



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **8156**

BUENOS AIRES, 05 DIC 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018433-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LUCENTIS / RANIBIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 53.573.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 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 ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **8156**

Que a fojas 230 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LUCENTIS / RANIBIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/ml, aprobada por Certificado N° 53.573 y Disposición N° 0571/07, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 51 a 149.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0571/07 los prospectos autorizados por las fojas 51 a 83, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8156

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.573 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018433-11-3

W. Orsinger

DISPOSICIÓN N°

nc

8156

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9
3



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8156** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.573 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 y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0571/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-024578-06-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6040/11.-	Prospectos de fs. 51 a 149, corresponde desglosar de fs. 51 a 83.-

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
53.573 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **05 DIC 2011**, del mes de

.....

Expediente N° 1-0047-0000-018433-11-3

DISPOSICIÓN N°

nc

8156


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9

~

ORIGINAL



8156

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

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) 30 mg; clorhidrato de histidina monohidrato 0,498 mg; histidina 0,096 mg; polisorbato 20 0,03 mg; agua para inyectables.....C.S.

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).

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.

Ensayos clínicos

Tratamiento de la DMAE neovascular

Novartis Argentina S.A.
Fárm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N 15.575
Cte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



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) (DE) ^a	Mes 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Mes 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

^a $p < 0,01$

Tabla2 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	64 %	96 %
	Mes 24	66%	90%
Mejora de la agudeza visual ≥15 letras (%) ^a	Mes 12	6 %	40 %
	Mes 24	6%	41%
Variación media de la agudeza visual (letras) (DE) ^a	Mes 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mes 24	-9,8 (17.6)	+10,7 (16,5)

^a $p < 0,01$

9

3

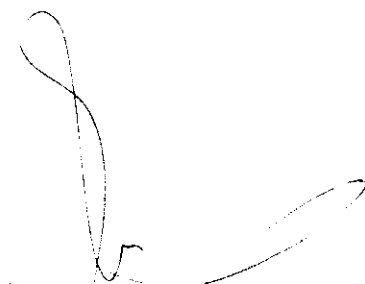
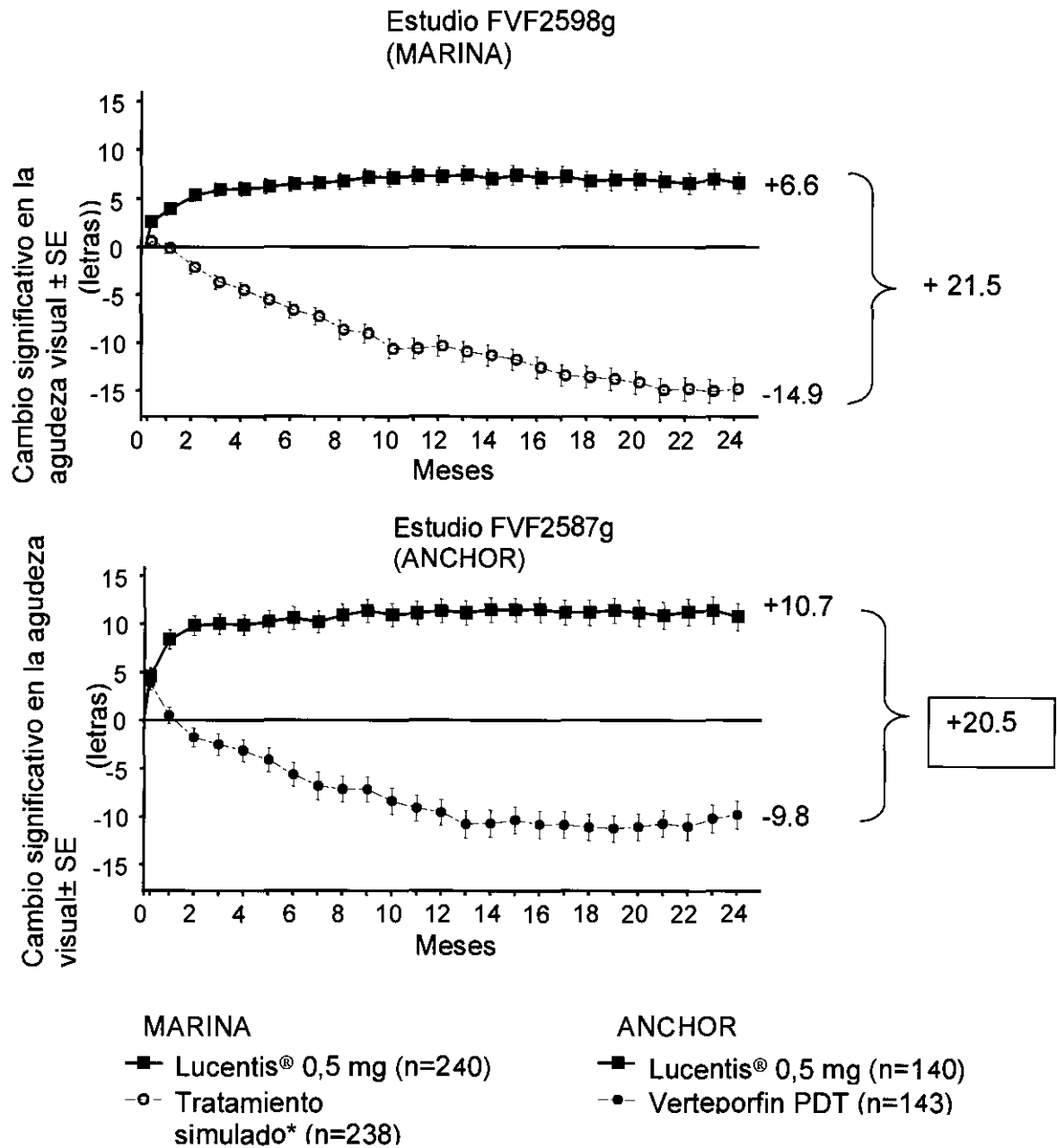

 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Eise Orusa
 Co-Directora Técnica M N 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



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.

ORIGINAL



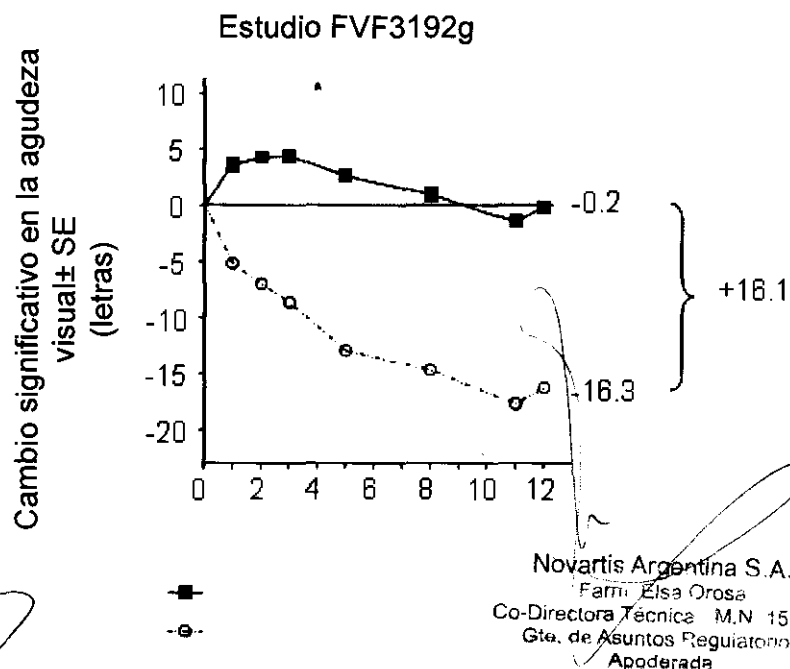
Los resultados de los 2 estudios indicaron que el tratamiento continuo con ranibizumab podría ser beneficioso también en pacientes que perdieron más de 15 letras de la agudeza visual mejor corregida (AVC/BCVA) en el primer año de tratamiento.

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



ORIGINAL



8156

Meses

Lucentis 0,5 mg (n=61)

Tratamiento simulado (n=63)

Estudio FVF3689g (SAILOR) fue un estudio de Fase IIIb, simple ciego, multicéntrico de 1 año en pacientes naive 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,

ORIGINAL



8156

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. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



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 $p = 0,0021$

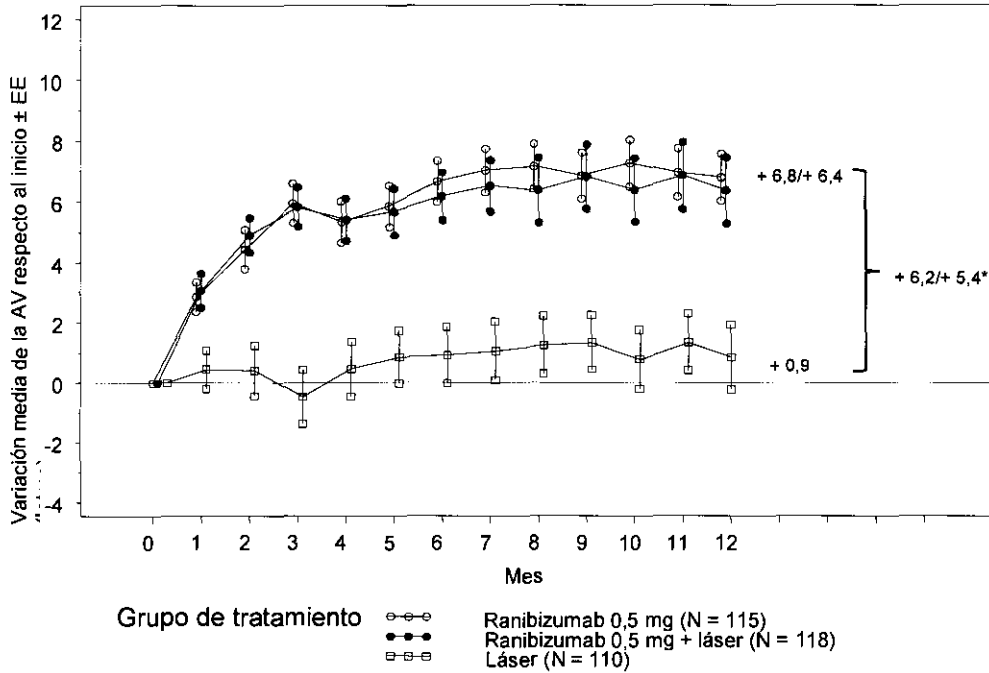
Figura 3: Variación media de la AVC respecto de la inicial a lo largo del tiempo en el estudio D2301 (RESTORE)

9

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



3156



EE= error estándar de la media.

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.

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

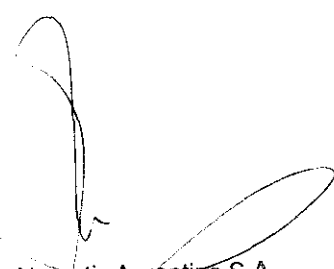
ORIGINAL



8156

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).

9



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Croso
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL
8156



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 $p = 0,0043$

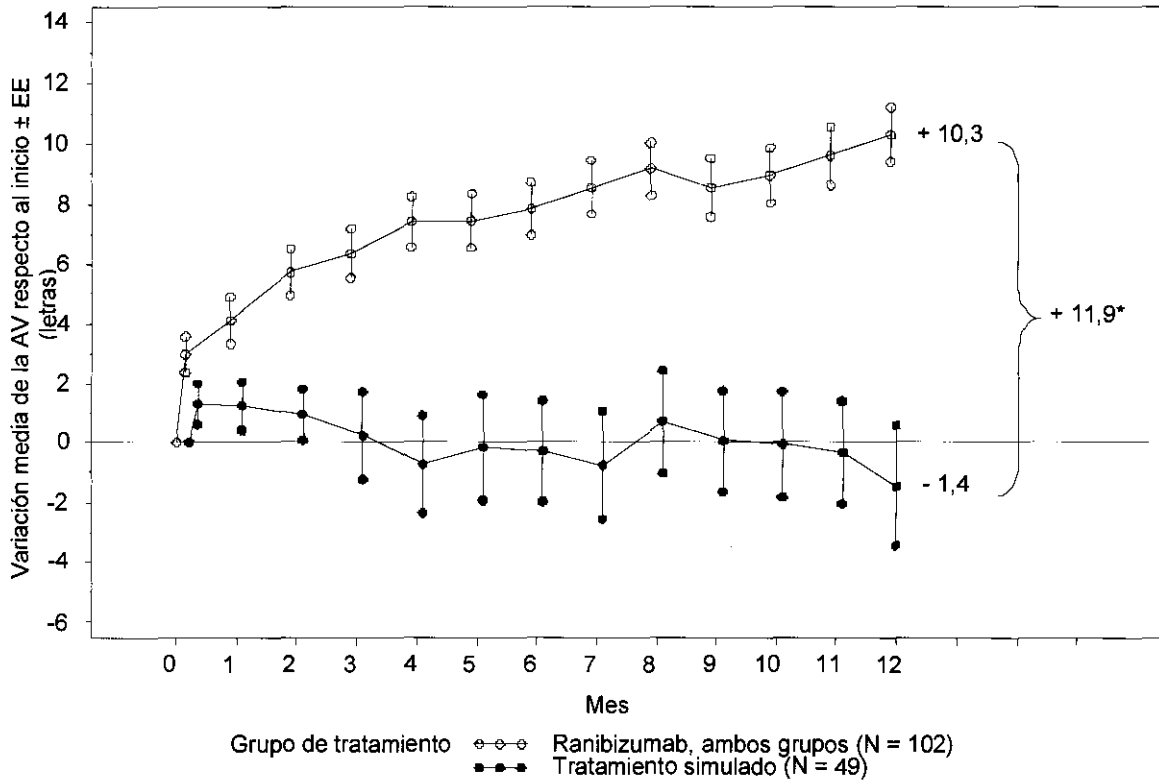
u)

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M N 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



15.8

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

(Handwritten mark)

8156

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 oculares y no oculares 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, 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 inicialb (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 inicialb	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	61,4 %	34,4 %



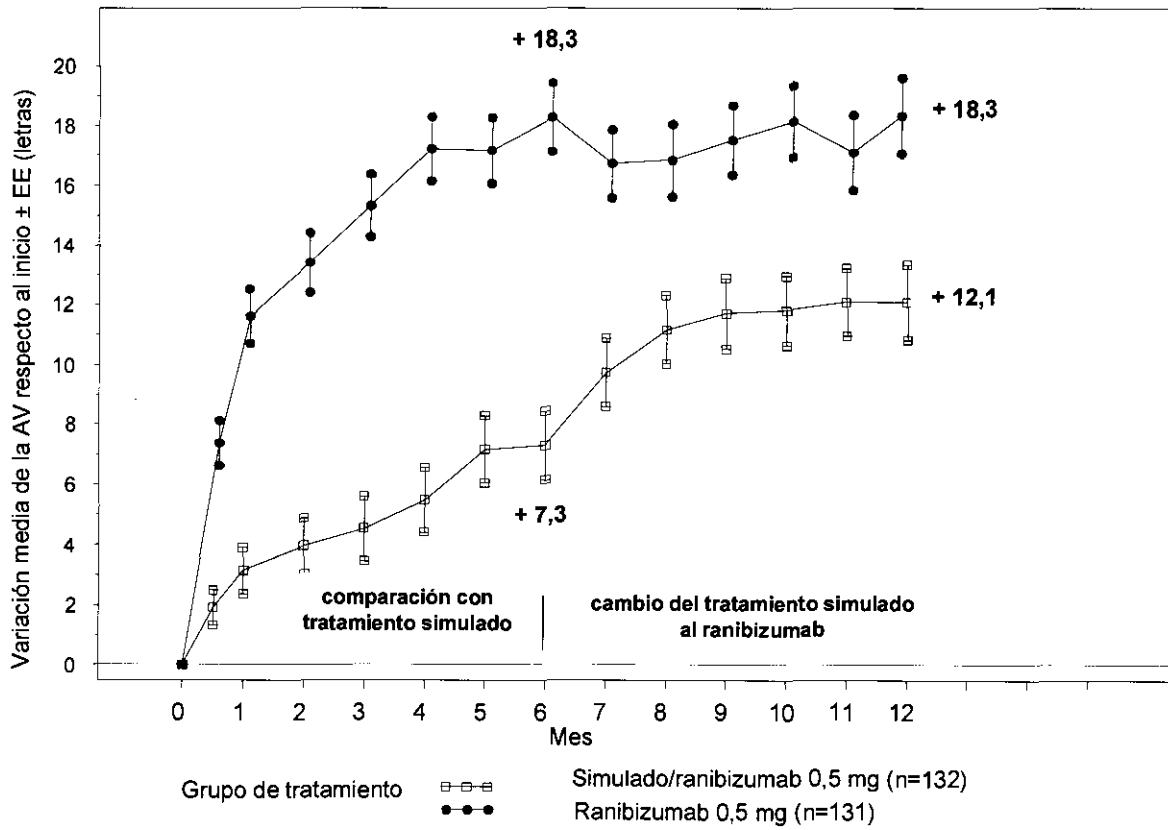
ORIGINAL

8158

meses		
-------	--	--

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)



EE= error estándar en la media

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



8156

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

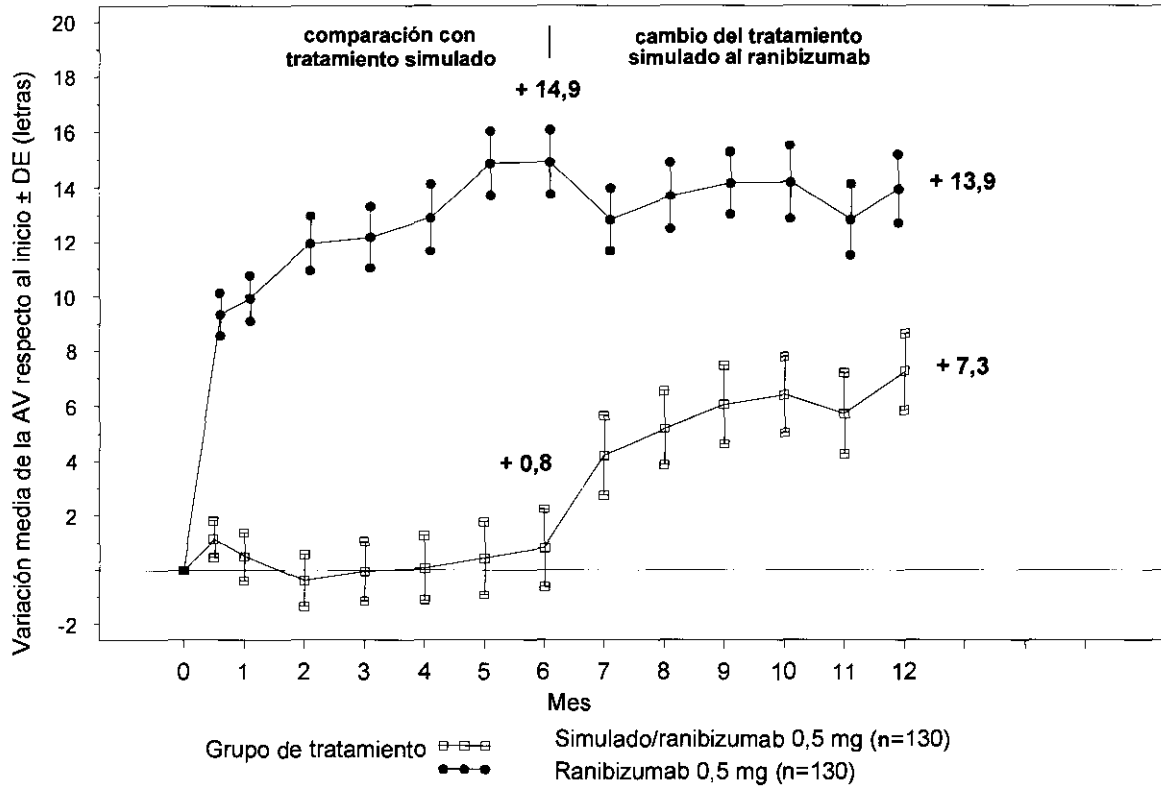
	Simulado/Lucentis® 0,5 mg (n=130)	Lucentis® 0,5 mg (n=130)
Variación media de la agudeza visual a los 6 meses respecto de la inicial ^b (letras)	+0,8	+14,9
Variación media de la agudeza visual a los 12 meses respecto de la inicial (letras)	+7,3	+13,9
Porcentaje de pacientes cuya AVC había mejorado ≥ 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: $p < 0,0001$ Figura 8
(CRUISE)

Variación media de la AVC a los 6 meses y a los 12 meses respecto de la inicial

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

15



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.*

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



815 ORIGINAL

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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ de ranibizumab en el suero (alcanzada después de aproximadamente un día) está comprendida entre 0,79 y 2,90 ng/mL y la $C_{m\acute{i}n}$ 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

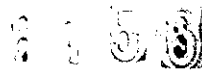
Pacientes con insuficiencia renal: no se han llevado a cabo estudios formales para examinar la farmacocinética de Lucentis® en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis de farmacocinética poblacional de pacientes con DMRE neovascular el 68% de los pacientes El 68% (136 de 200) tenían insuficiencia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



ORIGINAL



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

No se dispone de datos sobre carcinogenia 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 descrito 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").

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.

El producto no utilizado o material remanente debe descartarse de acuerdo con las exigencias locales.

Novartis Argentina S.A.
Fam. Eisa Orse
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

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 vigilarse mensualmente la agudeza visual.

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.

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.

Lucentis® y fotocoagulación con láser en EMD

Lucentis® puede haber 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 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.

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.

Se le debe enseñar al paciente a instilarse él mismo un colirio antimicrobiano 4 veces al día durante los 3 días anteriores y posteriores a cada inyección.

Consúltese 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.

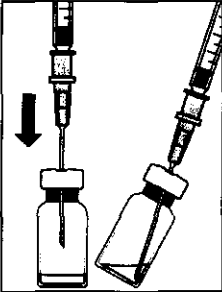
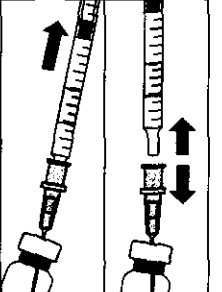
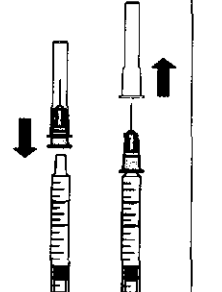
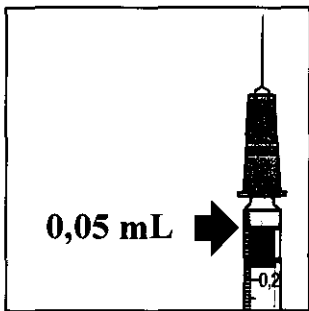
Instrucciones de uso y manipulación

Los frascos ampolla son para uso único solamente.



8133

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

<p>A.</p> 	<p>1. Antes de extraer la solución, desinfecte la parte externa del tapón de goma del frasco ampolla.</p> <p>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.</p> <p>3. Extraiga todo el líquido del frasco ampolla manteniendo éste en posición vertical e inclinándolo ligeramente para facilitar la extracción completa.</p>
<p>B.</p> 	<p>4. Al vaciar el frasco ampolla, asegúrese de retraer el émbolo de la jeringa lo suficiente para vaciar por completo la aguja de filtro.</p> <p>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.</p>
<p>C.</p> 	<p>6. Con una técnica aséptica, monte firmemente la aguja de inyección (suministrada) en la jeringa.</p> <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>

9



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 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

ORIGINAL
8156



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 sobrepasan 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 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 verteporfina y Lucentis® en DMAE neovascular ya que existe riesgo de inflamación intraocular (ver "Eensayos clínicos" y "Acción farmacológica").

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elise Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



teratogéno, 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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

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

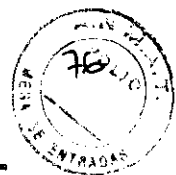
Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

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 1 Reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

9

Infecciones e



3 1 5 6 ORIGINAL

infestaciones	
<i>Muy frecuentes</i>	Rinofaringitis.
<i>Frecuentes</i>	Gripe. Infección urinaria*.
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
<i>Frecuentes</i>	Anemia.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i>	Ansiedad.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea.
<i>Frecuente</i>	Accidente cerebrovascular.
Trastornos oculares	
<i>Muy frecuentes</i>	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.
<i>Frecuentes</i>	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.
<i>Poco frecuentes</i>	Ceguera, endoftalmitis, hipopion, hipema, queratopatía, adhesión del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrias 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

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



3 1 5.6 ORIGINAL

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 Artralgia.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes Aumento de la presión intraocular.

*observada solamente en la población con EMD

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.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea este prospecto detenidamente antes de que le administren Lucentis®.

Conserve este prospecto. Puede que deba volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, pregunte al médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No se lo dé a nadie ni lo utilice para cualquier otra enfermedad.

Si alguno de los efectos secundarios es grave o si usted nota algún efecto secundario no enumerado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

9

S

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



ORIGINAL
8156

QUE ES LUCENTIS® Y PARA QUE 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 permeabilidad de dichos vasos, procesos anómalos que contribuyen a la progresión de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular 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 con permeabilidad anormal en enfermedades como:

- DMAE húmeda. 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

8156

ORIGINAL



hablar o para comprender). Esta información será tenida en cuenta al evaluar si Lucentis® es el tratamiento apropiado para usted.

- 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. Comuníquese 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.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

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.

Novartis Argentina S.A.
Fanny Elise Crose
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL

815 F



ADMINISTRACIÓN DE LUCENTIS®

Lucentis® le será administrado por el oftalmólogo.

Siga cuidadosamente todas las indicaciones que le dé el médico.

Cuánto Lucentis® se administra

El médico le pedirá que utilice usted un colirio antimicrobiano 4 veces al día durante los 3 días anteriores y posteriores a cada inyección. Esto es para prevenir posibles infecciones oculares.

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.

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 RVO, su doctor puede decidir si también necesita tratarse con laser para estas condiciones. De ser así, el tratamiento laser puede administrarse conjuntamente con 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. Usted recibirá un anestésico adecuado y un antibiótico de amplio espectro 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.

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.

Novartis Argentina S.A.
Fanni Elsa Orasa
Co-Directora Técnica M.N. 15 575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



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 y 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 cornea.

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

ORIGINAL



8 1 5 6

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 comunes.

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

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.

INFORMACION ADICIONAL

Contenido de Lucentis®

- El principio activo de Lucentis® es el ranibizumab.
- Lucentis® contiene, además, los excipientes siguientes: trehalosa (dihidrato de trehalosa $\alpha\alpha,\alpha$ -trehalosa); clorhidrato de histidina, monohidrato; histidina; polisorbato 20; agua para inyectables.

Presentación de Lucentis®

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.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en condiciones refrigeradas (entre 2 y 8°C). No congelar.

Mantener el vial (frasco ampolla) en su caja de cartón a resguardo de la luz.

No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial y el envase de cartón.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elise Orsola
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL



8156

No utilizar ningún envase que esté dañado o presente signos de alteración.

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

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

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: 10/06/2011.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada