



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

DISPOSICIÓN Nº

0518

BUENOS AIRES, 21 ENE 2016

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-001357-15-2 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LUCENTIS/ RANIBIZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado Nº 53.573.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

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.

Que a fojas 374 a 375 y 378 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de la evaluación favorable de la Dirección de Registro y Evaluación de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los



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

DISPOSICIÓN N°

0518

Decretos Nros. 1490/92 y 101/15 de 16 de diciembre del 2015.

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 nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LUCENTIS/ RANIBIZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 53.573, cuyos textos obran a fojas: 76 a 107, 108 a 139 y 140 a 171 para prospectos y a fojas 173 a 182, 183 a 192 y 193 a 202 para información para el paciente; desglosándose las fojas 76 a 107 para prospectos y las fojas 173 a 182 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 aprobadas en el Artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.573 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición



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

DISPOSICIÓN N°

0 5 1 8

conjuntamente con los prospecto, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-001357-15-2

DISPOSICIÓN N°

0 5 1 8

69

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0518**, los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 53.573 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: LUCENTIS/ RANIBIZUMAB.

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.

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 E INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 7284/14.	A fojas 76 a 107, 108 a 139 y 140 a 171; desglosándose las fojas 76 a 107 para prospectos. A fojas 173 a 182, 183 a 192 y 193 a 202; desglosándose las fojas 173 a 182 para información para el paciente.



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

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 Nº 53.573 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **21 ENE 2016**.

EXPEDIENTE Nº 1-47-0000-001357-15-2

DISPOSICION Nº

0518

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

0518
2.1 ENE 2016



Novartis

**LUCENTIS® 10 MG/ML
RANIBIZUMAB**

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.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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 (OVR u OVR central).
- El tratamiento del compromiso visual debido a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/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

or


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

ORIGINAL
05.18



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 (FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) y FVF3192g (PIER)). Participaron en estos estudios 1323 pacientes en total (879 en el grupo que recibió fármaco activo y 444 en el grupo de control).

Estudio FVF2598g (MARINA) y estudio FVF2587g (ANCHOR)

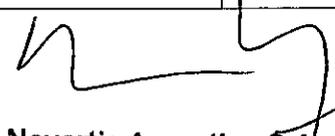
En el estudio de 24 meses FVF2598g (MARINA), pacientes aquejados de neovascularización coroidea oculta sin componente clásico o mínimamente clásico recibieron inyecciones intravítreas mensuales de 0,3 mg o 0,5 mg de ranibizumab o inyecciones simuladas. En este estudio se inscribieron 716 pacientes en total (tratamiento simulado: 238; 0,3 mg de ranibizumab: 238; 0,5 mg de ranibizumab: 240).

En el estudio de 24 meses 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 (o simulada) con verteporfin con la inyección de Lucentis® (o simulada) 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 (0,3 mg de ranibizumab: 140; 0,5 mg de ranibizumab: 140; terapia fotodinámica activa con verteporfin, 143). 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)

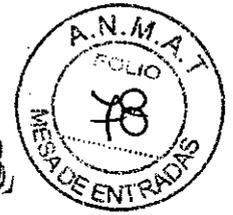
Criterio de valoración	Mes	Tratamiento simulado (n=238)	Lucentis® 0,5 mg (n=240)
Pérdida de agudeza visual <15 letras (%) ^a (conservación de la visión)	Mes 12	62%	95%
	Mes 24	53%	90%
Mejora de la agudeza visual ≥15 letras (%) ^a	Mes 12	5%	34%
	Mes 24	4%	33%
Variación media de la agudeza visual (letras)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

av


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

ORIGINAL

0518



(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)

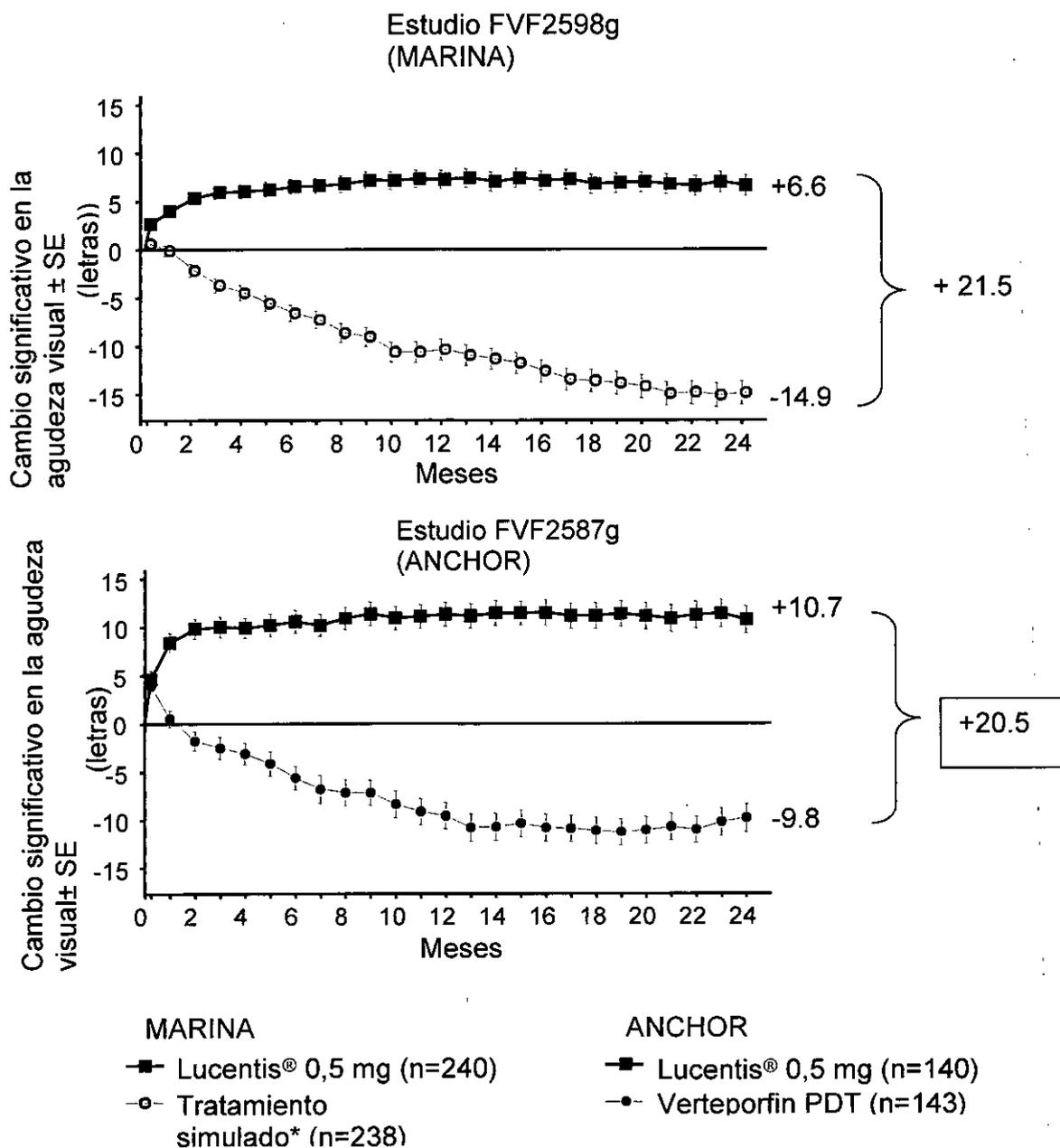
Criterio de valoración	Mes	TFD con verteporfin (n=143)	Lucentis® 0,5 mg (n=140)
Pérdida de agudeza visual <15 letras (%) ^a (conservación de la visión)	Mes 12	64 %	96 %
	Mes 24	66%	90%
Mejora de la agudeza visual ≥15 letras (%) ^a	Mes 12	6 %	40 %
	Mes 24	6%	41%
Variación media de la agudeza visual (letras)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

^a $p < 0,01$

Or

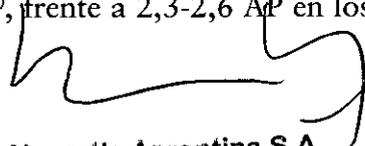
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Iminzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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.

Ch


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imurtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 1152
 Apoderado

ORIGINAL

0518



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.

Estudio FVF3192g (PIER)

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 durante el estudio.

En el estudio PIER, el criterio principal de eficacia era la variación media de la agudeza visual al mes 12 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 del mes 12 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.

Estudio FVF3689g (SAILOR)

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. En general, 2378 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

CV

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

ORIGINAL



2% para el grupo 0.5 mg). El número de accidentes cerebrovasculares fue piqueteo 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 (estudios D2301 (RESTORE) y D2201 (RESOLVE)). 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.

Estudio D2301 (RESTORE)

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 estudio sobre el tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS).

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

cy

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

ORIGINAL



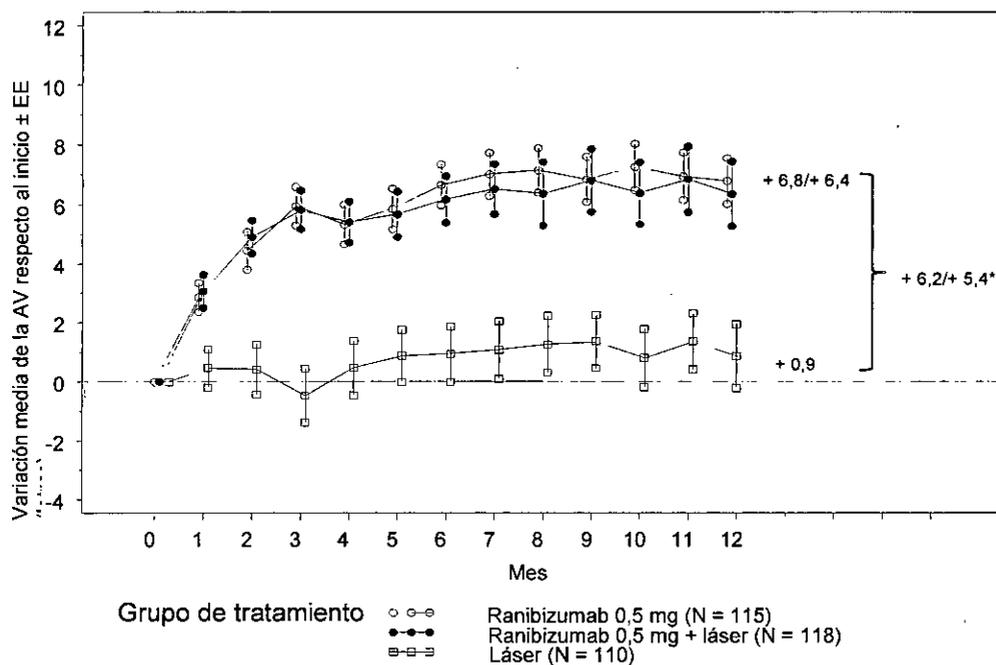
0518

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 ^l
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.

Handwritten signature

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

ORIGINAL

0518



Estudio D2301E1 (RESTORE Extensión)

El estudio D2301E1 (RESTORE Extensión) [63] fue un estudio abierto, multicéntrico, una extensión de 24 meses. 240 pacientes que completaron el estudio central de 12 meses entraron en el estudio extendido y fueron tratados con 0,5 mg de ranibizumab *pro re nata* (PRN) en el mismo ojo que fue seleccionado en el estudio central. El tratamiento fue administrado mensualmente tras una disminución de la agudeza visual mejor corregida (AVC/BCVA) debida a EMD hasta que la AVC se estabilizara. Adicionalmente se administró un tratamiento con laser, si se consideraba necesario por el investigador, y en base a las directrices del estudio de tratamiento temprano de retinopatía diabética.

En promedio, 6,4 inyecciones de ranibizumab fueron administradas por paciente, en el período de extensión de 24 meses en pacientes que fueron tratados con ranibizumab en el estudio central. De los 74 pacientes que estuvieron en el estudio central con tratamiento con láser, 59(79%) recibieron ranibizumab en determinados momentos de la fase de extensión. En promedio, estos 59 pacientes recibieron 8,1 inyecciones de ranibizumab por paciente durante los 24 meses de la extensión del estudio. La proporción de pacientes que no requirió ningún tratamiento con ranibizumab durante la fase de extensión fueron 19%, 25% y 20% en el grupo anterior de ranibizumab, de rabinizumab+laser, y en el de láser, respectivamente.

Las medidas de los principales resultados se muestran en la Tabla 4.

CG


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

ORIGINAL



0518

Tabla 4 Resultados del estudio D2301E1 (RESTORE Extensión) a 36 meses

Resultados de las medidas comparados con la línea de base central	Anterior Ranibizumab 0,5 mg n=83	Anterior Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=83	Anterior Laser n=74*
Cambio principal en BCVA desde la línea base en el estudio central a 36 meses (DE)	+8.0 (10.09)	+6.7 (9.59)	+6.0 (9.35)
Ganancia de ≥ 10 letras desde la línea central o BCVA $\geq 84(\%)$ a 36 meses	39 (47.0)	37 (44.6)	31 (41.9)
Ganancia de ≥ 15 letras desde la línea central o BCVA $\geq 84(\%)$ a 36 meses	23 (27.7)	25 (30.1)	16 (21.6)

n: Número de pacientes con valores en ambos, línea central (mes 0) y al mes 36.

*De los 74 pacientes con el previo tratamiento de láser, 59 (79%) recibieron ranibizumab en la extensión del estudio.

Las puntuaciones del Cuestionario de Funcionamiento Visual del Instituto Oftalmológico Nacional de los EE.UU.-25 (VFQ-25), en pacientes que fueron tratados previamente con ranibizumab PRN en el estudio central estabilizado durante la fase de extensión. Aquellos tratado con láser en el grupo de control del estudio central y que luego cambiaron al tratamiento (PRN) con ranibizumab en la fase de extensión, demostraron una mejora en las puntuaciones del VFQ-25.

El perfil seguro de largo plazo de ranibizumab observado en la extensión de 24 meses del estudio es consistente con el conocido perfil seguro de Lucentis®.

Estudio D2201 (RESOLVE)

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.

ca

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

ORIGINAL
0518



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

CV

Novartis Argentina
Farm. Sergio Martínez
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11.
Apoderado

ORIGINAL



0518

Tabla 5 Resultados a 12 meses en el estudio D2201 (RESOLVE) (población completa)

Criterio de valoración	Ranibizumab (ambos grupos) (n=102)	Tratamiento simulado (n=49)
Variación media promedio 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

CV


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

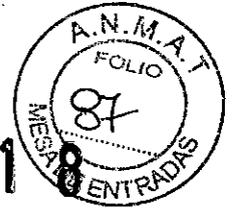
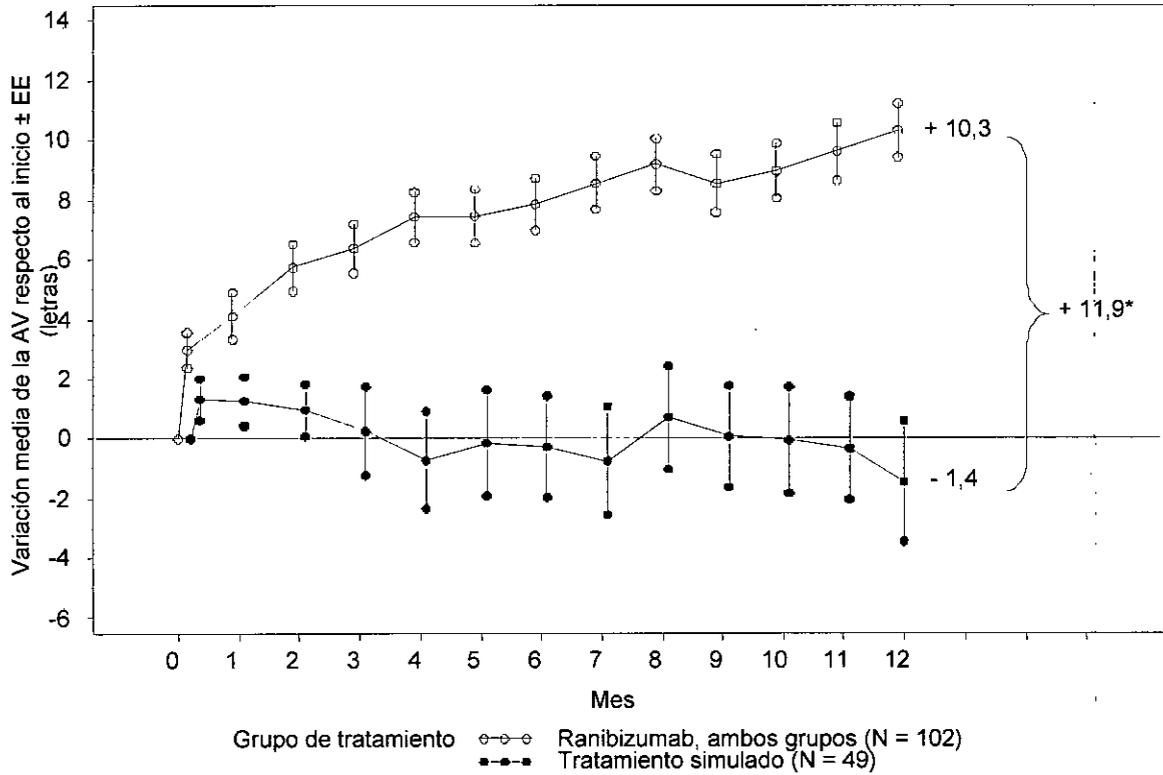


Figura 4 Variación media de la agudeza visual respecto a la inicial a lo largo del tiempo en el estudio D2201 (RESOLVE) (población completa)



EE= error estándar en la media

Los pacientes tratados con ranibizumab experimentaron una continua reducción del ERC (espesor de la retina central). 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.

Estudio D2304 (RETAIN)

En el estudio de fase IIIb D2304 (RETAIN) [62,64,65,66], 372 pacientes con compromiso visual debido a EMD fueron aleatorizados para recibir una inyección intravítrea de:

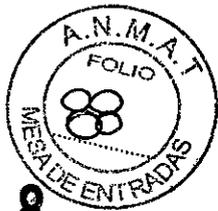
- 0,5 mg de ranibizumab con láser de fotocoagulación concomitante en un régimen "tratar y extender" (n=121),

or

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

ORIGINAL

0518



- Monoterapia de 0,5 mg de ranibizumab en un régimen (TE) “tratar y extender” (n=128), o
- Monoterapia de 0,5 mg de ranibizumab en un régimen *pro re nata* (PRN) (n=123).

En todos los grupos, el tratamiento con ranibizumab se inició con inyecciones intravítreas mensuales y que continuaron hasta que la AVC se estabilizó por lo menos en las evaluaciones de tres meses seguidos. La fotocoagulación laser fue administrada en la línea de base el mismo día que la primera inyección de ranibizumab y luego a medida que se necesitaba según el criterio del estudio sobre el tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS). En el régimen TE, luego se administró ranibizumab en un tratamiento programado con intervalos de 2-3 meses. En el régimen PRN, la AVC fue evaluada mensualmente y se administró ranibizumab en la misma visita, en caso de ser necesario. En todos los grupos, se reinició el tratamiento mensual sobre una disminución en la AVC debido a la progresión de la EMD y continuó hasta que se volvió a lograr la estabilización de la AVC. El estudio duró 24 meses.

En el estudio RETAIN el número de visitas requeridas programadas para el tratamiento por el régimen TE fue un 40% menor al número de visitas mensuales requeridas por el PRN régimen. Con ambos regímenes, más del 70% de los pacientes pudieron mantener sus AVC con visitas de frecuencia ≥ 2 meses.

Los principales resultados numéricos se encuentran en la Tabla 6.

Ch

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



ORIGINAL

0518

Tabla 6 Resultados en el estudio D2304 (RETAIN)

Resultados de las medidas comparados con la línea de base central	0,5 mg Ranibizumab TE + Laser n=117	0,5 mg Ranibizumab TE n=125	0,5 mg de Ranibizumab PRN n=117
Variación media promedio en la AVC desde el mes 1 hasta el mes 12	+5.9 (5.5) ^b	+6.1 (5.7) ^b	+6.2 (6.0)
Variación media promedio en la AVC desde el mes 1 hasta el mes 24	+6.8 (6.0)	+6.6 (7.1)	+7.0 (6.4)
Variación media en la AVC en el mes 24	+8.3 (8.1)	+6.5 (10.9)	+8.1 (8.5)
Ganancia de ≥ 10 letras o AVC ≥ 84 (%) en el mes 24	43.6	40.8	45.3
Ganancia de ≥ 15 letras o AVC ≥ 84 (%) en el mes 24	25.6	28.0	30.8

^bp<0.0001

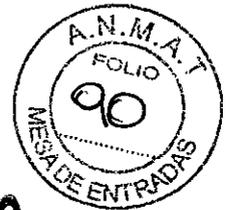
En los estudios EMD, la mejora de la AVC estuvo acompañada por una reducción en el tiempo del espesor de la retina central en todos los grupos del tratamiento.

No hubo diferencia en los resultados de la AVC o espesor de la retina central en los pacientes que participaron en el estudio RETAIN y que recibieron o no concomitantemente tiazolidinedionas.

Estudio D2303 (REVEAL)

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

ORIGINAL



0518

El estudio D2303 (REVEAL) [68,69], fue un ensayo de Fase III a 12 meses, aleatorio, doble enmascarado que se llevó a cabo en pacientes Asiáticos. Similar al estudio central RESTORE de 12 meses en el diseño del ensayo y criterios de inclusión/exclusión, 390 pacientes con deficiencia visual debido a edema macular fueron aleatorizados para recibir alguno de los siguientes: inyecciones de 0,5 mg de ranibizumab como monoterapia y fotocoagulación laser falsa (n=133), inyecciones de 0,5 mg de ranibizumab y fotocoagulación laser (n=129) o inyecciones falsas y fotocoagulación laser (n=128). La variación media en la agudeza visual en el mes 12 comparado con la línea de base fueron de +6,6 letras en el grupo de ranibizumab como monoterapia, +6,4 letras en el grupo de ranibizumab más laser y +1,8 letras en el grupo de láser. En definitiva, la eficacia y seguridad de los resultados del estudio REVEAL en pacientes asiáticos con EMD fueron consistentes con los resultados del estudio RESTORE en pacientes caucásicos con EMD.

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

Estudio FVF4165g (BRAVO) y estudio FVF4166g (CRUISE)

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

Tabla 7: 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 %

Ch

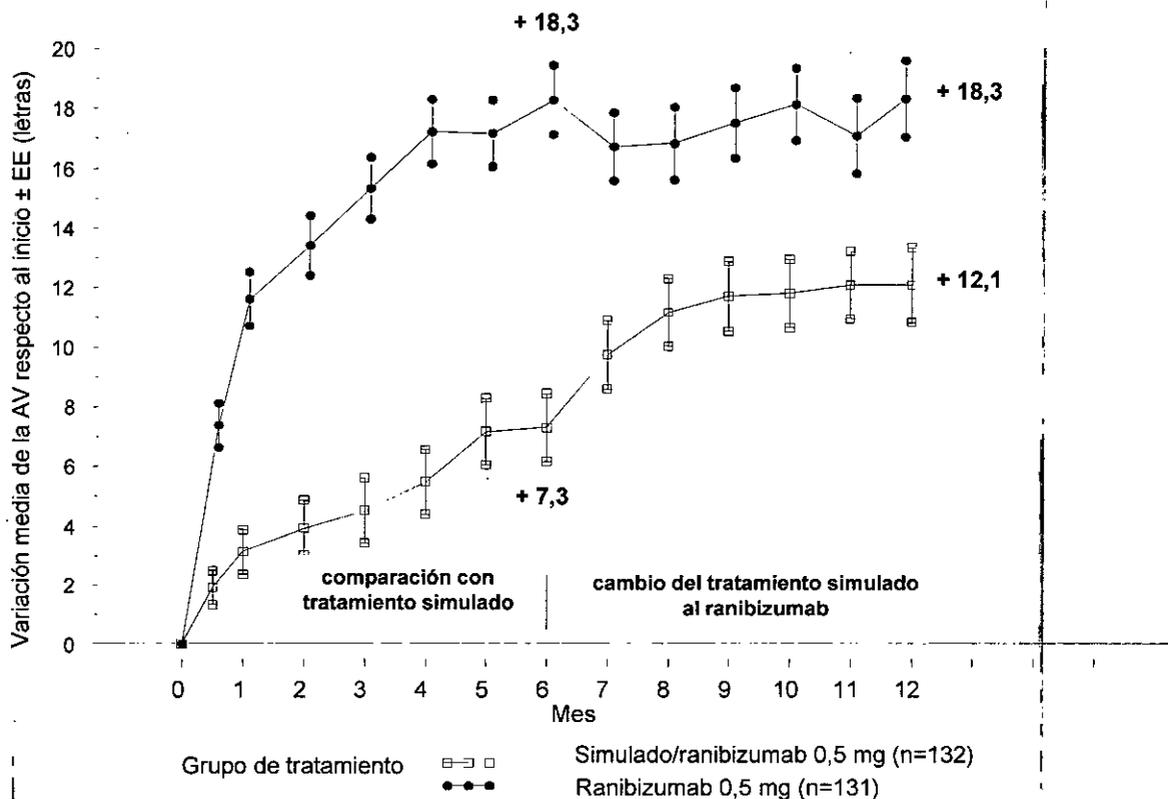
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

0518

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 5 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

Tabla 8: Resultados a los 6 meses y a los 12 meses (CRUISE)

Ar

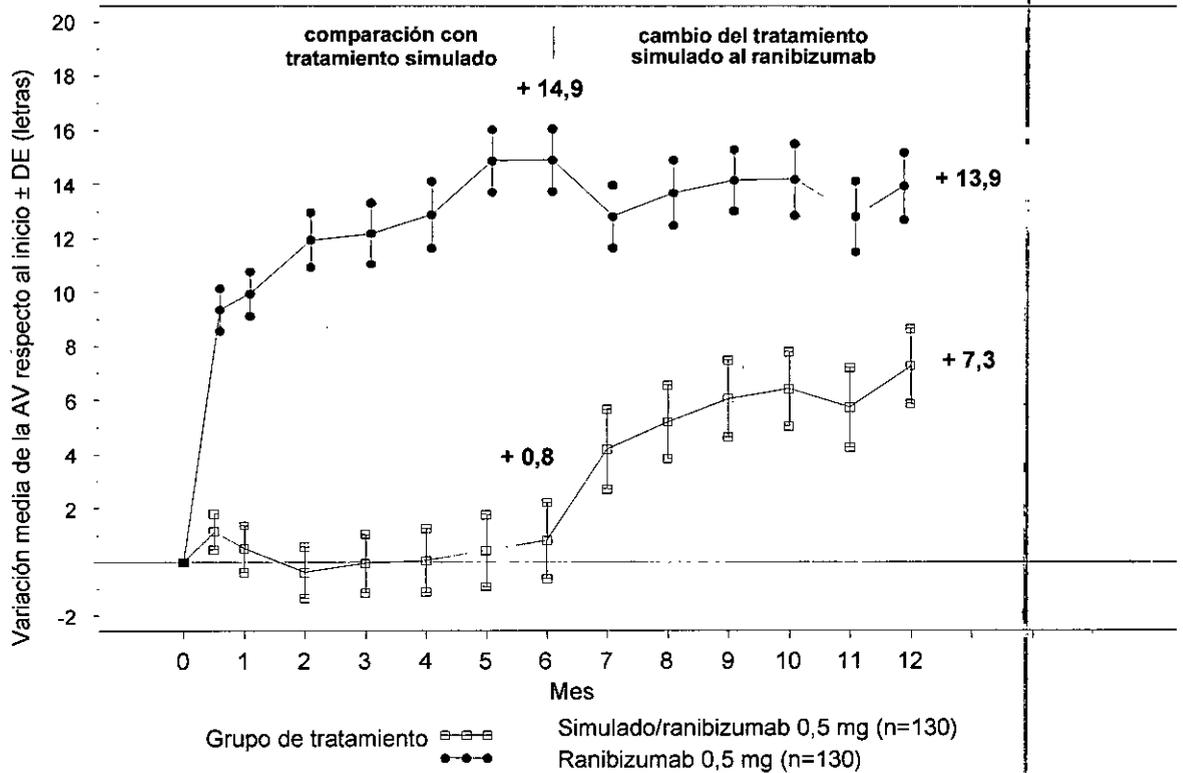
[Firma]
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aporado

0518

	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 6 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.

CH

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

ORIGINAL

05.18



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.*

Tratamiento del compromiso visual debido a NVC secundaria a MP

Estudio F2301(RADIANCE)

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

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

0518

Tabla 9 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 ^h (letras)	+10,5	+10,6	+2,2
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.

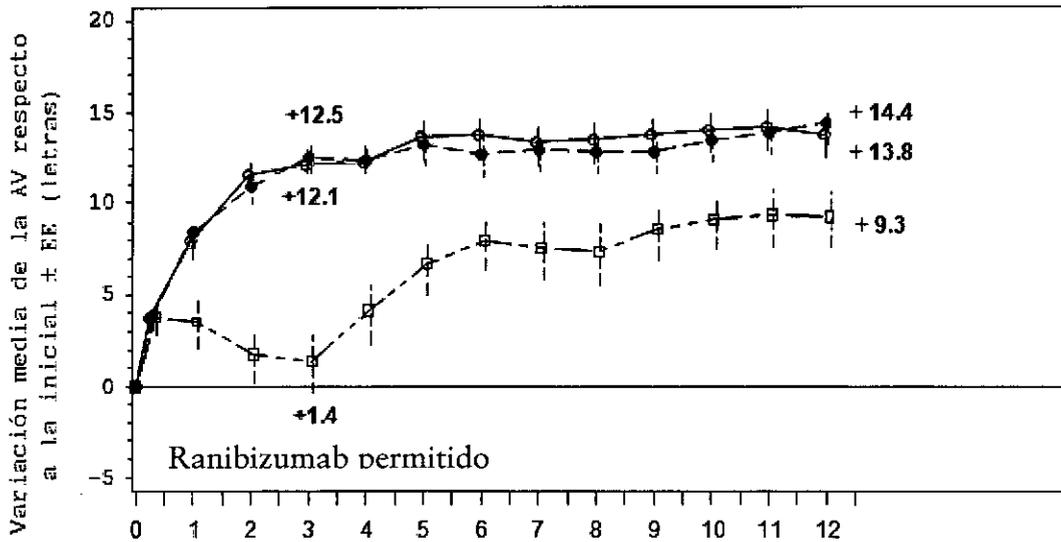
h: $p < 0,00001$ en la comparación con el grupo de control de la TFDv.

NP: no procede.

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

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

ORIGINAL 5 1 8



●●● Grupo I: ranibizumab 0,5 mg según la estabilización (N=105) ●●● Grupo II: ranibizumab 0,5 mg según la actividad de la enfermedad (N=116)
□□□ Grupo III: TFD con Visudyne (N=55)

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 ($C_{m\acute{a}x}$) resultaron usualmente inferiores a la concentración necesaria para inhibir la actividad biológica de VEGF en un 50% (entre 11 y 27 ng/mL,

On

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



0518

determinada en un ensayo de proliferación celular *in vitro*). La C_{max} fue proporcional a la dosis en la gama de dosis de 0,05 a 1,0 mg/ojo. Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis® (0,5 mg/ojo), en general, la C_{max} de ranibizumab en el suero (alcanzada después de aproximadamente un día) está comprendida entre 0,79 y 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.

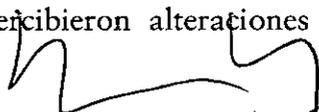
Datos de toxicidad preclínica

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.

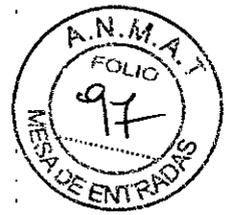
Las alteraciones oculares microscópicas estaban relacionadas con la inflamación y no eran indicativas de procesos degenerativos. Se percibieron alteraciones inflamatorias

W


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

ORIGINAL

0518



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 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 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").

Farmacodinamia

La unión a 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, al desarrollo de la neovascularización coroidea secundaria a miopía patológica o a el edema macular causando deterioro visual en diabetes y oclusión venosa retiniana.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

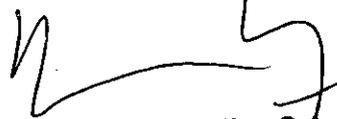
Dosificación

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 del producto y subsecuente infección ocular.

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 la administración de 2 dosis en el mismo ojo no debe ser menor a 1 mes.

CM


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

ORIGINAL
0518



Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular; compromiso visual por EMD o debido al edema macular secundario a OVR; compromiso visual debido a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a MP. [62]

El tratamiento se inicia con 1 inyección al mes hasta lograr la máxima agudeza visual y/o hasta que no haya más signos de la actividad de la enfermedad.

Por lo tanto, los intervalos para el tratamiento y monitoreo deben ser determinados por el médico y deben basarse en la actividad de la enfermedad según la evaluación de la agudeza visual y/o parámetros anatómicos.

El monitoreo de la actividad de la enfermedad puede incluir exámenes clínicos, pruebas funcionales o técnicas de imagen (por ejemplo, la tomografía de coherencia óptica o la angiografía fluorescente).

Si los pacientes están siendo tratados de acuerdo a un régimen de "tratar y extender", por ejemplo, los intervalos del tratamiento se pueden extender por etapas hasta que los signos de actividad de la enfermedad o la discapacidad visual reaparezcan. El intervalo de tratamiento debe extenderse de a 2 semanas a la vez para el tratamiento de la DMAE neovascular y oclusión venosa retiniana central (OVRC), o de a 1 mes a la vez para EMD y la oclusión venosa retiniana de rama (OVRR). Si la enfermedad reaparece, los intervalos de tratamiento deberían acortarse.

En el tratamiento del compromiso visual debido a la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solamente 1 o 2 inyecciones durante el primer año, mientras que otros pacientes pueden llegar a necesitar una mayor frecuencia del tratamiento (ver "ensayos clínicos").

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

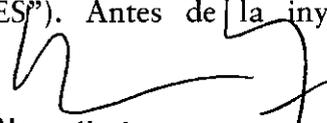
Lucentis® ha sido administrado concomitantemente con fotocoagulación con láser en estudios clínicos (ver "Ensayos clínicos"). Cuando se apliquen en el mismo día, Lucentis® debe ser administrado como mínimo 30 minutos luego de la fotocoagulación con láser. Se puede administrar Lucentis® a pacientes que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

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). Un equipo paracentesis estéril debe estar disponible como medida de precaución. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad (ver "CONTRAINDICACIONES"). Antes de la inyección deben

Ch


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

aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tóxico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Consúltese en el apartado "Instrucciones de uso y manipulación" la información sobre la preparación de Lucentis®.

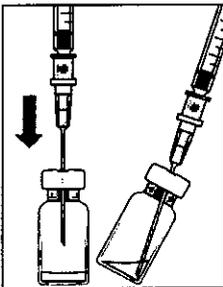
Debe introducirse la aguja de inyección en la cámara vítrea penetrando entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo ocular. Posteriormente se libera el volumen inyectable de 0,05 mL; las inyecciones siguientes deberán aplicarse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

Instrucciones de uso y manipulación

Los frascos ampolla son para uso único solamente. Luego de la inyección cualquier material no utilizado debe ser descartado.

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.

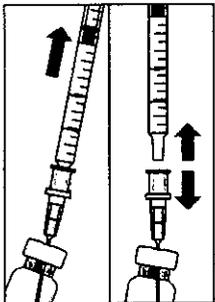
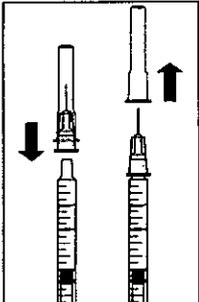
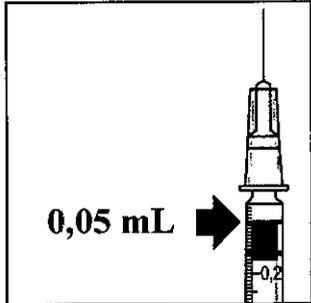
Para preparar Lucentis® para la administración intravítrea, siga las instrucciones que se indican a continuación:

<p>A.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> 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.
<p>B.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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

cr

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

ORIGINAL
0518

	<p>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> <p>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.</p>

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

cy


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

ORIGINAL



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

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

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.

Episodios tromboembólicos arteriales

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 si los beneficios superan los riesgos potenciales.

Inmunogenicidad

OR


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

ORIGINAL



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

Tratamiento bilateral

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

Poblaciones de pacientes con información limitada

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 la 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.

En los ensayos clínicos para el tratamiento del compromiso visual debido a EMD, el resultado con respecto a la agudeza visual o al espesor de la retina central en pacientes tratados con Lucentis® no se vio afectado por el tratamiento concomitante con tiazolidinedionas (ver "ensayos clínicos"). [62]

Para el uso adyuvante de fotocoagulación con láser y Lucentis en EMD y OVRR ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN".

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad de procrear

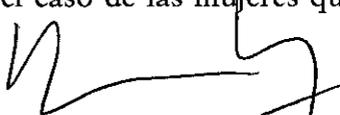
Las mujeres en edad de procrear deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

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

gr


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

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

Población con DMAE neovascular

Un total de 1315 pacientes constituyeron la población del análisis de seguridad en los 3 estudios controlados de Fase III para DMAE neovascular (FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) y FVF3192g (PIER)), 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, en la tabla 8, 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 en DMAE neovascular. 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

Ar


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

ORIGINAL



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.

Población con MP

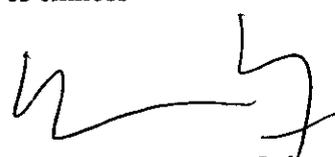
Se evaluaron los datos de seguridad en el ensayo clínico de Lucentis de 12 meses de duración (F2301-RADIANCE), en el que participaron 224 pacientes con discapacidad visual debido a la neovascularización coroidea secundaria con miopía patológica a la que se trató con ranibizumab (ver Ensayos clínicos). 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

07


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

ORIGINAL



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 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 protéínico (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.

dr


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

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**

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios clínicos de la DMAE neovascular y en la farmacovigilancia posterior a la comercialización se han notificado casos de sobredosis accidental (inyección de volúmenes superiores a los 0,05 mL de Lucentis® recomendados). 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.

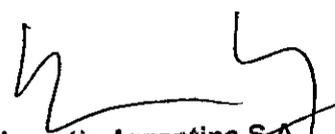
En estudios clínicos se han administrados dosis superiores a 2 mg en inyecciones con volúmenes entre 0,05 mL y 0,10 mL en pacientes con EMD y DMAE. El tipo y frecuencia de las reacciones adversas oculares y sistémicas fueron consistentes con las reportadas para la dosis de 0,5 mg de Lucentis® (en 0,05 mL) [67].

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

UV


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

ORIGINAL

0518



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

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.

PRESENTACIÓN

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

INSTRUCCIONES DE ELIMINACIÓN

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

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: 28/10/2014

Tracking number: N/A

cu


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

ORIGINAL



0518

Novartis

INFORMACIÓN 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 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. 0,23 mL.

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-

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

ORIGINAL

0518



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, 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 inicio 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.

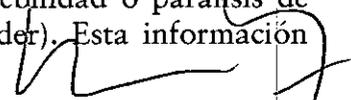
Si tal es su caso, avise al médico. Usted no debe recibir tratamiento con Lucentis®

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 ha experimentado signos de corta duración de un ataque cerebrovascular (debilidad o parálisis de miembros o de cara, dificultad al hablar o para comprender). Esta información

CR


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

ORIGINAL



será tomada en cuenta al evaluar si Lucentis® es el tratamiento apropiado para usted.

0518

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 de larga duración 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 si 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®.

Usted no debe amamantar mientras esté siendo tratado 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 (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 utilizar máquinas hasta que los problemas visuales hayan desaparecido.

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

ORIGINAL



0518

Administración de Lucentis®

Lucentis® le será administrado por el oftalmólogo.

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 tiempo entre la administración de 2 dosis en el mismo ojo no debe ser menor a 1 mes.

El tratamiento se inicia con una sola inyección de Lucentis® por mes. Su médico va a chequear 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 en el ojo para anestesiarlo y será tratado con unas gotas que eliminan 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.

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 con todos los medicamentos, los pacientes tratados con Lucentis® pueden experimentar efectos secundarios, aunque no todo el mundo los padece.

Algunos efectos secundarios 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.

ay

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

ORIGINAL



0518

- Presencia de destellos de luz con cuerpos flotantes (en forma de puntos o 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 al hospital más cercano 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 de cada 10 pacientes.

Inflamación ocular, sangrado ocular, alteraciones de la visión, dolor ocular, visión de puntos o telarañas (cuerpos flotantes), sangre en el ojo, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño, aumento de la producción de lágrimas, inflamación o infección en el borde del ojo, 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 alguna parte del ojo (úvea, cornea), opacificación del cristalino, rasguños en la cornea (parte frontal del ojo), sangrado ocular o en el lugar de la inyección, pus en el ojo con picazón, 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.

CV

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

ORIGINAL

0518



Otros efectos secundarios no visuales

Dolor de garganta, bloqueo 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 infección.

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

Tratamiento de la DMAE neovascular; compromiso visual por EMD o debido al edema macular secundario a OVR; compromiso visual debido a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a MP.

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 la administración de 2 dosis en un mismo ojo no debe ser menor a 1 mes.

El tratamiento se inicia con 1 inyección al mes y se mantiene hasta alcanzar la máxima agudeza visual y/o hasta que no haya más signos de la actividad de la enfermedad.

Por lo tanto, los intervalos para el tratamiento y monitoreo deben ser determinados por el médico y deben basarse en la actividad de la enfermedad según la evaluación de la agudeza visual y/o parámetros anatómicos.

El monitoreo de la actividad de la enfermedad puede incluir exámenes clínicos, pruebas funcionales o técnicas de imagen (por ejemplo, la tomografía de coherencia óptica o la angiografía fluorescente).

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

ORIGINAL



0518

Si los pacientes están siendo tratados de acuerdo a un régimen de "tratar y extender", como por ejemplo, los intervalos del tratamiento se pueden extender por etapas hasta que los signos de actividad de la enfermedad o la discapacidad visual reaparezcan. El intervalo de tratamiento debe extenderse de a 2 semanas a la vez para el tratamiento de la DMAE neovascular y de la oclusión venosa retiniana central (OVRC), o de a 1 mes a la vez para EMD y la oclusión venosa retiniana de rama (OVRR). Si la enfermedad reaparece, los intervalos de tratamiento deberían acortarse.

En el tratamiento del compromiso visual debido a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solamente 1 o 2 inyecciones durante el primer año, mientras que otros pacientes pueden llegar a necesitar una mayor frecuencia del tratamiento.

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

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.

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. Luego de la inyección cualquier material no utilizado debe ser descartado.

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.

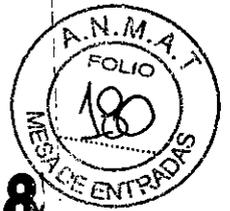
Para preparar Lucentis® para la administración intravítrea, siga las instrucciones que se indican a continuación:

az

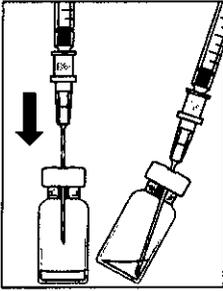
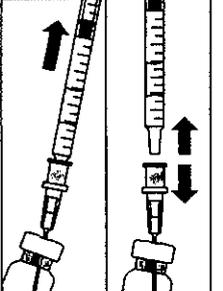
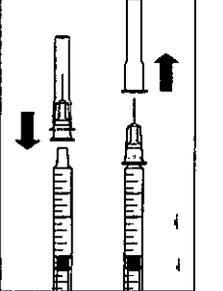
Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



J 5 1 8

<p>A.</p> 	<ol style="list-style-type: none">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.
<p>B.</p> 	<ol style="list-style-type: none">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 ampolla y no utilizarse para la inyección intravítrea.
<p>C.</p> 	<ol style="list-style-type: none">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. <p>Nota: Mientras retira el capuchón, sujete la aguja de inyección por el cono amarillo.</p>
<p>D.</p>	<ol style="list-style-type: none">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>Nota: No limpie la aguja de inyección. No tire del émbolo hacia atrás.</p>

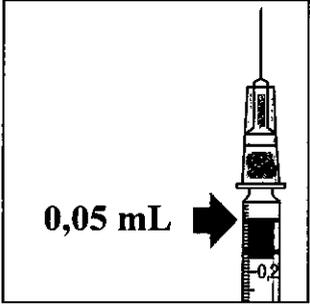
07


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



ORIGINAL

0518

	
	<p>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.</p>

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

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.

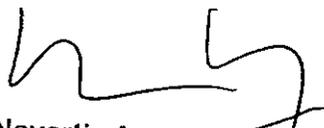
Lucentis® está disponible en envases que contienen un vial (frasco ampolla) de vidrio de ranibizumab, una aguja de filtro para retirar el contenido del vial, una aguja de inyección y una jeringuilla para inyección intravítrea.

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

CV


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

ORIGINAL



0518

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: 28/10/2014

Tracking number: N/A

Ch

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