a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

Debe vigilarse mensualmente la agudeza visual.

Tratamiento del compromiso visual debido a NVC secundaria a MP

El tratamiento se inicia con una sola inyección.

Si el monitoreo revela signos de actividad de la enfermedad, se recomienda ampliar el tratamiento.

El seguimiento de la enfermedad incluye la exploración clínica, la tomografía de coherencia óptica (TCO) o la angiografía fluoresceínica (AF). La frecuencia de monitoreo debe ser determinada por el médico.

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 (ver "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.

Consúltase en el apartado "Instrucciones de uso y manipulación" 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.

Instrucciones de uso y manipulación

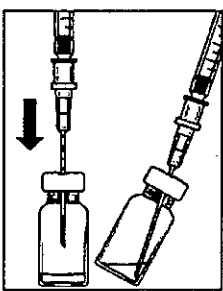
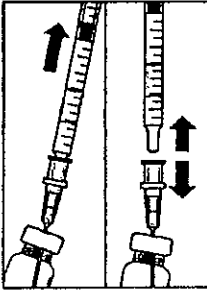
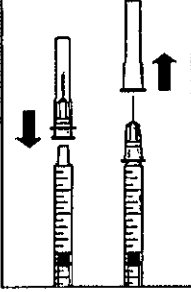
Los frascos ampolla son para uso único solamente.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

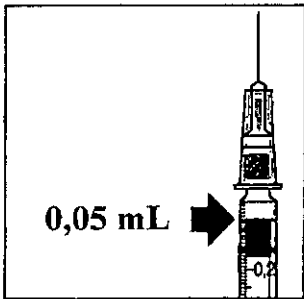


El vial es estéril. No utilizar el vial si el envase se encuentra dañado. La esterilidad del vial no puede garantizarse salvo que el sello del envase se mantenga intacto. No utilizar el vial si la solución es descolorado, nuboso o contiene partículas.

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

A. 	1. Antes de extraer la solución, desinfecte la parte externa del tapón de goma del frasco ampolla. 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. 3. Extraiga todo el líquido del frasco ampolla manteniendo éste en posición vertical e inclinándolo ligeramente para facilitar la extracción completa.
B. 	4. Al vaciar el frasco ampolla, asegúrese de retraer el émbolo de la jeringa lo suficiente para vaciar por completo la aguja de filtro. 5. Deje la aguja de filtro roma en el frasco ampolla y desconecte de ella la jeringa. La aguja de filtro debe desecharse una vez extraído el contenido del frasco ampolla y no utilizarse para la inyección intravítrea.
C. 	6. Con una técnica aséptica, monte firmemente la aguja de inyección (suministrada) en la jeringa. 7. Retire cuidadosamente el capuchón de la aguja de inyección sin desconectar ésta de la jeringa. Nota: Mientras retira el capuchón, sujete la aguja de inyección por el cono amarillo.

Cor

D. 	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. Nota: No limpie la aguja de inyección. No tire del émbolo hacia atrás. Después de la inyección, no vuelva a tapar la aguja ni la retire de la jeringa. Deseche la jeringa utilizada junto con la aguja en un contenedor para objetos cortantes o de acuerdo a los requerimientos locales.
---	--

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 (ver "Farmacología clínica" y "Farmacocinética").

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos

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.

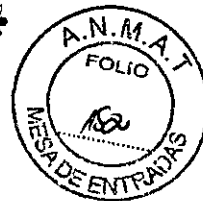
Inflamación intraocular en actividad.

ADVERTENCIAS

Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis®, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de la retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata por traumatismo iatrogénico (ver "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

CS

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Apoderado



notifiquen sin demora cualquier síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Por consiguiente, se deben vigilar, y tratar apropiadamente, tanto la presión intraocular como la perfusión de la papila del nervio óptico.

Existe un riesgo potencial de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). Los episodios tromboembólicos arteriales se definen como accidente cerebrovascular no fatal, infarto de miocardio no fatal, o muerte vascular (incluidas las muertes por causa desconocida). En estudios de Fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia total de eventos arteriales tromboembólicos fue similar entre ranibizumab y los controles. Una tasa numéricamente mayor de accidentes cerebrovasculares se observó en pacientes tratados con ranibizumab 0,5 mg en comparación con ranibizumab 0,3 mg o con los controles, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. La diferencia en la tasa de accidentes cerebrovasculares podría ser mayor en pacientes con factores de riesgo conocidos para accidentes cerebrovasculares, incluyendo la historia de accidentes cerebrovasculares previos o de accidentes isquémicos transitorios. Por lo tanto, estos pacientes deben ser evaluados cuidadosamente por sus médicos y evaluar si el tratamiento con Lucentis® es apropiado y los beneficios superan los riesgos potenciales.

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis® tiene capacidad inmunógena.

Los datos disponibles no sugieren un riesgo incremental de reacciones adversas sistémicas con el tratamiento bilateral.

Lucentis® no ha sido estudiado en pacientes con infección sistémica activa o en pacientes con problemas oculares concurrentes como desprendimiento de retina o agujeros maculares.

La experiencia sobre el tratamiento de pacientes con anteriores episodios de OVR y de pacientes con oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de vena central de la retina (OVCR), ambas de tipo isquémico, es limitada. No se recomienda este tratamiento en pacientes con OVR que presenten signos clínicos de pérdida isquémica e irreversible de la función visual.

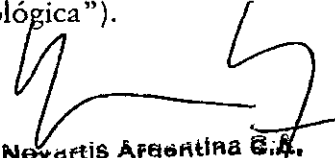
PRECAUCIONES

Interacciones

No se han efectuado estudios de interacción propiamente dichos.

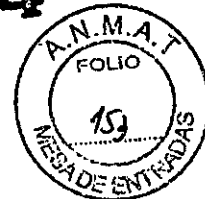
Se debe tener precaución durante el uso adyuvante de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfin y Lucentis® en DMAE neovascular y MP ya que existe riesgo de inflamación intraocular (ver "Ensayos clínicos" y "Acción farmacológica").

CZ


Nevartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7 28 4

TRIPLICADO



Para el uso adyuvante de fotocoagulación con láser y Lucentis en EMD y OVRR ver "POSOLOGIA/ DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION".

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad de procrear

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

Embarazo

No hay disponible datos clínicos de mujeres embarazadas expuestas a ranibizumab.

Estudios en macacos de Java (*Macaca fascicularis*) no indican daños directos o indirectos en relación con el embarazo o el desarrollo embrionario/fetal (ver "Datos de toxicidad preclínica"). La exposición sistémica al ranibizumab es baja tras la administración intraocular, pero debido a su mecanismo de acción, este fármaco debe considerarse potencialmente teratogénico, embriotóxico y fetotóxico. Por consiguiente, no debe administrarse ranibizumab durante el embarazo a no ser que los beneficios previstos justifiquen los posibles riesgos para el feto. En el caso de las mujeres que deseen quedar embarazadas y hayan sido tratadas con ranibizumab, se recomienda que esperen al menos 3 meses desde la última dosis antes de concebir.

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®.

Fecundidad

No se dispone de datos sobre la fecundidad.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Lucentis® en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia en estas subpoblaciones.

Efectos 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 (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7 28 4
TRIPLICADO



REACCIONES ADVERSAS

Población con DMAE neovascular

Un total de 1315 pacientes constituyeron la población del análisis de seguridad en los 3 estudios de Fase III en DMAE neovascular, con 24 meses de exposición a Lucentis®, y 440 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los acontecimientos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección incluyen la endoftalmitis, el desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo iatrogénico (ver "ADVERTENCIAS").

Otros acontecimientos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis® son la inflamación intraocular y el aumento de la presión intraocular. (ver "ADVERTENCIAS").

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 control (tratamiento simulado o terapia fotodinámica –TFD– con verteporfin – [ver definición en "Acción farmacológica"])] según los datos agrupados de los 3 estudios controlados de Fase III en DMAE neovascular: estudios 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 con DMAE neovascular 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.

Población con EMD

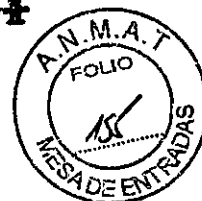
La seguridad de Lucentis® fue estudiada en un estudio de un año de duración controlado con placebo (RESOLVE) y en un estudio de un año controlado con láser (RESTORE) con 102 y 235 pacientes tratados con ranibizumab respectivamente por compromiso visual por EMD (ver "Acción farmacológica"). El evento de infección urinaria, en la categoría de frecuente, alcanzó el criterio de reacción adversa por la Tabla 1; los eventos oculares y no oculares en el estudio RESOLVE y RESTORE fueron reportados con una frecuencia y severidad similar a las vistas en los estudios de DMAE neovascular.

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) (ver "Ensayos clínicos", "Acción farmacológica"). En los estudios BRAVO y CRUISE los acontecimientos adversos

CS

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Apoderado



oculares y no oculares notificados presentaron una frecuencia y una gravedad similares a las observadas en los estudios sobre la DMRE húmeda.

Población con MP

Se evaluaron los datos de seguridad en el ensayo clínico de Lucentis de 12 meses de duración (F2301), en el que participaron 224 pacientes con MP a los que se trató con ranibizumab (ver Ensayos clínicos). En este ensayo se notificaron acontecimientos oculares y extraoculares de frecuencia e intensidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): : *muy frecuentes* ($\geq 1/10$), *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), *raras* ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), *muy raras* ($< 1/10000$).

Tabla 8 Reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes Rinofaringitis.
Frecuentes Gripe. Infección urinaria*.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes Anemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes Ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes Cefalea.
Frecuente Accidente cerebrovascular.

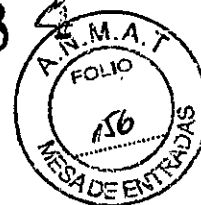
Trastornos oculares

Muy frecuentes 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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian/
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Coordinador Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

TRIPLICADO

7284



lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular.

Frecuentes

Degeneración retinal, problemas retinales, desprendimiento de retina, desgarro de retina, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, disminución de la agudeza visual, hemorragia vítrea, problemas vítreos, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punctata, abrasión corneal, exudado proteínico (flare) en cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el sitio de la inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.

Poco frecuentes.

Ceguera, endoftalmitis, hipopion, hipema, queratopatía, adhesión del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes

Tos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes

Náuseas.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Frecuentes

Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema).

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo

Muy frecuentes

Altralgia.

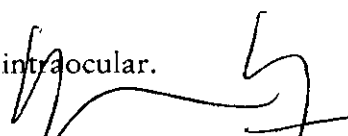
Exploraciones complementarias

Muy frecuentes

Aumento de la presión intraocular.

*observada solamente en la población con EMD

Uz


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7 28 4
TRIPLICADO



Información para profesionales médicos

El producto Lucentis® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACION

En los estudios clínicos de la DMAE neovascular y en la farmacovigilancia posterior a la comercialización 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 tratarla si el médico responsable lo considera necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648.*

INCOMPATIBILIDADES

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

CONTENIDO

Envase conteniendo 1 frasco ampolla, 1 jeringa de plástico, 1 aguja con filtro y 1 aguja para inyección intravítrea

INSTRUCCIONES DE ELIMINACION

Los viales son para uso único solamente (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

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

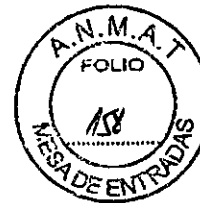
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 53.573
®Marca Registrada

Ch


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7284

TRIPPLICADO



Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.
Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 31/10/2013

Ch


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



INFORMACION PARA EL PACIENTE

LUCENTIS®
RANIBIZUMAB
 Solución inyectable

Venta bajo receta

Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de aplicar Lucentis®.

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Fórmula

Cada frasco ampolla de 0,23 mL contiene:

Ranibizumab.....2,3 mg
 Excipientes: trehalosa (α,α-trehalosa o dihidrato de trehalosa) 23 mg; clorhidrato de histidina monohidrato 0,382 mg; histidina 0,074 mg; polisorbato 20 0,023 mg; agua para inyectables c.s.p..... 0,23mL

En este prospecto

¿Qué es Lucentis® y para qué se utiliza?

Antes de que le administren Lucentis®

Administración de Lucentis®

Posibles efectos secundarios

Condiciones de Conservación y Almacenamiento

Presentación

¿Qué es Lucentis® y para qué se utiliza?

¿Qué es Lucentis®?

Lucentis® contiene el principio activo ranibizumab, que es un fragmento de anticuerpo. Los anticuerpos son proteínas que reconocen y se unen específicamente a otras proteínas en el cuerpo. El ranibizumab se une selectivamente a una proteína denominada «factor de crecimiento endotelial vascular humano de tipo A» (VEGF-A), presente en la retina (la parte interior del ojo sensible a la luz). El ranibizumab reduce tanto el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en el ojo como la excesiva

Industria Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Ste. de Asuntos Regulatorios
 Director Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



permeabilidad de dichos vasos, procesos anómalos que contribuyen a la progresión de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular, miopía patológica (MP, un tipo de miopía severa y progresiva) y del edema macular debido a diabetes (edema macular diabético, EMD) o a oclusión retiniana venosa (OVR).

¿Para qué se utiliza Lucentis®?

Lucentis® le es administrado por el oftalmólogo (médico de los ojos) en forma de una inyección en el ojo bajo anestesia local.

Lucentis® se utiliza para tratar daños en la retina causados por el crecimiento anormal de vasos sanguíneos (neovascularización coroidal, NVC) con permeabilidad anormal en enfermedades como:

- DMAE húmeda.
- MP Miopía Patológica.

También es usado para tratar enfermedades como,

- EMD,
- o edema por OVR, en la que los fluidos se acumulan en la parte trasera del ojo.

Estas enfermedades pueden causar disminución de la visión.

Antes de que le administren Lucentis®

Siga cuidadosamente todas las instrucciones del médico. Estas pueden diferir de la información contenida en este prospecto.

Usted no debe recibir tratamiento con Lucentis®

- Si es alérgico (hipersensible) al ranibizumab o a cualquiera de los excipientes de Lucentis® enumerados al final de este prospecto.
- Si padece o sospecha que padece una infección en el ojo o alrededor del ojo.
- Si nota dolor o enrojecimiento del ojo.

Si tal es su caso, avise al médico. Usted no debe recibir tratamiento con Lucentis®

Si ya ha tenido una reacción alérgica grave (hipersensibilidad), dígaselo al médico antes de que le administre Lucentis®. Si usted sospecha que es alérgico, pida consejo al médico.

Tenga mucho cuidado con Lucentis®

- Avísele al médico si ya ha tenido un ataque cerebrovascular o signos transitorios de ataque cerebrovascular (debilidad o parálisis de miembros o de cara, dificultad al hablar o para comprender). Esta información será tomada en cuenta al evaluar si Lucentis® es el tratamiento apropiado para usted.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Anexo 1416



- Si algo de esto aplica a usted, avísele a su doctor antes de recibir Lucentis®.
- En ocasiones puede sobrevenir una infección ocular o un trastorno ocular grave tras una inyección en el ojo. Comunique al médico de inmediato si usted percibe signos de una posible infección en el ojo, por ejemplo, enrojecimiento o dolor ocular, sensibilidad a la luz o alteraciones de la visión.
- En algunos pacientes, puede aumentar la presión ocular por un corto período seguido a la inyección. También se han reportado aumentos sostenidos de la presión intraocular. Usted no se dará cuenta de ello; no obstante, el médico debe controlar esto luego de cada inyección.
- Si usted nota algún cambio luego de haber recibido Lucentis®, por favor informe a su médico inmediatamente.

Uso de otros medicamentos

Dígale al médico, si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta.

Embarazo y Lactancia

Se aconseja no quedar embarazada hasta al menos 3 meses de terminado el tratamiento con Lucentis®. Avise al médico si usted está embarazada antes de comenzar el tratamiento con Lucentis®, si queda embarazada durante el tratamiento con Lucentis® o tiene pensado quedar embarazada próximamente. El médico comentará con usted los riesgos que entraña recibir Lucentis® en el embarazo.

El médico la aconsejará sobre el uso de anticonceptivos durante el tratamiento con Lucentis®.

No debe usted amamantar mientras esté en tratamiento con Lucentis®. Si está amamantando, dígaselo al médico.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

Lucentis® puede administrarse a personas de edad avanzada sin necesidad de ajustar la dosis.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Lucentis® en los niños y adolescentes y, por consiguiente, no se recomienda.

Conducción y utilización de máquinas

Después del tratamiento con Lucentis®, usted puede experimentar trastornos visuales por un corto tiempo. Si tal es el caso, usted no debe conducir ni manejar máquinas hasta que los problemas visuales hayan desaparecido.

Administración de Lucentis®

Lucentis® le será administrado por el oftalmólogo.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Acreditado

7 28 4



Siga cuidadosamente todas las indicaciones que le dé el médico.

Cuánto Lucentis® administrar

Lucentis® se administra en forma de una inyección en el ojo. La dosis usual es de 0,05 ml (mililitros), (que contiene 0,5 mg del medicamento). El intervalo entre 2 dosis no debe ser menor a 1 mes.

Tratamiento de la DMAE neovascular; compromiso visual por EMD; o debido al edema macular secundario a OVR.

La inyección se da 1 vez al mes. Su médico examinará su visión mensualmente. Si su visión se mantiene igual, mientras se encuentre recibiendo el tratamiento con Lucentis®, su médico puede decidir suspender el tratamiento con Lucentis®. Su médico continuará monitoreando su visión mensualmente y decidirá si el tratamiento con Lucentis® debe ser retomado o no.

Si usted está siendo tratado por problemas de visión por DME o edema macular secundario a OVR, su doctor puede decidir si también necesita tratarse con laser para estas condiciones. De ser así, el tratamiento laser puede administrarse conjuntamente con Lucentis®.

Tratamiento del compromiso visual debido a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a MP

El tratamiento se inicia con una sola inyección. Su médico va a monitorear la condición de sus ojos. Dependiendo de como responda al tratamiento, él decidirá si es necesario y cuando recibirá la próxima inyección de Lucentis®.

Cuándo se administra Lucentis®

Su médico determinará cuándo le administrarán Lucentis®.

Cómo se administra Lucentis®

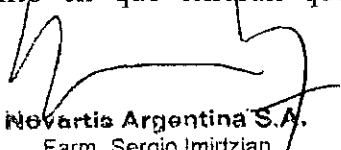
Lucentis® es un medicamento que se inyecta en el ojo. Antes de la inyección Usted recibirá unas gotas tópicas en el ojo para anestesiarlo. También se tratará con un agente tópico que elimine gérmenes en el ojo y la piel alrededor del ojo antes de la inyección.

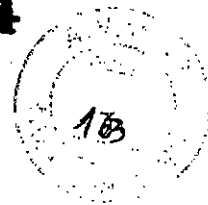
Hasta cuándo le administrarán Lucentis®

El médico decidirá cuánto durará su tratamiento con Lucentis®.

Si usted omite una dosis de Lucentis®

Si no acude a una cita para que le administren Lucentis®, póngase en contacto con el médico cuanto antes. El médico determinará el momento en que tendrán que administrarle la próxima dosis.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Buenos Aires



Si usted suspende la utilización de Lucentis®

Si piensa suspender el tratamiento con Lucentis®, primero pida consejo al médico.

Si tiene dudas sobre la utilización de este producto, consulte con el médico.

Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, Lucentis® puede causar efectos secundarios, aunque no todo el mundo los padece.

Algunos efectos secundarios en el ojo pueden ser graves y necesitar atención médica inmediata.

- Signos de inflamación o de infección en el ojo, como enrojecimiento o dolor ocular, sensibilidad a la luz o alteraciones de la visión.
- Presencia de destellos de luz con cuerpos flotantes (en forma de telarañas) en el campo visual, que progresan a pérdida de la vista o visión borrosa.
- Signos de accidente cerebrovascular, como debilidad o parálisis de algún miembro o de la cara, dificultad para hablar o entender. Si usted experimenta alguno de estos signos, por favor diríjase a una guardia ya que necesitará atención médica inmediata.

Si experimenta cualquiera de estos síntomas, avise al médico de inmediato.

Los siguientes efectos secundarios en el ojo son muy frecuentes

Los efectos secundarios siguientes pueden afectar a más de 1 cada 10 pacientes.

Inflamación ocular, sangrado ocular, disturbios visuales, dolor ocular, visión de pequeñas partículas o manchas (cuerpos flotantes), sangre en el ojo, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño, aumento de la producción de lágrimas, inflamación o infección del borde palpebral, ojo seco, enrojecimiento o picazón del ojo. El aumento de la presión ocular también ha sido observada muy comúnmente.

Si alguno de estos síntomas lo afecta seriamente, avise a su médico.

Los siguientes efectos secundarios en el ojo son frecuentes

Los efectos secundarios siguientes pueden afectar a entre 1 a 10 de cada 100 pacientes.

Visión de flashes de luces con flotadores y sombras que progresan a la pérdida de la visión, disminución aguda de la visión, edema de algún sector ocular (úvea, cornea), opacificación del cristalino, rasguños en la cornea (parte frontal del ojo), sangrado ocular o en el lugar de la inyección, picazón y lagrimeo, enrojecimiento y edema (conjuntivitis), sensibilidad a la luz, discomfort ocular, edema palpebral, dolor palpebral, visión borrosa, inflamación de la córnea.



Si alguno de estos síntomas lo afecta seriamente, avise a su médico.

Los siguientes efectos secundarios en el ojo son poco frecuentes

Los efectos secundarios siguientes pueden afectar entre 1 a 10 de cada 1000 pacientes.

Ceguera, absceso sobre el ojo, dolor o irritación en el sitio de la inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral, acumulación de sangre en la parte frontal del ojo, infección o inflamación del interior del ojo.

Si alguno de estos síntomas lo afecta seriamente, avise a su médico.

Otros efectos secundarios no visuales

Dolor de garganta, congestión nasal, excesiva producción de mocos, dolor de cabeza y dolor articular son muy frecuentes.

Accidente cerebrovascular, resfrío, infección urinaria (vejiga); bajo nivel de glóbulos rojos (cansancio, falta de aire, mareos, piel pálida), ansiedad, tos, náuseas, reacciones alérgicas (rash, urticaria, picazón, enrojecimiento de la piel) son frecuentes.

Si alguno de estos lo afecta seriamente, dígaselo a su médico.

Si nota algún efecto no mencionado en este prospecto, dígaselo a su médico o farmacéutico.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SOLO PARA SU PROBLEMA MEDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Información para el profesional de la salud

Como preparar y administrar Lucentis®

Frascos ampolla de 1 solo uso, únicamente para administración intravítrea. El uso de más de una inyección del mismo vial puede conducir a una contaminación y subsecuente inyección.

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

La dosis recomendada de Lucentis® es 0,5 mg. como única inyección intravítrea. Esta inyección se corresponde con un volumen de 0,05 mL. El intervalo entre 2 dosis no debe ser menor a 1 mes.

Debe monitorearse mensualmente la agudeza visual de los pacientes.

Tratamiento de la DMAE neovascular


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



El tratamiento se administra 1 vez al mes y se mantiene hasta alcanzar la máxima agudeza visual, confirmada al registrarse una agudeza visual estable en 3 evaluaciones mensuales consecutivas realizadas durante el tratamiento con Lucentis®.

El tratamiento continúa con inyecciones mensuales cuando el monitoreo indica una pérdida de la agudeza visual debido a la actividad de la enfermedad y continúa hasta que se alcanza la agudeza visual estable por tres evaluaciones mensuales consecutivas.

Tratamiento del compromiso visual por EMD

El tratamiento se aplica mensualmente y de forma continua hasta lograr el máximo de agudeza visual, es decir, hasta estabilizar la agudeza visual durante 3 evaluaciones mensuales consecutivas realizadas durante el tratamiento con Lucentis®. En consecuencia, si no hay ninguna mejora en la agudeza visual en el transcurso de 3 inyecciones, no se recomienda el tratamiento continuado.

Lucentis® y fotocoagulación con láser en EMD

Lucentis® ha sido administrado concomitantemente con fotocoagulación con láser en estudios clínicos. Cuando se apliquen en el mismo día, Lucentis® debe ser administrado como mínimo 30 minutos luego de la fotocoagulación con láser. Se puede administrar Lucentis® a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

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

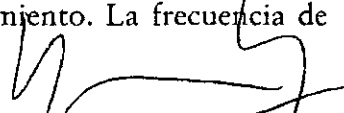
El tratamiento se administra 1 vez por mes hasta que se logre la máxima agudeza visual, confirmada por su estabilidad durante 3 evaluaciones mensuales consecutivas realizadas durante el tratamiento con Lucentis®. En consecuencia, si no hay ninguna mejora en la agudeza visual en el transcurso de 3 inyecciones, no se recomienda el tratamiento continuado.

Lucentis® y fotocoagulación con láser en la oclusión venosa retiniana de rama (OVRR)

Lucentis® ha sido administrado junto a la fotocoagulación con láser en estudios clínicos. Si Lucentis® se administra el mismo día, debe administrarse al menos 30 minutos después de la fotocoagulación con láser. Se puede administrar Lucentis® a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

Tratamiento del compromiso visual debido a NVC secundaria a MP

El tratamiento se inicia con una sola inyección. Si el monitoreo revela signos de actividad de la enfermedad, se recomienda ampliar el tratamiento. La frecuencia de monitoreo debe ser determinada por el médico.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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.

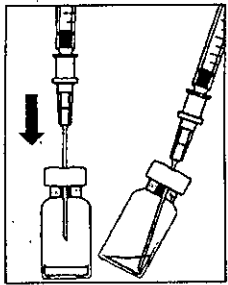
La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente), y la disponibilidad de material para realizar una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. 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.

Kit con vial

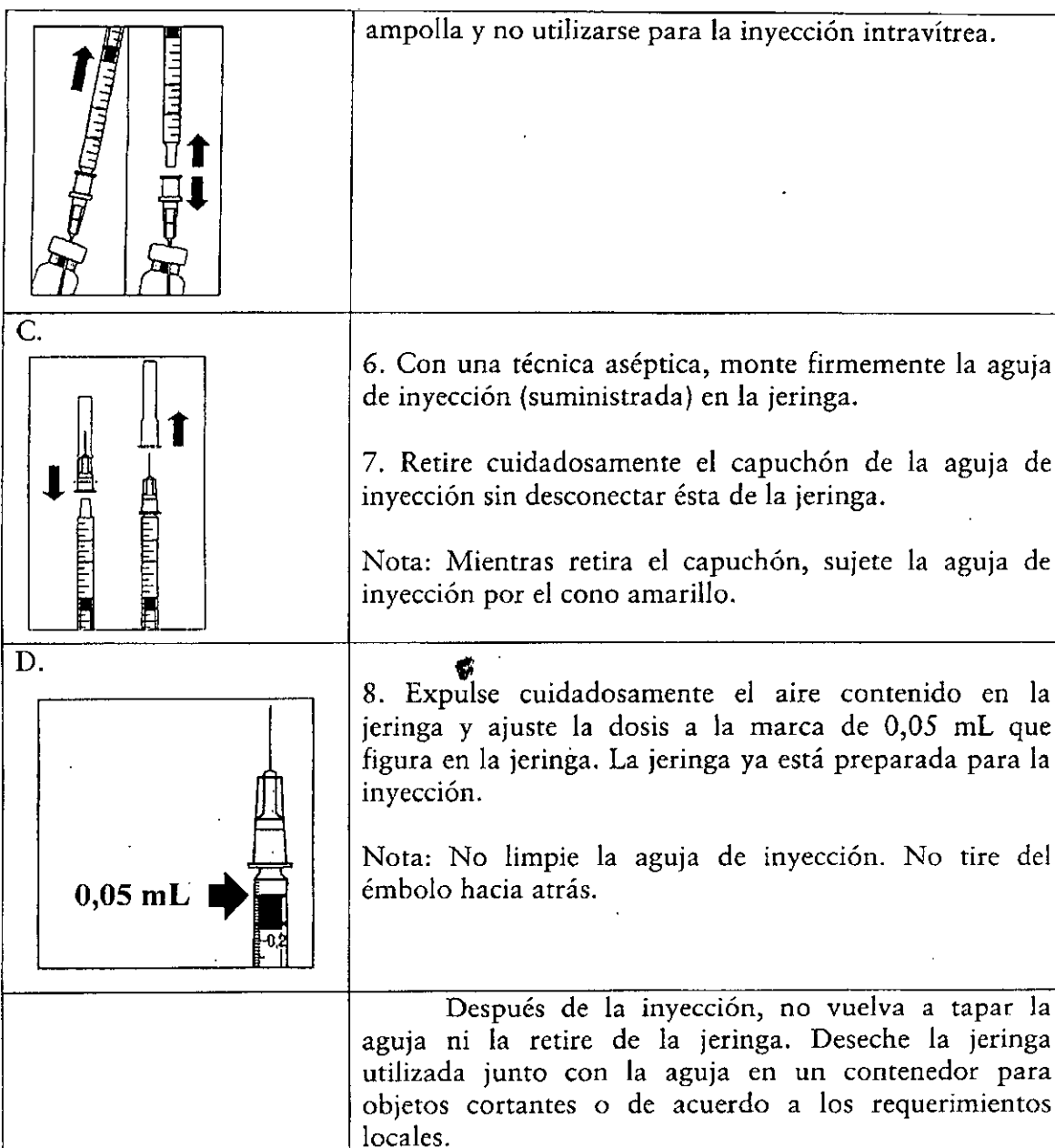
Los frascos ampolla son para uso único solamente.

El vial es estéril. No utilizar el vial si el envase se encuentra dañado. La esterilidad del vial no puede garantizarse salvo que el sello del envase se mantenga intacto. No utilizar el vial si la solución es descolorado, nuboso o contiene partículas.

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

A. 	1. Antes de extraer la solución, desinfecte la parte externa del tapón de goma del frasco ampolla. 2. Monte la aguja de filtro de 5 micrómetros (suministrada) en la jeringa de 1 ml (suministrada) utilizando una técnica aséptica. Atraviese el centro del tapón del vial con la aguja de filtro hasta que la aguja toque el fondo del vial. 3. Extraiga todo el líquido del frasco ampolla manteniendo éste en posición vertical e inclinándolo ligeramente para facilitar la extracción completa.
B.	4. Al vaciar el frasco ampolla, asegúrese de retraer el émbolo de la jeringa lo suficiente para vaciar por completo la aguja de filtro. 5. Deje la aguja de filtro en el frasco ampolla y desconecte de ella la jeringa. La aguja de filtro debe desecharse una vez extraído el contenido del frasco.

107



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.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aprobado

7 284



Conservar entre 2 y 8°C. No congelar. Proteger de la luz..

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

Presentación

Envase conteniendo 1 frasco ampolla, 1 jeringa de plástico, 1 aguja con filtro y 1 aguja para inyección intravítrea.

Lucentis® es una solución inyectable acondicionada dentro de un vial (frasco ampolla) de vidrio incoloro y límpido. El vial (frasco ampolla) contiene 0,23 mL de una solución acuosa, límpida, incolora o algo amarillenta.

Lucentis® está disponible en envases que contienen un vial (frasco ampolla) de vidrio de ranibizumab, una aguja de filtro para retirar el contenido del vial, una aguja de inyección y una jeringuilla para inyección intravítrea.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 53.573

®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

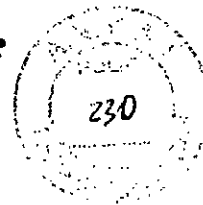
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

BPL: 31/10/2013

9

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7 28 4



PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

LUCENTIS®

RANIBIZUMAN

10 MG/ML

Solución inyectable

Venta bajo receta

Industria Suiza

Fórmula

Cada frasco ampolla de 0,23 mL contiene:

Ranibizumab.....2,3 mg

Excipientes: trehalosa (α,α -trehalosa o dihidrato de trehalosa) 23 mg; clorhidrato de histidina monohidrato 0,382 mg; histidina 0,074 mg; polisorbato 20 0,023 mg; agua para inyectables.....c.s.p 0,23 mL

Posología

Según prescripción médica

Conservar entre 2 y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 53.573

Contenido

Envase conteniendo 1 frasco ampolla, 1 jeringa de plástico, 1 aguja con filtro y 1 aguja para inyección intravítrea.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Schaffhauserstrasse, CH 4332, Stein, Suiza.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

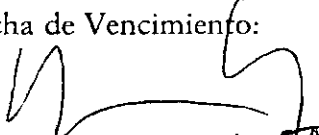
Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Lote N°:

® Marca Registrada

Fecha de Vencimiento:


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtziar
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado