



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

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

DISPOSICIÓN N° 6040

BUENOS AIRES, 06 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007815-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LUCENTIS / RANIBIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE conteniendo RANIBIZUMAB 2,3 mg en 0,23 ml, aprobada por Certificado N° 53.573.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y 2349/97.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

11



DISPOSICIÓN N° 6040

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

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LUCENTIS / RANIBIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE conteniendo RANIBIZUMAB 2,3 mg en 0,23 ml, aprobada por Certificado N° 53.573 y Disposición N° 0571/07, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 38 a 136.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0571/07 los prospectos autorizados por las fojas 38 a 70, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

9



DISPOSICIÓN N° **6040**

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

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

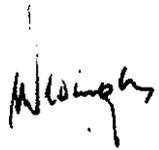
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.573 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

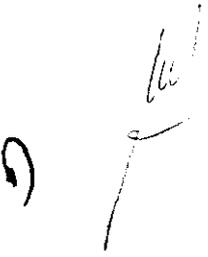
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007815-11-5

DISPOSICIÓN N° **6040**

nc


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





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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6040**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.573 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LUCENTIS / RANIBIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE conteniendo RANIBIZUMAB 2,3 mg en 0,23 ml.-

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

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

S.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0282/11.-	Prospectos de fojas 38 a 136, corresponde desglosar de fojas 38 a 70.-

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

9



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 53.573 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 06 SEP. 2011 del mes de

Expediente Nº 1-0047-0000-007815-11-5

DISPOSICIÓN Nº

6040

nc

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

ORIGINAL

6040



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

LUCENTIS® 10 MG/ML

RANIBIZUMAB

Solución Inyectable

Venta bajo receta

Industria Suiza

FORMULA

Cada frasco ampolla de 0,23 mL contiene: -

Ranibizumab.....2,3 mg -

Excipientes: trehalosa (α,α-trehalosa o dihidrato de trehalosa) 30 mg; clorhidrato de histidina monohidrato 0,498 mg; histidina 0,096 mg; polisorbato 20 0,03 mg; agua para inyectables.....C.S.

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Lucentis® está indicado para:

- El tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda») (ver “Acción farmacológica”).
- El tratamiento del compromiso visual por edema macular diabético (EMD).
- La pérdida de visión por edema macular secundario a oclusión venosa retiniana (OVR).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinado humanizado dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular de tipo A (VEGF-A). Tiene gran afinidad por las isoformas del VEGF-A (p. ej., VEGF110, VEGF121 y VEGF165), por lo que impide que el VEGF-A se una a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores promueve la proliferación de células endoteliales, la neovascularización y la hiperpermeabilidad vascular, y todo ello contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad y al edema macular causando compromiso visual en diabetes y OVR.

Tratamiento de la DMAE neovascular

Novartis Argentina S.A.
Calle de los Reyes 1000
1281 Buenos Aires, Argentina
Tel: +54 11 4780 4000
Fax: +54 11 4780 4001
www.novartis.com.ar

En DMAE neovascular se han evaluado la seguridad y la eficacia clínicas de Lucentis® en tres estudios controlados con tratamiento simulado** o fármaco activo, con aleatorización y doble ciego, en pacientes con DMAE neovascular. Participaron en estos estudios 1323 pacientes en total (879 en el grupo que recibió fármaco activo y 444 en el grupo de control). En el estudio FVF2598g (MARINA), pacientes aquejados de neovascularización coroidea oculta sin componente clásico o mínimamente clásica recibieron inyecciones intravítreas mensuales de 0,3 mg o 0,5 mg de ranibizumab o inyecciones simuladas. En este estudio se inscribieron 716 pacientes en total (tratamiento simulado: 238; 0,3 mg de ranibizumab: 238; 0,5 mg de ranibizumab: 240). Se dispone de datos hasta el final del 24° mes.

En el estudio FVF2587g (ANCHOR), los pacientes con lesiones de neovascularización coroidea de tipo predominantemente clásico recibieron alguno de los tratamientos siguientes: 1) terapia fotodinámica simulada e inyecciones intravítreas mensuales de 0,3 mg de ranibizumab; 2) terapia fotodinámica simulada e inyecciones intravítreas mensuales de 0,5 mg de ranibizumab; o 3) terapia fotodinámica activa con verteporfin e inyecciones intravítreas simuladas. Se administró terapia fotodinámica simulada o activa con verteporfin con la inyección de Lucentis® inicial y luego cada 3 meses si la angiografía fluoresceínica indicaba persistencia o recurrencia de la hiperpermeabilidad vascular. En este estudio se inscribieron 423 pacientes en total (tratamiento simulado: 143; 0,3 mg de ranibizumab: 140; 0,5 mg de ranibizumab: 140). Se dispone de datos hasta el final del 24° mes.

En ambos estudios, el criterio principal de eficacia fue la proporción de pacientes que conservaron la visión, definida esta conservación como una pérdida de menos de 15 letras de agudeza visual al duodécimo mes con respecto al inicio. Casi todos los pacientes (aproximadamente el 95%) tratados con Lucentis® conservaron la agudeza visual. El 34% al 40% de los pacientes que recibieron ranibizumab experimentaron una mejoría clínicamente significativa de la visión, definida como una ganancia de por lo menos 15 letras a los 12 meses. El tamaño de la lesión no influyó significativamente en los resultados. Los resultados se detallan en las tablas siguientes.

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

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



Variación media de la agudeza visual (letras) (DE) ^a	Mes 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Mes 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

^a $p < 0,01$

Tabla2 Resultados a los 12 y 24 meses en el estudio FVF2587g (ANCHOR)

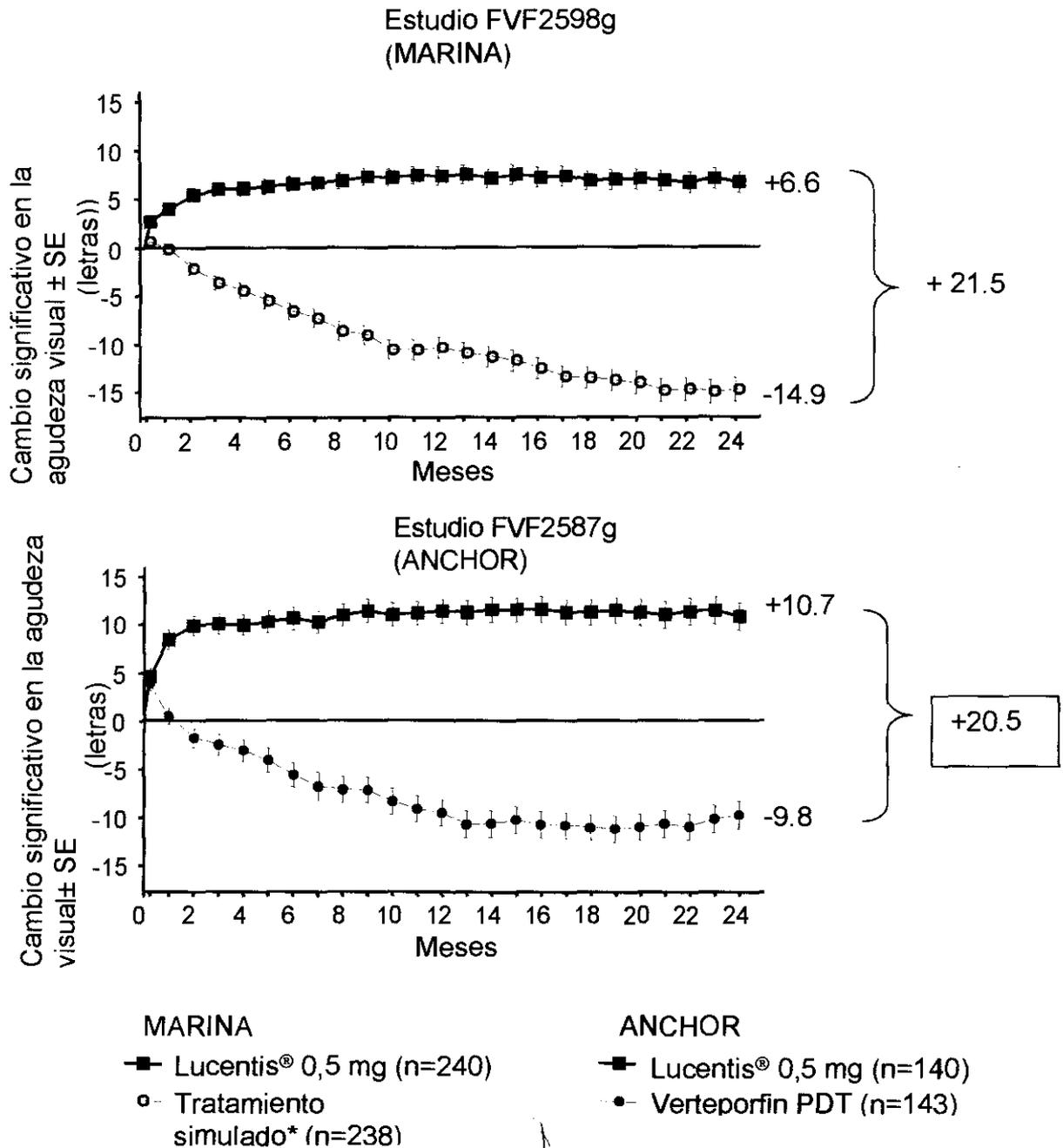
Criterio de valoración	Mes	TFD con verteporfin (n=143)	Lucentis® 0,5 mg (n=140)
Pérdida de agudeza visual <15 letras (%) ^a (conservación de la visión)	Mes 12	64 %	96 %
	Mes 24	66%	90%
Mejora de la agudeza visual ≥15 letras (%) ^a	Mes 12	6 %	40 %
	Mes 24	6%	41%
Variación media de la agudeza visual (letras) (DE) ^a	Mes 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mes 24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a $p < 0,01$

Novartis Argentina S.A.
 Calle 14 de Julio 1575
 Cc-Director de Asuntos Regulatorios
 Gta. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



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



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

Novartis Argentina S.A.
 Co-Director Técnico 15.575
 Cia. de Asesoros Regulatorios
 Apoderada

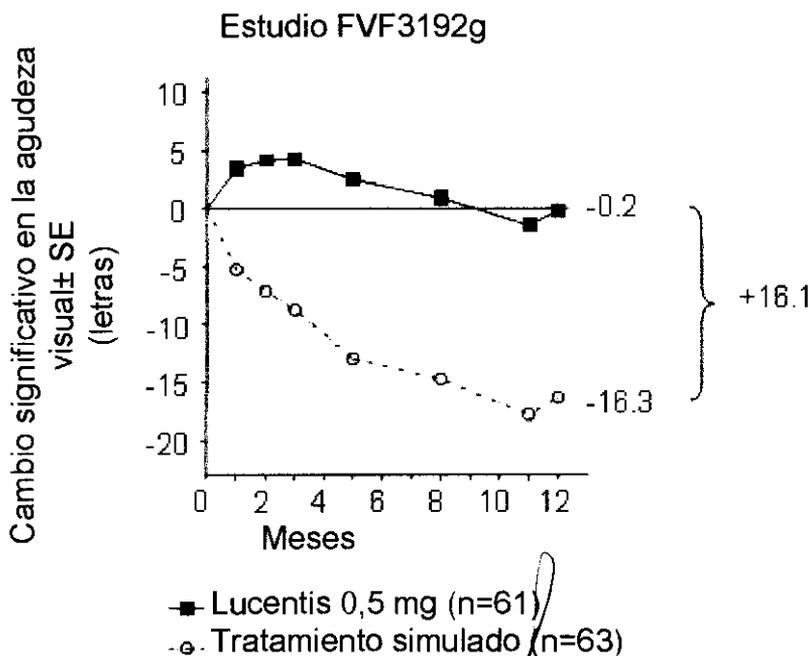
Los resultados de los 2 estudios indicaron que el tratamiento continuo con ranibizumab podría ser beneficioso también en pacientes que perdieron más de 15 letras de la agudeza visual mejor corregida (AVC/BCVA) en el primer año de tratamiento.

No se ha estudiado la administración de Lucentis® durante más de 24 meses.

El estudio FVF3192g (PIER) era un ensayo de 2 años aleatorio, doble ciego y control con tratamiento simulado, concebido para evaluar la seguridad y la eficacia de Lucentis® en pacientes con DMAE neovascular (con o sin componente de neovascularización coroidea clásica). Se dispone de datos hasta el final del 12° mes. 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. En este estudio se inscribieron 184 pacientes en total (0,3 mg de ranibizumab: 60; 0,5 mg de ranibizumab: 61; tratamiento simulado: 63); 171 (93%) completaron los 12 meses del estudio. Los pacientes tratados con Lucentis® en el estudio PIER recibieron 6 tratamientos de un total de 6 posibles entre el día 0 y el mes 12.

En el estudio PIER, el criterio principal de eficacia era la variación media de la agudeza visual a los 12 meses en comparación con la inicial (ver "Figura 2"). Tras un aumento inicial de la agudeza visual (con la administración de dosis mensuales), en promedio, los pacientes tratados 1 vez cada 3 meses con Lucentis® perdieron agudeza visual y al cabo de 12 meses habían regresado a los valores basales. En el estudio PIER, casi todos los pacientes (90%) tratados con Lucentis® conservaban su agudeza visual en el duodécimo mes.

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



[Handwritten signature]

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Ormae
 Co-Director Técnico - M/N 15.575
 Glb. de Asesor. Regulatorios
 Apoderada

Datos de un estudio abierto (PROTECT) en 32 pacientes seguidos por 9 meses en el que se evaluó la seguridad de la administración, en el mismo día, de TFD con verteporfin y 0,5 mg de ranibizumab muestran que la incidencia de inflamación intraocular luego del tratamiento inicial fue de 6,3% (2 de 32 pacientes)

En el estudio MARINA, al duodécimo mes, los pacientes que recibieron tratamiento con Lucentis® notificaron, en promedio, una mejora estadística y clínicamente significativa de su capacidad para efectuar actividades relacionadas con la visión cercana, con la visión lejana y con la dependencia de otras personas debido a la visión, según se determinó mediante el NEI VFQ-25 (Cuestionario de Funcionamiento Visual del Instituto Nacional del Ojo [EE. UU.]-25); en cambio, los pacientes que recibieron tratamiento simulado comunicaron una reducción de la capacidad para efectuar dichas actividades. En la escala de actividades de visión cercana, los pacientes tratados con 0,5 mg de Lucentis® notificaron un aumento de 10,4 puntos y los que recibieron tratamiento simulado, una disminución de 2,6 puntos ($p<0,01$). En la escala de actividades de visión lejana, los pacientes tratados con Lucentis® notificaron un aumento de 7,0 puntos y los que recibieron tratamiento simulado, una disminución de 5,9 puntos ($p<0,01$). En la escala de dependencia de otras personas debido a la visión, los pacientes tratados con Lucentis® experimentaron un aumento de 6,8 puntos y los que recibieron tratamiento simulado, una disminución de 4,7 puntos ($p<0,01$).

Este aumento registrado en las 3 subescalas del VFQ-25 entre el inicio y el mes 12 se mantenía en el mes 24 en el grupo tratado con Lucentis®, mientras que en el que recibió inyecciones simuladas las puntuaciones de todas ellas siguieron descendiendo entre el mes 12 y el 24. Por consiguiente, el beneficio terapéutico de Lucentis® comparado con el del tratamiento simulado era mayor en el mes 24 que en el mes 12.

En el duodécimo mes del estudio ANCHOR, los pacientes tratados con Lucentis® comunicaron una mejora estadística y clínicamente significativa de su capacidad para efectuar actividades relacionadas con la visión cercana, con la visión lejana y con la dependencia de otras personas ligada a la visión, en comparación con los que habían recibido terapia fotodinámica con verteporfin. En la escala de actividades de visión cercana, los pacientes tratados con 0,5 mg de Lucentis® notificaron un aumento de 9,1 puntos, y los que recibieron terapia fotodinámica con verteporfin, un aumento de 3,7 puntos ($p<0,01$). En la escala de actividades de visión lejana, los pacientes tratados con Lucentis® notificaron un aumento de 9,3 puntos y los que recibieron terapia fotodinámica con verteporfin, un aumento de 1,7 puntos ($p<0,01$). En la escala de dependencia de otras personas debido a la visión, los pacientes tratados con Lucentis® experimentaron un aumento de 8,9 puntos y los que recibieron terapia fotodinámica con verteporfin, una disminución de 1,4 puntos ($p<0,01$). En el grupo tratado con TFD y verteporfin, la mejoría media de la puntuación de las subescalas de actividades relacionadas con la visión cercana y con la visión lejana entre el inicio y el mes 12 había desaparecido a los 24 meses, mientras que la disminución media de la puntuación de la subescala relacionada con la dependencia de otras personas debido a la visión entre el comienzo y el 12 mes se mantenía a los 24 meses. Según estas variaciones entre los 12 y los 24 meses dentro de cada grupo de tratamiento, el beneficio terapéutico del ranibizumab se mantuvo o fue superior al de la TFD con verteporfin en comparación con el mes 12, mientras que el beneficio terapéutico de ranibizumab respecto a la subescala

de dependencia de otras personas debido a la visión era menor a los 24 meses que a los 12 meses (valores de p comprendidos entre 0,0023 y 0,0006).

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

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

Tratamiento del compromiso visual por EMD

La eficacia y seguridad clínica de Lucentis® en pacientes con compromiso visual secundario a EMD han sido evaluadas en los estudios randomizados, doble-ciegos y controlados D2301 (RESTORE) y D2201 (RESOLVE).

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, y luego según la necesidad en relación a los criterios del ETDRS.

El objetivo primario de eficacia fue el cambio promedio de la agudeza visual mejor corregida desde el mes 1 hasta el mes 12 en comparación con la basal. Los resultados a 12 meses demostraron una superioridad estadísticamente significativa de ranibizumab como monoterapia o adyuvante a la fotocoagulación con láser en comparación con el láser solo, tanto en los objetivos primarios y secundarios de agudeza visual, y sobre los efectos sobre el espesor retinal central (ERC).

El objetivo primario de agudeza visual luego de 12 meses mostró una mejoría de 5,4 y 4.9 letras respectivamente, para ranibizumab y ranibizumab en combinación con láser comparado con láser como monoterapia.

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

Handwritten marks, possibly initials or a signature.

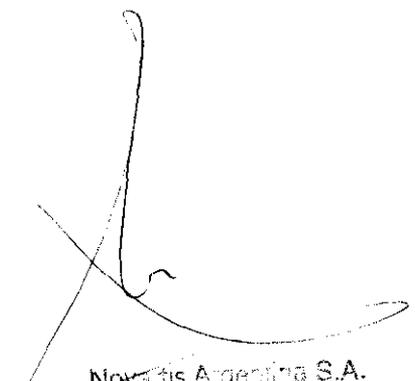

Novartis Argentina S.A.
Buenos Aires
Co-Director Ejecutivo 15.575
Cte. de Asuntos Regulatorios
Apoekerada

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

Resultados medidos	Ranibizumab 0.5 mg (n=116)	Ranibizumab 0.5 mg + Láser (n=118)	Láser (n=111)
Cambio promedio de la agudeza visual mejor corregida desde el mes 1 hasta el mes 12 en comparación con la basal (letras) ^b	6.1	5.9	0.8
Cambio promedio de la agudeza visual mejor corregida al mes 12 en comparación con la basal (letras) ^b	6.8	6.4	0.9
Ganancia de ≥10 letras de AV (%de pacientes) al mes 12.	37.4	43.2	15.5
Ganancia de ≥15 letras de AV (%de pacientes) al mes 12.	22.6	22.9	8.2

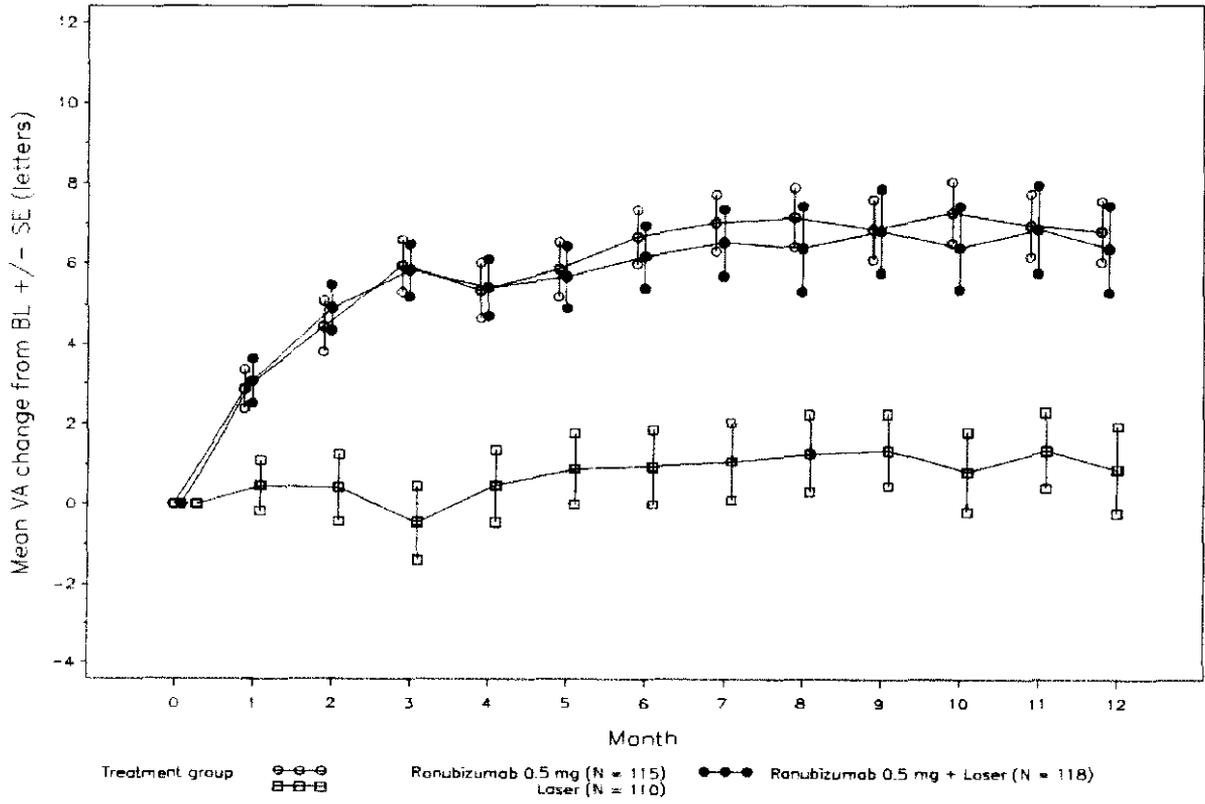
^b p<0.0001

Figura 3 Cambio promedio de la agudeza visual mejor corregida desde la base durante el estudio D2301 (RESTORE)

Handwritten marks: a vertical line with a checkmark-like shape and a separate '9' to its left.

Handwritten signature

Novartis Argentina S.A.
 Para: Sr. Dr. ...
 Co-Director Técnico N. 15.575
 Cte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



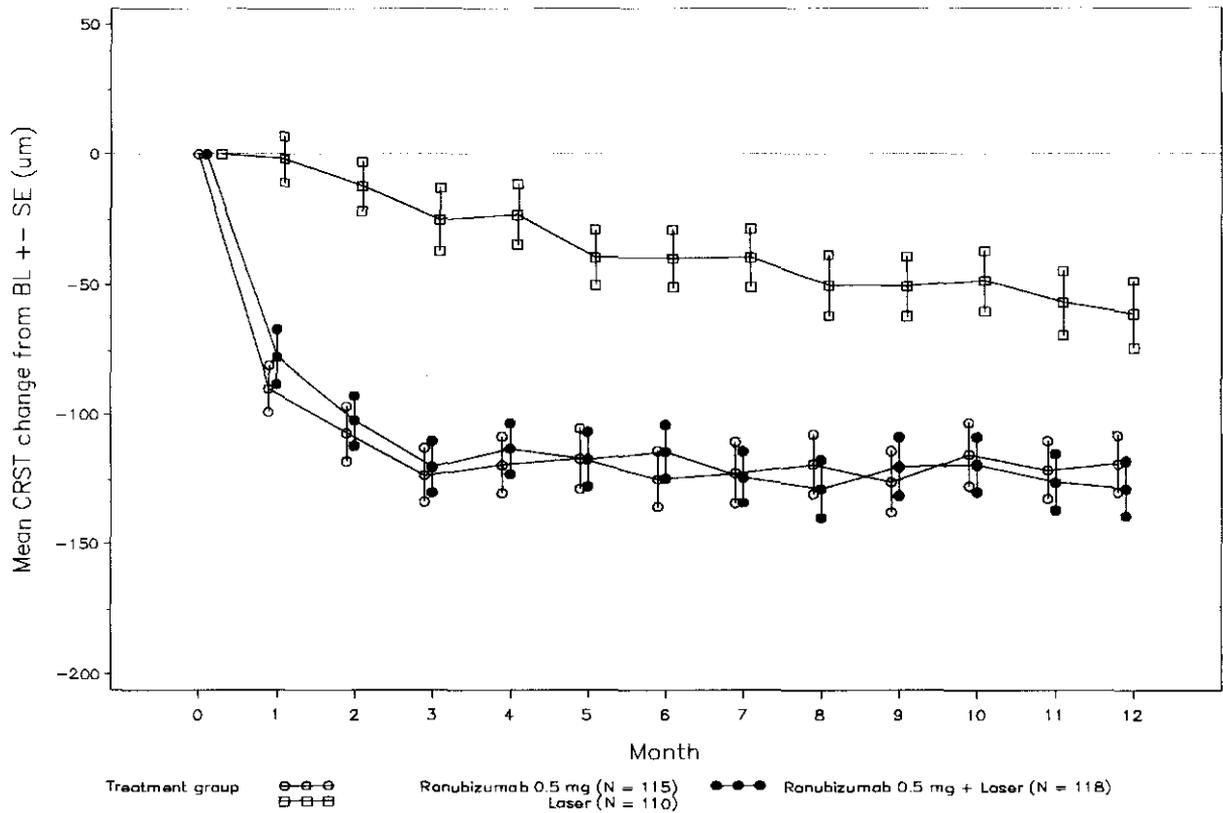
Handwritten signature

Handwritten signature

Novartis Argentina S.A.
Farm. B. La Plata
Co-Directora Técnica - IN N° 15.375
Cte. de Asuntos Regulatorios
Aporadada



Figura 4 Cambio promedio del ERC desde la base durante el estudio D2301 (RESTORE)



En el estudio D2201 (RESOLVE) un total de 151 pacientes con compromiso macular central y disminución de visión fueron enrolados para recibir: 1) inyección intravítrea inicial de ranibizumab 0.3 mg (formulación de 6mg/mL) y luego inyecciones mensuales hasta observarse el éxito del tratamiento o la falta de respuesta (51 pacientes); 2) inyección intravítrea inicial de ranibizumab 0.5 mg (formulación de 10mg/mL) y luego inyecciones mensuales hasta observarse el éxito del tratamiento o la falta de respuesta (51 pacientes); 3) inyección simulada inicial y luego inyecciones mensuales simuladas siguiendo el mismo criterio de tratamiento (49 pacientes). La dosis inicial de ranibizumab pudo ser duplicada en cualquier momento durante el estudio luego de la primera inyección si el investigador evaluaba que la respuesta al tratamiento no hubiera sido suficientemente alcanzada. La dosis duplicada fue alcanzada duplicando el volumen de inyección de 0,05 a 0,1 mL. El tratamiento de rescate con fotocoagulación láser fue permitido en cualquier momento durante el estudio en las ramas activas y de control luego del mes 3 del estudio y basado en la opinión del investigador.

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

En el Grupo A, el objetivo primario de eficacia fue el efecto del tratamiento con ranibizumab en la reducción del edema macular medido por ENC. La superioridad de



ranibizumab fue demostrada en este objetivo primario. Asimismo, el objetivo secundario de eficacia, el cambio promedio de la agudeza visual mejor corregida al mes 6, demostró una mejora de la agudeza visual en los pacientes tratados con ranibizumab. En el Grupo B, el objetivo primario de eficacia fue el cambio promedio de la agudeza visual mejor corregida a los 12 meses comparado con la basal. Este cambio mostró ser estadísticamente superior con una ganancia de 7,6, letras en los pacientes tratados con ranibizumab en comparación con el tratamiento simulado. En el estudio en conjunto (Grupo A+B) este cambio promedio comparado con la basal de la agudeza visual mejor corregida fue de 7,8 letras. Adicionalmente, en la población total estudiada (Grupo A+B), el cambio promedio de la agudeza visual mejor corregida al mes 12 fue de +10,3 letras en los pacientes tratados con ranibizumab en comparación con la basal. El 61% de los pacientes experimentaron una mejoría clínicamente relevante de la visión de ≥ 10 letras al mes 12. El 33% de los pacientes mejoraron ≥ 15 letras. Los detalles de los resultados se muestran en la tabla 5-4 y figura 5-5.

7
del
|

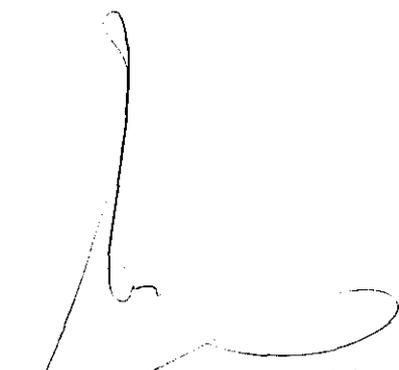

Novartis Argentina S.A.
Farm. S.A. 2010
Co-Director Técnico
Cte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

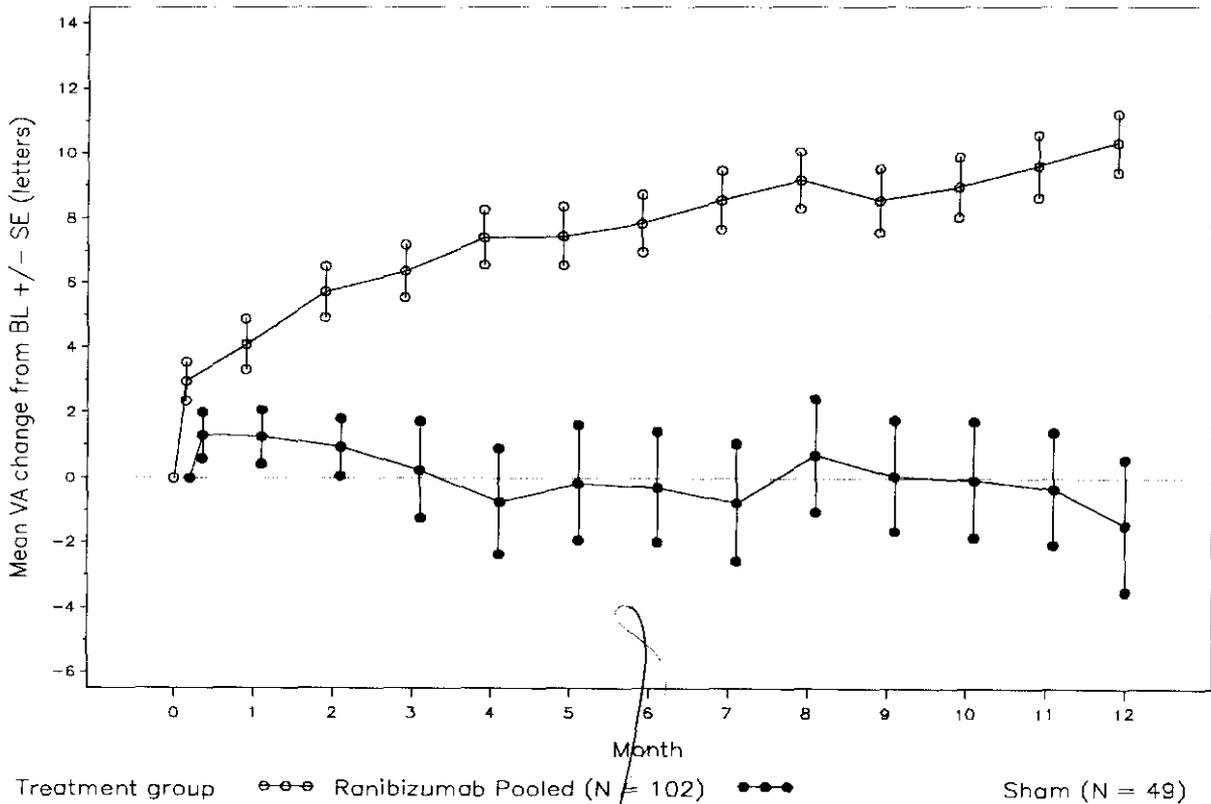


Tabla 4 Resultados a 12 meses en Grupo A+B. Estudio D2201 (RESOLVE)

Resultados medidos	Ranibizumab (n=102)	Simulación (n=49)
Cambio promedio de la agudeza visual mejor corregida desde el mes 1 hasta el mes 12 en comparación con la basal. (letras) (SD) ^b	+7.8 (7.72)	-0.1 (9.77)
Cambio promedio de la agudeza visual mejor corregida al mes 12 en comparación con la basal (letras) (SD) ^b	+10.3 (9.14)	-1.4 (14.16)
Ganancia de ≥10 letras (% de pacientes) al mes 12	60.8	18.4
Ganancia de ≥15 letras (% de pacientes) al mes 12	32.4	10.2

^b p<0.0001

Figura 5 Cambio promedio de la agudeza visual desde la base en el tiempo en el Grupo A+B del estudio D2201 (RESOLVE)

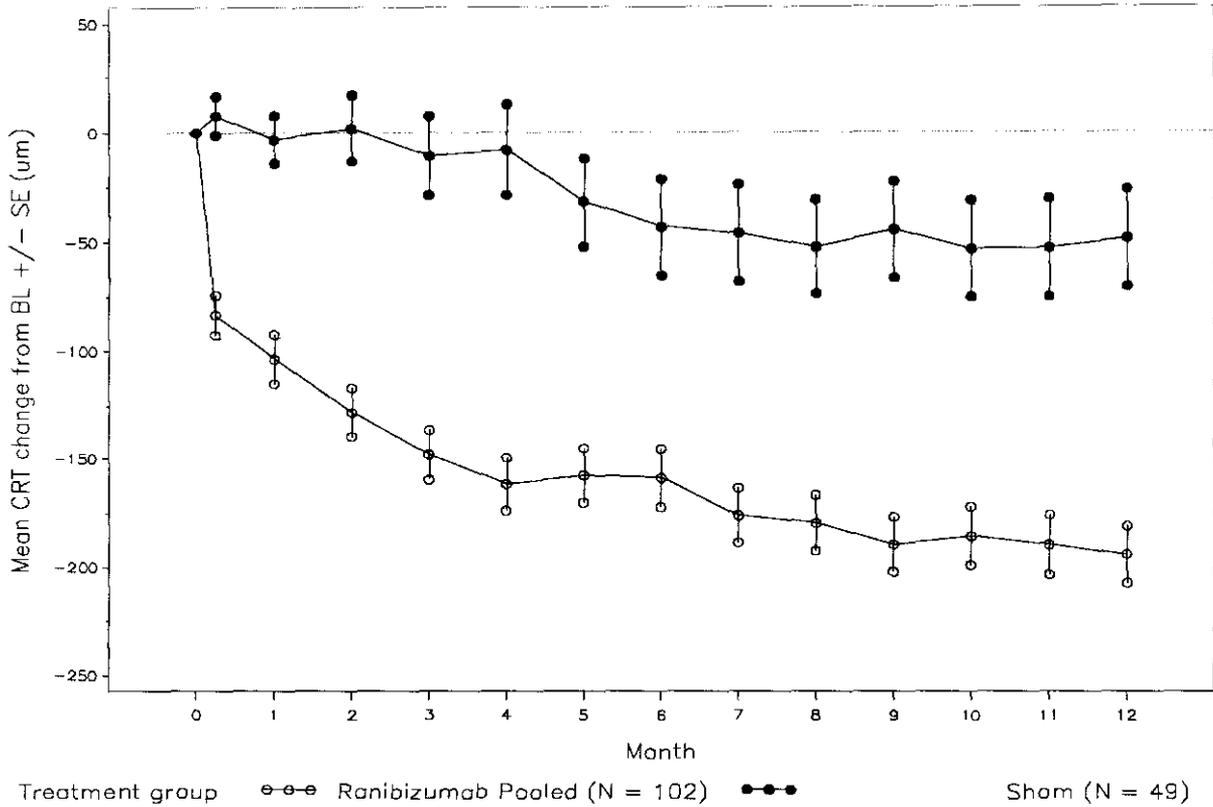


[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
 Novartis Argentina S.A.
 Buenos Aires
 Co-Directora Técnica: N.º 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Los pacientes tratados con ranibizumab experimentaron una continua reducción del ERC. Al mes 12, el cambio promedio del ERC desde la base fue de -194 micras para ranibizumab versus -48 micras para el tratamiento simulado.

Figura 6 Cambio promedio del ERC desde la base en el tiempo en el Grupo A+B del estudio D2201 (RESOLVE)



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

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

La seguridad y la eficacia clínicas de Lucentis® en pacientes con pérdida de visión por edema macular secundario a OVR se han evaluado en dos estudios aleatorizados, doblemente enmascarados y controlados: BRAVO y CRUISE.

En el estudio BRAVO, participaron 397 pacientes con pérdida de visión por edema macular secundario a OVR que recibieron inyecciones intravítreas de 0,3 mg o 0,5 mg de ranibizumab o inyecciones simuladas**. En los tres grupos terapéuticos, se permitió el tratamiento de referencia (fotocoagulación con láser), que se administró, según criterios definidos en el protocolo, como tratamiento de rescate a partir del mes 3. El 57,6% de los pacientes que recibieron tratamiento simulado, el 20,1% de los tratados con 0,3 mg de ranibizumab, y el 21,4% de los tratados con 0,5 mg recibieron al menos un tratamiento con láser durante los primeros 6 meses del estudio.

[Handwritten initials]

[Handwritten signature]
Novartis Argentina S.A.
Co-Dirección Comercial 0115.575
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Apostada

A los 6 meses, los pacientes del grupo tratado con inyecciones simuladas pasaron a recibir 0,5 mg de ranibizumab. La proporción de pacientes que recibieron al menos un tratamiento con láser durante la totalidad de los 12 meses del periodo de estudio fue del 61,4% en el grupo tratado con inyecciones simuladas/0,5 mg de ranibizumab, del 41,0% de los tratados con 0,3 mg de ranibizumab y del 34,4% de los tratados con 0,5 mg de ranibizumab.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación media de la AVMC a los 6 meses, en comparación con los valores iniciales. El tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab, proporcionó una mejoría media, clínica y estadísticamente significativa, de 18,3 letras, en comparación con 7,3 letras en el grupo de control ($p < 0,0001$).

A los 12 meses (criterio secundario), los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab mantuvieron el beneficio observado a los 6 meses. Otros criterios secundarios relacionados con la AVMC a los 6 y a los 12 meses se presentan en las tablas 5 y 6, y la figura 7.

Tabla 5 Criterios secundarios de valoración de la eficacia relacionados con la AVMC a los 6 meses (BRAVO)

	Tratamiento simulado (n=132)	Ranibizumab, 0,5 mg (n=131)
Variación media de la AVMC con respecto a los valores iniciales (letras ETDRS ^a) ^b	+7,3	+18,3
Proporción de pacientes con mejoría de la AVMC ≥ 15 letras con respecto a los valores iniciales	28,8%	61,1%

a: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* [Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética]

b: $p < 0,0001$

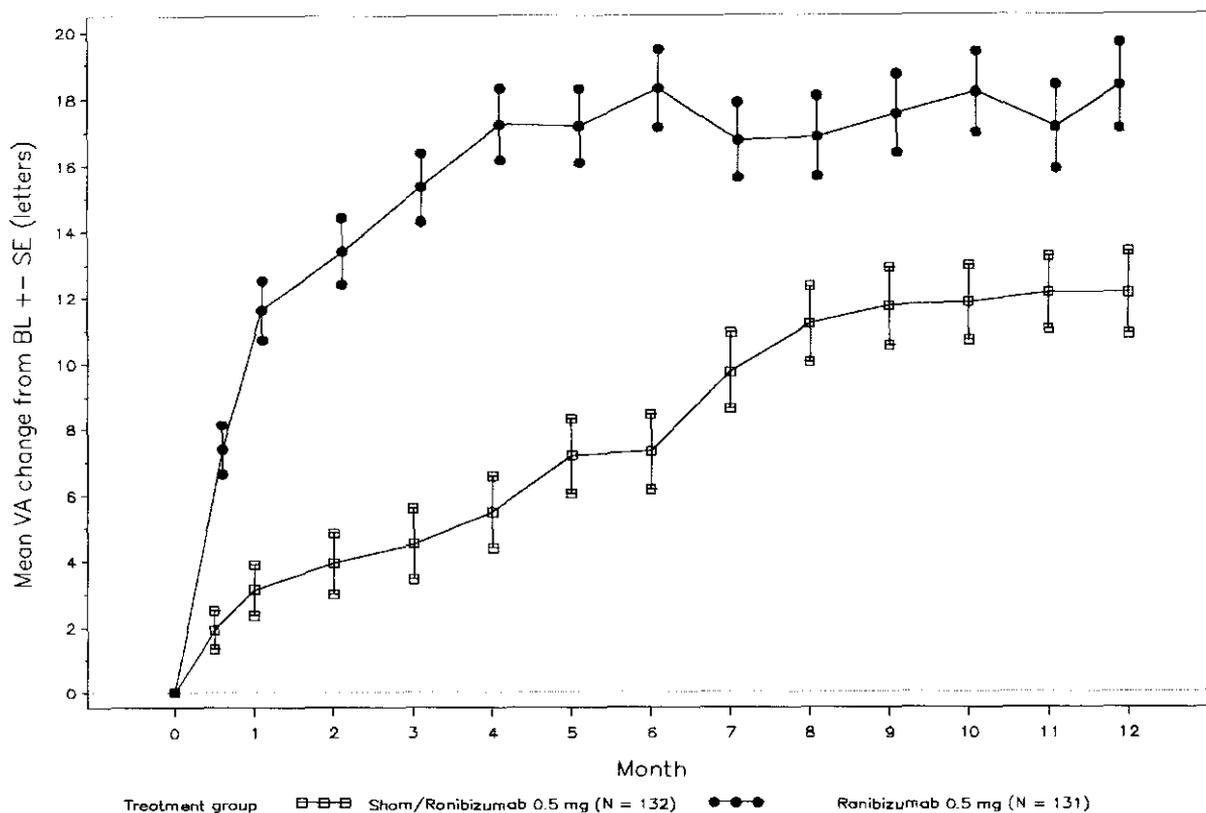
Tabla 6 Criterios secundarios de valoración de la eficacia relacionados con la AVMC a los 12 meses (BRAVO)

	Tratamiento simulado/ ranibizumab, 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab, 0,5 mg (n=131)
Variación media de la AVMC con respecto a los valores iniciales (letras ETDRS)	+12,1	+18,3
Proporción de pacientes con mejoría de la AVMC ≥ 15 letras con respecto a los valores iniciales	43,9%	60,3%

Figura 7 Variación media de la AVMC desde el inicio hasta el mes 12 (BRAVO)

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



En el estudio CRUISE, participaron 392 pacientes con pérdida de visión por edema macular secundario a OVRC que recibieron inyecciones intravítreas de 0,3 mg o 0,5 mg de ranibizumab o inyecciones simuladas**. A los 6 meses, los pacientes del grupo tratado con inyecciones simuladas pasaron a recibir 0,5 mg de ranibizumab.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación media de la AVMC a los 6 meses, en comparación con los valores iniciales. El tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab, proporcionó una mejoría media, clínica y estadísticamente significativa, de 14,9 letras, en comparación con 0,8 letras en el grupo de control (p<0,0001).

A los 12 meses (criterio secundario), los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab presentaron una mejoría de 13,9 letras, en comparación con los valores iniciales. Otros criterios secundarios relacionados con la AVMC a los 6 y a los 12 meses se presentan en las tablas 7 y 8, y la figura 7.

Tabla 7 Criterios secundarios de valoración de la eficacia relacionados con la AVMC a los 6 meses (CRUISE)

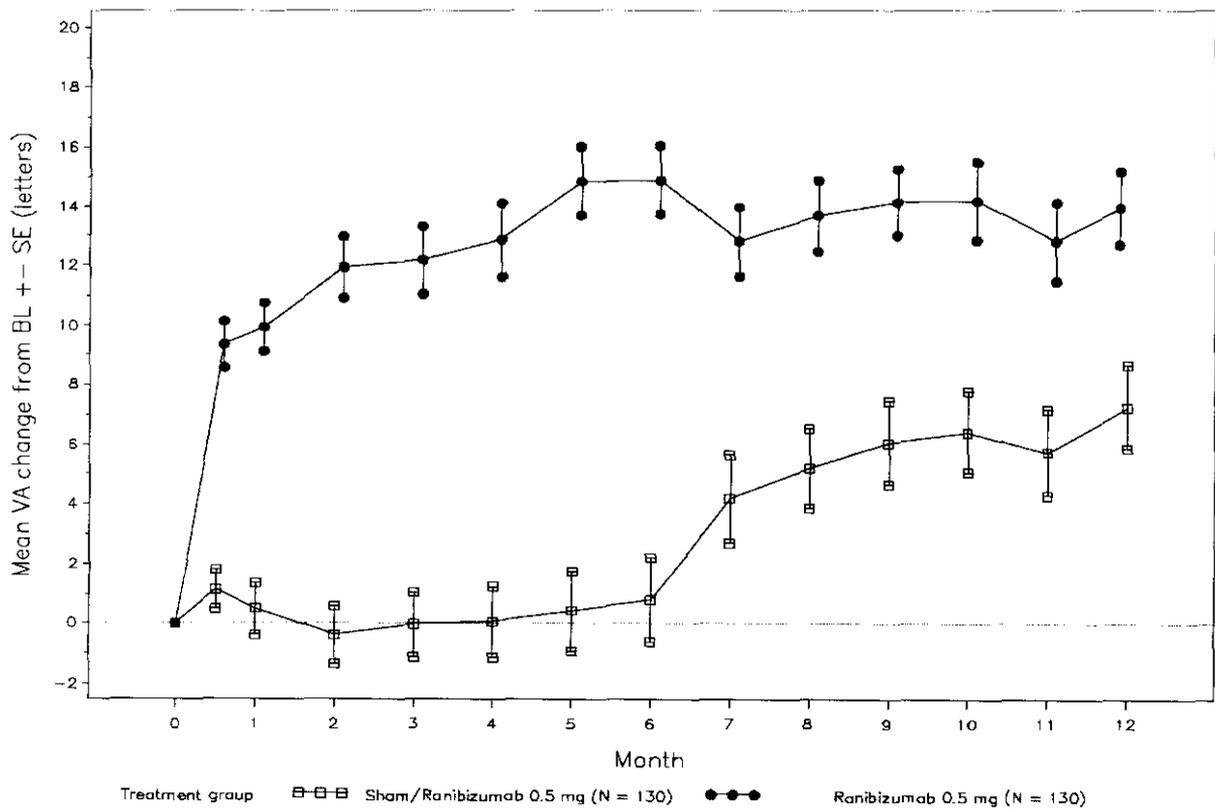
	Tratamiento simulado (n=132)	Ranibizumab, 0,5 mg (n=131)
Variación media de la AVMC con respecto a los valores iniciales (letras ETDRS) ^a	+0,8	+14,9
Proporción de pacientes con mejoría de la AVMC ≥ 15 letras con respecto a los valores iniciales	16,9%	47,7%

a: p<0,0001

Tabla 8 Criterios secundarios de valoración de la eficacia relacionados con la AVMC a los 12 meses (CRUISE)

	Tratamiento simulado/ ranibizumab, 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab, 0,5 mg (n=131)
Variación media de la AVMC con respecto a los valores iniciales (letras ETDRS)	+7,3	+13,9
Proporción de pacientes con mejoría de la AVMC ≥ 15 letras con respecto a los valores iniciales	33,1%	50,8%

Figura 7 Variación media de la AVMC desde el inicio hasta el mes 12 (CRUISE)



En ambos estudios, la mejoría de la visión se acompañó de una reducción continua del edema macular, medido por el ERC.

La mejoría de la agudeza visual observada con el ranibizumab a los 6 y a los 12 meses se acompañó de beneficios referidos por el paciente, es decir, mejorías en las subescalas de actividades relacionadas con la visión cercana y la visión lejana del Cuestionario de Funcionamiento Visual del Instituto Oftalmológico Nacional de los EE.UU.-25 (VFQ-25), que constituyeron otro criterio secundario de valoración de la eficacia definido de antemano. La diferencia entre el grupo tratado con 0,5 mg de ranibizumab y el grupo de control se evaluó a los 6 meses y presentó valores *p* de 0,02 a 0,0002.

[Handwritten signature]

Novartis Argentina S.A.
Ejército de Grasa
Co-Directora Técnica - Tel. H. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

** El procedimiento de control consistente en la inyección simulada de Lucentis® supuso anestesiar el ojo igual que para la inyección intravítrea de Lucentis®. Luego se presionó la punta de una jeringuilla sin aguja contra la conjuntiva y se oprimió el émbolo.

Farmacocinética

Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis® a pacientes con DMAE neovascular, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron generalmente bajas; las concentraciones máximas ($C_{máx}$) 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. Las concentraciones séricas de ranibizumab en los pacientes con OVR fueron similares a las observadas en los pacientes con DMRE neovascular.

Los análisis de farmacocinética poblacional y la desaparición de ranibizumab del suero en los pacientes con DMRE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg indican que la vida media de eliminación vítrea de ranibizumab es de unos 9 días en promedio. Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis® (0,5 mg/ojo), la $C_{máx}$ de ranibizumab en el suero (alcanzada después de aproximadamente un día) por lo general varía entre 0,79 y 2,90 ng/mL, y la $C_{mín}$ entre 0,07 y 0,49 ng/mL. La exposición sérica a ranibizumab es unas 90000 veces menor que la exposición intravítrea al fármaco.

Pacientes con insuficiencia renal: no se han llevado a cabo estudios formales para examinar la farmacocinética de Lucentis® en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis de farmacocinética poblacional de pacientes con DMRE neovascular el 68% de los pacientes El 68% (136 de 200) tenían insuficiencia renal (leve [50-80 mL/min.] en el 46,5%, moderada [30-50 mL/min.] en el 20 % y grave [<30 mL/min.] en el 1,5%). Entre los pacientes con OVR, el 48,2% (253 de 525) tenían disfunción renal (leve en el 36,4%, moderada en el 9,5%, y grave en el 2,3%). La depuración sistémica fue levemente inferior, sin llegar a ser clínicamente significativa.

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

Datos de toxicidad preclínica

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

A nivel intraocular, se registraron aumentos del flare y la celularidad de la cámara anterior dependientes de la dosis, que alcanzaban el máximo 2 días después de la inyección. En general, la intensidad de la reacción inflamatoria disminuyó con las inyecciones posteriores o durante la recuperación. En el segmento posterior se observaron infiltración celular y cuerpos flotantes en el vítreo, que también tendían a ser dependientes de la dosis y generalmente persistían al final del período de tratamiento. En el estudio de 26 semanas, la intensidad de la inflamación vítrea aumentó con el número de inyecciones. Sin embargo, se observaron signos de reversibilidad tras la recuperación.

La naturaleza y cronología de la inflamación en el segmento posterior es signo de una reacción inmunitaria mediada por anticuerpos que puede carecer de significación clínica. En algunos animales se observó la formación de cataratas tras un período relativamente largo de intensa inflamación, lo que parece indicar que las alteraciones cristaliniánas eran secundarias a inflamación grave. Tras las inyecciones intravítreas se observó un incremento pasajero de la presión intraocular, con independencia de la dosis.

Las alteraciones oculares microscópicas estaban relacionadas con la inflamación y no eran indicativas de procesos degenerativos. Se percibieron alteraciones inflamatorias granulomatosas en la papila de algunos ojos. Estas alteraciones en el segmento posterior cedieron (y en algunos casos se resolvieron) durante el período de recuperación. Tras la administración intravítrea no se detectaron signos de toxicidad sistémica. Se detectaron anticuerpos contra el ranibizumab en el suero y el vítreo de un subgrupo de animales tratados.

No se dispone de datos sobre carcinogenicidad ni mutagenicidad.

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

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

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

POSOLOGIA/ DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

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

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

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

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

Tratamiento de la DMAE neovascular

El tratamiento con Lucentis® se inicia con una fase de impregnación consistente en una inyección mensual durante 3 meses consecutivos, seguida de una fase de mantenimiento en la que se debe vigilar mensualmente la agudeza visual. Si el paciente pierde más de 5 letras de agudeza visual (en la escala del ETDRS, o el equivalente a una línea de la escala de Snellen), debe administrarse Lucentis®.

Tratamiento del compromiso visual por EMD

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

Posteriormente los pacientes deben controlar su agudeza visual mensualmente.

Se deberá re-anudar el tratamiento cuando en el control se observe una disminución de la agudeza visual por EMD. Si esto ocurre se debe administrar nuevamente inyecciones mensuales hasta alcanzar una agudeza visual estable durante tres controles mensuales consecutivos (lo que implica un mínimo de dos inyecciones). El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 1 mes. [31].

Lucentis® y fotocoagulación con láser en EMD

Lucentis® puede ser administrado de forma segura concomitantemente con fotocoagulación con láser como así también en pacientes que han recibido tratamiento láser previo. Cuando se apliquen en el mismo día, Lucentis® debe ser administrado como mínimo 30 minutos luego de la fotocoagulación con láser.

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

El tratamiento se administra una vez por mes hasta que se logre la máxima agudeza visual, confirmada por su estabilidad durante tres evaluaciones mensuales consecutivas realizadas durante el tratamiento con Lucentis®.

A partir de ese momento los pacientes deben someterse a controles mensuales de la agudeza visual.

El tratamiento se reanuda con inyecciones mensuales cuando los controles indiquen una disminución de la agudeza visual por edema macular secundario a OVR, y se sigue administrando hasta que la agudeza visual vuelva a estabilizarse en tres evaluaciones mensuales consecutivas.

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

Lucentis® se puede administrar sin peligro junto a la fotocoagulación con láser. Si Lucentis® se administra el mismo día, debe administrarse al menos 30 minutos después de la fotocoagulación con láser.

Modo de administración

Como con todos los medicamentos por vía parenteral, antes de administrar Lucentis® se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente), y la disponibilidad de material para realizar una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad (ver "CONTRAINDICACIONES"). Se debe desinfectar la piel de la región periorcular y los párpados, así como la superficie ocular. Antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro.

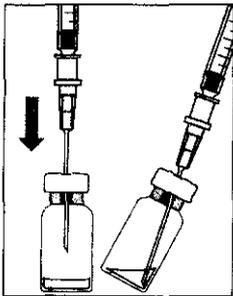
Se le debe enseñar al paciente a instilarse él mismo un colirio antimicrobiano 4 veces al día durante los 3 días anteriores y posteriores a cada inyección.

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

Instrucciones de uso y manipulación

Los frascos ampolla son para uso único solamente.

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

<p>A.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antes de extraer la solución, desinfecte la parte externa del tapón de goma del frasco ampolla. 2. Monte la aguja de filtro de 5 micrometros (suministrada) en la jeringa de 1 mL (suministrada) utilizando una técnica aséptica. Atraviese el centro del tapón del vial con la aguja de filtro roma hasta que la aguja toque el fondo del vial. 3. Extraiga todo el líquido del frasco ampolla manteniendo éste en posición vertical e inclinándolo ligeramente para facilitar la extracción completa.
<p>B.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 4. Al vaciar el frasco ampolla, asegúrese de retraer el émbolo de la jeringa lo suficiente para vaciar por completo la aguja de filtro. 5. Deje la aguja de filtro roma en el frasco ampolla y desconecte de ella la jeringa. La aguja de filtro debe desecharse una vez extraído el contenido del frasco ampolla y no utilizarse para la inyección intravítrea.

Handwritten marks and scribbles on the left side of the page.

Novartis Argentina S.A.
 Co-Directora Técnica
 Cte. de Asesor. Reg. San. 10575
 Apod. 2002



<p>C.</p>	<p>6. Con una técnica aséptica, monte firmemente la aguja de inyección (suministrada) en la jeringa.</p> <p>7. Retire cuidadosamente el capuchón de la aguja de inyección sin desconectar ésta de la jeringa.</p> <p>Nota: Mientras retira el capuchón, sujete la aguja de inyección por el cono amarillo.</p>
<p>D.</p>	<p>8. Expulse cuidadosamente el aire contenido en la jeringa y ajuste la dosis a la marca de 0,05 mL que figura en la jeringa. La jeringa ya está preparada para la inyección.</p> <p>Nota: No limpie la aguja de inyección. No tire del émbolo hacia atrás.</p>

Información adicional acerca de poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver "Farmacocinética").

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

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

9

[Handwritten signature]

Novartis Argentina S.A.
 Co-Directora de... 1.575
 Gta. de...
 Apodada

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

CONTRAINDICACIONES

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

Infecciones oculares o perioculares en actividad o sospecha de ellas.

Inflamación intraocular en actividad.

ADVERTENCIAS

Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis®, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de la retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata por traumatismo iatrogénico (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Siempre que se administre Lucentis® deben emplearse técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Se les debe indicar que notifiquen sin demora cualquier síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados.

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

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

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

No se ha estudiado la inocuidad ni la eficacia de la administración del tratamiento con Lucentis® en ambos ojos a la vez.

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

Novartis Argentina S.A.
 Co-Dirección Técnica
 Gte. de Asesoría Regulaciones
 Argentina

PRECAUCIONES

Interacciones

No se han efectuado estudios de interacción propiamente dichos.

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

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

Embarazo y lactancia

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

Estudios en monos cynomolgus no indican daños directos o indirectos en relación con el embarazo o el desarrollo embrionario/fetal (ver "Datos de toxicidad preclínica").

El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Ranibizumab no debe usarse durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad de procrear

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

Lactancia

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

Niños y adolescentes

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El procedimiento de administración de Lucentis® puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

REACCIONES ADVERSAS



Población con DMAE neovascular

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

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

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

Los acontecimientos adversos que se enumeran a continuación sucedieron con una frecuencia mayor (al menos de 2 puntos porcentuales) en los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis®) que en los que recibieron el tratamiento de control (tratamiento simulado o terapia fotodinámica –TFD– con verteporfin – (ver definición en “Acción farmacológica”) según los datos agrupados de los 3 estudios controlados de Fase III en DMAE neovascular: estudios FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) y FVF3192g (PIER). Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los acontecimientos adversos registrados en los 440 pacientes con DMAE neovascular que recibieron la dosis de 0,5 mg y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Población con EMD

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

Población con OVR

La seguridad de Lucentis® se estudió en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) realizados, respectivamente, en 264 y 261 pacientes tratados con ranibizumab que presentaban pérdida de visión por edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVR) o de sus ramas (OVR) (ver “Acción farmacológica”). En los estudios BRAVO y CRUISE los acontecimientos adversos oculares y no oculares notificados presentaron una frecuencia y una gravedad similares a las observadas en los estudios sobre la DMRE húmeda.

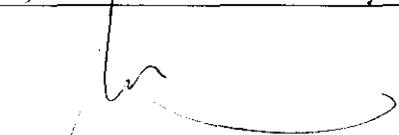
Novartis Argentina S.A.
Co-Director
Gte. de Asesoría Farmacológica
Apoderada

Las reacciones adversas se enumeran por sistemas orgánicos y frecuencia según la convención siguiente: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$), *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), *raras* ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), *muy raras* ($< 1/10000$).

Tabla

Infecciones e infestaciones	
<i>Muy frecuentes</i>	Rinofaringitis.
<i>Frecuentes</i>	Gripe. Infección urinaria*.
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
<i>Frecuentes</i>	Anemia.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i>	Ansiedad.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea.
<i>Frecuente</i>	Accidente cerebrovascular.
Trastornos oculares	
<i>Muy frecuentes</i>	Inflamación intraocular, vitreítis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno de la visión, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular.
<i>Frecuentes</i>	Degeneración retinal, problemas retinales, desprendimiento de retina, desgarro de retina, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, disminución de la agudeza visual, hemorragia vítrea, problemas vítreos, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punctata, abrasión corneal, exudado proteínico (flare) en cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el sitio de la inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
<i>Poco frecuentes</i>	Ceguera, endoftalmitis, hipopion, hipema, queratopatía, adhesión del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en el sitio de inyección, irritación

9



 Novartis Argentina S.A.
 Farmacéutica
 Co-Dirección
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Apodotecas

en el sitio de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes Tos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Náuseas.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

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

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo

Muy frecuentes Artralgia.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes Aumento de la presión intraocular.

*observada solamente en la población con EMD

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

INCOMPATIBILIDADES

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

INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

Conserve este prospecto. Puede que deba volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, pregunte al médico o farmacéutico.



Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No se lo dé a nadie. Si lo hace, puede perjudicar la salud de esa persona, aunque presente los mismos síntomas que usted.

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

QUE ES LUCENTIS® Y PARA QUE SE UTILIZA

Qué es Lucentis®?

Lucentis® contiene el principio activo ranibizumab, que es un fragmento de anticuerpo. Los anticuerpos son proteínas que reconocen y se unen específicamente a otras proteínas en el cuerpo. El ranibizumab se une selectivamente a una proteína denominada «factor de crecimiento endotelial vascular humano de tipo A» (VEGF-A), presente en la retina (la parte interior del ojo sensible a la luz). El ranibizumab inhibe tanto el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en el ojo como la excesiva permeabilidad de dichos vasos, procesos anómalos que contribuyen a la progresión de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular y del edema macular debido a diabetes (edema macular diabético, EMD) o a oclusión retiniana venosa (OVR).

Para qué se utiliza Lucentis®?

Lucentis® le es administrado por el oftalmólogo en forma de una inyección en el ojo bajo anestesia local.

Lucentis® se utiliza para tratar problemas en la visión debidos a las lesiones de la retina:

- La formación y el desarrollo de vasos sanguíneos anómalos. Ello se observa en enfermedades como la DMAE neovascular.
- La permeabilidad anormal de vasos sanguíneos en la retina de pacientes diabéticos, una enfermedad llamada EMD.
- El bloqueo de la venas de la retina, que causa sangrado y edema en la retina, enfermedad llamada OVR.

ANTES DE QUE LE ADMINISTREN LUCENTIS®

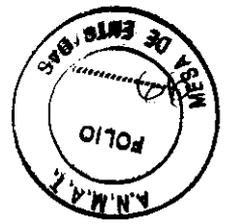
Usted no debe recibir tratamiento con Lucentis®

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

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

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

Novartis Argentina S.A.
 Calle Dora Ruiz de Huidobro 1575
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 Apoderada



Tenga mucho cuidado con 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.
- Las inyecciones en el ojo, como las de Lucentis®, pueden aumentar la presión ocular. Usted no se dará cuenta de ello; no obstante, después del tratamiento con Lucentis®, el médico puede realizar algunas pruebas adicionales para asegurarse de que no hay tales complicaciones.

Uso de otros medicamentos

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

Embarazo y lactancia

Avise al médico si usted está embarazada, se queda embarazada durante el tratamiento con Lucentis® o tiene pensado quedar embarazada próximamente. El médico comentará con usted los riesgos que entraña recibir Lucentis® en el embarazo.

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

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

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

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

Conducción y utilización de máquinas

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

ADMINISTRACIÓN DE LUCENTIS®

Lucentis® le será administrado por el oftalmólogo.

Siga cuidadosamente las indicaciones que le dé el médico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. GlaxoSmithKline
Co-Director. Facultad - M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL**Cuánto se administra**

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

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

Si usted está siendo tratado por DMAE neovascular la inyección se administra 1 vez al mes en los 3 primeros meses. Su médico examinará su visión mensualmente. Si su trastorno empeora, consulte a su médico.

Si usted está siendo tratado por deterioro visual por edema macular en diabetes o en OVR la inyección se da 1 vez al mes. Su médico examinará su visión mensualmente. Si su visión se mantiene igual, su médico puede decidir suspender el tratamiento con Lucentis®. Su médico continuará monitoreando su visión mensualmente y decidirá si el tratamiento con Lucentis® debe ser retomado o no.

Cuándo se administra Lucentis®

Su médico determinará cuándo le administrarán Lucentis®.

Cómo se administra Lucentis®

Lucentis® es un medicamento que se inyecta en el ojo. Usted recibirá un anestésico adecuado y un antibiótico de amplio espectro antes de la inyección.

Hasta cuándo le administrarán Lucentis®

El médico decidirá cuánto durará su tratamiento con Lucentis®.

Si usted omite una dosis de Lucentis®

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

Si usted suspende la utilización de Lucentis®

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

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

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

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

No se alarme por la siguiente lista de posibles efectos secundarios; quizás usted no experimente ninguno de ellos.

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

Avise al médico cuanto antes si usted experimenta cualquiera de los efectos siguientes:

- Signos de inflamación o de infección en el ojo, como enrojecimiento o dolor ocular, sensibilidad a la luz o alteraciones de la visión.
- Presencia de destellos de luz con cuerpos flotantes (en forma de telarañas) en el campo visual, que progresan a pérdida de la vista o visión borrosa.

Signos de accidente cerebrovascular, como debilidad o parálisis de algún miembro o de la cara, dificultad para hablar o entender. Si usted experimenta alguno de estos signos, por favor diríjase a una guardia ya que necesitará atención médica inmediata.

Los siguientes efectos secundarios en el ojo son muy frecuentes

Los efectos secundarios siguientes pueden afectar a 10 o más de cada 100 pacientes.

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

Los siguientes efectos secundarios en el ojo son frecuentes

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

Visión de flashes de luces con flotadores que progresan a la pérdida de la visión, disminución aguda de la visión, edema de algún sector ocular (úvea, cornea), opacificación del cristalino, marcas pequeñas sobre la superficie ocular, sangrado ocular, picazón y lagrimeo, enrojecimiento y edema (conjuntivitis), sensibilidad a la luz, disconfort ocular, edema palpebral, dolor palpebral.

Los siguientes efectos secundarios en el ojo son poco frecuentes

Los efectos secundarios siguientes pueden afectar como mucho a 1 de cada 100 pacientes.

Ceguera, absceso sobre el ojo, dolor o irritación en el sitio de la inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.

Otros efectos secundarios no visuales

Dolor de garganta, dolor de cabeza, dolor articular son muy comunes.

Accidente cerebrovascular, síntomas de resfrío, infección urinaria, fatiga, sensación general de malestar, ansiedad, tos, náuseas, reacciones alérgicas (rash, picazón, enrojecimiento de la piel) son comunes.

Si alguno de los efectos secundarios, ya sea visual o no visual, es intenso o si usted nota algún efecto secundario no enumerado en este prospecto, dígaselo a su médico o farmacéutico.

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

INFORMACION ADICIONAL

Contenido de Lucentis®

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

Presentación de Lucentis®

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

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

Precauciones especiales de conservación

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

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

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

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

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

CONTENIDO

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

INSTRUCCIONES DE ELIMINACION

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

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. F. e. Orlán
Co-Directora Técnica - C.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL

6040



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

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

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 20/08/2010 (con ORV).

Novartis Argentina S.A.
R. de Reg. Com. 15.575
Gte. de Asistencia Regulatoria
Apoderada