



DISPOSICIÓN Nº 1890

BUENOS AIRES, 21 FEB 2017

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-972-16-8 del Registro de la ADMINISTRACION 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 indicación, proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: LUCENTIS / RANIBIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado Nº 53.573.

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 Nº 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, ley de Medicamentos 16.463, decreto 150/92.

Que a fojas 410 a 412 y 413 a 414 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.



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

DISPOSICIÓN Nº

1890

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos
Nº 1.490/92 y 101 de fecha de 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízanse los nuevos indicación, prospectos e información para
el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada LUCENTIS /
RANIBIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por
Certificado Nº 53.573.

ARTÍCULO 2º.- 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 Nº 53.573 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado,
haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición
conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexo,
gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-1110-972-16-8

DISPOSICIÓN Nº

1890

mdg

Dr. ROBERTO LEO
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° 1890 a 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., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: LUCENTIS / RANIBIZUMAB

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0571/07

Tramitado por expediente N° 1-47-24578/06-8

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | DATO AUTORIZADO |
|------------------|---|---|
| INDICACION | <p>Está indicado para el tratamiento de:</p> <ul style="list-style-type: none"> -La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (húmeda). - La disfunción visual por edema macular diabético (EMD) - La pérdida de visión por edema macular secundario a Oclusión Venosa Retiniana (OVR) (Oclusión de rama venosa retiniana-ORVR-u oclusión de la vena central de la retina-OVCR) | <p>Está indicado para el tratamiento de:</p> <ul style="list-style-type: none"> -La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (húmeda). - La disfunción visual por edema macular diabético (EMD) - La pérdida de visión por edema macular secundario a Oclusión Venosa Retiniana (OVR) (Oclusión de rama venosa retiniana-ORVR-u oclusión de la vena central de la retina-OVCR) |



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

| | | |
|------------------------------|--|--|
| | - La disfunción visual debido a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP). | - La disfunción visual debido a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP). - La disfunción visual debida a Neovascularización Coroidea (NVC). |
| ROTULOS | Anexo de Disposición N° 7284/14 | Rótulos: Original: fojas 345-346 Duplicado: fojas 347-348 Triplicado: fojas 349-350 Se desglosan: fojas 345-346 |
| PROSPECTOS | Anexo de Disposición N° 0518/16 | Prospectos: Original: fojas 182-222 Duplicado: fojas 236-276 Triplicado: fojas 290-330 Se desglosan: fojas 182-222 |
| INFORMACION PARA EL PACIENTE | Anexo de Disposición N° 0518/16 | Información para el paciente: Original: fojas 223-235 Duplicado: fojas 277-289 Triplicado: fojas 331-343 Se desglosan: fojas 223-235 |

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



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.....del mes de **21 FEB** 2017.....

Expediente N° 1-47-1110-972-16-8

DISPOSICION N°

1890

9

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

16890



Novartis

ORIGINAL

LUCENTIS®
RANIBIZUMAB
Solución Inyectable

Venta bajo receta

21 FEB 2017

FÓRMULA

Cada Vial de 0,23 mL contiene:

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

Cada Jeringa Prellenada de 0,165 mL contiene:

Ranibizumab.....1,650 mg
Excipientes: α,α Trehalosa dihidrato 16,50 mg, Clorhidrato de L-Histidina monohidrato 0,274 mg, L-Histidina 0,053 mg, Polisorbato 20 0,0165 mg, Agua para inyectables c.s.p. 0,165 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»).
- La disfunción visual por Edema Macular Diabético (EMD).
- La pérdida de visión por edema macular secundario a Oclusión Venosa Retiniana (OVR) (Oclusión de Rama Venosa Retiniana -ORVR- u Oclusión de la Vena Central de la Retina -OVCR)
- La disfunción visual debida a Neovascularización Coroidea (NVC).
- La disfunción visual debido a Neovascularización Coroidea (NVC) secundaria a Miopía Patológica (MP).

CV
✓

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

11890

**ORIGINAL****CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES****Mecanismo de Acción**

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.

Farmacodinamia

La unión del VEGF-A a sus receptores promueve la proliferación de células endoteliales, la neovascularización y la hiperpermeabilidad vascular, lo cual contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad, a la aparición de NVC, incluida la NVC secundaria a miopía patológica, y al edema macular causante de compromiso visual en diabetes y la oclusión de vena retiniana.

Farmacocinética*Absorción*

Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis® a pacientes con DMAE neovascular, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron generalmente bajas; las concentraciones máximas ($C_{máx}$) resultaron usualmente inferiores a la concentración necesaria para inhibir la actividad biológica de VEGF en un 50% (entre 11 y 27 ng/mL, determinada en un ensayo de proliferación celular in vitro). La $C_{máx}$ fue proporcional a la dosis en la gama de dosis de 0,05 a 1,0 mg/ojo. Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis® (0,5 mg/ojo), en general, la $C_{máx}$ de ranibizumab en el suero (alcanzada después de aproximadamente un día) está comprendida entre 0,79 y 2,90 ng/mL y la $C_{mín}$ está comprendida entre 0,07 y 0,49 ng/mL.

En los pacientes con EMD o OVR las concentraciones séricas de ranibizumab eran similares a las registradas en los pacientes con DMAE neovascular.

Distribución y eliminación

Los análisis de farmacocinética poblacional y la desaparición de ranibizumab del suero en los pacientes con DMAE 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 90.000 veces menor que la exposición intravítrea al fármaco.

*Poblaciones especiales***Disfunción Renal:**

No se han llevado a cabo estudios formales para examinar la farmacocinética de Lucentis® en pacientes con disfunción renal. En un análisis de farmacocinética poblacional de pacientes con DMAE neovascular, el 68% de ellos (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

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



ORIGINAL

depuración sistémica fue levemente inferior, pero la diferencia carecía de trascendencia clínica.

Disfunción hepática:

No se han llevado a cabo estudios formales para examinar la farmacocinética de Lucentis® en pacientes con insuficiencia hepática.

Estudios clínicos

Tratamiento de la DMAE neovascular ("Húmeda")

Se evaluaron la seguridad y la eficacia clínicas de ranibizumab en la DMAE neovascular por medio de tres estudios aleatorizados, doble ciego y comparativos con tratamiento simulado** o activo (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]). En total, se inscribió a 1323 pacientes: 879 en los grupos que recibieron tratamiento activo y 444 en los grupos de control.

Estudio FVF2598g (MARINA) y estudio FVF2587g (ANCHOR)

En el estudio FVF2598g (MARINA), de 24 meses de duración, pacientes con neovascularización coroidea mínimamente clásica u oculta sin componente clásico recibieron mensualmente una inyección intravítrea de 0,3 mg o 0,5 mg de Lucentis® o una inyección simulada. En este estudio se inscribió a 716 pacientes (tratamiento simulado: 238; 0,3 mg de ranibizumab: 238; 0,5 mg de ranibizumab: 240).

En el estudio FVF2587g (ANCHOR), de 24 meses de duración, llevado a cabo en pacientes con lesiones de neovascularización coroidea de tipo predominantemente clásico, estos recibieron alguno de los tratamientos siguientes: 1) Terapia fotodinámica (TFD) 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 con verteporfin (o Terapia fotodinámica simulada) junto con la inyección inicial de Lucentis® (o una inyección simulada) y luego cada tres meses, si la angiografía fluoresceínica indicaba persistencia o recurrencia de la hiperpermeabilidad vascular. En este estudio se inscribió a 423 pacientes (0,3 mg de ranibizumab: 140; 0,5 mg de ranibizumab: 140; Terapia fotodinámica con verteporfin: 143).

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

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

ORIGINAL



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

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) |

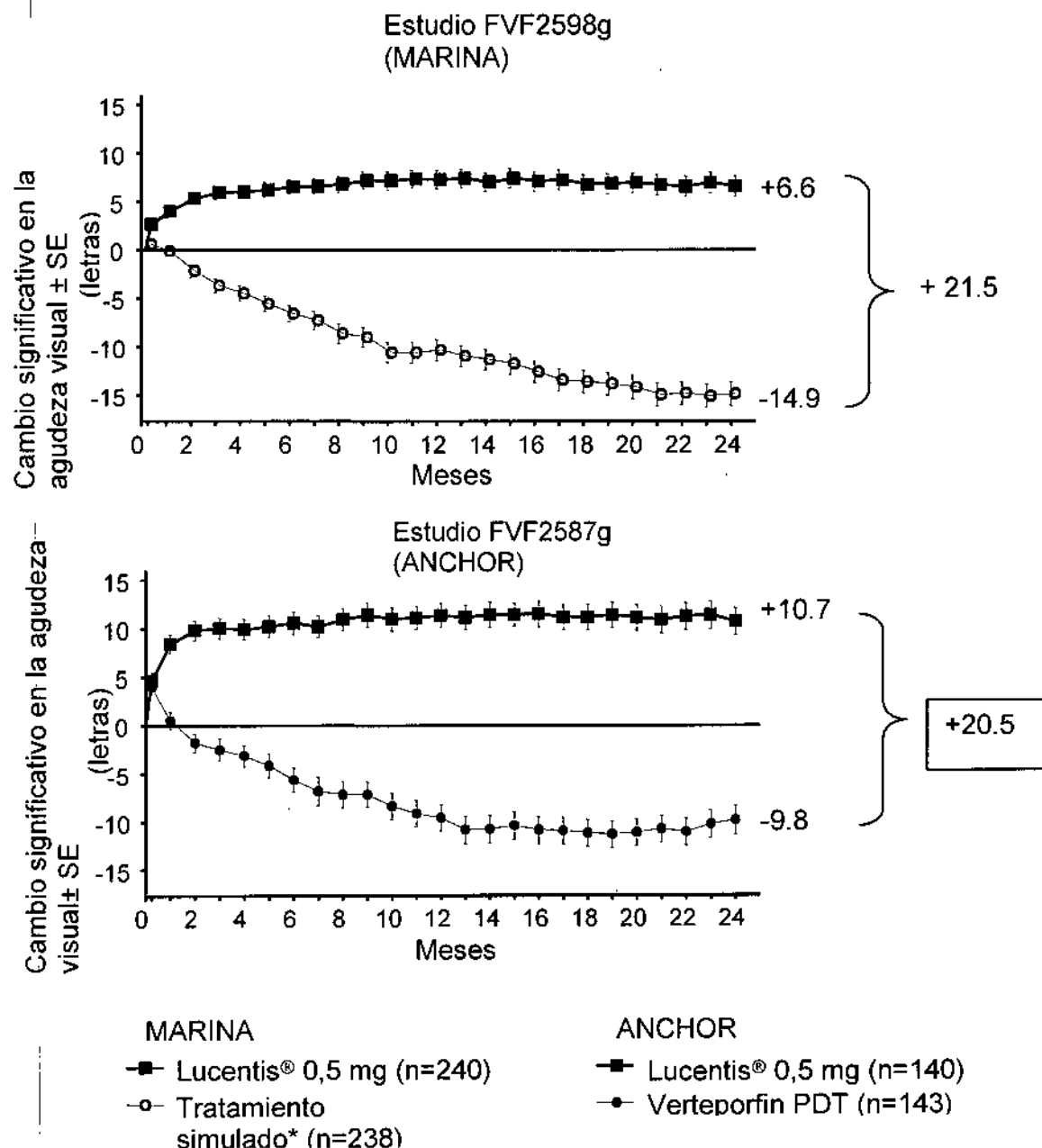
^a p<0,01

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

ORIGINAL



Figura 1- Variación media de la agudeza visual desde el inicio y los 24 meses 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.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Cte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11574
 Apoderado

189
ORIGINAL



Los resultados de ambos 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 estudio de 2 años aleatorio, doble ciego y comparativo 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 14º mes del estudio, se permitió que los pacientes que habían recibido el tratamiento simulado cambiaran al tratamiento con ranibizumab, y a partir del 19º 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.

El criterio principal de eficacia era la variación media de la agudeza visual a los 12 meses en comparación con la inicial. Tras un aumento inicial de la agudeza visual (con la administración de dosis mensuales), en promedio, los pacientes tratados una vez cada tres meses con Lucentis® perdieron agudeza visual y a los 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.

Estudio FVF3689g (SAILOR)

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

En conjunto, no se observaron desequilibrios entre los dos grupos de dosis en cuanto a la frecuencia de eventos adversos oculares y extraoculares. Se registró una tendencia hacia una mayor tasa de accidentes cerebrovasculares en el grupo que recibió 0,5 mg, en

CV

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

1890

ORIGINAL



comparación con el que recibió 0,3 mg, pero no era estadísticamente significativa. Los respectivos IC del 95% de la tasa global de accidentes cerebrovasculares eran anchos: 0,3% al 1,3% en el grupo de los 0,3 mg, y del 0,7% al 2,0% en el de los 0,5 mg. El número de accidentes cerebrovasculares era bajo en ambos grupos de dosis, y no hay pruebas suficientes para concluir (o descartar) la existencia de una diferencia real entre las tasas de accidentes cerebrovasculares de los respectivos grupos de tratamiento. Dicha diferencia puede ser mayor en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio.

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 estudios de 12 meses de duración aleatorizados, doble ciego 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 *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

Los resultados de los objetivos primarios y secundarios se detallan en la Tabla 3 y en la Figura 2.

CV

✓

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

1189

ORIGINAL

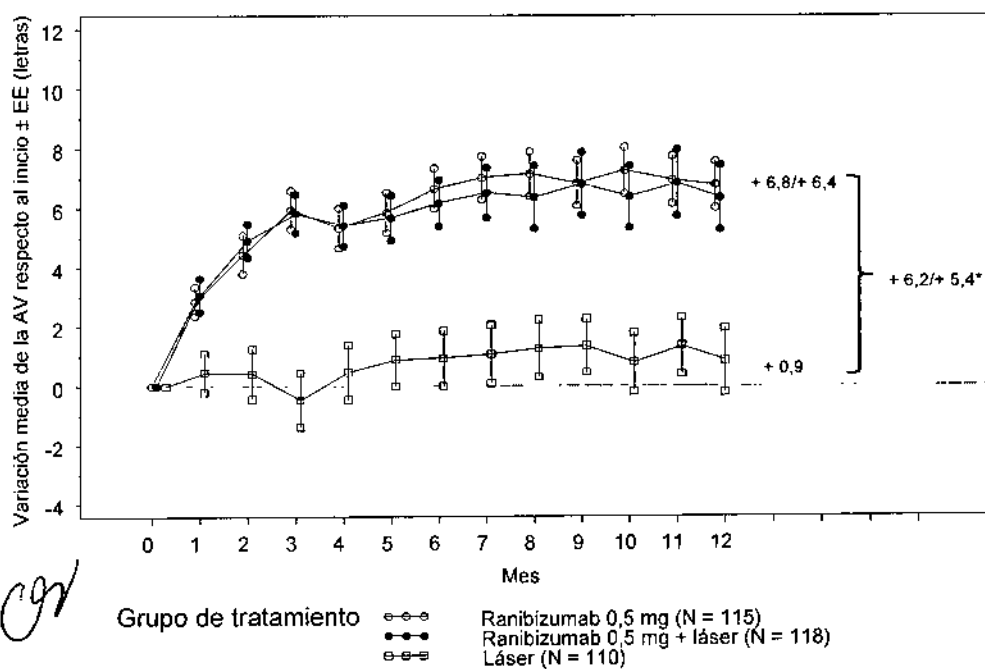


Tabla 3 - Resultados al mes 12. Estudio D2301 (RESTORE)

| 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 ^c | 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 2 - Variación media de la AVC respecto de la inicial a lo largo del tiempo en el estudio D2301 (RESTORE)



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

18916
ORIGINAL



EE= error estándar de la media.

Estudio D2301E1 (RESTORE Extensión)

El estudio D2301E1 (RESTORE Extension) era un ensayo de extensión multicéntrico, abierto y de 24 meses de duración. Participaron 240 pacientes que habían terminado el ensayo clínico primario de 12 meses de duración, y fueron tratados con 0,5 mg de ranibizumab, administrado cuando fue necesario (pauta PRN, del inglés *pro re nata*) en el mismo ojo que se había elegido como ojo del estudio en dicho ensayo primario. Si se observaba un descenso de la AVMC debido al EMD, se administraba el tratamiento una vez al mes hasta que la AVMC se estabilizara. Además, se aplicaba fotocoagulación con láser si el investigador lo consideraba necesario, y según las directrices del ETDRS.

Durante el periodo de extensión de 24 meses, se administraron en promedio 6,4 inyecciones de ranibizumab por paciente a pacientes que habían sido tratados con ranibizumab en el ensayo clínico primario. De los 74 pacientes del grupo de la fotocoagulación con láser del ensayo primario, 59 (79%) recibieron ranibizumab en algún momento de la fase de extensión. En promedio, cada uno de esos 59 pacientes recibió 8,1 inyecciones de ranibizumab a lo largo de los 24 meses del estudio de extensión. Las proporciones de pacientes que no necesitaron ningún tratamiento con ranibizumab durante la fase de extensión fueron del 19%, el 25% y el 20% en los grupos que en el ensayo primario habían sido tratados con ranibizumab, ranibizumab + fotocoagulación, y fotocoagulación, respectivamente.

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

W

a

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

ORIGINAL

1890



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.

En los pacientes que en el ensayo primario habían sido tratados con ranibizumab PRN, las puntuaciones del VFQ-25 se estabilizaron durante la fase de extensión. En los que fueron tratados con fotocoagulación en el grupo testigo del ensayo primario y que en la fase de extensión pasaron a recibir ranibizumab PRN, las puntuaciones del VFQ-25 mejoraron.

En este estudio de extensión de 24 meses, el perfil toxicológico a largo plazo del ranibizumab concordaba con lo que se conoce del perfil toxicológico 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.

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 a los 12 meses.

En la tabla 5 y la figura 3 se resumen los principales resultados de la parte confirmatoria del estudio (dos terceras partes de los pacientes).

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



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

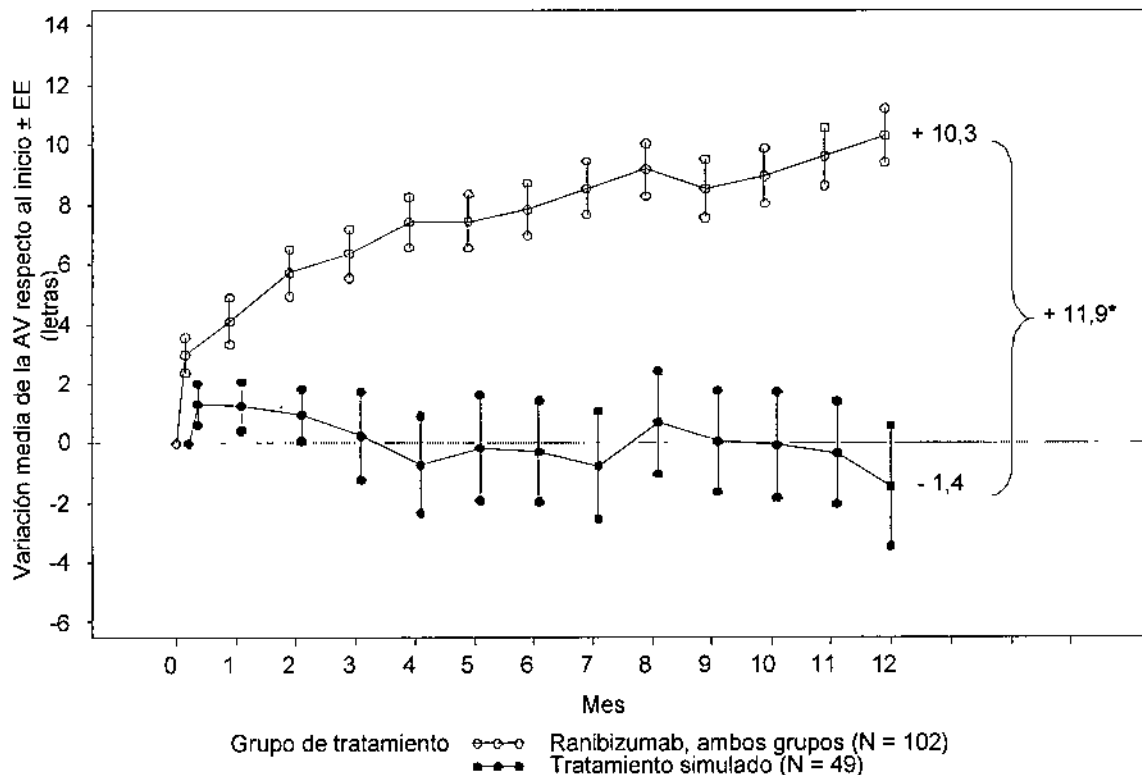
| Criterio de valoración | Ranibizumab (ambos grupos) (n=102) | Tratamiento simulado (n=49) |
|---|--|--------------------------------|
| Variación media promedio de la AVC desde el mes 1 hasta el mes 12 comparada con la AVC inicial (letras) (DE) ^b | +7,8 (7,72) | -0,1 (9,77) |
| Variación media de 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

Figura 3 - Variación media de la agudeza visual respecto a la inicial a lo largo del tiempo en el estudio D2201 (RESOLVE) (población completa)

[Handwritten signature]

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



EE= error estándar en la media

Los pacientes tratados con ranibizumab presentaron una disminución continua del espesor de la retina central (ERC). A los 12 meses, la variación media del ERC respecto del inicial era de $-194 \mu\text{m}$ en los pacientes tratados con ranibizumab, frente a $-48 \mu\text{m}$ en los que recibieron tratamiento simulado (controles).

En conjunto, las manifestaciones de toxicidad ocular y extraocular observadas en los pacientes con EMD de los estudios D2201 y D2301 eran similares a las que se habían registrado anteriormente en los pacientes con DMAE neovascular.

Estudio D2304 (RETAIN)

En el estudio de fase IIIb D2304 (RETAIN, 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" (TE) (n=121),
- Monoterapia de 0,5 mg de ranibizumab en un régimen ("tratar y extender" (n=128), o
- Monoterapia de 0,5 mg de ranibizumab en un régimen *pro re nata* (PRN) (n=123).

ORIGINAL



En todos los grupos, el tratamiento con ranibizumab comenzaba con inyecciones intravítreas una vez al mes y proseguía hasta comprobar que la AVMC se mantenía estable durante al menos tres evaluaciones mensuales consecutivas. La fotocoagulación con láser se aplicaba al comienzo, el mismo día que la primera inyección de ranibizumab, y posteriormente cuando se consideró necesario según los criterios del ETDRS. En la pauta TAE, se administraba luego ranibizumab con la periodicidad prevista, cada 2 o 3 meses. En la pauta de administración PRN, se evaluaba mensualmente la AVMC y, si procedía, se administraba el ranibizumab en esa misma visita. En todos los grupos, cuando se observaba una disminución de la AVMC por empeoramiento del EMD, se volvía a administrar el tratamiento una vez al mes hasta que la AVMC se estabilizara de nuevo. El estudio duró 24 meses.

En el estudio RETAIN, el número de visitas de tratamiento que tuvieron que hacer los pacientes tratados con la pauta TAE fue un 40% inferior al número de visitas mensuales que exigió la pauta de administración PRN. Con ambos regímenes, más del 70% de los pacientes lograron mantener la AVMC con intervalos entre visitas ≥ 2 meses.

Los principales resultados numéricos se encuentran en la Tabla 6.

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

1390
ORIGINAL



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.

W

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



Estudio D2303 (REVEAL)

El estudio D2303 (REVEAL) era un ensayo de fase IIIb aleatorizado, doble ciego y de 12 meses de duración que se llevó a cabo en pacientes asiáticos. Tanto el diseño como los criterios de inclusión y exclusión eran similares a los del estudio primario RESTORE de 12 meses de duración, y en él se asignó aleatoriamente a 390 pacientes con disfunción visual debido a edema macular a recibir inyecciones de 0,5 mg de ranibizumab en monoterapia y fotocoagulación con láser simulada (n = 133), inyecciones de 0,5 mg de ranibizumab y fotocoagulación con láser (n = 129) o inyecciones simuladas y fotocoagulación con láser (n = 128). A los 12 meses, la variación media de la agudeza visual respecto a la inicial era de +6,6 letras en el grupo tratado con ranibizumab en monoterapia, de +6,4 letras en el grupo que recibió ranibizumab y fotocoagulación con láser y de +1,8 letras en el grupo tratado con fotocoagulación con láser. En conjunto, los resultados de los análisis de la eficacia y la seguridad del estudio REVEAL en pacientes asiáticos con EMD concuerdan con los del estudio RESTORE en pacientes de raza blanca con EMD.

Tratamiento de la disfunción visual 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 doble ciego, 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 4 y 5 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 |

W
a

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

ORIGINAL

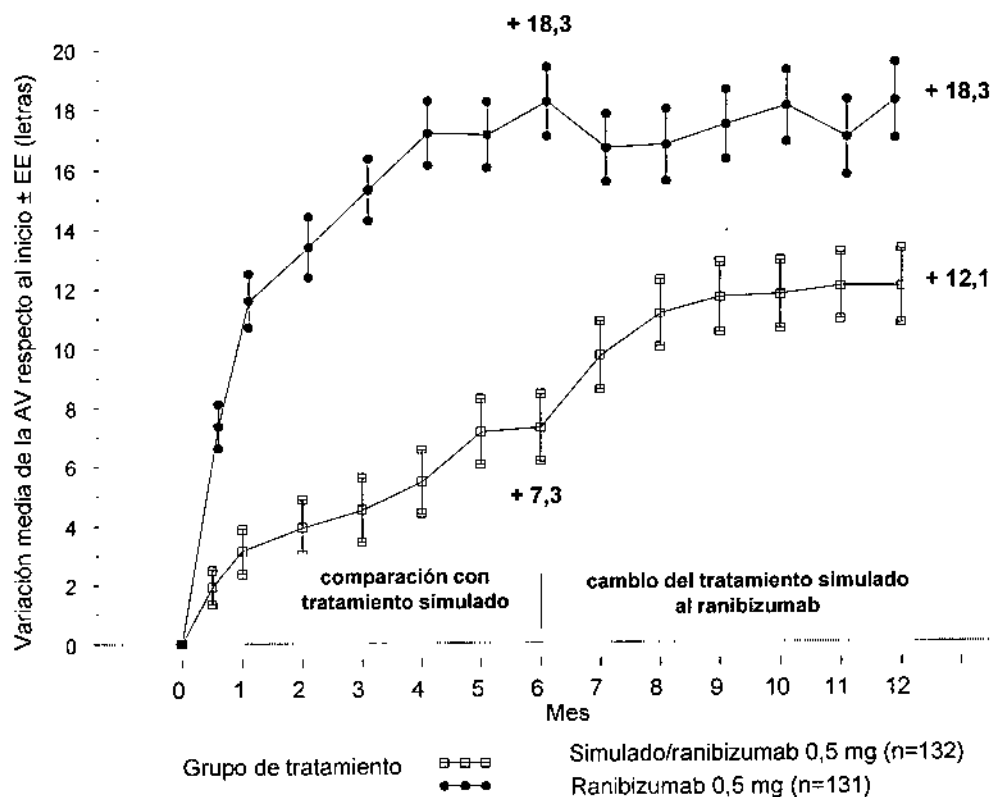
1890



| | | |
|--|--------|--------|
| Variación media de la agudeza visual a los 12 meses respecto de la inicial (letras) | +12,1 | +18,3 |
| Porcentaje de pacientes cuya AVC había mejorado ≥ 15 letras a los 6 meses respecto de la inicial ^b | 28,8 % | 61,1 % |
| Porcentaje de pacientes cuya AVC había mejorado ≥ 15 letras a los 12 meses respecto de la inicial | 43,9 % | 60,3 % |
| Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento de rescate con fotocoagulación con láser en los 12 meses | 61,4 % | 34,4 % |

b: $p < 0,0001$

Figura 4 - 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

[Handwritten signature]

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

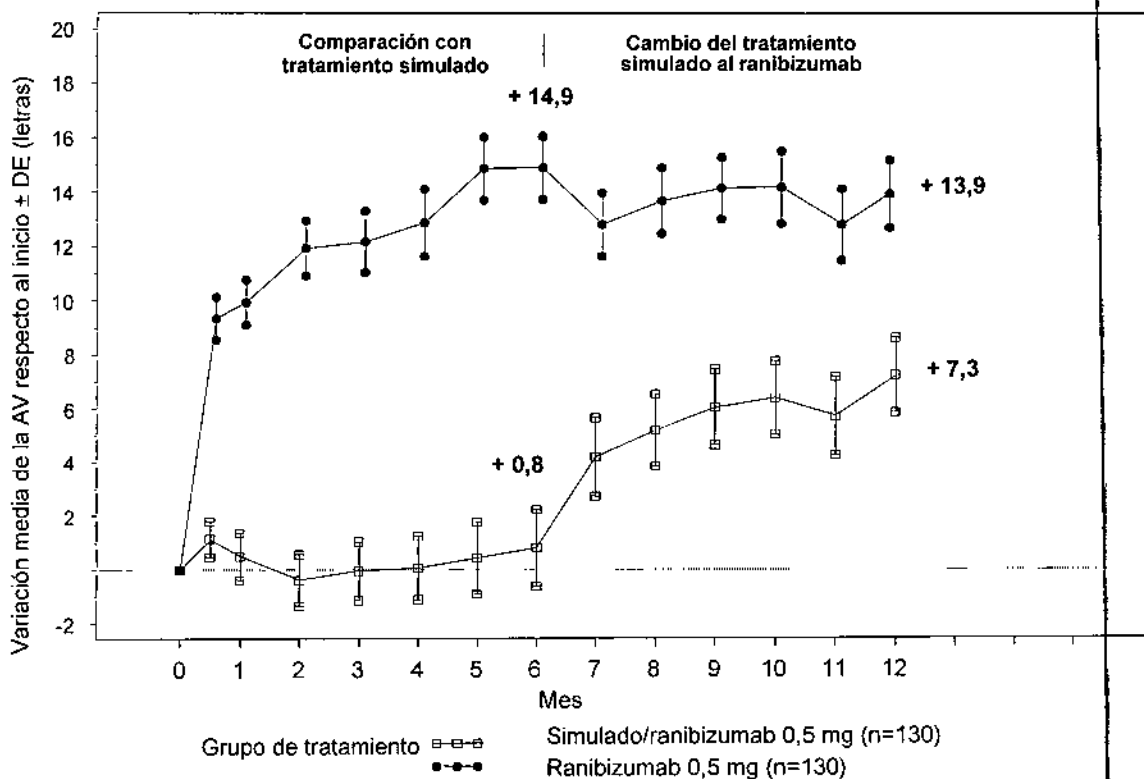


Tabla 8 - Resultados a los 6 meses y a los 12 meses (CRUISE)

| | 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 5 - Variación media de la AVMC a los 6 meses y a los 12 meses respecto de la inicial (CRUISE)



EE= error estándar en la media

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

ORIGINAL

En ambos estudios, la mejoría de la visión se acompañó de una reducción continua del edema macular, evaluado según el espesor de la retina central.

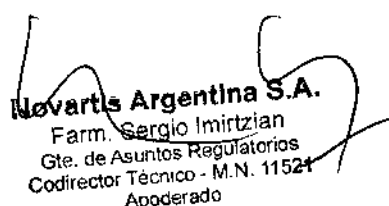
La mejoría de la agudeza visual observada con ranibizumab a los 6 y a los 12 meses se acompañó de beneficios referidos por el paciente, es decir, mejorías en las subescalas de actividades relacionadas con la visión cercana y la visión lejana del Cuestionario de Funcionamiento Visual del Instituto Oftalmológico 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® suponía anestesiarse el ojo igual que para la inyección intravítrea de Lucentis®. Luego se presionaba la punta de una jeringa sin aguja sobre la conjuntiva y se oprimía el émbolo de dicha jeringa.

Estudio E2401 (CRYSTAL) y estudio E2402 (BRIGHTER)

Se evaluaron la seguridad y la eficacia clínicas de Lucentis® a largo plazo (24 meses) en pacientes con disfunción visual debida a edema macular secundario a OVR en dos estudios, BRIGHTER y CRYSTAL, en los cuales se inscribió a personas con ORVR ($n = 455$) y OVCR ($n = 357$), respectivamente. En ambos estudios los pacientes recibieron una pauta posológica basada en la administración de 0,5 mg de ranibizumab cuando se consideraba necesario en función de unos criterios de estabilización individualizados. El estudio BRIGHTER era un estudio de tres grupos, aleatorizado y comparativo con un tratamiento activo, en el que se comparó la administración de 0,5 mg de ranibizumab, en monoterapia o acompañado de fotocoagulación con láser, con la fotocoagulación con láser en monoterapia. Al cabo de 6 meses, los pacientes del grupo de la fotocoagulación con láser en monoterapia podrían recibir 0,5 mg de ranibizumab. El estudio CRYSTAL era un estudio de un solo grupo en el que se administraban 0,5 mg de ranibizumab en monoterapia.

Los datos de las variables clave de valoración de los estudios BRIGHTER y CRYSTAL se muestran en la Tabla 9 y las Figuras 6 y 7.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11524
Apoderado

ORIGINAL



Tabla 9 - Resultados a los 6 meses (BRIGHTER) y 24 meses (BRIGHTER y CRYSTAL)

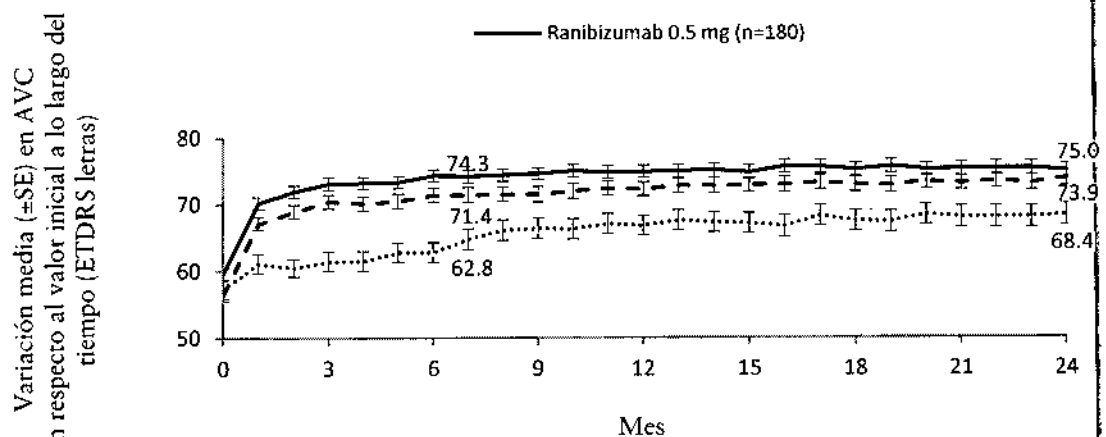
| | BRIGHTER | | | CRYSTAL |
|--|------------------------------|---|------------------|--------------------------------|
| | Lucentis® 0,5 mg N=180 | Lucentis® 0,5 mg + Láser N=178 | Láser* N=90 | Lucentis® 0,5 mg (N=356) |
| Variación medio en AVC a los 6 ^b meses (letras) (SD) | +14,8 (10,7) | +14,8 (11,13) | +6,0 (14,27) | +12,0 (13,95) |
| Variación medio en AVC a los 24 ^b meses (letras) (SD) | +15,5 (13,91) | +17,3 (12,61) | +11,6 (16,09) | +12,1 (18,60) |
| Porcentaje de pacientes cuya AVC había mejorado ≥15 letras a los 24 | 52,8 % | 59,6 % | 43,3 % | 49,2 % |
| Número medio de inyecciones (SD) (Meses 0-23) | 11.4 (5,81) | 11.3 (6,02) | NA | 13.1 (6,39) |

*A partir de los 6 meses estaba permitido el tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (24 pacientes fueron tratados sólo con láser).

^b:p<0,0001 para ambas comparaciones en BRIGHTER a los 6 meses: Lucentis® 0,5 mg vs Láser y Lucentis® 0,5 mg vs Láser.

^b:p<0,0001 para hipótesis nula en CRYSTAL que la variación media a los 24 meses con respecto al valor inicial es cero.

Figura 6- BRIGHTER: Variación media en AVC con respecto al valor inicial por 24 meses.

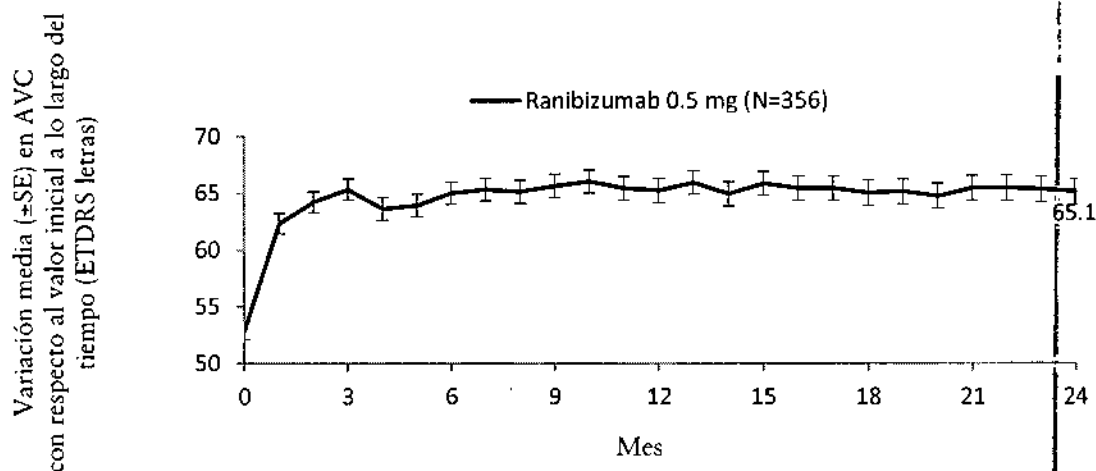


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Eje. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

1189
ORIGINAL



Figura 7 -CRYSTAL: Variación media en AVC con respecto al valor inicial por 24 meses.



En el estudio BRIGHTER se demostró la ausencia de inferioridad del tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab más fotocoagulación con láser respecto a la administración de ranibizumab en monoterapia entre el inicio y el mes 24, evaluada según la media de las variaciones medias de la AVMC. El número de inyecciones de ranibizumab administradas durante ese periodo no difería entre los dos grupos.

En ambos estudios se observó una disminución rápida y significativa del espesor del subcampo retiniano central en el mes 1 respecto al inicio, efecto que se mantuvo hasta los 24 meses.

El efecto beneficioso del tratamiento con ranibizumab era similar, hubiera o no isquemia retiniana. En el estudio BRIGHTER, a los 24 meses, los pacientes tratados con ranibizumab en monoterapia mostraban una variación media respecto al valor inicial que era de +15,4 letras entre los que presentaban isquemia retiniana (N = 87) y de +12,9 letras entre los que no la presentaban (N = 35). En el estudio CRYSTAL, los pacientes tratados con ranibizumab en monoterapia mostraban una variación media respecto al valor inicial que era de +11,1 letras entre los que presentaban isquemia retiniana (N = 107) y de +12,9 letras entre los que no la presentaban (N = 109).

El efecto beneficioso de mejoría de la visión se observó en todos los pacientes que recibieron 0,5 mg de ranibizumab en monoterapia, tanto del estudio BRIGHTER como del estudio CRYSTAL y con independencia de la duración de la afección. En los pacientes con una afección de menos de 3 meses de evolución se observó un aumento de la agudeza visual de 13,3 y 10,0 letras en el mes 1; y de 17,7 y 13,2 letras en el mes 24 en el estudio BRIGHTER y el estudio CRYSTAL, respectivamente. Se debe estudiar la posibilidad de iniciar el tratamiento en el momento del diagnóstico.

El perfil toxicológico a largo plazo del ranibizumab observado en estos estudios de 24 meses de duración concuerda con lo que se conoce del perfil de seguridad de Lucentis®.

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

Tratamiento de la disfunción visual debida a NVC

Estudio G2301 (MINERVA)

Se han evaluado la seguridad y la eficacia clínica de Lucentis® en pacientes con disfunción visual debida a NVC secundaria a causas distintas de la DMAE neovascular y la MP a partir de los datos de 12 meses del ensayo fundamental (pivotal) G2301 (MINERVA), aleatorizado, doble ciego y comparativo con tratamiento simulado. Las causas iniciales eran muy diversas, por lo que se definieron cinco subgrupos de análisis: estrias angioides, coriorretinopatía postinflamatoria, coriorretinopatía central serosa, coriorretinopatía idiopática y otras causas. En este estudio, 178 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en proporción 2:1, a uno de los grupos siguientes:

-Inyección de 0,5 mg de ranibizumab al inicio, seguida de una pauta posológica individualizada en función de la actividad de la enfermedad.

-Inyección simulada al inicio, seguida de una pauta terapéutica individualizada en función de la actividad de la enfermedad.

Desde el final del segundo mes en adelante, todos los pacientes recibieron ranibizumab sin enmascaramiento cuando se consideró necesario. La evaluación de la variable principal se basó en la variación de la agudeza visual con la mejor corrección (AVMC) entre el inicio y el mes 2.

En las Tablas 10 y 11 y en la Figura 8 se resumen los principales resultados del estudio MINERVA.

Tabla 10 - Resultados a los 2 meses (MINERVA)

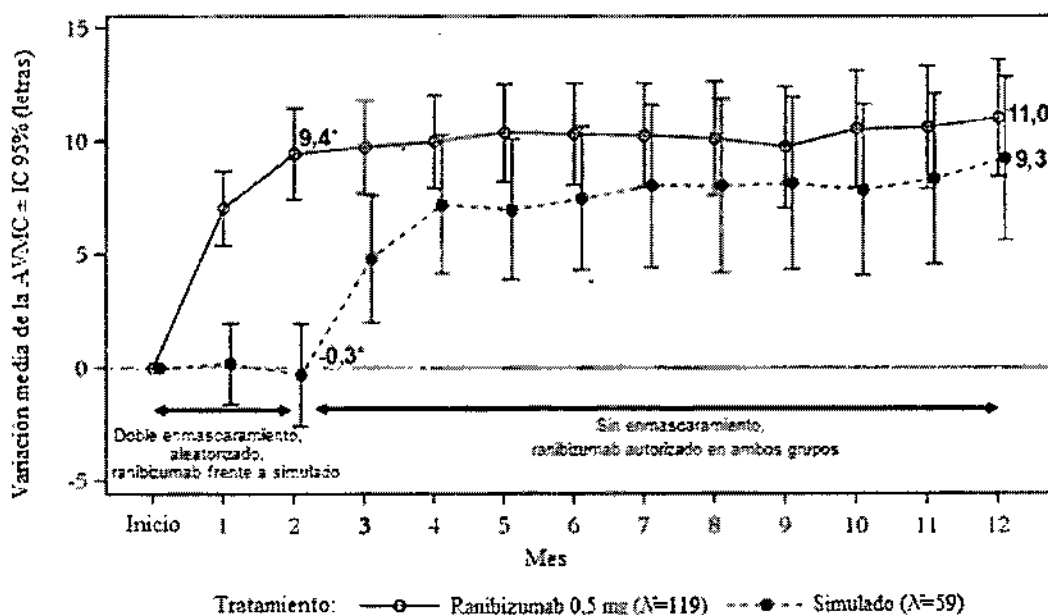
| | Ranibizumab 0,5 mg (n = 119) | Tratamiento simulado (n = 59) |
|---|---------------------------------|----------------------------------|
| Variación media de la AVMC a los 2 meses respecto de la inicial (letras) (media minimocuadrática) ^a | +9,5 | -0,4 |
| Porcentaje de pacientes que a los 2 meses habían mejorado ≥ 10 letras respecto al inicio o habían llegado a 84 letras | 42,4% | 14,0% |
| Proporción de pacientes que a los 2 meses no habían perdido >10 letras respecto al inicio | 99,2% | 91,2% |
| Reducción del ESRC a los 2 meses respecto al inicio (media minimocuadrática) ^a | 77 μm | -9,8 μm |

ESRC: espesor del subcampo retiniano central

a: *p* (unilateral) < 0,001 en la comparación con el tratamiento simulado

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11524
Apoderado

Figura 8- Variación media de la AVMC respecto de la inicial a lo largo de 12 meses (MINERVA)



*La media observada de la AVMC puede diferir de la media minimocuadrática de la AVMC (aplicable solo en el mes 2).

Al comparar ranibizumab con el tratamiento simulado a los dos meses, se observó un efecto terapéutico constante, tanto global como en los diversos subgrupos etiológicos iniciales.

Tabla 11 - Efecto terapéutico global y efecto terapéutico en los subgrupos etiológicos iniciales respecto a la variable principal a los 2 meses (MINERVA)

| Global y por subgrupos etiológicos iniciales | Efecto del tratamiento activo en comparación con el simulado (letras) | Número de pacientes (n) (tratamiento activo + simulado) |
|--|---|---|
| Global | 9,9 | 175* |
| Estrías angioides | 14,6 | 27 |
| Coriorretinopatía postinflamatoria | 6,5 | 27 |
| Coriorretinopatía central serosa | 5,0 | 23 |
| Coriorretinopatía idiopática | 11,4 | 62 |
| Otras causasa | 10,6 | 36 |

a Comprende las causas de NVC que no se incluyen en los otros subgrupos.

* Número de pacientes de los que se disponía de datos para el análisis.

Car

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 17521
Apoderado



La mejoría de la visión se acompañó de una reducción del espesor del subcampo retiniano central a lo largo de los 12 meses.

En el grupo de ranibizumab se aplicaron una media de 5,8 inyecciones de ranibizumab en el ojo del estudio a lo largo de 12 meses, frente a 5,4 en el grupo del tratamiento simulado más ranibizumab. En el grupo del tratamiento simulado, 7 de 59 pacientes no recibieron ningún tratamiento con ranibizumab en el ojo del estudio durante los 12 meses.

En comparación con los pacientes del grupo del tratamiento simulado, los del grupo del ranibizumab mostraron una tendencia en los beneficios notificados por el paciente (evaluados mediante la puntuación compuesta del VFQ-25 del NEI) entre el inicio y el mes 2, la cual se mantuvo hasta los 12 meses.

Pacientes pediátricos

Cinco pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual secundaria a NVC recibieron 0,5 mg de ranibizumab sin enmascaramiento al inicio, seguidos de una pauta terapéutica individualizada basada en los signos de actividad de la enfermedad (p. ej., deterioro de la AV, líquido intrarretiniano o subretiniano, hemorragia o fuga de líquido). En los cinco pacientes, la variación de la AVMC entre el inicio y los 12 meses consistió en una mejoría que estuvo comprendida entre +5 y +38 letras (media: 16,6 letras). La mejoría de la visión se acompañó de una estabilización o reducción del espesor del subcampo retiniano central a lo largo de los 12 meses. Se administraron una media de tres inyecciones de ranibizumab en el ojo del estudio a lo largo de 12 meses (Ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Tratamiento de la disfunción 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 verteporfin (TFDv).

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 AVMC 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)

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

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

Tabla 12 - 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 ≥ 10 letras, o alcanzó ≥ 84 letras | 61,9% | 65,5% | 27,3% |
| mejoró ≥ 15 letras, o alcanzó ≥ 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 ≥ 10 letras, o alcanzó ≥ 84 letras | 69,5% | 69,0% | NP |
| • mejoró ≥ 15 letras, o alcanzó ≥ 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.

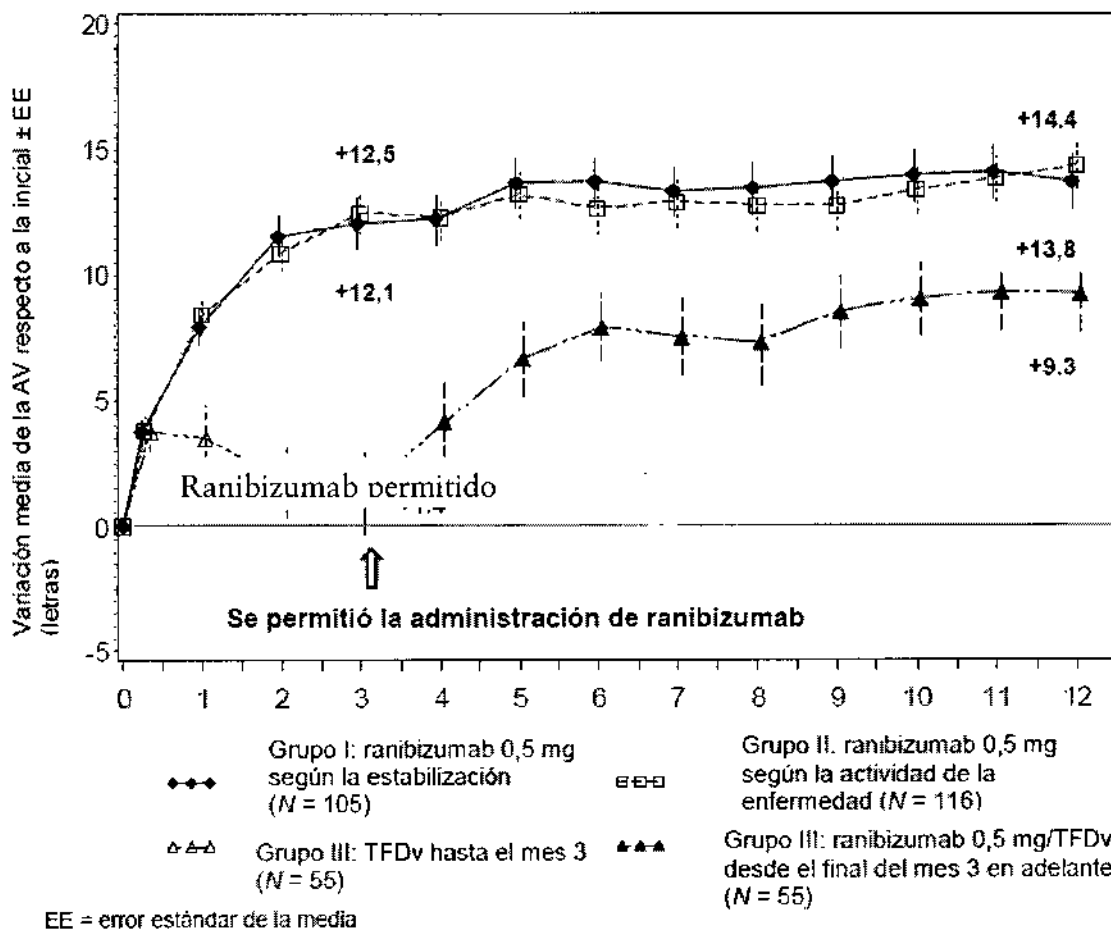
Novartis Argentina S.A.

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

ORIGINAL



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



Nota de la figura: a los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de la TFDv se les permitió recibir ranibizumab desde el final del tercer mes en adelante.

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

Se observaron beneficios percibidos por los pacientes en ambos grupos de tratamiento con ranibizumab en comparación con la TFDv (valor de $p < 0,05$), a saber, una mejoría de la puntuación global y de la puntuación de varias subescalas (visión general, actividades de visión cercana, salud mental y dependencia) del VFQ-25.

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

1390
ORIGINAL



Datos de toxicidad preclínica

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

A nivel intraocular, se registraron aumentos del exudado proteínico (*flare*) y la celularidad de la cámara anterior dependientes de la dosis, que alcanzaban el máximo dos días después de la inyección. En general, la severidad de la reacción inflamatoria disminuyó con las ulteriores inyecciones 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 por lo general persistían al final del período de tratamiento. En el estudio de 26 semanas, la severidad de la inflamación vítrea aumentó con el número de inyecciones. Sin embargo, se observaron signos de reversibilidad tras la recuperación. La naturaleza y la cronología de la inflamación en el segmento posterior apuntan a una reacción inmunitaria mediada por anticuerpos que puede no tener trascendencia clínica. En algunos animales se observó la formación de cataratas al cabo de un período relativamente largo de intensa inflamación, lo que parece indicar que las alteraciones cristaliniánas eran secundarias a una inflamación severa. Con independencia de la dosis, tras la inyección intravítrea se observaba un incremento pasajero de la presión intraocular.

Las alteraciones oculares microscópicas estaban relacionadas con la inflamación y no eran indicativas de procesos degenerativos. En la papila de algunos ojos se observaron alteraciones inflamatorias granulomatosas. Estas alteraciones del segmento posterior cedieron (y en algunos casos se resolvieron) durante el período de recuperación. Tras la administración intravítrea no se observaron 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 mutagenia.

El tratamiento con ranibizumab por vía intravítrea no mostró toxicidad para el desarrollo ni teratogenia, y tampoco tenía efectos sobre el peso o la estructura de la placenta, aunque, basándose en su efecto farmacológico, debe considerarse al ranibizumab como potencialmente teratógeno y embriofetotóxico.

Sin embargo, debido a las restricciones dictadas por la vía intravítrea, las dosis que era posible administrar en este estudio no llegaban a ser tóxicas para la madre, sino solo un múltiplo de la exposición sistémica en el ser humano. Es razonable suponer que la ausencia de efectos del ranibizumab sobre el desarrollo embriofetal se debe fundamentalmente a que el fragmento Fab no puede atravesar la barrera placentaria.

Aun así, se ha descrito un caso de altas concentraciones de ranibizumab en el suero materno y de presencia de ranibizumab en el suero fetal, lo que indica que los anticuerpos antirranibizumab actuaban como proteínas portadoras (con una región Fc) para ranibizumab, y con ello reducían la depuración de este del suero materno y posibilitaban que atravesara la placenta. Los estudios sobre el desarrollo embriofetal se llevaron a cabo en animales preñados sanos, pero hay enfermedades (por ejemplo, la diabetes) que pueden modificar la permeabilidad de la placenta a un fragmento Fab (Ver "Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fecundidad").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11321
Apoderado

11890
ORIGINAL



POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosificación

Los viales son de un solo uso y únicamente para administración intravítrea. Administrar más de una inyección a partir de un mismo vial entraña riesgo de contaminación del producto y de una ulterior 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 dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

Población Destinataria General

Tratamiento de la DMAE neovascular ("húmeda"), de la disfunción visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR, y de la disfunción visual debida a Neovascularización coroidea (NVC) o a NVC secundaria a MP.

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 se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés treat-and-extend regimen), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la enfermedad o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente.

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes (Ver "Estudios Clínicos").

W

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



Lucentis® y fotocoagulación con láser en EMD y la Oclusión Venosa Retiniana de Rama (OVR).

Lucentis® ha sido administrado concomitantemente con fotocoagulación con láser en estudios clínicos (ver "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.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

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

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (ver "Farmacología clínica" y "Farmacocinética").

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de Lucentis® en los niños y adolescentes porque los datos de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones son insuficientes. Se dispone de datos limitados sobre pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual debida a NVC (Ver "Estudios clínicos")

Pacientes de edad avanzada

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

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

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

ORIGINAL



Debe introducirse la aguja de inyección en la cámara vítrea penetrando entre 3,5 y 4 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

Viales

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

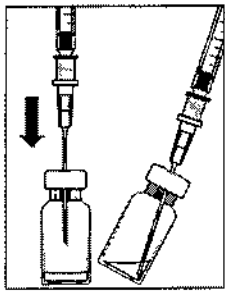
Luego de la inyección cualquier material no utilizado debe ser descartado.

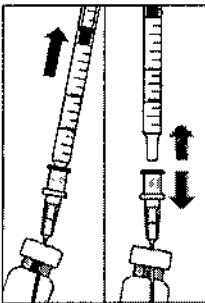
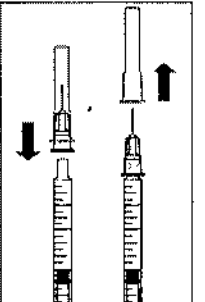
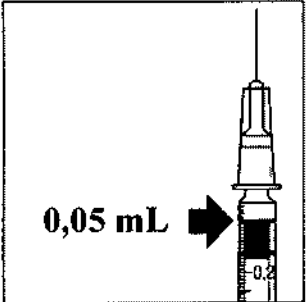
El vial es estéril. No lo utilice vial si el envase se encuentra dañado. La esterilidad del vial solo se puede garantizar si el precinto del envase está intacto. No utilice el vial si la solución ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas.

Para la preparación y la inyección intravítrea se necesitan los siguientes dispositivos médicos de un solo uso:

- Una aguja de filtro de 5 μ m (18 G)
- Una jeringa estéril de 1 ml
- Una aguja de inyección de 30 G \times 0,5 pulgadas (12,7 mm)

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 vial. 2. Monte la aguja de filtro de 5μm (18G) en la jeringa de 1 mL 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 vial 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 vial, asegúrese de retraer el émbolo de la jeringa lo suficiente para vaciar por completo la aguja de |

| | |
|---|--|
|  | <p>filtro.</p> <p>5. Deje la aguja de filtro roma en el vial y desacople de ella la jeringa. La aguja de filtro debe desecharse una vez extraído el contenido del vial y no utilizarse para la inyección intravítrea.</p> |
| <p>C.</p>  | <p>6. Con una técnica aséptica, monte firmemente la aguja de inyección de 30G x 0.5 pulgadas (12.7mm) en la jeringa.</p> <p>7. Retire cuidadosamente el capuchón de la aguja de inyección sin desacoplar 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> |

ORIGINAL



Jeringa Prellenada

La jeringa prellenada es para un solo uso (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

La jeringa prellenada es estéril. No la utilice si el envase está dañado, ya que solo se puede garantizar su esterilidad si la bandeja permanece sellada. Tampoco utilice la jeringa prellenada si la solución ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas.

Para inyecciones intravítreas debe usarse una aguja de inyección de 30 G x 0,5 pulgadas (12,7 mm).

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

| | |
|---|--|
| | <p>Lea detenidamente todas las instrucciones antes de usar la jeringa prellenada.</p> <p>La jeringa prellenada es para un solo uso y está estéril. No utilice el producto si el envase está dañado. La apertura de la bandeja sellada y todos los pasos posteriores deben llevarse a cabo en condiciones asépticas.</p> <p>Nota: La dosis debe establecerse en 0,05 ml.</p> |
| <p>Descripción de la jeringa prellenada</p> | <div data-bbox="548 974 1223 1355"> </div> <p style="text-align: right;">Figura 1</p> |
| <p>Preparación</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Compruebe que el envase contenga: Una jeringa prellenada estéril en una bandeja sellada. 2. Despegue la lámina de cierre de la bandeja que contiene la jeringa y, empleando una técnica aséptica, extraiga la jeringa con cuidado. |
| <p>Comprobación de la jeringa</p> | <ol style="list-style-type: none"> 3. Compruebe que: <ul style="list-style-type: none"> • La tapa de la jeringa no se ha desprendido del adaptador de tipo luer-lock. • La jeringa no está dañada. • La solución del medicamento es transparente, entre incolora y amarillo pálido, y no contiene partículas. |

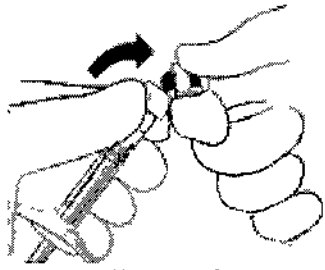
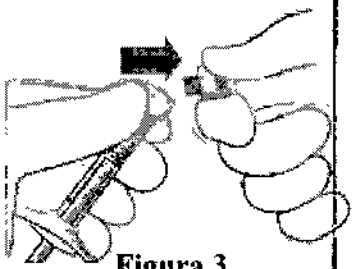
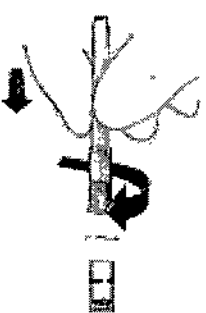
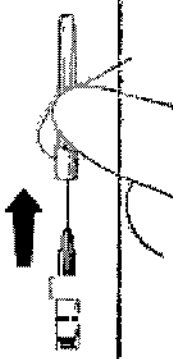
Handwritten signature

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

ORIGINAL

11890

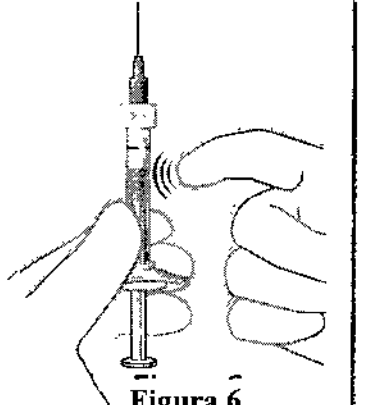
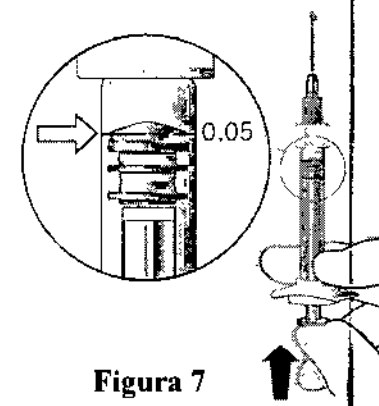


| | | |
|-----------------------------------|--|---|
| | 4. Si alguna de estas condiciones no se cumple, deseche la jeringa prellenada y utilice otra nueva. | |
| Retirada de la tapa de la jeringa | 5. Desprenda la tapa de la jeringa (sin girarla ni retorcerla) (Ver la Figura 2). 6. Deseche la tapa de la jeringa (Ver la Figura 3). |  Figura 2  Figura 3 |
| Montaje de la aguja | 7. Ensamble firmemente la aguja de inyección estéril de 30 G x 0,5 pulgadas (12,7 mm) en la jeringa enroscándola a fondo en el adaptador luer-lock (Ver la Figura 4). 8. Retire con cuidado el capuchón de la aguja tirando de él en línea recta (Ver la Figura 5). Nota: No limpie ni frote la aguja en ningún momento. |  Figura 4  Figura 5 |

Handwritten signature

Handwritten signature

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

| | | |
|-------------------------------------|---|--|
| Eliminación de las burbujas de aire | <p>9. Mantenga la jeringa vertical, con la aguja dirigida hacia arriba.</p> <p>10. Si hay burbujas de aire, golpee suavemente la jeringa con el dedo hasta que asciendan a la parte superior (Ver la Figura 6).</p> |  <p>Figura 6</p> |
| Fijación de la dosis | <p>11. Mantenga la jeringa a la altura de los ojos y presione con cuidado el émbolo hasta que el borde situado por debajo de la «cúpula» del tope de goma quede alineado con la marca de la dosis (Ver la Figura 7).</p> <p>De esta forma se expulsarán el aire y el exceso de solución y se fijará la dosis en 0,05 ml.</p> <p>Nota: El émbolo no está unido al tope de goma para impedir la introducción de aire en la jeringa.</p> |  <p>Figura 7</p> |
| Inyección | <p>El procedimiento de inyección debe llevarse a cabo en condiciones asépticas.</p> <p>12. Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular.</p> <p>13. Inyecte lentamente la solución hasta que el tope de goma toque el fondo de la jeringa, para así administrar los 0,05 ml.</p> <p>14. En ulteriores inyecciones la aguja deberá introducirse por otro punto de la esclera.</p> <p>15. Después de la inyección, no vuelva a recubrir la aguja con el capuchón ni tampoco separe la aguja de la jeringa. Deseche la jeringa utilizada junto con la aguja en un recipiente para objetos punzantes o de conformidad con las normas locales.</p> | |

Ch

ORIGINAL



11890

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). 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

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

✓ H

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

ORIGINAL



1890

Tratamiento bilateral

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

Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

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.

PRECAUCIONES

Interacciones

No se han efectuado estudios de interacción propiamente dichos.

En los estudios 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 "Estudios Clínicos").

Para el uso adyuvante de fotocoagulación con láser y Lucentis® en EMD y OVR, ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN".

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fecundidad *Mujeres en edad fértil*

Las mujeres en edad fértil 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 a ranibizumab es baja tras la administración intraocular, pero debido a su mecanismo de acción, este fármaco debe considerarse potencialmente teratogénico, embriotóxico y fetotóxico. Por consiguiente, no debe administrarse ranibizumab durante el embarazo a no ser que los beneficios previstos justifiquen los posibles riesgos para el feto. En el caso de las mujeres que deseen quedar embarazadas y hayan sido tratadas con ranibizumab, se recomienda que esperen al menos 3 meses desde la última dosis antes de concebir.

Lactancia

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

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

ORIGINAL



Fecundidad

No se dispone de datos sobre la fecundidad.

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 de seguridad

Población con DMAE neovascular ("húmeda")

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 endoftalmitis, 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 aumento de la presión intraocular (ver "ADVERTENCIAS").

Los acontecimientos adversos que se enumeran a continuación, en la tabla 13, 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 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

Se estudió la seguridad de Lucentis® en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab (Ver "Estudios clínicos"). El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 13; por lo demás, en los estudios

ORIGINAL



RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los estudios en pacientes con DMAE neovascular.

Población con OVR

La seguridad de Lucentis® se estudió en dos estudios 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 (OVR) o de sus Ramas (OVRr) (ver "Estudios 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 DMAE húmeda.

Población con NVC


Se estudió la seguridad de Lucentis® en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC (Ver "Estudios clínicos"). En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores estudios clínicos de Lucentis®.

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 disfunción visual debido a la neovascularización coroidea secundaria con miopía patológica a los que se trató con ranibizumab (Ver "Estudios clínicos"). En este ensayo se notificaron acontecimientos oculares y extraoculares de frecuencia e intensidad similares a las de los observados en los estudios en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los estudios clínicos

Las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos (tabla 13) 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 ($< 1/10000$).


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

11890
ORIGINAL



Tabla 13 - Reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes Rinofaringitis.
Frecuentes Gripe. Infección urinaria*.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes Anemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes Ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes Cefalea.
Frecuente Accidente cerebrovascular.

Trastornos oculares

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

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

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

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

11890
ORIGINAL



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

Un meta análisis de datos de seguridad agrupados obtenidos de estudios globales completos, aleatorios, doble ciego mostraron una tasa de incidencia más alta de infección/inflamación de heridas no graves, no oculares en pacientes EMD tratados con ranibizumab 0,5 mg (1,85/100 pacientes-año) en comparación al control (0,27/100 pacientes-año). La relación con ranibizumab se desconoce.

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.

INCOMPATIBILIDADES

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

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



ORIGINAL

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).

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

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

Los viales que no se hayan abierto pueden mantenerse a temperatura ambiente (25 °C) durante un máximo de 24 horas antes de su uso.

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

Mantener en posición horizontal.

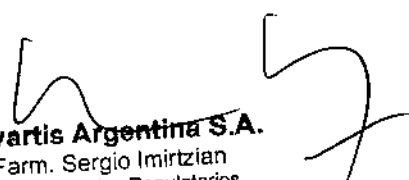
PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 y 3 viales de 0,23 mL, jeringa intravitrea, jeringa de plástico y aguja de filtro.

Envase conteniendo una jeringa prellenada sin aguja.

Envase conteniendo una jeringa prellenada sin aguja para uso hospitalario.

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


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

18910

ORIGINAL



Vial

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

Jeringa prellenada

Elaborado en: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG, Langenargen, Alemania.
Industria Alemana.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

CDS: 24/11/2015 + 09/12/2015 + 05/08/2016 + PFS

Tracking number: N/A + 2015-PSB/GLC-0766-s + N/A

®Marca Registrada

h 7

Novartis Argentina S.A.

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

1890
ORIGINAL



Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LUCENTIS® RANIBIZUMAB

Solución inyectable
Venta bajo receta

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.

FORMULA

Cada vial de 0,23 mL contiene:

Ranibizumab.....2,3 mg

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

Cada jeringa prellenada de 0,165 mL contiene:

Ranibizumab.....1,650 mg

Excipientes: α,α Trehalosa dihidrato 16,50 mg, Clorhidrato de L-Histidina monohidrato 0,274 mg, L-Histidina 0,053 mg, Polisorbato 20 0,0165 mg, Agua para inyectables c.s.p. 0,165 mL.

En este prospecto

¿Qué es Lucentis® y para qué se utiliza?

Antes de aplicar Lucentis®

Forma de utilizar Lucentis®

Posibles efectos adversos.

Información para el profesional de la salud

¿Como conservar Lucentis®?

Presentaciones

¿Qué es Lucentis® y para qué se utiliza?

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



¿Qué es Lucentis®?

Lucentis es una solución que el oftalmólogo (oculista) le administrará por medio de una inyección en el ojo bajo anestesia local. 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. 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). Ranibizumab reduce tanto el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en el ojo como la excesiva permeabilidad de dichos vasos, procesos anómalos presentes en diversas dolencias oculares que pueden causar disminución de la visión.

¿Para qué se utiliza Lucentis®?

Lucentis se utiliza para tratar lesiones de la retina causadas por la proliferación de vasos sanguíneos anormales y excesivamente permeables (Neovascularización Coroidea, NVC) en enfermedades que pueden causar disminución de la visión, como las siguientes:

- Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) de tipo Neovascular (también llamada exudativa o «Húmeda»)
- NVC secundaria a Miopía Patológica (MP)
- NVC debida a otras causas, como estrías angioides, coriorretinopatía posinflamatoria, coriorretinopatía serosa central y NVC inflamatoria.
- Edema Macular Diabético (EMD) o edema debido a la Oclusión de una Vena Retiniana (OVR), en el cual se acumula líquido en la parte posterior del ojo.

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) a 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®

Si ha tenido alguna vez un accidente cerebrovascular (ictus) o signos pasajeros de accidente cerebrovascular (como debilidad o parálisis de alguna extremidad o de la cara, o dificultad para hablar o comprender), dígaselo al médico. Esta información se tendrá en cuenta a la hora de evaluar si Lucentis® es el tratamiento adecuado para usted.

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

ORIGINAL



Si usted está en alguna de estas circunstancias, dígaselo al médico antes de que le administre Lucentis®.

- En ocasiones puede sobrevenir una infección ocular o un trastorno ocular grave tras una inyección en el ojo. Comunique al médico de inmediato si usted percibe signos de una posible infección en el ojo, por ejemplo, enrojecimiento o dolor ocular, sensibilidad a la luz o alteraciones de la visión.
- En algunos pacientes, puede aumentar la presión ocular por un corto período seguido a la inyección. También se han reportado aumentos 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 se encuentra en período de lactancia, 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.

Handwritten signature/initials.

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

1-890
ORIGINAL



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, (que contiene 0,5 mg del medicamento). El intervalo entre dos dosis inyectadas en un mismo ojo debe ser de un mes como mínimo.

El tratamiento se inicia con una inyección de Lucentis por mes. El médico comprobará el estado del ojo. En función de la respuesta de este al tratamiento, el médico decidirá si es preciso administrar otra inyección de Lucentis y cuándo hacerlo.

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.

Duración del tratamiento con 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.
Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Posibles efectos adversos

Como con todos los medicamentos, los pacientes tratados con Lucentis® pueden experimentar efectos adversos.

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.
- Presencia de destellos de luz con cuerpos flotantes (en forma de manchas o de telarañas) en el campo visual, que progresan a pérdida de la vista o visión borrosa.
- Signos de accidente cerebrovascular (ictus), como debilidad o parálisis de alguna extremidad o de la cara, o dificultad para hablar o comprender. Si nota cualquiera de estos signos, acuda 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, alteración de la visión, dolor ocular, visión de manchas o telarañas (cuerpos flotantes), ojo inyectado en sangre, irritación ocular, sensación de tener algo en el ojo, aumento del lagrimeo, inflamación o infección del borde del párpado, ojo seco, enrojecimiento o picazón ocular. También se ha observado con mucha frecuencia un aumento de la presión en el interior del ojo.

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 destellos de luz con cuerpos flotantes y sombras que progresan a pérdida de visión, disminución de la agudeza visual, edema de una estructura ocular (úvea, córnea), opacificación del cristalino, rasguño en la córnea (parte anterior del ojo), sangrado en el ojo o en el sitio de la inyección, pus en la superficie del ojo con picazón, enrojecimiento y edema (conjuntivitis), intolerancia a la luz, molestias oculares, hinchazón del párpado, dolor en el párpado, 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.

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

11890
ORIGINAL



Ceguera, acumulación de pus (absceso) en la superficie del ojo, dolor o irritación de la inyección, sensación anormal en el ojo, irritación del párpado, acumulación de sangre en la parte anterior del ojo, infección o inflamación del interior del ojo.

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

Otros efectos adversos no visuales

Muy frecuentes: dolor de garganta, congestión nasal, secreción nasal abundante, dolor de cabeza y dolor en las articulaciones.

Frecuentes: accidente cerebrovascular, gripe (influenza), infección urinaria (de la vejiga), cifras bajas de glóbulos rojos (puede que note cansancio, falta de aliento, mareo, palidez), ansiedad, tos, náuseas, reacciones alérgicas (erupción cutánea, ronchas, picazón, enrojecimiento de la piel).

Si alguno de estos efectos lo afecta mucho, dígaselo al médico.

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

Información para el profesional de la salud

¿Cómo preparar y administrar Lucentis®?

Viales de un solo uso, únicamente para administración intravítrea. Administrar más de una inyección a partir de un mismo vial entraña riesgo de contaminación y de una ulterior infección.

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

Tratamiento de la DMAE neovascular, la disfunción visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR, la disfunción visual debida a NVC y la NVC secundaria a MP

La dosis recomendada de Lucentis® es de 0,5 mg administrados como una única inyección intravítrea. Esta dosis corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis inyectadas en el mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

El tratamiento se inicia con una inyección por mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la afección.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la afección, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

Para vigilar la actividad de la afección pueden llevarse a cabo exploraciones clínicas, pruebas funcionales o estudios con técnicas de diagnóstico por la imagen (como: la tomografía de coherencia óptica o la angiografía fluoresceínica).

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

ORIGINAL

11890



Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés *treat-and-extend regimen*), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la afección o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la afección, se acortará debidamente.

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la afección. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

Lucentis® y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR Lucentis® se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis® el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis® a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

Como con todos los medicamentos que se administran 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.

Viales

Los viales son para un solo uso. Tras la inyección debe desecharse todo el producto que no se haya utilizado.

El vial se suministra estéril. No lo utilice si el envase está dañado. La esterilidad del vial solo se puede garantizar si el precinto del envase está intacto. No utilice el vial si la solución ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas.

Para la preparación y la inyección intravítrea se necesitan los siguientes dispositivos médicos de un solo uso:

- Una aguja de filtro de 5 µm (18 G)
- Una jeringa estéril de 1 ml
- Una aguja de inyección de 30 G x 0,5 pulgadas (12,7 mm)

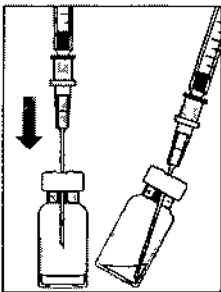
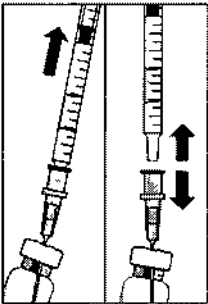
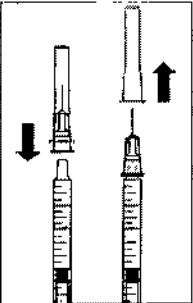
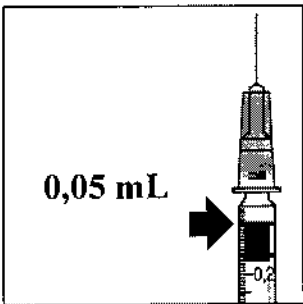
Novartis Argentina S.A.
Eam. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

11890



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 vial. 2. Monte la aguja de filtro de 5 µm (18 G) en la jeringa de 1 ml utilizando una técnica aséptica. Perfore el centro del tapón del vial con la aguja de filtro hasta que la punta de la aguja toque el fondo del vial. 3. Extraiga todo el líquido del vial 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 vial, 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 vial y desacople de ella la jeringa. La aguja de filtro debe desecharse una vez extraído el contenido del vial 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 de 30 G x 0,5 pulgadas (12,7 mm) en la jeringa. 7. Retire cuidadosamente el capuchón de la aguja de inyección sin desacoplar 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> |

ORIGINAL



| | |
|--|--|
| | 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. |
|--|--|

Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

Jeringa Prellenada

La jeringa prellenada es para un solo uso.

La jeringa prellenada es estéril. No la utilice si el envase está dañado, ya que solo se puede garantizar su esterilidad si la bandeja permanece sellada. Tampoco utilice la jeringa prellenada si la solución ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas.

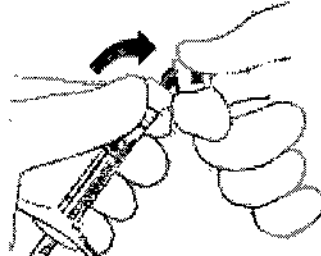
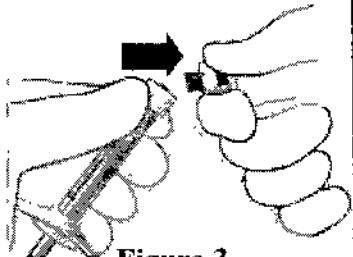
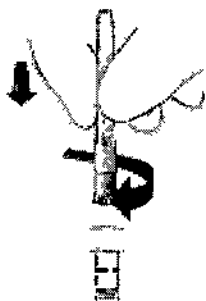
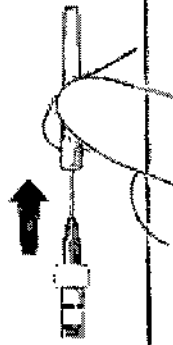
Para inyecciones intravítreas debe usarse una aguja de inyección de 30 G x 0,5 pulgadas (12,7 mm).

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

| | |
|---|---|
| <p>Lea detenidamente todas las instrucciones antes de usar la jeringa prellenada.</p> <p>La jeringa prellenada es para un solo uso y está estéril. No utilice el producto si el envase está dañado. La apertura de la bandeja sellada y todos los pasos posteriores deben llevarse a cabo en condiciones asépticas.</p> <p>Nota: La dosis debe establecerse en 0,05 ml.</p> | |
| Descripción de la jeringa prellenada | <p style="text-align: right;">Figura 1</p> |
| Preparación | <p>1. Compruebe que el envase contenga:</p> <p>Una jeringa prellenada estéril en una bandeja sellada.</p> |

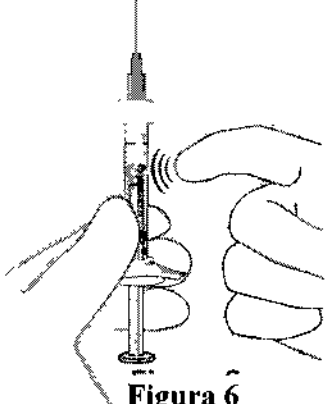
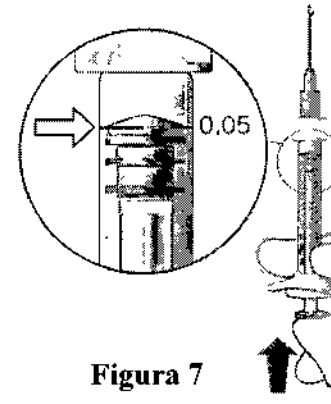
Handwritten signature/initials.

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

| | | |
|-----------------------------------|---|--|
| | 2. Despegue la lámina de cierre de la bandeja que contiene la jeringa y, empleando una técnica aséptica, extraiga la jeringa con cuidado. | |
| Comprobación de la jeringa | 3. Compruebe que: <ul style="list-style-type: none"> • La tapa de la jeringa no se ha desprendido del adaptador de tipo luer-lock. • La jeringa no está dañada. • La solución del medicamento es transparente, entre incolora y amarillo pálido, y no contiene partículas. 4. Si alguna de estas condiciones no se cumple, deseche la jeringa prellenada y utilice otra nueva. | |
| Retirada de la tapa de la jeringa | 5. Desprenda la tapa de la jeringa (sin girarla ni retorcerla) (Ver la Figura 2). |  <p>Figura 2</p> |
| | 6. Deseche la tapa de la jeringa (Ver la Figura 3). |  <p>Figura 3</p> |
| Montaje de la aguja | 7. Ensamble firmemente la aguja de inyección estéril de 30 G x 0,5 pulgadas (12,7 mm) en la jeringa enroscándola a fondo en el adaptador luer-lock (Ver la Figura 4). |  <p>Figura 4</p> |
| | 8. Retire con cuidado el capuchón de la aguja tirando de él en línea recta (Ver la Figura 5). |  <p>Figura 5</p> |
| | Nota: No limpie ni frote la aguja en ningún momento. | |

ORIGINAL

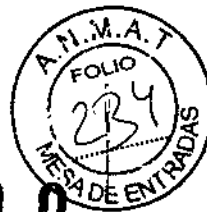
11890

| | | |
|--|---|---|
| <p>Eliminación de las burbujas de aire</p> | <p>9. Mantenga la jeringa vertical, con la aguja dirigida hacia arriba.</p> <p>10. Si hay burbujas de aire, golpee suavemente la jeringa con el dedo hasta que asciendan a la parte superior (Ver la Figura 6).</p> |  <p>Figura 6</p> |
| <p>Fijación de la dosis</p> | <p>11. Mantenga la jeringa a la altura de los ojos y presione con cuidado el émbolo hasta que el borde situado por debajo de la «cúpula» del tope de goma quede alineado con la marca de la dosis (Ver la Figura 7).</p> <p>De esta forma se expulsarán el aire y el exceso de solución y se fijará la dosis en 0,05 ml.</p> <p>Nota: El émbolo no está unido al tope de goma para impedir la introducción de aire en la jeringa.</p> |  <p>Figura 7</p> |
| <p>Inyección</p> | <p>El procedimiento de inyección debe llevarse a cabo en condiciones asépticas.</p> <p>12. Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular.</p> <p>13. Inyecte lentamente la solución hasta que el tope de goma toque el fondo de la jeringa, para así administrar los 0,05 ml.</p> <p>14. En ulteriores inyecciones la aguja deberá introducirse por otro punto de la esclera.</p> <p>15. Después de la inyección, no vuelva a recubrir la aguja con el capuchón ni tampoco separe la aguja de la jeringa. Deseche la jeringa utilizada junto con la aguja en un recipiente para objetos punzantes o de conformidad con las normas locales.</p> | |

CH

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

ORIGINAL



1890

¿Cómo conservar Lucentis®?

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

Los viales que no se hayan abierto pueden mantenerse a temperatura ambiente (25°C) durante un máximo de 24 horas antes de su uso.

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

Mantener en posición horizontal.

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

Presentaciones

Envases conteniendo 1 y 3 viales de 0,23 mL, jeringa intravitrea, jeringa de plástico y aguja de filtro.

Envase conteniendo una jeringa prellenada sin aguja.

Envase conteniendo una jeringa prellenada sin aguja para uso hospitalario

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

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

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

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

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

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

Vial

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

Industria Suiza.

Jeringa prellenada

Elaborado en: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG, Langenargen, Alemania.

Industria Alemana.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 11521

Apoderado

ORIGINAL



Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

1 8 9 0

BPL: 24/11/2015 + 09/12/2015+05/08/2016 + PFS
Tracking number: N/A + 2015-PSB/GLC-0766-s+N/A

©Marca Registrada

GN

✓

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

ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO

LUCENTIS®

RANIBIZUMAB

10 mg/ml

Solución Inyectable



1890

Venta bajo receta

Industria Suiza

Fórmula

Cada Vial de 0,23 mL contiene:

Ranibizumab.....2,3 mg

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

Posología

Según prescripción médica

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

Los viales que no se hayan abierto pueden mantenerse a temperatura ambiente (25 °C) durante un máximo de 24 horas antes de su uso.

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

Contenido

Envase conteniendo 1 vial de 0,23 mL, jeringa intravitrea, jeringa de plástico y aguja de filtro.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

®Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 3 viales de 0,23 mL, jeringa intravitrea, jeringa de plástico y aguja de filtro solo se diferencian en su contenido.

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

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO

LUCENTIS®

RANIBIZUMAB

10 mg/ml

Solución Inyectable

Venta bajo receta

Industria Alemana

Fórmula

Cada Jeringa Prellenada de 0,165mL contiene:

Ranibizumab.....1,650 mg

Excipientes: α,α Trehalosa dihidrato 16,50 mg, Clorhidrato de L-Histidina monohidrato 0,274 mg, L-Histidina 0,053 mg, Polisorbato 20 0,0165 mg, Agua para inyectables c.s.p 0,165 mL

Pósología

Según prescripción médica.

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

Mantener en posición horizontal.

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

Contenido

Envase conteniendo 1 Jeringa Prellenada sin aguja.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Elaborado en: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG, Langenargen, Alemania.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

®Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que el rótulo del envase conteniendo 1 Jeringa Prellenada sin aguja para Uso Hospitalario solo se diferencia en su contenido.

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