

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA****I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA****LUCENTIS®****II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Ranibizumab

**III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN****FORMA FARMACÉUTICA**

Solución

**FORMULACIÓN**

El frasco ampula contiene:

Ranibizumab	2.3 mg
Vehículo cbp	0.23 mL

La Jeringa Prellenada contiene:

Ranibizumab	1.65 mg
Vehículo cbp	0.165 mL

Fragmento de Anticuerpo monoclonal humanizado de origen ADN recombinante expresado en *Escherichia coli*.**IV.- INDICACIONES TERAPÉUTICAS****LUCENTIS®** está indicado para el tratamiento de:

- la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular (húmeda).
- la pérdida de visión por edema macular diabético (EMD).
- la pérdida de visión por edema macular secundario a oclusión venosa retiniana (OVR), oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) ú oclusión venosa central (OVC).
- la pérdida de visión debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).
- la pérdida de visión debida a neovascularización coroidea (NVC).
- la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP) moderadamente severas o severas;

**LUCENTIS®** está indicado en lactantes prematuros para el tratamiento de:

- la retinopatía del prematuro (RP), (ver sección: FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA: Estudios Clínicos).

**V.- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMIA****FARMACOCINÉTICA****Absorción**

Tras la administración intraocular/intravítrea mensual de **LUCENTIS®** a pacientes con DMRE neovascular, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron generalmente bajas; las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) 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 estudio de proliferación celular *in vitro*). La  $C_{max}$  fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 0.05 a 1.0 mg/ ojo. Tras la administración intraocular/intravítrea mensual de **LUCENTIS®** (0.5 mg/ ojo), la  $C_{max}$  de ranibizumab en suero (alcanzada después de aproximadamente un día) por lo general varía entre 0.79 y 2.90 ng/mL, y la  $C_{min}$  entre 0.07 y 0.49 ng/mL. Las concentraciones séricas de ranibizumab en los pacientes con EMD y OVR fueron similares a las observadas en los pacientes con DMRE neovascular.

### **Distribución y eliminación.**

Los análisis de farmacocinética poblacional y la desaparición de ranibizumab del suero en los pacientes 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 intraocular/intravítrea al fármaco.

### **Poblaciones Especiales.**

#### **Población pediátrica (lactantes prematuros con RP)**

Posterior a la administración intraocular/intravítrea de **LUCENTIS®** a pacientes lactantes prematuros con retinopatía del prematuro (RP) a una dosis de 0.2 mg (por ojo), las concentraciones séricas de ranibizumab fueron superiores a las observadas en los pacientes adultos con DMAE neovascular tratados con 0.5 mg en un ojo. De acuerdo a un análisis de farmacocinética poblacional, las diferencias en la  $C_{máx}$  y el  $ABC_{\infty}$  fueron aproximadamente 16 y 12 veces mayores, respectivamente. La vida media sistémica aparente fue de aproximadamente 6 días. En este análisis no se determinó una relación entre las concentraciones sistémicas de ranibizumab y las concentraciones sistémicas de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular).

*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 (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 insuficiencia renal (leve en el 36.4%, moderada en el 9.5%, y grave en el 2.3%). La depuración sistémica fue ligeramente 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.

### **FARMACODINAMIA**

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineovascularizante. Código ATC: S01LA04

#### **Mecanismo de acción.**

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinado humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular de tipo A (VEGF-A). Tiene gran afinidad por las isoformas del VEGF-A (p. ej., VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> y VEGF<sub>165</sub>), por lo que impide que el VEGF-A se una a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2.

#### **Propiedades Farmacodinámicas**

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 DMRE, la pérdida de visión debida a neovascularización coroidea (NVC), incluida la NVC secundaria a miopía patológica (MP) o a la insuficiencia visual causada por el edema macular diabético y del edema macular causante de pérdida de visión en la diabetes y la oclusión venosa retiniana.

### **ESTUDIOS CLÍNICOS**

#### **Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»)**

Se evaluaron la seguridad y la eficacia clínica del ranibizumab en la DMAE neovascular por medio de tres estudios aleatorizados, con doble enmascaramiento 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 **LUCENTIS®**: 238; 0.5 mg de **LUCENTIS®**: 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 **LUCENTIS®**; 2) TFD simulada e inyecciones intravítreas mensuales de 0.5 mg de ranibizumab; o 3) TFD activa con verteporfina e inyecciones intravítreas simuladas. Se administró TFD con verteporfina (o TFD 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 **LUCENTIS®**: 140; 0.5 mg de **LUCENTIS®**: 140; TFD con verteporfina: 143).

\*\*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.

En las Tablas 1 y 2 y en la Figura 1 se resumen los principales resultados.

**Tabla 1. Resultados a los meses 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 (%) <sup>a</sup> (conservación de la visión)	Mes 12	62%	95%
	Mes 24	53%	90%
Mejoría de la agudeza visual ≥15 letras (%) <sup>a</sup>	Mes 12	5%	34%
	Mes 24	4%	33%
Variación media de la agudeza visual (letras) (DE) <sup>a</sup>	Mes 12	-10.5 (16.6)	+7.2 (14.4)
	Mes 24	-14.9 (18.7)	+6.6 (16.5)

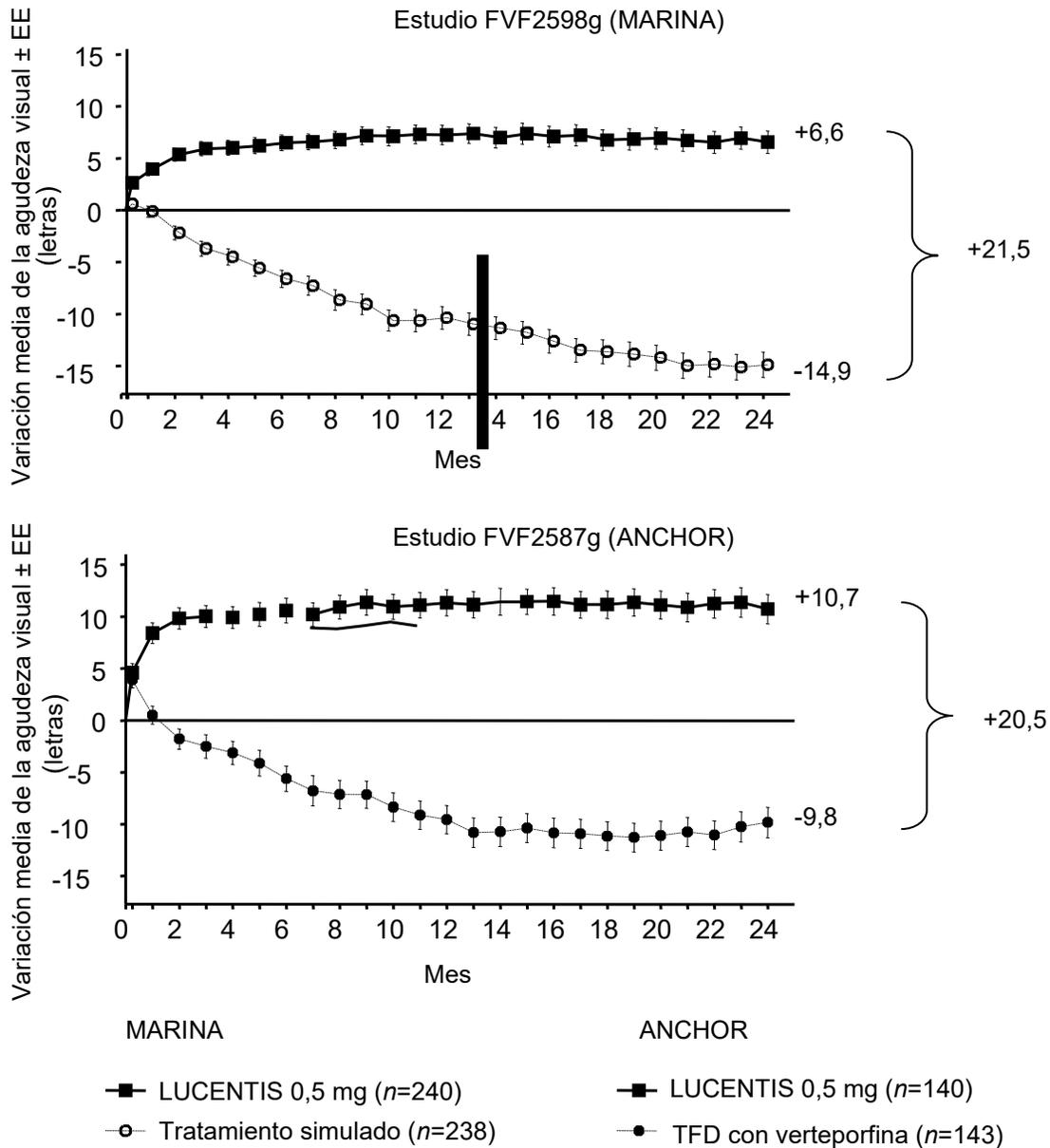
<sup>a</sup> p<0,01

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

Criterio de valoración	Mes	TFD con verteporfina (n=143)	LUCENTIS® 0.5 mg (n=140)
Pérdida de agudeza visual <15 letras (%) <sup>a</sup> (conservación de la visión)	Mes 12	64%	96%
	Mes 24	66%	90%
Mejoría de la agudeza visual ≥15 letras (%) <sup>a</sup>	Mes 12	6%	40%
	Mes 24	6%	41%
Variación media de la agudeza visual (letras) (DE) <sup>a</sup>	Mes 12	-9.5 (16.4)	+11.3 (14.6)
	Mes 24	-9.8 (17.6)	+10.7 (16.5)

<sup>a</sup> p<0,01

**Figura 1. Variación media de la agudeza visual entre el inicio y los 24 meses en el estudio FVF2598g (MARINA) y 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. A los 12 meses, la variación media del área total de la neovascularización coroidea fue 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.

Los resultados de ambos estudios indicaban que el tratamiento continuo con ranibizumab podía resultar beneficioso también en los pacientes que habían perdido  $\geq 15$  letras de agudeza visual con la mejor corrección (AVMC) en el primer año de tratamiento.

En los estudios MARINA y ANCHOR, la mejoría 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 (NEI) 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) fue un ensayo de dos años aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con tratamiento simulado, 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 ranibizumab o inyecciones simuladas una vez al mes durante tres meses consecutivos, seguidas de una dosis cada tres meses. A partir del 14.º mes del estudio, se permitió que los pacientes que habían recibido el tratamiento simulado cambiaran al tratamiento con ranibizumab, y a partir del 19.º mes fue posible administrar tratamientos más frecuentes. Los pacientes tratados con **LUCENTIS®** en el estudio PIER recibieron un promedio de 10 tratamientos durante dicha terapia. El criterio principal de eficacia fue la variación promedio de la agudeza visual a los 12 meses en comparación con la inicial. Posterior a 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 regresaron 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 modificaron su tratamiento para recibir ranibizumab posterior a más de un año de tratamiento simulado indicaron 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 IIIb 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 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 amplios (de 0.3% a 1.3% en el grupo de los 0.3 mg, y de 0.7% a 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.

*Estudio A2412 (EVEREST II)*

El estudio A2412 (EVEREST II) es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y de dos años de duración, concebido para evaluar la eficacia y la seguridad de la monoterapia con 0.5 mg de ranibizumab (**LUCENTIS®**) frente al tratamiento combinado con 0.5 mg de ranibizumab (**LUCENTIS®**) y terapia fotodinámica con verteporfina (TFDv) en 322 pacientes asiáticos aquejados de vasculopatía coroidea polipoidea (VCP) macular sintomática, que es un subtipo de DMAE neovascular. En ambos grupos del estudio se inició el tratamiento con tres inyecciones de **LUCENTIS®** (una por mes) más TFDv activa o simulada, administrada únicamente con la primera inyección de **LUCENTIS®**. Posterior al inicio del tratamiento, tanto la monoterapia con **LUCENTIS®** como el tratamiento combinado con **LUCENTIS®** y TFDv se administraron cuando se consideró necesario (pauta PRN, de la locución latina pro re nata) según las evaluaciones clínicas oftalmológicas, que comprendían pruebas de diagnóstico por la imagen (como la TCO, la AF o la angiografía con verde de indocianina). Los resultados de las variables principales en el mes 12 mostraron que el tratamiento combinado con **LUCENTIS®** y TFDv era superior a la monoterapia con **LUCENTIS®** en lo referente a la variación de la AVMC respecto al inicio (8.3 letras frente a 5.1 letras,  $p=0.013$ ) y a la regresión completa de los pólipos (69.3% frente al 34.7%,  $p<0.001$ ). Los pacientes tratados con **LUCENTIS®** y TFDv recibieron en promedio 2.3 inyecciones menos de **LUCENTIS®** que los tratados con **LUCENTIS®** en monoterapia (5.1 frente a 7.4 inyecciones).

En el mes 24 se confirmó que el tratamiento combinado con **LUCENTIS®** y TFDv fue superior a la monoterapia con **LUCENTIS®** en lo referente a la variación de la AVMC respecto al inicio (9.6 letras frente a 5.5 letras,  $p=0.005$ ) y a la regresión completa de los pólipos (56.6% frente al 26.7%,  $p<0.0001$ ). Los pacientes tratados con **LUCENTIS®** y TFDv recibieron en promedio 4.2 inyecciones menos de **LUCENTIS®** que los tratados con **LUCENTIS®** en monoterapia (8.1 frente a 12.3 inyecciones).

En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de **LUCENTIS®** en monoterapia.

**Tratamiento de la disfunción visual por EMD**

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de **LUCENTIS®** en pacientes con disfunción visual debido al edema macular diabético por medio de dos estudios de 12 meses de duración aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con tratamiento simulado o activo (estudios D2301 [RESTORE] y D2201 [RESOLVE]). En total, se inscribió a 496 pacientes (tratamiento activo: 336; controles: 160), la mayoría de los cuales padecían de diabetes de tipo II; 28 de los pacientes tratados con ranibizumab tenían diabetes de tipo I.

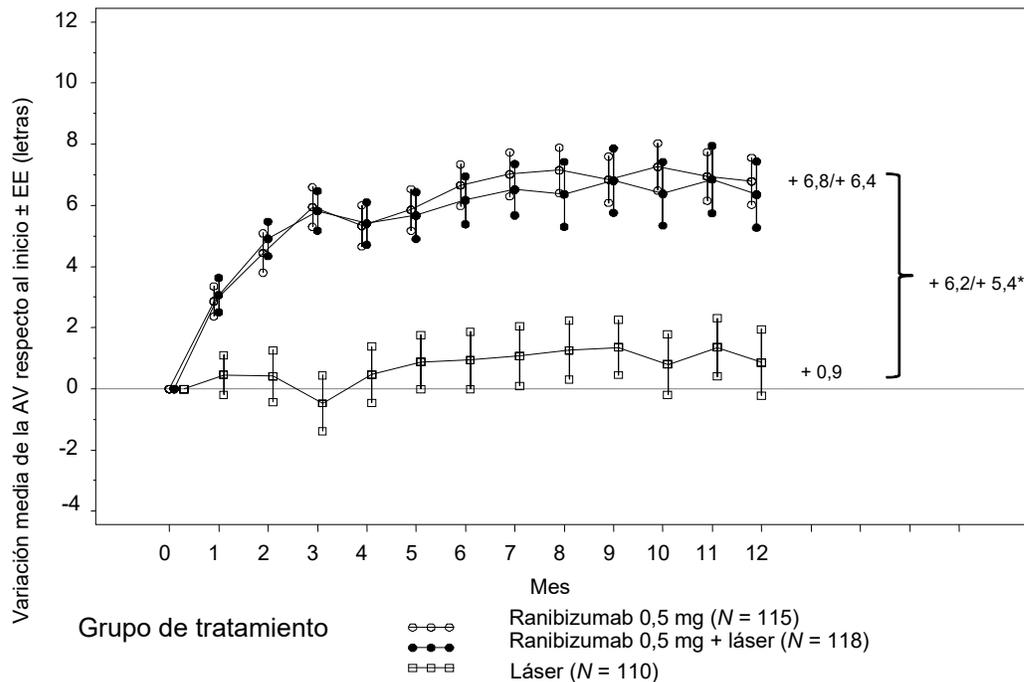
*Estudio D2301 (RESTORE)*

En el estudio D2301 (RESTORE) se asignó aleatoriamente a 345 pacientes con disfunción visual por edema macular a recibir una inyección intravítrea inicial de 0.5 mg de ranibizumab como monoterapia y fotocoagulación con láser simulada ( $n=116$ ), un tratamiento combinado con 0.5 mg de ranibizumab y fotocoagulación con láser ( $n=118$ ), o una inyección simulada\*\* y fotocoagulación con láser ( $n=111$ ). El tratamiento con ranibizumab comenzaba con inyecciones intravítreas (una al mes) y se mantenía hasta registrar una agudeza visual estable en al menos tres evaluaciones mensuales consecutivas. Se reanudaba el tratamiento cuando se observaba una reducción de la AVMC debido a la progresión del EMD. La fotocoagulación con láser se aplicaba el mismo día del tratamiento inicial, al menos 30 minutos antes que la inyección de ranibizumab, y posteriormente cuando se consideró necesario según los criterios del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). En la Tabla 3 y en la Figura 2 se resumen los principales resultados.

**Tabla 3. Resultados del estudio D2301 (RESTORE) a los 12 meses.**

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 AVMC desde el mes 1 hasta el mes 12 comparada con la AVMC inicial (letras) (DE) <sup>b</sup>	+6.1 (6.43)	+5.9 (7.92)	+0.8 (8.56)
Variación media de la AVMC a los 12 meses comparada con la inicial (letras) (DE)	+6.8 (8.25) <sup>b</sup>	+6.4 (11.77) <sup>c</sup>	+0.9 (11.44)
Mejoría de la AVMC ≥10 letras (% de pacientes) a los 12 meses	37.4 <sup>d</sup>	43.2 <sup>b</sup>	15.5
Mejoría de la AVMC ≥15 letras (% de pacientes) a los 12 meses	22.6 <sup>e</sup>	22.9 <sup>f</sup>	8.2

<sup>b</sup> p<0,0001, <sup>c</sup> p=0,0004, <sup>d</sup> p=0,0001, <sup>e</sup> p=0,0032, <sup>f</sup> p=0,0021

**Figura 2. Variación promedio de la AVMC respecto al basal a lo largo del tiempo en el estudio D2301 (RESTORE)**


EE = error estándar de la media

### Estudio D2301E1 (RESTORE Extension)

El estudio D2301E1 (RESTORE Extension) fue un estudio de extensión multicéntrico, sin enmascaramiento 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) en el mismo ojo que se había elegido como ojo del estudio en dicho estudio 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 cada 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 principales variables de valoración se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4 Resultados a los 36 meses en el estudio D2301E1 (RESTORE Extension)**

<b>Criterio de valoración, comparado con el valor al comienzo del ensayo clínico primario</b>	<b>Ranibizumab 0.5 mg en el estudio primario <i>n</i>=83</b>	<b>Ranibizumab 0.5 mg + láser en el estudio primario <i>n</i>=83</b>	<b>Láser en el estudio primario <i>n</i>=74*</b>
Variación media de la AVMC a los 36 meses, comparada con la inicial del ensayo primario (DE)	+8.0 (10.09)	+6.7 ( 9.59)	+6.0 ( 9.35)
Mejoría de la AVMC ≥10 letras respecto a la inicial del ensayo primario o AVMC ≥84 letras (%) a los 36 meses	39 (47.0)	37 (44.6)	31 (41.9)
Mejoría de la AVMC ≥15 letras respecto a la inicial del ensayo primario o AVMC ≥84 letras (%) a los 36 meses	23 (27.7)	25 (30.1)	16 (21.6)

*n*: Número de pacientes de los que se conocían la AVMC inicial del ensayo primario (mes 0) y la de la visita de los 36 meses.

\* De los 74 pacientes que habían sido tratados con fotocoagulación, 59 (79%) recibieron ranibizumab en el estudio de extensión.

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 presentaron 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. Desde el final del tercer mes en adelante se permitió en ambos grupos aplicar fotocoagulación con láser

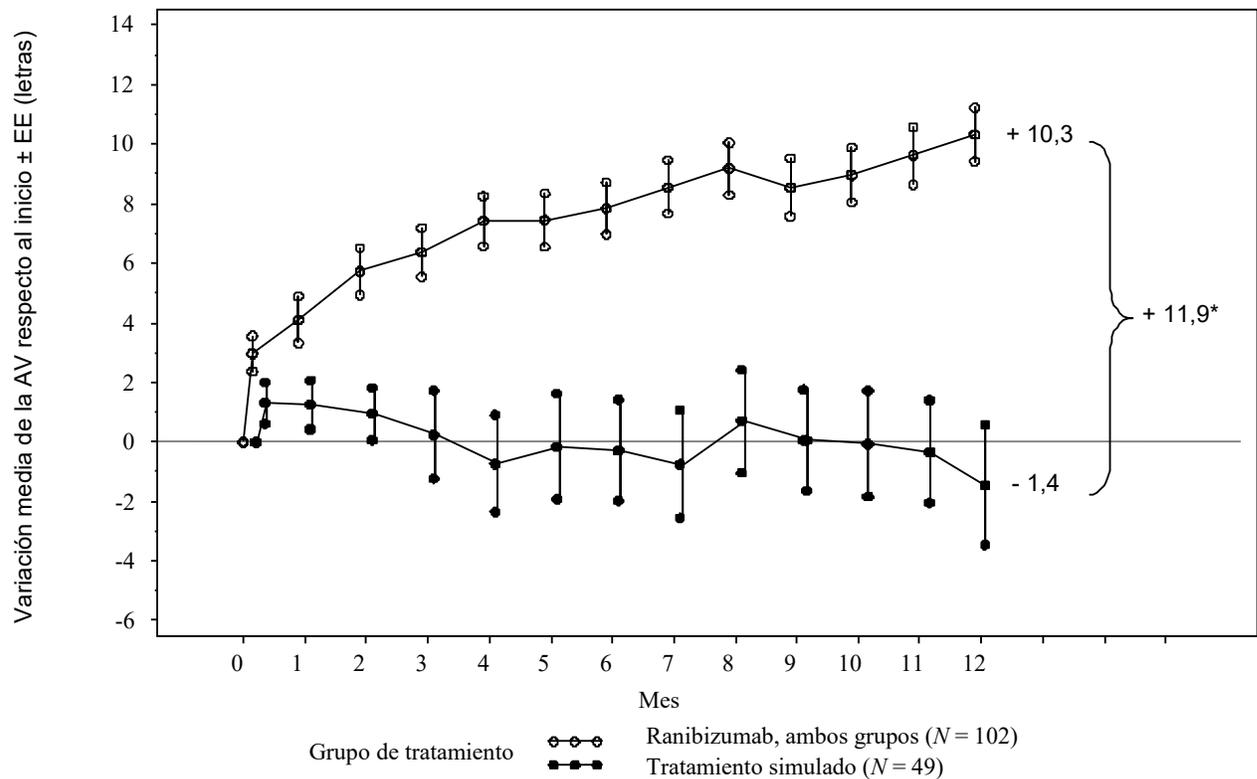
como tratamiento de rescate. El estudio constaba de dos partes: una parte exploratoria (los primeros 42 pacientes analizados a los 6 meses) y una parte confirmatoria (los 109 pacientes restantes analizados a los 12 meses). En la Tabla 5 y en la Figura 3 se resumen los principales resultados de la parte confirmatoria del estudio (dos terceras partes de los pacientes).

**Tabla 5 Resultados del estudio D2201 (RESOLVE) a los 12 meses (población completa del estudio)**

Criterio de valoración	Ranibizumab (ambos grupos) (n=102)	Tratamiento simulado (n=49)
Media de las variaciones medias de la AVMC desde el mes 1 hasta el mes 12 comparada con la AVMC inicial (letras) (DE) <sup>b</sup>	+7.8 (7.72)	-0.1 (9.77)
Variación media de la AVMC a los 12 meses comparada con la AVMC inicial (letras) (DE) <sup>b</sup>	+10.3 (9.14)	-1.4 (14.16)
Mejoría de la AVMC ≥10 letras (% de pacientes) a los 12 meses <sup>b</sup>	60.8	18.4
Mejoría de la AVMC ≥15 letras (% de pacientes) a los 12 meses <sup>g</sup>	32.4	10.2

<sup>b</sup>  $p < 0,0001$ , <sup>g</sup>  $p = 0,0043$

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



EE = error estándar de 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 fueron 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, se asignó aleatoriamente a 372 pacientes con disfunción visual debido a EMD a uno de los tres grupos de tratamiento siguientes:

- Inyección intravítrea de 0.5 mg de ranibizumab más fotocoagulación con láser concurrente según la pauta TAE (n=121),
- Inyección intravítrea de 0.5 mg de ranibizumab en monoterapia según una pauta TAE (n=128), o
- Inyección intravítrea de 0.5 mg de ranibizumab en monoterapia según una pauta PRN (n=123).

En todos los grupos, el tratamiento con ranibizumab comenzó 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  $\geq 2$  meses. Las principales variables de valoración se resumen en la 6.

**Tabla 6. Resultados del estudio D2304 (RETAIN)**

<b>Criterio de valoración, comparado con el valor inicial</b>	<b>Ranibizumab 0.5 mg TAE + láser n=117</b>	<b>Ranibizumab TAE 0.5 mg n=125</b>	<b>Ranibizumab PRN 0.5 mg n=117</b>
Media de las variaciones medias de la AVMC desde el mes 1 hasta el mes 12 (DE)	+5.9 (5,5) <sup>b</sup>	+6.1 (5.7) <sup>b</sup>	+6.2 (6.0)
Media de las variaciones medias de la AVMC desde el mes 1 hasta el mes 24 (DE)	+6.8 (6,0)	+6.6 (7,1)	+7.0 (6.4)
Variación media de la AVMC a los 24 meses (DE)	+8.3 (8,1)	+6.5 (10.9)	+8.1 (8.5)
Mejoría de la AVMC $\geq 10$ letras o AVMC $\geq 84$ letras (%) a los 24 meses	43.6	40.8	45.3

Mejoría de la AVMC $\geq 15$ letras o AVMC $\geq 84$ letras (%) a los 24 meses	25.6	28.0	30.8
--	------	------	------

<sup>b</sup>  $p < 0,0001$

En los estudios llevados a cabo en el EMD, la mejoría de la AVMC se acompañaba de una reducción del ERC medio a lo largo del tiempo en todos los grupos de tratamiento.

No hubo diferencias en los resultados de la AVMC y el ERC entre los pacientes del estudio RETAIN que recibieron simultáneamente tiazolidindionas y los que no las recibieron.

### Estudio D2303 (REVEAL)

El estudio D2303 (REVEAL) fue un estudio de fase IIIb aleatorizado, con doble enmascaramiento 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 promedio 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 retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP) moderadamente severas o severas

Se ha evaluado la seguridad y la eficacia clínica de **LUCENTIS®** en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) o retinopatía diabética proliferativa (RDP) moderadamente severas o severas por medio de 4 estudios en los que se comparó el tratamiento mediante inyecciones intravítreas de 0.5 mg de ranibizumab con el tratamiento de referencia mediante fotocoagulación de láser o fotocoagulación panretiniana (FPR). Las variaciones de la gravedad de la retinopatía diabética fueron evaluadas a partir de retinografías y se aplicó la escala de gravedad de la retinopatía diabética (Diabetic Retinopathy Severity Score, DRSS) del ETDRS.

### Protocolo S

El Protocolo S fue un estudio de no inferioridad de fase III multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo y de asignación en paralelo, en el que se inscribió a 305 pacientes (394 ojos estudiados) que presentaban RDP con o sin EMD al inicio, y en el que se compararon las inyecciones intravítreas de 0.5 mg de ranibizumab con el tratamiento de referencia mediante FPR. Se asignó aleatoriamente a 191 ojos (48.5%) el tratamiento con 0.5 mg de ranibizumab y a 203 ojos (51.5%) el tratamiento con FPR. Al inicio, 88 ojos (22.3%) presentaron EMD: 42 (22.0%) en el grupo del ranibizumab y 46 (22.7%) en el del tratamiento con FPR. No presentaban EMD al inicio 306 ojos (77.7%): 149 (78.0%) en el grupo del ranibizumab y 157 (77.3%) en el de la FPR.

En este estudio, el 41.8% de los ojos tratados con ranibizumab (n=189) presentaron una mejoría de  $\geq 2$  niveles en la DRSS a los 12 meses, frente al 14.6% de los ojos tratados con FPR (n=199). La diferencia estimada entre el ranibizumab y la fotocoagulación fue del 27.4% (IC del 95%: [18.9; 35.9]).

Estudio D2301 (RESTORE), estudio D2303 (REVEAL) y estudio D2305 (REFINE)

Los estudios D2301 (RESTORE), D2303 (REVEAL) y D2305 (REFINE) fueron estudios de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento, comparativos con tratamiento activo y de diseño similar, llevados a cabo en pacientes con disfunción visual debida a EMD y en los que participaron un total de 875 pacientes que fueron tratados con 0.5 mg de ranibizumab PRN o fotocoagulación con láser. En un metanálisis de estos estudios, el 48.4% de los 315 pacientes que integraban el subgrupo de los que al inicio presentaban RDNP o RDP moderadamente severas o severas mostraban una mejoría de  $\geq 2$  niveles en la DRSS a los 12 meses cuando eran tratados con ranibizumab ( $n=192$ ), frente al 14.6% de los tratados con fotocoagulación ( $n=123$ ). La diferencia estimada entre el ranibizumab y la fotocoagulación fue del 29.9% (IC del 95%: [20.0; 39.7]) (ver tabla 7).

**Tabla 7. Mejoría o empeoramiento de  $\geq 2$  o  $\geq 3$  niveles en la DRSS al cabo de 1 año en el Protocolo S y en los estudios de Novartis agrupados (método de imputación de la última observación, LOCF)**

Variación categorizada respecto al inicio	Protocolo S			Estudios de Novartis agrupados <sup>1</sup>		
	Ranibizumab 0.5 mg (N=189)	FPR (N=199)	Diferencia de proporciones (%), IC	Ranibizumab 0.5 mg N= 192	Fotocoagulación con láser N= 123	Diferencia de proporciones (%), IC
Mejoría $\geq 2$ niveles						
<i>n</i> (%)	79 (41.8)	29 (14.6)	27.4 (18.9; 35.9)	93 (48.4)	18 (14.6)	29.9 (20.0; 39.7)
Mejoría $\geq 3$ niveles						
<i>n</i> (%)	54 (28.6)	6 (3.0)	25.7 (18.9; 32.6)	42 (21.9)	8 (6.5)	13.4 (5.8; 21.0)
Empeoramiento $\geq 2$ niveles						
<i>n</i> (%)	3 (1.6)	23 (11.6)	-9.9 (-14.7; -5.2)	4 (2.1)	10 (8.1)	-6.0 (-11.3; -0.8)
Empeoramiento $\geq 3$ niveles						
<i>n</i> (%)	1 (0.5)	8 (4.0)	-3.4 (-6.3; -0.5)	2 (1.0)	6 (4.9)	-3.7 (-7.7; 0.3)

DRSS = puntuación de gravedad de la retinopatía diabética, *n* = número de pacientes que cumplían la condición en la visita, *N* = número total de ojos estudiados.

<sup>1</sup> La población agrupada de pacientes comprende a los pacientes con RDNP de grado moderadamente grave o peor al inicio en la población completa de análisis de un grupo específico de tratamiento.

Las diferencias de proporciones se basan en un análisis estratificado utilizando ponderaciones de CMH. En el Protocolo S, los factores de estratificación son el número de ojos estudiados y la presencia o no de EMD al inicio. En los estudios de Novartis, los factores de estratificación comprenden el número de identificación del estudio.

Al año, en el grupo del Protocolo S tratado con ranibizumab, la mejoría de  $\geq 2$  niveles en la DRSS fue concordante en los ojos que no presentaban EMD al inicio (39.9%) y en los que sí lo presentaban (48.8%).

Un análisis de los datos de 2 años del Protocolo S mostró que 80 ojos (42.3%) del grupo tratado con ranibizumab presentaron una mejoría de  $\geq 2$  niveles en la DRSS respecto a la situación inicial, frente a 46 ojos (23.1%) del grupo que recibió FPR. En el grupo tratado con ranibizumab se observó una mejoría de  $\geq 2$  niveles en la DRSS respecto a la situación inicial en 24 ojos (58.5%) con EMD al inicio y en 56 ojos (37.8%) sin EMD.

**Tratamiento de la disfunción visual por edema macular secundario a OVR**
*Estudio FVF4165g (BRAVO) y estudio FVF4166g (CRUISE)*

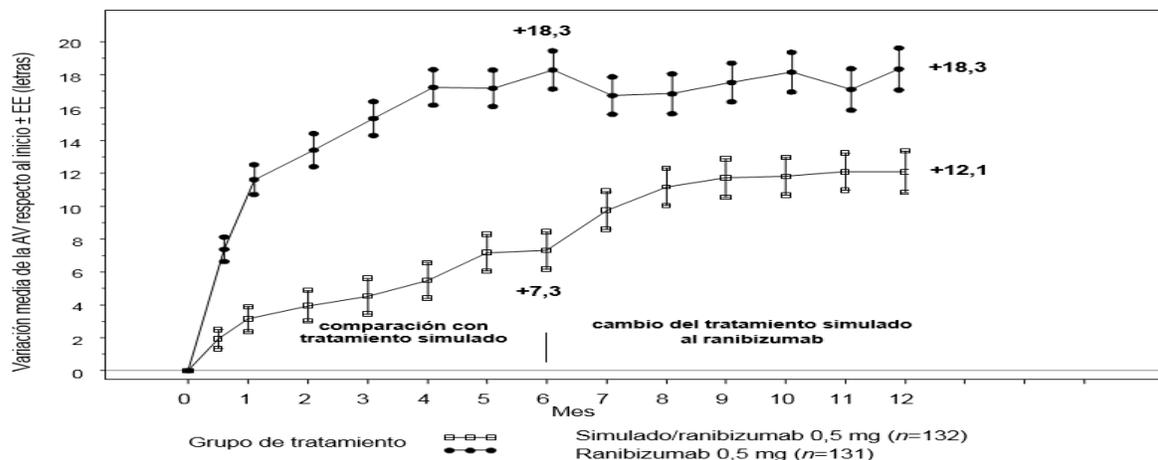
Se han evaluado la seguridad y la eficacia clínica de **LUCENTIS®** en pacientes con insuficiencia visual por edema macular secundario a OVR en dos estudios, BRAVO y CRUISE, aleatorizados, comparativos y con doble enmascaramiento, en los que participaron sujetos con ORVR (n=397) y con OVCR (n=392), respectivamente. En ambos estudios, los participantes recibieron 0.3 mg o 0.5 mg de ranibizumab por vía intravítrea o inyecciones simuladas\*\*. A los 6 meses, los pacientes de los grupos que recibieron tratamiento simulado pasaron a recibir 0.5 mg de ranibizumab. En el estudio BRAVO, desde el final del tercer mes en adelante todos los grupos pudieron recibir fotocoagulación con láser como tratamiento de rescate.

En las Tablas 8 y 9 y en las Figuras 4 y 5 se resumen los principales resultados de los estudios BRAVO y CRUISE.

**Tabla 8. Resultados a los 6 meses y a los 12 meses (BRAVO)**

	<b>Simulado/ LUCENTIS® 0.5 mg (n=132)</b>	<b>LUCENTIS® 0.5 mg (n=131)</b>
Variación media de la agudeza visual a los 6 meses respecto de la inicial <sup>b</sup> (letras) (variable principal de valoración)	+7.3	+18.3
Variación media de la agudeza visual a los 12 meses respecto de la inicial (letras)	+12.1	+18.3
Porcentaje de pacientes cuya AVMC había mejorado ≥15 letras a los 6 meses respecto de la inicial <sup>b</sup>	28.8%	61.1%
Porcentaje de pacientes cuya AVMC 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%

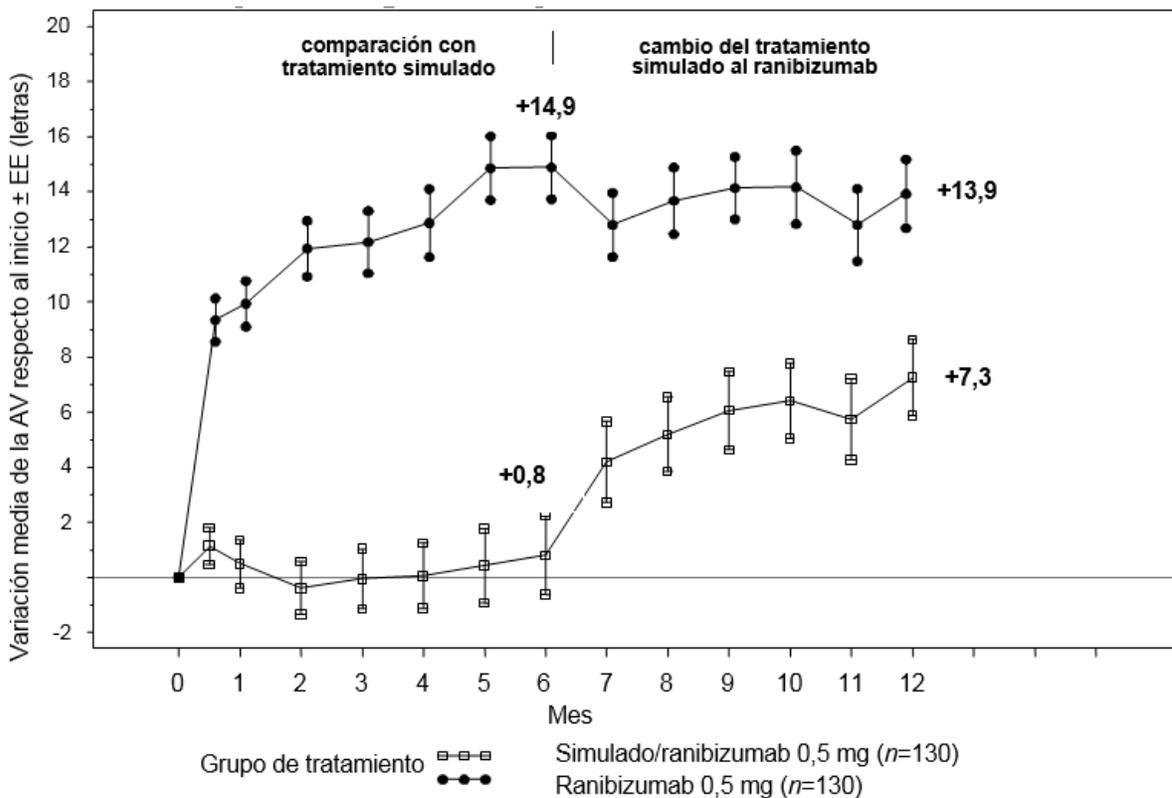
<sup>b</sup> p<0,0001

**Figura 4. Variación promedio de la AVMC a los 6 meses y a los 12 meses respecto de la inicial (CRUISE)**


EE = error estándar de la media

**Tabla 9. Resultados a los 6 meses y a los 12 meses (CRUISE)**

	<b>Simulado/Lucentis 0,5 mg (n=130)</b>	<b>Lucentis 0,5 mg (n=130)</b>
Variación media de la agudeza visual a los 6 meses respecto de la inicial <sup>b</sup> (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 AVMC había mejorado $\geq 15$ letras a los 6 meses respecto de la inicial <sup>b</sup>	16.9%	47.7%
Porcentaje de pacientes cuya AVMC había mejorado $\geq 15$ letras a los 12 meses respecto de la inicial	33.1%	50.8%

<sup>b</sup>  $p < 0,0001$ 
**Figura 5. Variación media de la AVMC a los 6 meses y a los 12 meses respecto de la inicial (CRUISE)**


EE = error estándar de la media

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

La mejoría de la agudeza visual observada con el ranibizumab a los 6 meses y a los 12 meses se acompañó de beneficios percibidos por los pacientes, según las puntuaciones de las subescalas del cuestionario de función visual (Visual Function Questionnaire, VFQ-25) del National Eye Institute de los Estados Unidos referidas a las actividades de visión cercana y de visión lejana, que eran unas variables secundarias preespecificadas de la eficacia. Se evaluó la diferencia entre el grupo tratado con 0.5 mg de ranibizumab y el grupo de control a los 6 meses con valores de  $p$  comprendidos entre 0.02 y 0.0002.

**Estudio E2401 (CRYSTAL) y estudio E2402 (BRIGHTER)**

Se evaluó 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 10 y las Figuras 6 y 7.

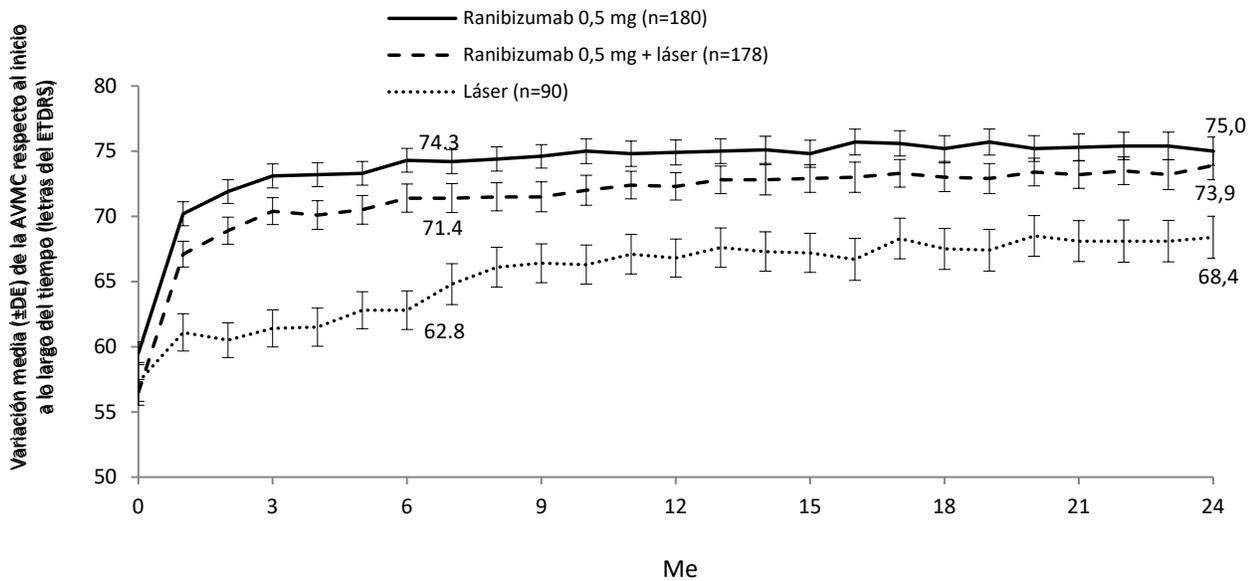
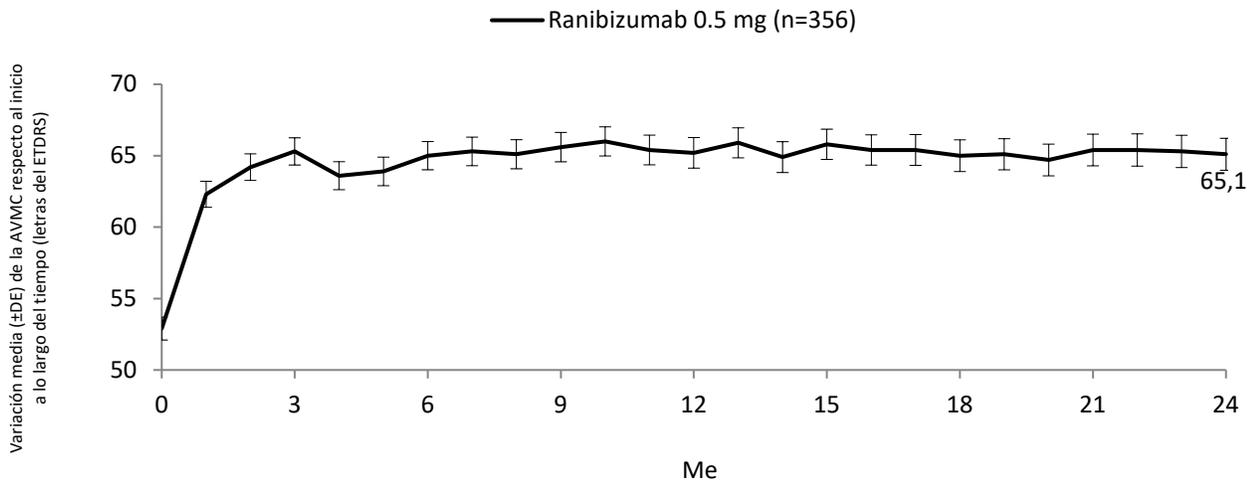
**Tabla 10. Variables de valoración a los 6 meses (BRIGHTER) y a los 24 meses (BRIGHTER Y CRISTAL)**

	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 media de la AVMC a los 6 meses <sup>b</sup> (letras) (DE)	+14.8 (10,7)	+14.8 (11,13)	+6.0 (14,27)	+12.0 (13,95)
Variación media de la AVMC a los 24 meses <sup>b</sup> (letras) (DE)	+15.5 (13,91)	+17.3 (12,61)	+11.6 (16,09)	+12.1 (18,60)
Porcentaje de pacientes cuya AVMC había mejorado $\geq 15$ letras a los 24 meses	52.8%	59.6%	43.3%	49.2%
Número medio de inyecciones (DE) (meses 0 a 23)	11.4 (5.81)	11.3 (6.02)	No corresponde	13.1 (6.39)

\* Desde el final del sexto mes en adelante se permitió el tratamiento con 0.5 mg de ranibizumab (24 pacientes recibieron solo fotocoagulación con láser).

<sup>b</sup>  $p < 0.0001$  en ambas comparaciones del estudio BRIGHTER a los 6 meses: **LUCENTIS®** 0.5 mg frente a Láser y **LUCENTIS®** 0.5 mg + láser frente a Láser.

<sup>b</sup>  $p < 0,0001$  para la hipótesis nula del estudio CRYSTAL, a saber, que la variación media respecto al inicio era cero a los 24 meses.

**Figura 6. BRIGHTER: Variación media de la AVMC respecto de la inicial a lo largo de 24 meses**

**Figura 7. CRYSTAL: Variación media de la AVMC respecto de la inicial a lo largo de 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 toxicológico de **LUCENTIS®**.

### Tratamiento de la disfunción visual debida a NVC

#### Estudio G2301 (MINERVA)

Se han evaluado la seguridad y la eficacia 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, con doble enmascaramiento y comparativo con tratamiento simulado. Las causas iniciales eran muy diversas, por lo que se definieron cinco subgrupos de análisis: estrías 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.

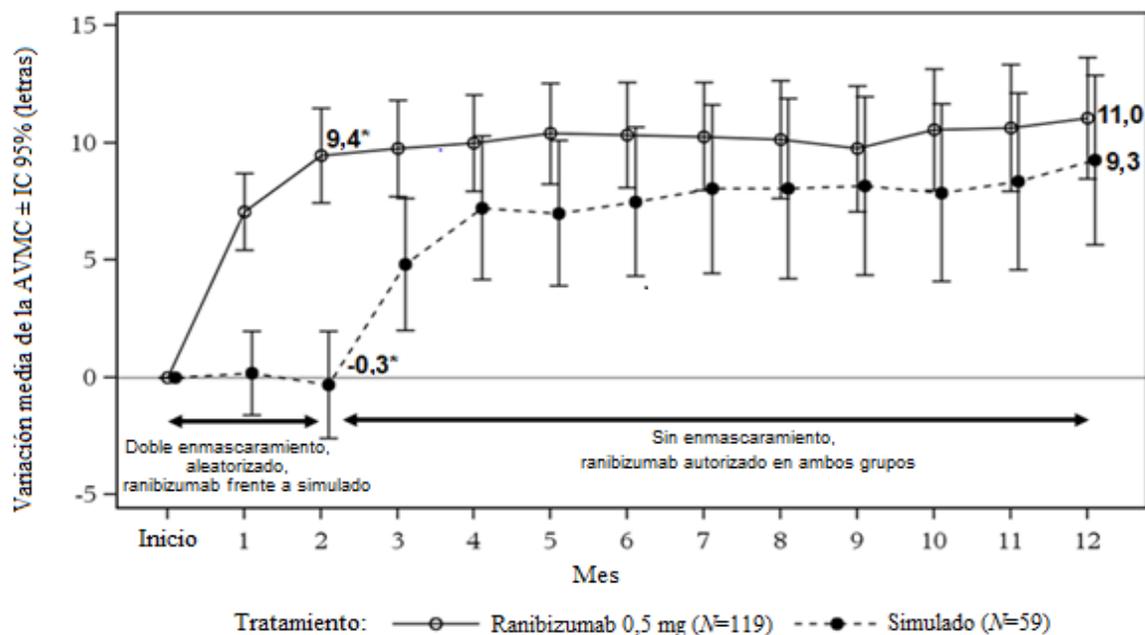
En las Tablas 11 y 12 y en la Figura 8 se resumen los principales resultados del estudio MINERVA.

**Tabla 11. Resultados a los 2 meses (MINERVA)**

	<b>Ranibizumab 0.5 mg (n=119)</b>	<b>Tratamiento simulado (n=59)</b>
Variación media de la AVMC a los 2 meses respecto de la inicial (letras) (media minimocuadrática) <sup>a</sup>	+9.5	-0.4
Porcentaje de pacientes que a los 2 meses habían mejorado $\geq 10$ 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) <sup>a</sup>	77 $\mu\text{m}$	-9.8 $\mu\text{m}$

ESRC: espesor del subcampo retiniano central.

<sup>a</sup>.  $p$  (unilateral)  $<0,001$  en la comparación con el tratamiento simulado

**Ranibizumab 0.5 mg  
(n=119)**
**Tratamiento  
simulado  
(n=59)**
**Figura 8. Variación media de la AVMC respecto del basal 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 el 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 12. 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 causas <sup>a</sup>	10.6	36

<sup>a</sup> 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.

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 del 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 un promedio de tres inyecciones de ranibizumab en el ojo del estudio a lo largo de 12 meses.

### **Tratamiento de la disfunción visual por NVC secundaria a MP**

#### *Estudio F2301 (RADIANCE)*

Se han evaluado la seguridad y la eficacia clínicas de **LUCENTIS®** en pacientes con disfunción visual por NVC secundaria a MP, basándose para ello en los datos de los 12 meses del estudio fundamental (pivotal) F2301 (RADIANCE), aleatorizado, comparativo, con doble enmascaramiento y concebido para evaluar dos pautas posológicas de 0.5 mg de ranibizumab administrado como inyección intravítrea en comparación con la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina (TFDv, terapia fotodinámica con Visudyne).

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

- Grupo I (0.5 mg de ranibizumab; 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 (0.5 mg de ranibizumab; pauta posológica basada en el criterio de «actividad de la enfermedad», definido como una disfunción visual atribuible a la existencia de líquido intra- o subretiniano o a una fuga activa debida a la lesión de NVC según la TCO, la AF o ambas exploraciones)
- Grupo III (TFDv; desde el final de tercer mes en adelante se permitió a los pacientes recibir ranibizumab)

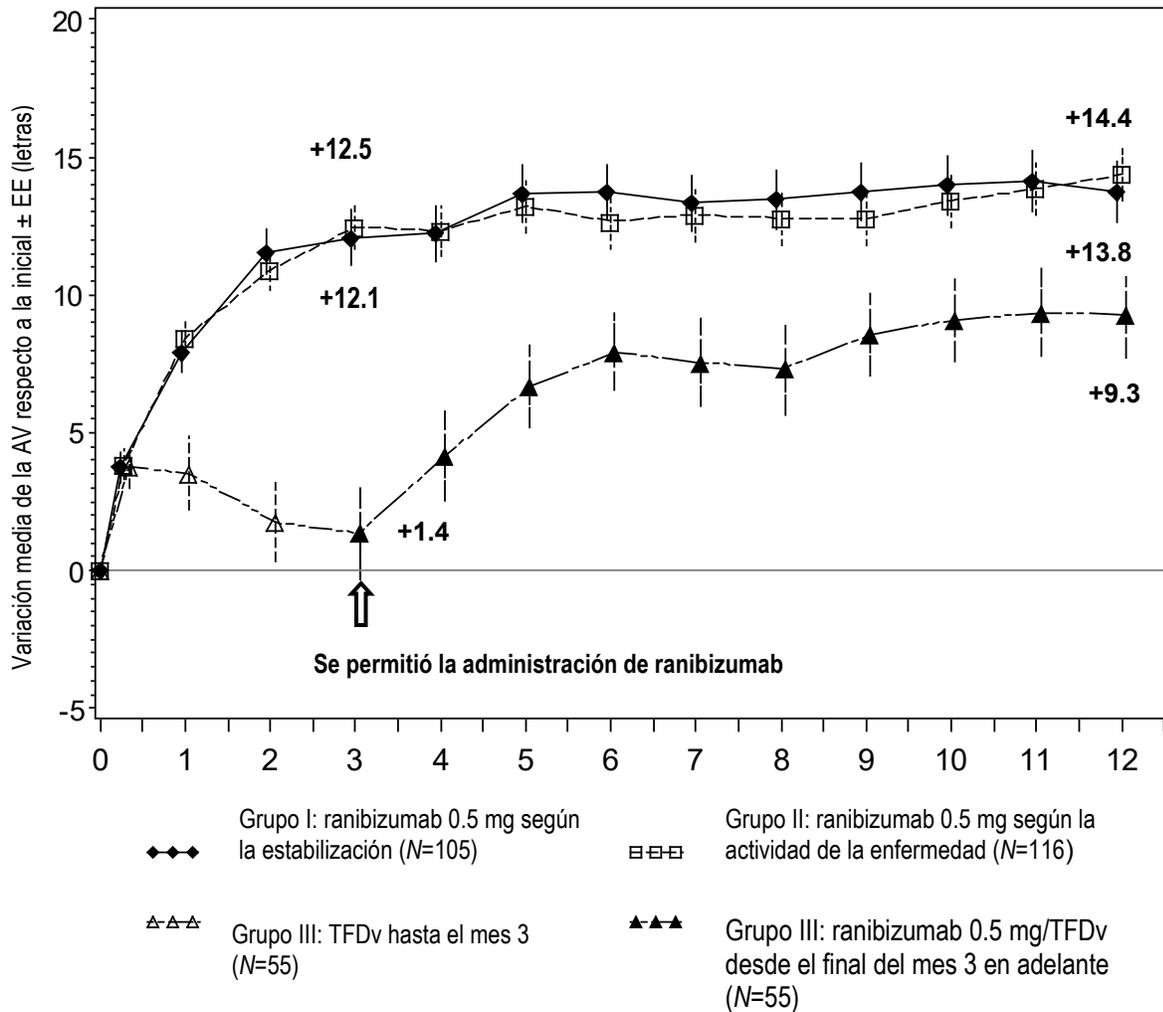
Durante los 12 meses del estudio, los pacientes recibieron una media de 4.6 inyecciones (mínimo 1 y máximo 11) en el grupo I y 3.5 inyecciones en el grupo II (mínimo 1 y máximo 12). En el grupo II (en el que los pacientes recibieron la pauta terapéutica recomendada según la actividad de la enfermedad, (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN), durante el periodo de estudio de 12 meses, el 50.9% de los pacientes necesitaron 1 o 2 inyecciones, el 34.5%, 3 a 5 inyecciones, y el 14.7%, entre 6 y 12 inyecciones. Siempre en el grupo II, durante el segundo periodo de 6 meses del estudio, el 62.9% de los pacientes no necesitaron inyecciones. En la Tabla 13 y la Figura 9 se resumen los principales resultados del estudio RADIANCE.

**Tabla 13. Resultados a los 3 meses y a los 12 meses (RADIANCE)**

	<b>Grupo I Ranibizumab 0.5 mg 'estabilidad de la agudeza visual' (n=105)</b>	<b>Grupo II Ranibizumab 0.5 mg 'actividad de la enfermedad' (n=116)</b>	<b>Grupo III TFDv*  (n=55)</b>
<b>Mes 3</b>			
Media de las variaciones medias de la AVMC desde el mes 1 hasta el mes 3 comparada con la AVMC inicial <sup>h</sup> (letras)	+10.5	+10.6	+2.2
Porcentaje de pacientes cuya AVMC:			
- 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%
<b>Mes 12</b>			
Número de inyecciones hasta el mes 12:			
Media	4.6	3.5	No corresponde
Mediana	4.0	2.0	No corresponde
Media de las variaciones medias de la AVMC desde el mes 1 hasta el mes 12 comparada con la AVMC inicial (letras)	+12.8	+12.5	No corresponde
Porcentaje de pacientes cuya AVMC:			
- mejoró ≥10 letras, o alcanzó ≥84 letras	69.5%	69.0%	No corresponde
- mejoró ≥15 letras, o alcanzó ≥84 letras	53.3%	51.7%	No corresponde

\*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 se les permitió recibir ranibizumab (en el grupo III, desde el final del tercer mes en adelante, recibieron ranibizumab 38 pacientes).

<sup>h</sup>  $p < 0.00001$  en la comparación con el grupo de control de la TFDv.

**Figura 9. Variación media de la AVMC respecto de la inicial a lo largo de 12 meses (RADIANCE)**


EE = error estándar de la media

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.

### Tratamiento de la RP en lactantes prematuros

#### Estudio H2301 (RAINBOW)

Se han evaluado la seguridad y la eficacia clínicas de **LUCENTIS®** en dosis de 0.2 mg para el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad en lactantes prematuros, basándose para ello en los datos de 6 meses del estudio de superioridad H2301 (RAINBOW), que es un ensayo clínico aleatorizado, sin enmascaramiento y con tres grupos paralelos, diseñado para evaluar el tratamiento con inyecciones intravítreas de 0.2 mg y 0.1 mg de ranibizumab en comparación con la fotocoagulación con láser. Los pacientes aptos para participar en el estudio debían presentar en cada ojo una de las alteraciones retinianas siguientes:

- Zona I, afección en estadio 1+, 2+, 3 o 3+, o
- Zona II, afección en estadio 3+, o
- Retinopatía de la prematuridad posterior agresiva.

En este estudio se aleatorizó a 225 pacientes en proporción 1:1:1 para que recibieran ranibizumab por vía intravítreas en dosis de 0.2 mg (n = 74) o 0.1 mg (n = 77) o fotocoagulación con láser (n = 74).

El éxito del tratamiento, definido por la ausencia de retinopatía de la prematuridad activa y la ausencia de resultados estructurales desfavorables en ambos ojos 24 semanas después del primer tratamiento del estudio, era más frecuente con 0.2 mg de ranibizumab (80.0%) que con la fotocoagulación con láser (66.2%). En la mayoría de los pacientes tratados con 0.2 mg de ranibizumab (78.1%) no hubo que repetir el tratamiento con este medicamento. La diferencia entre el tratamiento con 0.2 mg de ranibizumab y con fotocoagulación con láser era clínicamente significativa, con un cociente de posibilidades (odds ratio, OR) de 2.19 (intervalo de confianza [IC] del 95% [0.9932; 4.8235]). La variable principal de valoración no alcanzó significación estadística (ver Tabla 14).

**Tabla 14. Resultados a los 24 meses (RAINBOW)**

Tratamiento	Éxito del tratamiento		Comparación	Cociente de posibilidades (OR) <sup>a</sup>	IC del 95%	Valor de p <sup>b</sup>
	n/M (%)	IC del 95%				
Ranibizumab 0.2 mg (N=74)	56/70 (80.0)	(0.6873; 0.8861)	Ranibizumab 0.2 mg frente a láser	2.19	(0.9932; 4.8235)	0.0254
Fotocoagulación con láser (N=74)	45/68 (66.2)	(0.5368; 0.7721)				

IC = intervalo de confianza, M = número total de pacientes en los que no faltaba el valor de la variable principal de valoración de la eficacia (se incluyen los valores imputados), n = número de pacientes con ausencia de retinopatía de la prematuridad activa y ausencia de resultados estructurales desfavorables en ambos ojos 24 semanas después del primer tratamiento del estudio (se incluyen los valores imputados).  
 Si un paciente había muerto o había cambiado de tratamiento del estudio antes o durante la semana 24, se consideraba que presentaba retinopatía de la prematuridad activa y resultados estructurales desfavorables en la semana 24.  
<sup>a</sup> El cociente de posibilidades se calculó mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel y tomando la zona de la retinopatía de la prematuridad al inicio (zonas I y II; según el CRD) como factor de estratificación.  
<sup>b</sup> El valor p de la comparación por pares es unilateral. En el caso de la variable principal de valoración, el nivel de significación estadística preespecificado para el valor p unilateral era 0.025.

La proporción de pacientes que cambiaron a otra modalidad de tratamiento por falta de respuesta a este fue menor en el grupo tratado con 0.2 mg de ranibizumab que en el que recibió fotocoagulación con láser (14.9% frente al 24.3%). Los resultados estructurales desfavorables se notificaron con menos frecuencia en el grupo tratado con 0.2 mg de ranibizumab (1 paciente, 1.4%) que en el que recibió fotocoagulación con láser (7 pacientes, 10.1%). Además, con la administración de 0.2 mg de ranibizumab, el 75% de los pacientes lograron la resolución de la «enfermedad plus» en un plazo máximo de 8 días, frente a 22.5 días en el caso de los pacientes que recibieron fotocoagulación con láser.

*Estudio H2301E1 (RAINBOW extensión)*

Se evaluó la seguridad de **LUCENTIS®** en dosis de 0.2 mg para el tratamiento de retinopatía del prematuro (RP) en lactantes prematuros en el estudio H2301E1 (RAINBOW extensión), una extensión del estudio H2301 (RAINBOW), dándole seguimiento a pacientes a los cinco años de edad.

El principal objetivo fue evaluar la función visual de los pacientes a los cinco años de edad, midiendo la agudeza visual usando el estudio de tratamiento temprano de retinopatía diabética (ETDRS) con símbolos optotipos de LEA en el ojo con mejor visión (el ojo con el puntaje más alto de ETDRS).

El puntaje ETDRS de pacientes en su visita al cumplir los cinco años de edad fue de 83.3% (45/54) y de 76.6% (36/47) para pacientes tratados con ranibizumab a dosis de 0.2 mg y tratados con láser respectivamente, la media de mínimos cuadrados fue numéricamente mayor en pacientes tratados con Ranibizumab a dosis de 0.2 mg (66.8 [1.95]) comparado con el grupo tratado con laser (62.2[2.18]) con una diferencia media de mínimos cuadrados en el puntaje de ETDRS de 4.7 (95% CI: -1., 10.5).

Un mayor numero de pacientes tratados con ranibizumab a dosis de 0.2 mg obtuvieron un puntaje de ETDRS >71 letras (20 pacientes, 32.8%) comparado con el grupo tratado con láser (11 pacientes, 20.4%).

**Tabla 15. Resultados de agudeza visual en el ojo con mejor visión en pacientes en su consulta a los cinco años.**

<b>Categoría de agudeza visual</b>	<b>Ranibizumab 0.2 mg N=61 n (%)</b>	<b>Láser N=54 n (%)</b>
≥1 to ≤34 letras	1 (1.6)	2 (3.7)
≥35 to ≤70 letras	24 (39.3)	23 (42.6)
≥71 letras	20 (32.8)	11 (20.4)

<sup>1</sup> El ojo con mejor visión es el ojo con el puntaje ETDRS más alto en la consulta a los cinco años de edad, si ambos ojos tenían el mismo puntaje de ETDRS, entonces se asignaba el ojo derecho como el ojo con mejor visión.

## VI.- CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de **LUCENTIS®**
- Infecciones oculares o perioculares activas o sospecha de ellas.
- Inflamación intraocular activa.
- Uso en menores de 18 años de edad (excepto pacientes con retinopatía del prematuro (RP))
- Uso durante el embarazo y la lactancia

## VII.- PRECAUCIONES GENERALES

### Reacciones relacionadas con inyecciones intraoculares/intravítreas

Las inyecciones intraoculares/intravítreas, como las de **LUCENTIS®** se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de la retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica, (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Siempre que se administre **LUCENTIS®** se deben emplear 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. **LUCENTIS®** no deberá administrarse si existe un proceso infeccioso ocular o periocular agudo.

Se les debe indicar que notifiquen sin demora cualquier síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados.

En adultos, se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a la inyección de **LUCENTIS®** (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). También se han reportado aumentos prolongados de la presión intraocular. Por consiguiente, se deben vigilar, y tratar apropiadamente, tanto la presión intraocular como la perfusión de la papila del nervio óptico.

**Eventos tromboembólicos arteriales (ETAs).**

Existe un riesgo potencial de trastornos tromboembólicos arteriales tras el uso de inhibidores intravítreos del FCVE, (Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular). En estudios de fase III realizados para degeneración macular asociada a la edad, en general, la frecuencia de acontecimientos tromboembólicos arteriales fue similar entre el ranibizumab y el control. Se observó una tasa numéricamente mayor de incidentes cerebrovasculares en los pacientes tratados con ranibizumab 0.5 mg, en comparación con 0.3 mg de ranibizumab y con los del grupo control, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La diferencia radica en que el número de incidentes cerebrovasculares pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo los antecedentes de incidentes cerebrovasculares previos o por un ataque isquémico transitorio. Es importante el control glucémico del paciente y tener especial atención en pacientes con retinopatía proliferativa. Por lo tanto, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente por sus médicos para evaluar si el tratamiento con **LUCENTIS®** es adecuado y genera un beneficio mayor que el riesgo potencial.

**Inmunogenicidad**

Como todas las proteínas terapéuticas, **LUCENTIS®** tiene capacidad inmunógena.

**Tratamiento bilateral**

Los datos disponibles no sugieren un aumento del riesgo de eventos adversos sistémicos con el tratamiento bilateral.

**Poblaciones de pacientes con información limitada**

**LUCENTIS®** no ha sido estudiado en pacientes con infecciones sistémicas activas o con trastornos oculares concurrentes, como el desprendimiento de la retina o el agujero macular.

**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 maquinaria (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Los pacientes que experimentan signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

**Información de Importancia relacionada con la aplicación del producto.**

El frasco ampola es de uso único, para una sola aplicación y no puede reutilizarse.

**VIII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA****Mujeres y hombres en edad fértil****Anticoncepción**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ranibizumab.

**Embarazo****Resumen de los riesgos**

No se dispone de información suficiente acerca del uso de ranibizumab en las mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en *monos cynomolgus* no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o desarrollo embrional/fetal (ver la sección PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). La exposición sistémica al ranibizumab posterior a la administración ocular es baja, pero debido al mecanismo de acción, se debe considerar al ranibizumab como un agente potencialmente teratogénico, embriotóxico y fetotóxico. Por lo tanto, el ranibizumab no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que el beneficio supere al riesgo potencial para el feto. Para las mujeres que deseen embarazarse y que hayan sido tratadas con ranibizumab, se recomienda esperar al menos 3 meses después de la última dosis antes de concebir.

## **Lactancia**

Según datos limitados, el ranibizumab está presente en la leche humana y puede suprimir las concentraciones de VEGF. Se desconocen los efectos de ranibizumab en el lactante o los efectos sobre la producción /excreción en la leche. Como medida de precaución, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con **LUCENTIS®**. Se debe considerar tanto los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna, como la necesidad clínica de **LUCENTIS®** para la madre y cualquier posible efecto adverso del ranibizumab sobre el lactante.

## **IX.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad.**

#### **Población tratada para DMRE neovascular (húmeda).**

Un total de 1,315 pacientes constituyeron la población de seguridad en los tres estudios controlados de fase III para DMRE (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 figuran la endoftalmitis, el desprendimiento de retina regmatógeno, el desgarro retiniano y la catarata por traumatismo iatrogénico, (vea la sección PRECAUCIONES GENERALES).

Otros acontecimientos oculares graves que se han observado en pacientes tratados con **LUCENTIS®** son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada, (vea la sección PRECAUCIONES GENERALES).

Los acontecimientos adversos que se enumeran a continuación en la tabla 1 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, como se define en la sección FARMACODINAMIA, o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) según los datos agrupados de los tres estudios controlados de fase III para DMRE. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento (RAM). Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los acontecimientos adversos registrados en los 440 pacientes con DMRE tratados con 0.5 mg de **LUCENTIS®** y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

#### **Población tratada para EMD**

La seguridad de **LUCENTIS®** se estudió en un ensayo controlado con tratamiento simulado de un año de duración (RESOLVE) y en un estudio controlado con laserterapia de un año de duración (RESTORE) en los que participaron, respectivamente, 102 y 235 pacientes con pérdida de visión por EMD, a quienes se administró ranibizumab. La infección de las vías urinarias, incluida en la categoría de acontecimientos frecuentes, cumplía los criterios de reacciones adversas para ser incluida en la tabla 1; por lo demás, la frecuencia y la gravedad de las reacciones oculares y no oculares descritas en los estudios RESOLVE y RESTORE fueron similares a las de las reacciones observadas en los estudios clínicos realizados en la DMRE húmeda.

#### **Población tratada para RD**

Se estudió la seguridad de **LUCENTIS®** durante un máximo de 24 meses en el Protocolo S y en los estudios clínicos RESTORE, REVEAL y REFINE, que comprendían 395 pacientes con RDNP o RDP moderadamente severas o severas tratados con ranibizumab (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA- ESTUDIOS CLÍNICOS). Los eventos oculares y extraoculares observados concordaban con los previsibles en una población de pacientes diabéticos con RD o se notificaron con una frecuencia y un grado de gravedad similares a los de los eventos observados en anteriores ensayos clínicos con **LUCENTIS®**.

#### **Población tratada para 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 venosa central (OVC) o de rama (ORVR) (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA- ESTUDIOS CLÍNICOS). En los estudios BRAVO y CRUISE los acontecimientos adversos

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

### **Población con 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 sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA- ESTUDIOS CLÍNICOS). En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de **LUCENTIS®**.

### **Población tratada para MP**

Se estudió la seguridad de **LUCENTIS®** en el estudio clínico de 12 meses de duración (RADIANCE), en el que participaron 224 pacientes con pérdida de visión debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a MP a los que se trató con ranibizumab (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA- ESTUDIOS CLÍNICOS). En este estudio se notificaron acontecimientos oculares y extraoculares de frecuencia e intensidad similares a las de los observados en los estudios en pacientes con DMRE.

### **Resumen de las reacciones adversas agrupadas de los estudios clínicos.**

Las reacciones adversas de los estudios clínicos se enumeran por la clasificación órgano-sistema de MedDRA. En cada clase órgano-sistema, las reacciones adversas están acomodadas por frecuencia, siendo las frecuentes las primeras. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Adicionalmente, cada categoría de frecuencia para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención, (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), muy raro ( $< 1/10,000$ ).

**Tabla 16 Reacciones adversas de los estudios clínicos.**

<b>Infecciones e Infestaciones</b>	
Muy Frecuentes	Nasofaringitis.
Frecuentes	Gripe, infección del conducto urinario*
<b>Trastornos hematopoyéticos y Linfáticos</b>	
Frecuentes	Anemia
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Ansiedad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy Frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Accidente cerebrovascular
<b>Trastornos Visuales</b>	
Muy Frecuentes	Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, alteración de la visión, dolor ocular, partículas flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración de la retina, trastorno retinal, desprendimiento de retina, rasgadura de la retina, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, rasgadura del epitelio pigmentario de la retina, agudeza visual disminuida, hemorragia vítrea, trastorno vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, cataratas, catarata subcapsular, opacidad

de la cápsula posterior, queratitis punctata, abrasión en la córnea, (*Flare*) de la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el lugar de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema del párpado, dolor del párpado, hiperemia conjuntival

Infrecuentes	Ceguera, endoftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, adherencias del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en el lugar de la inyección, irritación en el sitio de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación del párpado
--------------	--

---

**Trastornos Respiratorios, torácicos y del mediastino.**

Frecuentes	Tos
------------	-----

---

**Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes	Nausea
------------	--------

---

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes	Reacciones Alérgicas, (rash, urticaria, prurito y eritema)
------------	--

---

**Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo.**

Muy Frecuentes	Artralgia.
----------------	------------

---

**Exploraciones complementarias**

Muy Frecuentes	Incremento de la presión intraocular.
----------------	---------------------------------------

\*Observadas solamente en la población tratada para la EMD.

En un meta-análisis de los datos de seguridad combinados de estudios clínicos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0.5 mg de ranibizumab (1.85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0.27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.

**Población de pacientes con RP**

Se estudió la seguridad de **LUCENTIS®** en dosis de 0.2 mg en el estudio clínico de seis meses de duración (RAINBOW), en el que se incluyó a 73 lactantes prematuros con retinopatía del prematuro tratado con ranibizumab (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMÍA-Estudios clínicos). Los eventos oculares observados en el ensayo RAINBOW concordaban con los vistos en los adultos tratados con 0.5 mg de ranibizumab. En general, los eventos no oculares registrados en este ensayo concordaban con los que se esperaría de esta población de pacientes que presentaban múltiples comorbilidades debido a la prematuridad.

Se estableció la seguridad a largo plazo en lactantes prematuros con RP a los cinco años de edad en el estudio de extensión RAINBOW sin nuevas señales en el perfil de seguridad. El perfil de seguridad de ranibizumab a dosis de 0.2 mg durante el estudio de extensión RAINBOW fue consistente con lo observado en el estudio principal RAINBOW a las 24 semanas de nacidos.

**X.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

No se han efectuado estudios de interacción propiamente dichos.

En los pacientes que recibieron **LUCENTIS®** en estudios clínicos sobre el tratamiento del deterioro visual debido a EMD, el resultado, en lo que respecta a la agudeza visual o el espesor de la retina central, no se vio afectado por el tratamiento concurrente con tiazolidinedionas.

Para el uso conjunto de la fotocoagulación con láser y **LUCENTIS®** en EMD y la OVR de rama, ver sección de DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

## **XI.- ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO**

No se han reportado alteraciones de pruebas de laboratorio.

## **XII.- PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

La administración intraocular/intravítrea bilateral de ranibizumab en dosis de entre 0.25 y 2.0 mg/ ojo a monos (*monos cynomolgus*) una vez cada dos semanas durante 26 semanas produjo efectos 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 nivel, dos 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 vítreo 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 del cristalino eran secundarias a inflamación grave. Tras las inyecciones intraoculares/intravítreas se observó un incremento pasajero de la presión intraocular, el cual es independiente de la dosis.

Las alteraciones oculares microscópicas están relacionadas con la inflamación y no son indicativas de procesos degenerativos. Se percibieron alteraciones inflamatorias granulomatosas en la papila de algunos ojos. Estas alteraciones en el segmento posterior disminuyeron (y en algunos casos desaparecieron) durante el período de recuperación. Tras la administración intraocular/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 carcinogénesis o mutagénesis.

En monos preñados, el tratamiento con ranibizumab por vía intravítrea no provocó toxicidad progresiva o teratogenicidad, y no tuvo efecto sobre el peso o la estructura de la placenta.

Sin embargo, debido a las restricciones dictadas para la vía de administración intraocular/intravítrea, las dosis utilizadas en este estudio no alcanzan el rango de la toxicidad materna, pero sólo en un múltiplo con respecto a la exposición sistémica en humanos. La ausencia de efectos provocados por ranibizumab sobre el desarrollo embrio-fetal es razonable si es relacionado principalmente con la incapacidad del fragmento Fab de cruzar la placenta debido a la ausencia de una región Fc. Sin embargo, un caso fue descrito con altos niveles séricos de ranibizumab en la madre y la presencia de ranibizumab en el suero fetal, lo que sugiere que el anticuerpo anti-ranibizumab actuó (Fc, región que contiene) como una proteína transportadora de ranibizumab, disminuyendo así la depuración en los niveles séricos de la madre y permitiendo su transferencia placentaria. A medida que se realizaron las investigaciones sobre el desarrollo embrio-fetal en animales sanos preñados y con enfermedades (como por ejemplo, diabetes) pueden modificar la permeabilidad de la placenta hacia el fragmento Fab.

### **Fertilidad**

No existen datos disponibles sobre la fertilidad.

### **XIII.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Intraocular / Intravítrea

**Consideración de uso:** Inyectable

#### **Dosis.**

El frasco ampula es para uso individual únicamente (adultos y lactantes prematuros), para administración intraocular/intravítrea. El utilizar más de una inyección de un solo frasco ampula puede generar contaminación del producto y una subsecuente infección ocular.

La jeringa prellenada es para uso individual únicamente (adultos), para administración intraocular/intravítrea.

**LUCENTIS®** debe ser administrado por un oftalmólogo calificado y con experiencia en inyecciones intraoculares/intravítreas y en técnicas asépticas.

La dosis recomendada de **LUCENTIS®** en adultos es de 0.5 mg administrados como una única inyección intraocular/intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0.05 mL. El intervalo entre dosis inyectadas en el mismo ojo no debe ser inferior a 1 mes.

La dosis recomendada de **LUCENTIS®** en lactantes prematuros es de 0.2 mg administrados como una única inyección intraocular / intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0.02 mL. El tratamiento de la RP se inicia con una única dosis y se puede administrar bilateralmente el mismo día. Se puede administrar tratamiento adicional si hay signos de actividad de la enfermedad. El intervalo entre las dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

#### **Población destinataria general**

**Tratamiento de la DMRE, de la deficiencia visual por Edema Macular Diabético (EMD) o de la pérdida de visión por edema macular secundario a OVR, pérdida de visión debida a NVC o de la pérdida de visión por NVC secundaria a MP.**

El tratamiento en adultos se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual y/o no se observen signos de actividad de la enfermedad.

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

El monitoreo de la actividad de la enfermedad puede incluir un examen clínico, pruebas funcionales o técnicas de imagen (por ejemplo, tomografía de coherencia óptica o angiografía con fluoresceína).

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 un deterioro de la visión. El intervalo entre las visitas del paciente y tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMRE y la oclusión venosa central (OVC), y un mes más cada vez en el caso del EMD y la oclusión venosa de rama (ORVR). Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente el intervalo de visitas y tratamiento.

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 pérdida de visión por 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 EMD y en la oclusión de rama venosa retiniana (ORVR)**

**LUCENTIS®** ha sido utilizado concomitantemente con la fotocoagulación con láser en los estudios clínicos. Cuando se administra el mismo día, **LUCENTIS®** debe ser administrado al menos 30 minutos después de la fotocoagulación con láser. **LUCENTIS®** puede administrarse en pacientes que ya hayan recibido terapia de fotocoagulación con láser previamente.

### **Tratamiento de la Retinopatía del prematuro en lactantes (RP)**

El tratamiento en lactantes prematuros se inicia con una única inyección. Se puede administrar tratamiento adicional si hay signos de actividad de la enfermedad.

#### **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).

##### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

**LUCENTIS®** está indicado en lactantes prematuros para el tratamiento de:

- la retinopatía del prematuro (RP), (ver sección: FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA: Estudios Clínicos).
- Para las siguientes indicaciones de **LUCENTIS®**: la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular (húmeda); la pérdida de visión por edema macular diabético (EMD); la pérdida de visión por edema macular secundario a oclusión venosa retiniana, OVR (oclusión de rama venosa, ORVR, ú oclusión venosa central, OVC); la pérdida de visión debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP); la pérdida de visión debida a neovascularización coroidea (NVC), la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP) moderadamente severas o severas, 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.

##### **Pacientes geriátricos (de 65 años o mayores)**

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

#### **Modo de Administración.**

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 blefaróstato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, debe estar disponible material y equipos para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intraocular/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 periorcular y los párpados, así como la superficie ocular.

La aguja de inyección debe introducirse en adultos 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.

En los lactantes prematuros, se debe introducir la aguja entre 1.0 y 2.0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, dirigiéndola hacia el nervio óptico. Posteriormente se inyecta el volumen de 0.02 mL.

El frasco ampula es estéril. No utilice el frasco ampula si el empaque está dañado. La esterilidad del frasco ampula no se puede garantizar a menos que el sello del empaque permanezca intacto. No utilice el frasco ampula si la solución está decolorada, turbia o contiene partículas.

#### **XIV.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Los casos de sobredosis accidental (inyección de cantidades mayores al volumen recomendado de **LUCENTIS®** de 0.05 mL) se han registrado en los estudios clínicos para la DMRE y en los datos posteriores a la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas con los casos reportados fueron aumento de la presión intraocular y dolor en los ojos. En caso de sobredosis se debe vigilar la presión intraocular, y tratarla si el médico responsable lo considera necesario.

En los estudios clínicos se han administrado dosis de hasta 2 mg de ranibizumab en un volumen de inyección de 0.05 mL a 0.10 mL a pacientes con DMRE y EMD. El tipo y la frecuencia de eventos adversos oculares y sistémicos fueron consistentes con los reportados para la dosis de 0.5 mg (en 0.05 mL) de **LUCENTIS®**.

#### **XV.- PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES**

##### **FRASCO AMPULA**

Caja de cartón con un frasco ampula con 0.23 mL (10 mg/mL), una aguja con filtro, una aguja y una jeringa.

Caja de cartón con un frasco ampula con 0.23 mL (10 mg/mL) y aguja con filtro.

Caja de cartón con un frasco ampula con 0.23 mL (10 mg/mL).

##### **JERINGA PRELLENADA**

Caja de cartón con una jeringa prellenada con 0.165 mL (10 mg/mL) en envase de burbuja y una aguja en envase de burbuja.

Caja de cartón con una jeringa prellenada con 0.165 mL (10 mg/mL) en envase de burbuja.

Todas las presentaciones con instructivo anexo.

#### **XVI.- RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO**

##### **FRASCO AMPULA**

Consérvese en refrigeración entre 2° y 8°C. No se congele.

##### **JERINGA PRELLENADA**

Consérvese en refrigeración entre 2° y 8°C. No se congele.

Mantener la jeringa prellenada dentro de su empaque sellado en la caja de cartón para protegerla de la luz.

Si el empaque de la jeringa prellenada no se ha abierto (sigue estando sellado), puede mantenerse a temperatura ambiente (25 °C) durante un máximo de 24 horas antes de utilizarse.

#### **XVII.- LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

No se use durante el embarazo ni en la lactancia.

No se use en menores de 18 años de edad (excepto pacientes con retinopatía del prematuro (RP)).

Solo debe ser administrado por un médico oftalmólogo experimentado.

Literatura exclusiva para médicos.

El frasco ampola es de uso único, para una sola aplicación y no puede reutilizarse.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

#### **XVIII.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Titular del Registro:

**NOVARTIS PHARMA AG.**

Lichtstrasse 35, 4056, Basel, Suiza.

Representante Legal:

**NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**

Avenida Insurgentes Sur No. 2475, Piso 3,  
Col. Loreto, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de  
México, México.

#### **XIX.- NÚMERO DE REGISTRO**

Reg. No. 052M2007 SSA IV

CDS: 31-Jan-2023

TN: NA

®Marca Registrada

NPI: Mar. 2023