

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lucentis 10 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene 10 mg de ranibizumab*. Cada vial contiene 2,3 mg de ranibizumab en 0,23 ml de solución.

*Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa transparente, de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lucentis está indicado en adultos para:

- El tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa)
- El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD)
- El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR) (oclusión de la rama venosa retiniana u oclusión de la vena central retiniana)
- El tratamiento de la alteración visual debida a la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a la miopía patológica (MP)

4.2 Posología y forma de administración

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis es 0,5 mg administrada en forma de inyección intravítrea única. Esto corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dos dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser como mínimo de cuatro semanas.

El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta alcanzar la agudeza visual máxima y/o no haya signos de actividad de la enfermedad, es decir ningún cambio en la agudeza visual ni en otros signos y síntomas de la enfermedad bajo tratamiento continuado. En pacientes con DMAE exudativa, EMD y OVR inicialmente pueden ser necesarias tres o más inyecciones consecutivas administradas mensualmente.

A partir de ese momento, los intervalos de monitorización y tratamiento se deben determinar según criterio médico y en base a la actividad de la enfermedad, valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos.

Se debe interrumpir el tratamiento con Lucentis si bajo criterio del médico, los parámetros visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado.

La monitorización para determinar la actividad de la enfermedad puede incluir examen clínico, control funcional o técnicas de imagen (p. ej. tomografía de coherencia óptica o angiografía con fluoresceína).

Si se está tratando a los pacientes de acuerdo a un régimen de tratar y extender, una vez se ha alcanzado la agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad, los intervalos de tratamiento se pueden espaciar de forma gradual hasta que vuelvan a aparecer signos de actividad de la enfermedad o alteración visual. En el caso de la DMAE exudativa el intervalo de tratamiento no debe espaciarse en más de dos semanas cada vez y en el caso del EMD se puede espaciar hasta un mes cada vez. Para la OVR, los intervalos de tratamiento también pueden espaciarse de forma gradual, sin embargo los datos que hay no son suficientes para determinar la duración de estos intervalos. Si vuelve a aparecer actividad de la enfermedad, se debe acortar el intervalo de tratamiento de manera consecuente.

En el tratamiento de la alteración visual debida a la NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar únicamente una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con mayor frecuencia (ver sección 5.1).

Lucentis y fotocoagulación con láser en EMD y en edema macular secundario a oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR)

Existe alguna experiencia con Lucentis administrado concomitantemente con fotocoagulación con láser (ver sección 5.1). Cuando se administren en el mismo día, Lucentis se debe administrar como mínimo 30 minutos después de la fotocoagulación con láser. Lucentis puede administrarse en pacientes que han recibido fotocoagulación con láser previamente.

Lucentis y la terapia fotodinámica con Visudyne en la NVC secundaria a MP

No hay experiencia en la administración concomitante de Lucentis y Visudyne.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Lucentis no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es necesaria ninguna consideración especial en esta población.

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existe experiencia limitada en pacientes con EMD mayores de 75 años.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lucentis en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vial para un solo uso. Únicamente para vía intravítrea.

Antes de la administración de Lucentis se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.

El procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario).

Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4). Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, de acuerdo con la práctica local.

Para la información relativa a la preparación de Lucentis, ver sección 6.6.

La aguja para inyección se deberá introducir 3,5-4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes deberán aplicarse cada vez en un punto escleral distinto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con infecciones oculares o perioculares o con sospecha de éstas.

Pacientes con inflamación intraocular grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Lucentis, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.8). Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Además, deberá realizarse un seguimiento de los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han identificado aumentos sostenidos de la PIO (ver sección 4.8). Tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico, se deben monitorizar y tratar adecuadamente.

Tratamiento bilateral

Los escasos datos existentes sobre el tratamiento bilateral con Lucentis (incluyendo la administración en el mismo día) no sugieren un riesgo incrementado de efectos adversos sistémicos en comparación con el tratamiento unilateral.

Inmunogenicidad

Hay un potencial de inmunogenicidad con Lucentis. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.

Uso concomitante con otros anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)

Lucentis no se deberá administrar de forma concurrente con otros medicamentos anti-VEGF (sistémicos u oculares).

Aplazamiento del tratamiento con Lucentis

La administración se deberá aplazar y el tratamiento no deberá reanudarse antes del siguiente tratamiento programado en caso de:

- una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual;
- una presión intraocular de ≥ 30 mmHg;
- una rotura retiniana;
- una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea, o, si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión;
- cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, incluyen un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina extenso y/o elevado. Cuando se inicie la terapia con Lucentis se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

Desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares

El tratamiento se debe interrumpir en sujetos con desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares en estadios 3 ó 4.

Poblaciones con datos limitados

Sólo existe experiencia limitada en el tratamiento de sujetos con EMD debido a diabetes tipo I. Lucentis no ha sido estudiado en pacientes que hayan recibido previamente inyecciones intravítreas, en pacientes con infecciones sistémicas activas, retinopatía diabética proliferativa, ni en pacientes con enfermedades oculares simultáneas tales como desprendimiento de retina o agujero macular. Tampoco existe experiencia en el tratamiento con Lucentis en pacientes diabéticos con un HbA1c por encima del 12% e hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información al tratar a tales pacientes.

No hay datos suficientes que permitan establecer una conclusión acerca del efecto de Lucentis en pacientes con OVR que presentan pérdida irreversible de la función visual isquémica.

En pacientes con MP, hay datos limitados del efecto de Lucentis en pacientes que han sido sometidos previamente a un tratamiento de terapia fotodinámica con verteporfina (TFDv) sin éxito. Además, mientras que en sujetos con lesiones subfoveales y yuxtafoveales se observó un efecto consistente, no hay datos suficientes para establecer conclusiones sobre el efecto de Lucentis en sujetos con MP y lesiones extrafoveales.

Efectos sistémicos tras el uso intravítreo

Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

Existen datos limitados sobre seguridad en el tratamiento de pacientes con EMD, edema macular debido a OVR y NVC secundaria a MP que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios. Se debe tener precaución cuando se traten tales pacientes (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones formales.

Para el uso conjunto de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y Lucentis en la DMAE exudativa y en la MP, ver sección 5.1.

Para el uso conjunto de fotocoagulación con láser y Lucentis en EMD y ORVR, ver secciones 4.2 y 5.1.

En ensayos clínicos para el tratamiento de la alteración visual debida al EMD, el tratamiento concomitante con tiazolidinedionas en pacientes tratados con Lucentis, no afectó el resultado en relación a la agudeza visual o al grosor del subcampo central de la retina (GSCR).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de exposición a ranibizumab en embarazos. Los estudios en monos cinomolgos no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo o desarrollo embrional/fetal (ver sección 5.3). La exposición sistémica a ranibizumab tras la administración ocular es baja, pero debido a su mecanismo de acción, ranibizumab debe considerarse como potencialmente teratogénico y embrio-/fetotóxico. Por ello ranibizumab no se deberá usar durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto. Para mujeres que deseen quedarse embarazadas y hayan sido tratadas con ranibizumab, se recomienda esperar como mínimo 3 meses tras la última dosis de ranibizumab antes de concebir un hijo.

Lactancia

Se desconoce si Lucentis se excreta en la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el uso de Lucentis.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El procedimiento de tratamiento con Lucentis puede producir alteraciones visuales transitorias, que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8). Los pacientes que experimenten estos signos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichas alteraciones visuales transitorias remitan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas notificadas tras la administración de Lucentis están relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea.

Las reacciones adversas oculares tras la inyección de Lucentis notificadas más frecuentemente son: dolor ocular, hiperemia ocular, aumento de la presión intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, y prurito ocular.

Las reacciones adversas no oculares notificadas más frecuentemente son cefalea, nasofaringitis y artralgia.

Las reacciones adversas notificadas con menor frecuencia, pero de mayor gravedad, incluyen endoftalmitis, ceguera, desprendimiento de retina, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.4).

Se debe informar a los pacientes de los síntomas de estas reacciones adversas potenciales e instruirlos

para que informen a su médico en caso de aparición de signos tales como dolor ocular o aumento del malestar en el ojo, empeoramiento del enrojecimiento del ojo, visión borrosa o disminución de la visión, aumento del número de pequeñas manchas en su visión o aumento de la sensibilidad a la luz.

En la siguiente tabla se resumen las reacciones adversas ocurridas tras la administración de Lucentis en los ensayos clínicos.

Tabla de reacciones adversas[#]

Las reacciones adversas se listan con un sistema de clasificación de órganos y frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes

Nasofaringitis

Frecuentes

Infección de las vías urinarias*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes

Anemia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes

Hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes

Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes

Cefalea

Trastornos oculares

Muy frecuentes

Vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, dolor ocular, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.

Frecuentes

Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, agudeza visual reducida, hemorragia vítrea, trastorno del cuerpo vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punctata, abrasión corneal, células flotantes en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el lugar de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.

Poco frecuentes

Ceguera, endoftalmitis, hipopion, hipema, queratopatía, adhesión del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en el lugar de inyección, irritación en el lugar 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 del tejido subcutáneo

Frecuentes

Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes

Artralgia

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes

Aumento de la presión intraocular

[#] Las reacciones adversas se definieron como acontecimientos adversos (en al menos 0,5 puntos porcentuales de pacientes) que ocurrieron con una frecuencia superior (como mínimo 2 puntos porcentuales) en los pacientes que recibieron el tratamiento con Lucentis 0,5 mg respecto a los que recibieron el tratamiento control (tratamiento simulado (*sham*) o TFD con verteporfina).

* observado sólo en población con EMD

Reacciones adversas de clase terapéutica

En los ensayos fase III en DMAE exudativa, la frecuencia global de hemorragias no oculares, un efecto adverso potencialmente relacionado con la inhibición sistémica del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), fue ligeramente superior en los pacientes tratados con ranibizumab. Sin embargo, no hubo un patrón consistente entre las distintas hemorragias. Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluyendo accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En los ensayos clínicos con Lucentis se observó una incidencia baja de acontecimientos tromboembólicos arteriales en pacientes con DMAE, EMD, OVR y MP y no hubo ninguna diferencia destacable entre los grupos tratados con ranibizumab comparado con el control.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis accidental procedentes de los ensayos clínicos en DMAE exudativa y de los datos post-comercialización. Las reacciones adversas que se asociaron a estos casos notificados fueron aumento de la presión intraocular, ceguera transitoria, agudeza visual reducida, edema corneal, dolor corneal y dolor ocular. En caso de sobredosis, se deberá realizar un seguimiento y tratamiento de la presión intraocular, si el médico lo considera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, agentes antineovascularización, código ATC: S01LA04

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. Se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (p. ej. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ y VEGF₁₆₅), impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad, la miopía patológica o a la alteración visual causada por el edema macular

diabético o por el edema macular secundario a OVR.

Tratamiento de la DMAE exudativa

En la DMAE exudativa, la eficacia y seguridad clínicas de Lucentis se han evaluado en tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con tratamiento simulado (sham) o con tratamiento activo de 24 meses de duración, en pacientes con DMAE neovascular. En estos ensayos fueron reclutados un total de 1.323 pacientes (879 con tratamiento activo y 444 con control).

En el ensayo FVF2598g (MARINA), se aleatorizaron 716 pacientes con lesiones mínimamente clásicas u ocultas sin componente clásico en un ratio 1:1:1 para recibir inyecciones de Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg o tratamiento simulado una vez al mes.

En el ensayo FVF2587g (ANCHOR), se aleatorizaron 423 pacientes con lesiones de NVC predominantemente clásicas en un ratio 1:1:1 para recibir Lucentis 0,3 mg una vez al mes, Lucentis 0,5 mg una vez al mes o TFD con verteporfina (al inicio y posteriormente cada 3 meses si la angiografía fluoresceínica mostraba persistencia o recurrencia de la exudación vascular).

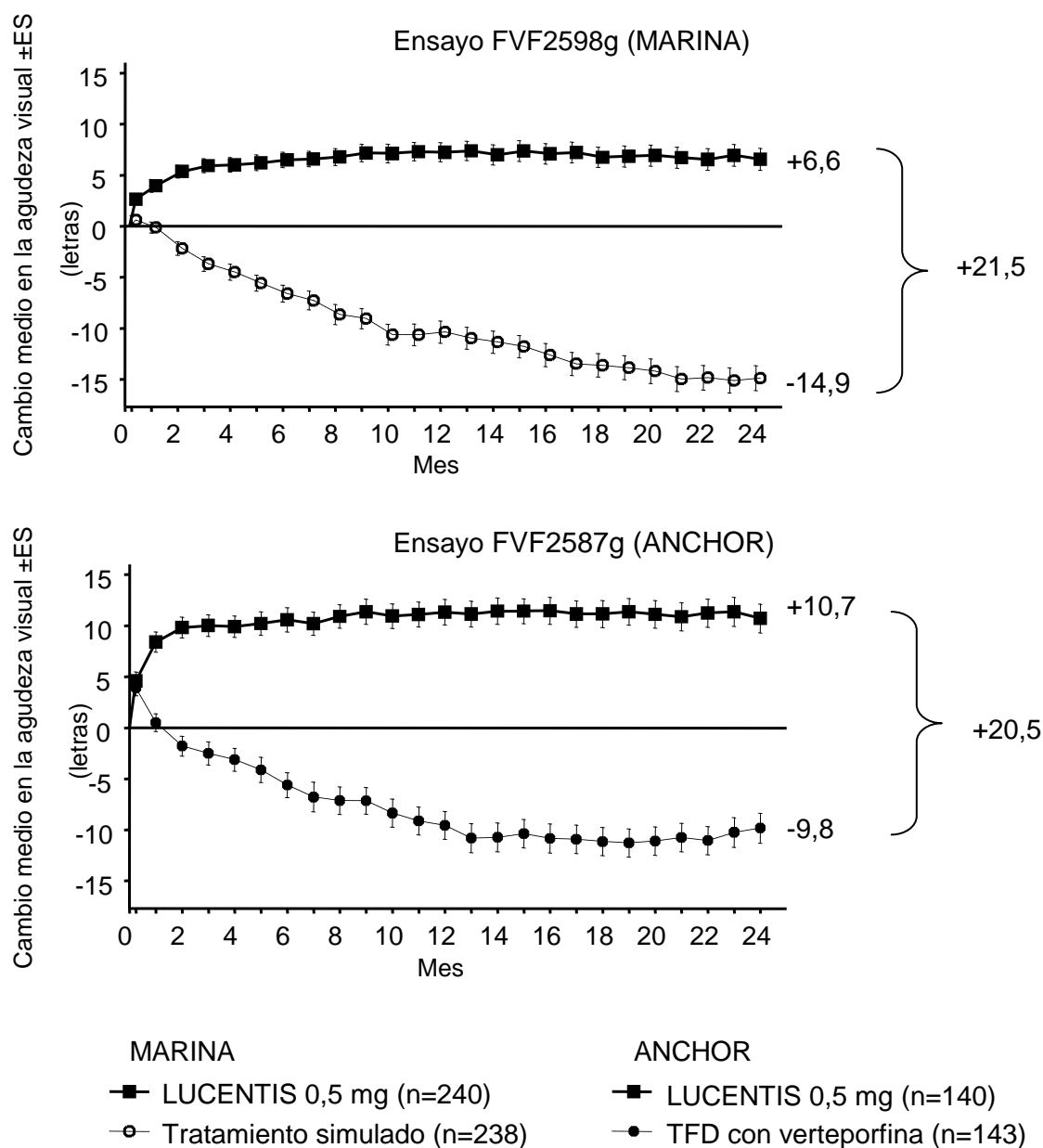
En la Tabla 1 y en la Figura 1 se resumen los resultados clave.

Tabla 1 Resultados al Mes 12 y al Mes 24 en el ensayo FVF2598g (MARINA) y FVF2587g (ANCHOR)

Medida del resultado	Mes	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Tratamiento o simulado o sham (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)	TFD con verteporfina (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Pérdida de <15 letras de agudeza visual (%) ^a (mantenimiento de la visión, variable primaria)	Mes 12	62%	95%	64%	96%
	Mes 24	53%	90%	66%	90%
Ganancia de ≥15 letras de agudeza visual (%) ^a	Mes 12	5%	34%	6%	40%
	Mes 24	4%	33%	6%	41%
Cambio medio en la agudeza visual (letras) (desviación estándar) ^a	Mes 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mes 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Figura 1 Cambio medio en la agudeza visual desde el inicio hasta el Mes 24 en el ensayo FVF2598g (MARINA) y el ensayo FVF2587g (ANCHOR)



Los resultados de ambos ensayos indicaron que el tratamiento continuado con ranibizumab también puede ser beneficioso en pacientes que perdieron ≥ 15 letras de agudeza visual mejor corregida (AVMC) en el primer año de tratamiento.

En ambos ensayos MARINA y ANCHOR se observaron beneficios en la función visual notificados por el mismo paciente estadísticamente significativos en el tratamiento con ranibizumab respecto al grupo control, medidos según el NEI VFQ-25.

En el ensayo FVF3192g (PIER), se aleatorizaron 184 pacientes que presentaban todas las formas de DMAE neovascular en un ratio 1:1:1 para recibir Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg o inyecciones simuladas (sham) una vez al mes en 3 dosis consecutivas, seguido de la administración de una dosis una vez cada 3 meses. A partir del Mes 14 del ensayo, se permitió a los pacientes tratados con inyecciones simuladas (sham) recibir ranibizumab, y a partir del Mes 19 fueron posibles tratamientos más frecuentes. Los pacientes tratados con Lucentis en el ensayo PIER recibieron un promedio de

10 tratamientos.

En general, tras un incremento inicial en la agudeza visual (después de la dosificación mensual), la agudeza visual de los pacientes disminuyó con la dosis trimestral, volviendo al valor basal en el Mes 12 y este efecto se mantuvo al Mes 24 en la mayoría de los pacientes tratados con ranibizumab (82%). Datos limitados procedentes de sujetos que recibieron tratamiento simulado y que posteriormente fueron tratados con ranibizumab, sugirieron que el inicio temprano del tratamiento puede asociarse a una mejor conservación de la agudeza visual.

Los datos de dos ensayos (MONT BLANC, BPD952A2308 y DENALI, BPD952A2309) realizados tras la autorización de comercialización, confirmaron la eficacia de Lucentis pero no demostraron un efecto adicional en la administración combinada de verteporfina (Visudyne TFD) y Lucentis comparado con Lucentis en monoterapia.

Tratamiento de la alteración visual debida a EMD

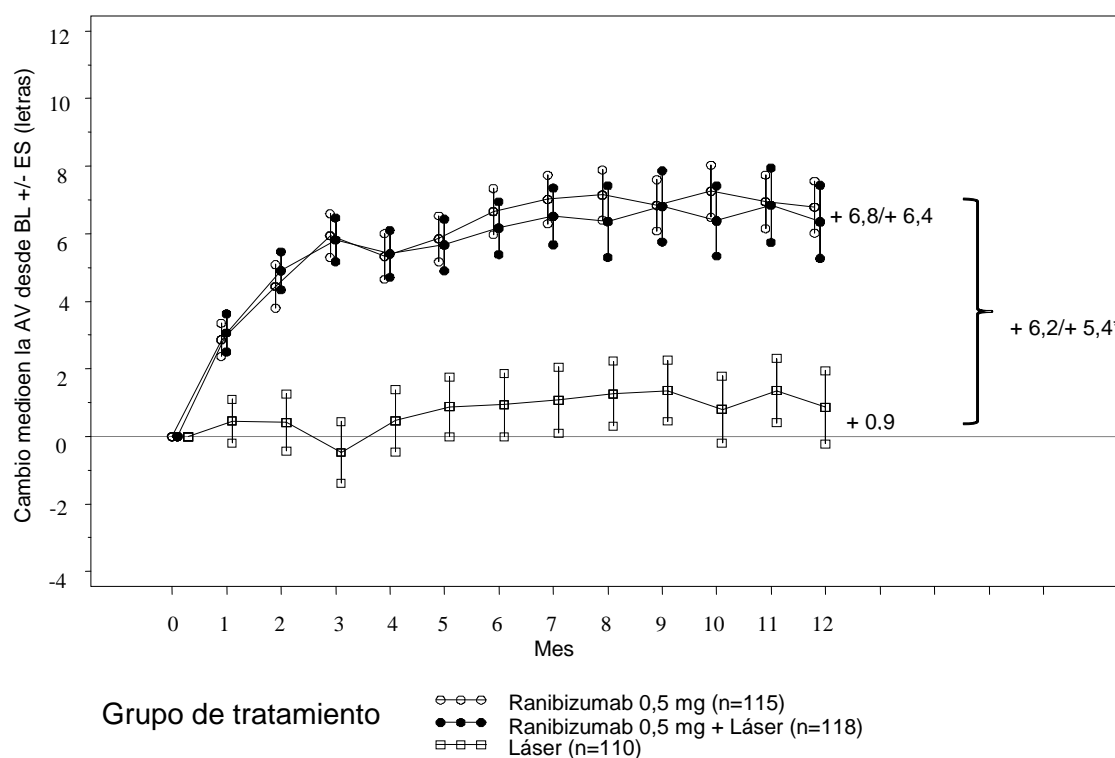
La eficacia y seguridad de Lucentis se han evaluado en tres ensayos aleatorizados, controlados de al menos 12 meses de duración. En estos ensayos fueron reclutados un total de 868 pacientes (708 con tratamiento activo y 160 con control).

En el ensayo de fase II D2201 (RESOLVE), 151 pacientes fueron tratados con ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) o con tratamiento simulado (n=49) mediante inyecciones intravítreas mensuales. El cambio medio en la AVMC desde el Mes 1 al Mes 12 comparado con el inicio fue de +7,8 ($\pm 7,72$) letras en los pacientes tratados con ranibizumab combinados (n=102), comparado con -0,1 ($\pm 9,77$) letras para pacientes con tratamiento simulado; y el cambio medio en la AVMC en el Mes 12 desde el valor inicial fue de 10,3 ($\pm 9,1$) letras comparado con -1,4 ($\pm 14,2$) letras respectivamente ($p < 0,0001$ para la diferencia de tratamiento).

En el ensayo de fase III D2301 (RESTORE), se aleatorizaron 345 pacientes en un ratio 1:1:1 para recibir ranibizumab 0,5 mg en monoterapia y fotocoagulación con láser simulada, o ranibizumab 0,5 mg y fotocoagulación con láser combinados, o inyección simulada y fotocoagulación con láser. En un ensayo de extensión de 24 meses multicéntrico y abierto (Extension del ensayo RESTORE) fueron reclutados 240 pacientes, que previamente habían completado el ensayo RESTORE de 12 meses. Los pacientes fueron tratados con ranibizumab 0,5 mg *pro re nata* (PRN) en el mismo ojo que en el ensayo principal (D2301 RESTORE).

Los resultados clave se resumen en la Tabla 2 (RESTORE y Extensión) y en la Figura 2 (RESTORE).

Figura 2 Cambio medio en la agudeza visual en el tiempo desde el inicio, en el estudio D2301 (RESTORE)



BL=valor inicial; ES= error estándar de la media

* Diferencia de medias de mínimos cuadrados, $p < 0,0001/0,0004$ basado en el test bilateral de Cochran-Mantel-Haenszel

El efecto a los 12 meses fue consistente en la mayoría de subgrupos. Sin embargo, sujetos con una AVMC al inicio >73 letras y con un edema macular con un grosor de la retina central $<300 \mu\text{m}$, no parecían beneficiarse del tratamiento con ranibizumab comparado con la fotocoagulación con láser.

Tabla 2 Resultados al Mes 12 en el estudio D2301 (RESTORE) y al Mes 36 en el estudio D2301-E1 (Extensión del estudio RESTORE)

Medidas del resultado al Mes 12 comparado con el valor inicial en el estudio D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + Láser n=118	Láser n=110
Cambio medio en la AVMC desde el Mes 1 al Mes 12 ^a (±desviación estándar)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Cambio medio en la AVMC al Mes 12 (±desviación estándar)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Ganancia de ≥15 letras o AVMC ≥84 letras al Mes 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Número medio de inyecciones (Meses 0-11)	7,0	6,8	7,3 (tratamiento o simulado)
Medida del resultado al Mes 36 comparado con el valor inicial del estudio D2301 (RESTORE) en el estudio D2301-E1 (Extension del estudio RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg previo n=83	Ranibizumab 0,5 mg + láser previos n=83	Láser previo n=74
Cambio medio en la AVMC al Mes 24 (desviación estándar)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Cambio medio en la AVMC al Mes 36 (desviación estándar)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Ganancia de ≥15 letras o AVMC ≥84 letras al Mes 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Número medio de inyecciones (Meses 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0,0001 para comparaciones de los grupos de ranibizumab frente al grupo de láser.

n en D2301-E1 (Extension del estudio RESTORE) es el número de pacientes con un valor tanto en el valor inicial del estudio D2301 (RESTORE) (Mes 0) como en la visita del Mes 36.

* Las proporciones de pacientes que no necesitaron ningún tratamiento con ranibizumab durante la fase de extensión fueron del 19%, 25% y 20% en los grupos ranibizumab previo, ranibizumab + láser previos y láser previo, respectivamente.

En el tratamiento con ranibizumab (con o sin láser) se observaron beneficios notificados por el mismo paciente estadísticamente significativos para la mayoría de funciones relacionadas con la visión respecto al grupo control, medidos según el NEI VFQ-25. Para las otras subescalas de este cuestionario no pudieron establecerse diferencias ligadas al tratamiento.

El perfil de seguridad a largo plazo de ranibizumab observado en el ensayo de extensión de 24 meses es consistente con el perfil de seguridad de Lucentis conocido.

En el ensayo de fase IIIb D2304 (RETAIN), se aleatorizaron 372 pacientes en un ratio 1:1:1 para recibir:

- ranibizumab 0,5 mg con fotocoagulación con láser concomitante en un régimen de tratar y extender (TE), o bien
- ranibizumab 0,5 mg en monoterapia en un régimen TE, o bien
- ranibizumab 0,5 mg en monoterapia en un régimen PRN.

En todos los grupos, ranibizumab se administró mensualmente hasta que la AVMC era estable durante al menos tres controles mensuales consecutivos. En el régimen TE ranibizumab se administró a intervalos de tratamiento de 2-3 meses. En todos los grupos, el tratamiento mensual se reiniciaba en cuanto había una disminución de la AVMC debida a la progresión del EMD y continuaba hasta que se alcanzaba nuevamente una AVMC estable.

Después de las 3 inyecciones iniciales, el número de visitas de tratamiento programadas fueron de 13 y 20 para los regímenes TE y PRN respectivamente. Con ambos regímenes TE, más del 70% de los pacientes mantuvieron su AVMC con una frecuencia media de visitas de ≥ 2 meses.

Los resultados clave se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resultados en el estudio D2304 (RETAIN)

Medida del resultado comparado con el valor inicial	Ranibizumab 0,5 mg + láser en TE n=117	Ranibizumab 0,5 mg solo en TE n=125	Ranibizumab 0,5 mg en PRN n=117
Cambio medio en la AVMC desde el Mes 1 al Mes 12 (desviación estándar)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Cambio medio en la AVMC desde el Mes 1 al Mes 24 (desviación estándar)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Cambio medio en la AVMC al Mes 24 (desviación estándar)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Ganancia de ≥ 15 letras o AVMC ≥ 84 letras al Mes 24(%)	25,6	28,0	30,8
Número medio de inyecciones (meses 0-23)	12,4	12,8	10,7

^ap<0,0001 para la valoración de no inferioridad a PRN

En los ensayos en EMD, la mejora en la AVMC se acompañó de una reducción en el tiempo del GSCR medio en todos los grupos de tratamiento.

Tratamiento de la alteración visual debida al edema macular secundario a OVR

La seguridad y eficacia clínicas de Lucentis en pacientes con alteración visual debida al edema macular secundario a OVR se han evaluado en los ensayos BRAVO y CRUISE, controlados, aleatorizados, doble ciego que reclutaron sujetos con ORVR (n=397) y con OVCR (n=392), respectivamente. En ambos ensayos, los sujetos recibieron o bien ranibizumab 0,3 mg o 0,5 mg o inyecciones simuladas. Después de 6 meses, los pacientes en los grupos control con inyección simulada cambiaron a ranibizumab 0,5 mg.

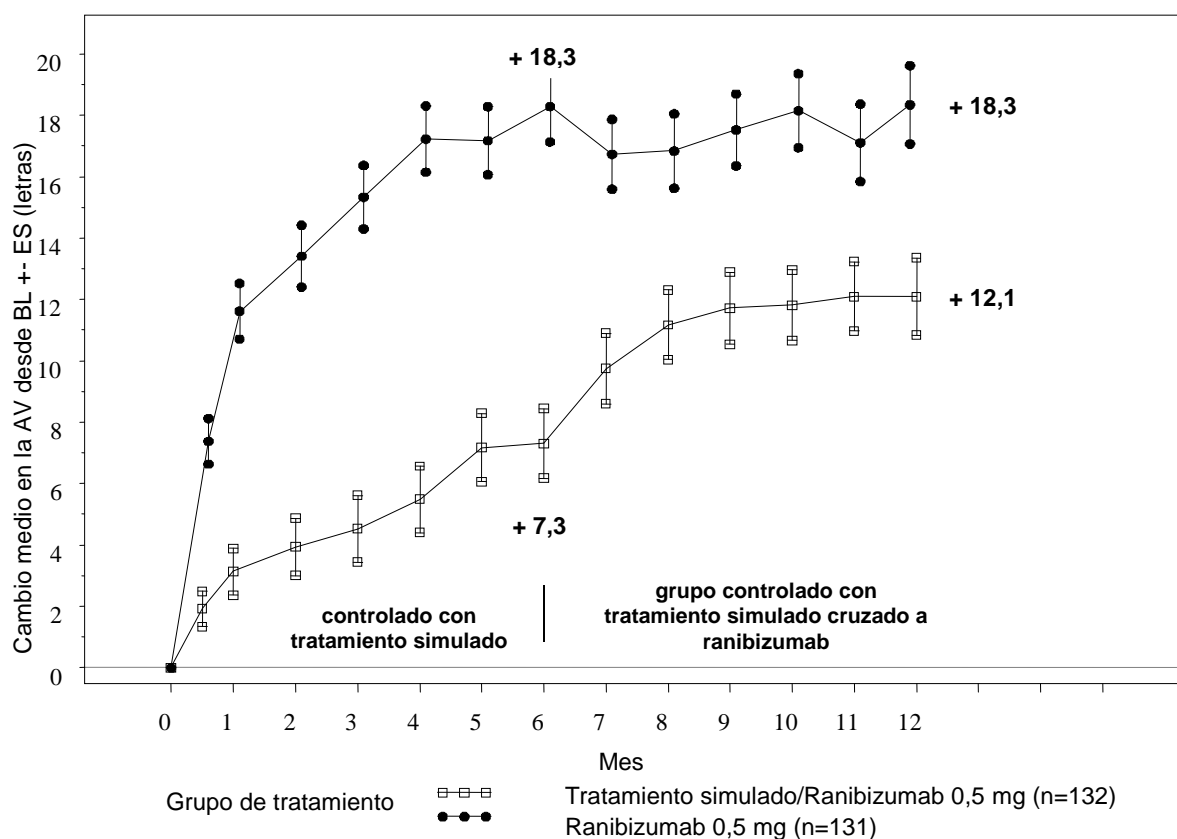
En la Tabla 4 y las Figuras 3 y 4 se resumen los resultados clave de los ensayos BRAVO y CRUISE.

Tabla 4 Resultados a los Meses 6 y 12 (BRAVO y CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Tratamiento simulado/Lucentis 0,5 mg (n=132)	Lucentis 0,5 mg (n=131)	Tratamiento simulado/Lucentis 0,5 mg (n=130)	Lucentis 0,5 mg (n=130)
Cambio medio en la agudeza visual al Mes 6 ^a (letras) (desviación estándar) (variable primaria)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Cambio medio en la AVMC al Mes 12 (letras) (desviación estándar)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Ganancia de ≥ 15 letras en agudeza visual al Mes 6 ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Ganancia de ≥ 15 letras en agudeza visual al Mes 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Proporción (%) que recibió rescate con láser en 12 meses	61,4	34,4	NA	NA

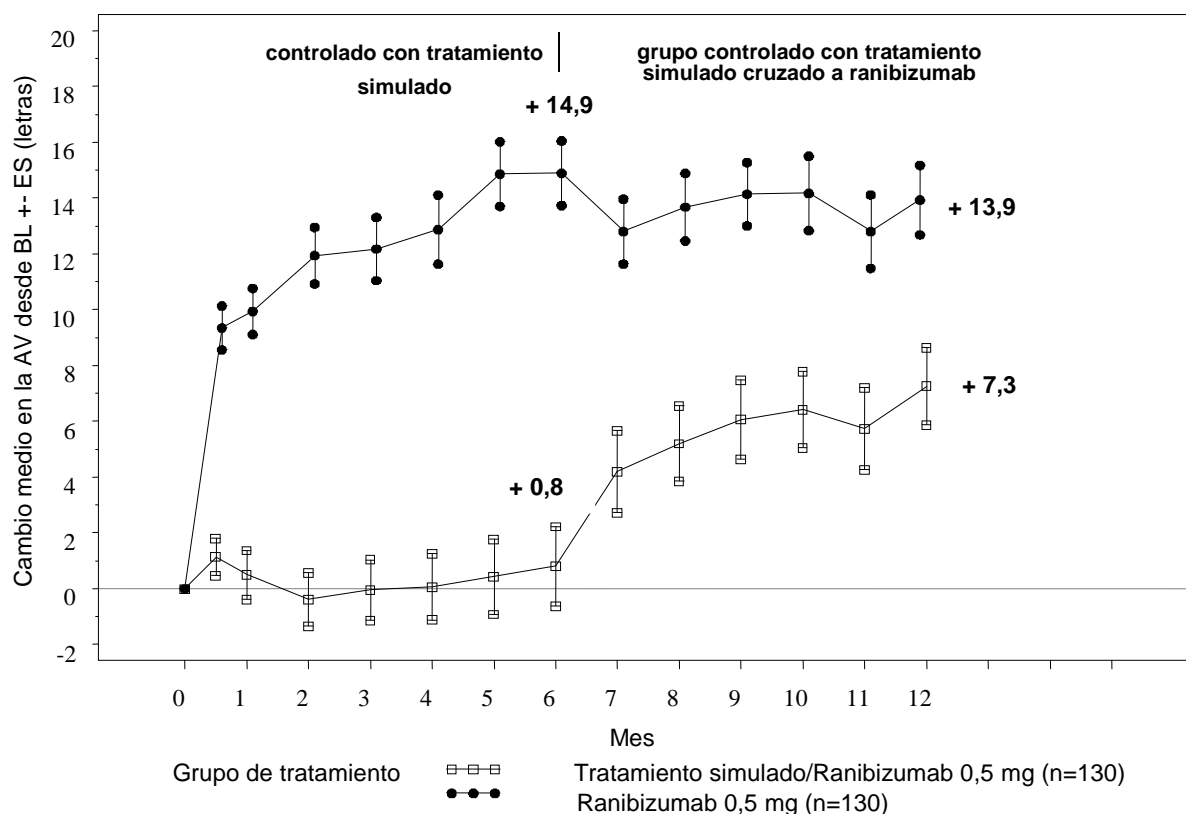
^a p<0,0001 para ambos ensayos

Figura 3 Cambio medio en la AVMC desde el inicio en el tiempo hasta el Mes 6 y el Mes 12 (BRAVO)



BL=valor inicial; ES=error estándar de la media

Figura 4 Cambio medio en la AVMC desde el inicio en el tiempo hasta el Mes 6 y el Mes 12 (CRUISE)



BL=valor inicial; ES=error estándar de la media

En ambos estudios, la mejora de la visión se acompañó de una reducción continua y significativa del edema macular medido según el grosor central de la retina.

En pacientes con OVCR (CRUISE y ensayo de extensión HORIZON): Los sujetos tratados con tratamiento simulado en los primeros 6 meses que posteriormente recibieron ranibizumab, no alcanzaron ganancias comparables en AV en el Mes 24 (~6 letras) en comparación con los sujetos tratados con ranibizumab desde el inicio del ensayo (~12 letras).

En el tratamiento con ranibizumab se observaron beneficios notificados por el mismo paciente estadísticamente significativos en las subescalas relativas a la actividad de cerca y de lejos respecto al grupo control, medidos según el NEI VFQ-25.

La seguridad y eficacia clínicas de Lucentis a largo plazo (24 meses) en pacientes con alteración visual debida al edema macular secundario a OVR se evaluaron en los ensayos BRIGHTER (BRVO) y CRYSTAL (CRVO). En ambos ensayos, los sujetos recibieron ranibizumab 0,5 mg en un regimen de dosificación PRN que obedece a criterios de estabilización individualizados. BRIGHTER era un ensayo aleatorizado con 3 grupos controlado con tratamiento activo que comparaba ranibizumab 0,5 mg administrado en monoterapia o en combinación con fotocoagulación con láser adjunta frente a fotocoagulación con láser sola. Después de 6 meses, los sujetos en el grupo del láser podían recibir ranibizumab 0,5 mg. CRYSTAL era un ensayo de un grupo único con ranibizumab 0,5 mg en monoterapia.

En la Tabla 5 se muestran los resultados clave de los ensayos BRIGHTER y CRYSTAL.

Tabla 5 Resultados a los Meses 6 y 24 (BRIGHTER y CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N=180	Lucentis 0,5 mg + Láser N=178	Láser* N=90	Lucentis 0,5 mg N=356
Cambio medio en la AVMC al Mes 6 ^a (letras) (desviación estándar)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Cambio medio en la AVMC al Mes 24 ^b (letras) (desviación estándar)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Ganancia de ≥ 15 letras en AVMC al Mes 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Número medio de inyecciones (desviación estándar) (Meses 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a p<0,0001 para ambas comparaciones en el ensayo BRIGHTER al Mes 6: Lucentis 0,5 mg frente a Láser y Lucentis 0,5 mg + Láser frente a Láser. ^b p<0,0001 para la hipótesis nula en el ensayo CRYSTAL en que el cambio medio al Mes 24 desde el valor inicial es cero. * A partir del Mes 6 se permitió el tratamiento con ranibizumab 0,5 mg (24 pacientes fueron tratados solo con láser).				

En el ensayo BRIGHTER, ranibizumab 0,5 mg con terapia con láser adjunta demostró no inferioridad comparado con ranibizumab en monoterapia desde el valor inicial hasta el Mes 24 (95% IC -2,8, 1,4).

En ambos ensayos, se observó en el Mes 1 una reducción rápida y estadísticamente significativa del grosor del subcampo central de la retina desde el valor inicial. Este efecto se mantuvo hasta el Mes 24.

El efecto del tratamiento con ranibizumab fue similar de forma independiente de la presencia de isquemia retiniana. En el ensayo BRIGHTER, los pacientes que presentaban isquemia (N=46) o los que no la presentaban (N=133) y que fueron tratados con ranibizumab en monoterapia, tuvieron un cambio medio desde el valor inicial de +15,3 y +15,6 letras respectivamente, en el Mes 24. En el ensayo CRYSTAL, los pacientes que presentaban isquemia (N=53) o los que no la presentaban (N=300) y que fueron tratados con ranibizumab en monoterapia, tuvieron un cambio medio desde el valor inicial de +15,0 y +11,5 letras respectivamente.

En todos los pacientes tratados con ranibizumab 0,5 mg en monoterapia se observó el efecto en términos de mejora visual en ambos ensayos BRIGHTER y CRYSTAL de forma independiente de la duración de la enfermedad. En pacientes con una duración de la enfermedad <3 meses se observó un aumento en la agudeza visual de 13,3 y 10,0 letras en el Mes 1; y 17,7 y 13,2 letras en el Mes 24 en BRIGHTER y CRYSTAL respectivamente. En pacientes con una duración de la enfermedad ≥ 12 meses, la ganancia de agudeza visual correspondiente fue de 8,6 y 8,4 letras en los respectivos ensayos. Se debe considerar el inicio del tratamiento en el momento del diagnóstico.

El perfil de seguridad a largo plazo de ranibizumab observado en los ensayos de 24 meses es consistente con el perfil de seguridad de Lucentis conocido.

Tratamiento de la alteración visual debida a la NVC secundaria a MP

La seguridad y eficacia clínicas de Lucentis en pacientes con alteración visual debida a la NVC secundaria a MP se han evaluado de acuerdo a los datos de 12 meses del ensayo pivotal F2301 (RADIANCE) controlado, doble ciego. En este ensayo 277 pacientes fueron aleatorizados en un ratio 2:2:1 para los siguientes grupos:

- Grupo I (ranibizumab 0,5 mg, régimen de tratamiento basado en criterios de “estabilidad” definida como ningún cambio en la AVMC en comparación con las dos evaluaciones mensuales previas).
- Grupo II (ranibizumab 0,5 mg, régimen de tratamiento basado en criterios de “actividad de la enfermedad” definida como alteración de la visión atribuible a fluido intra o subretiniano o exudación activa debido a la lesión de NVC y evaluada mediante OCT y/o AF).
- Grupo III (TFDv – se permitió a los pacientes recibir tratamiento con ranibizumab a partir del Mes 3).

En el Grupo II, que se corresponde con la posología recomendada (ver sección 4.2), el 50,9% de los pacientes requirió 1 ó 2 inyecciones, el 34,5% requirió de 3 a 5 inyecciones y el 14,7% requirió de 6 a 12 inyecciones durante el periodo de 12 meses del ensayo. El 62,9% de los pacientes del Grupo II no requirió inyecciones en el segundo semestre del ensayo.

En la Tabla 6 y en la Figura 5 se resumen los resultados clave del ensayo RADIANCE.

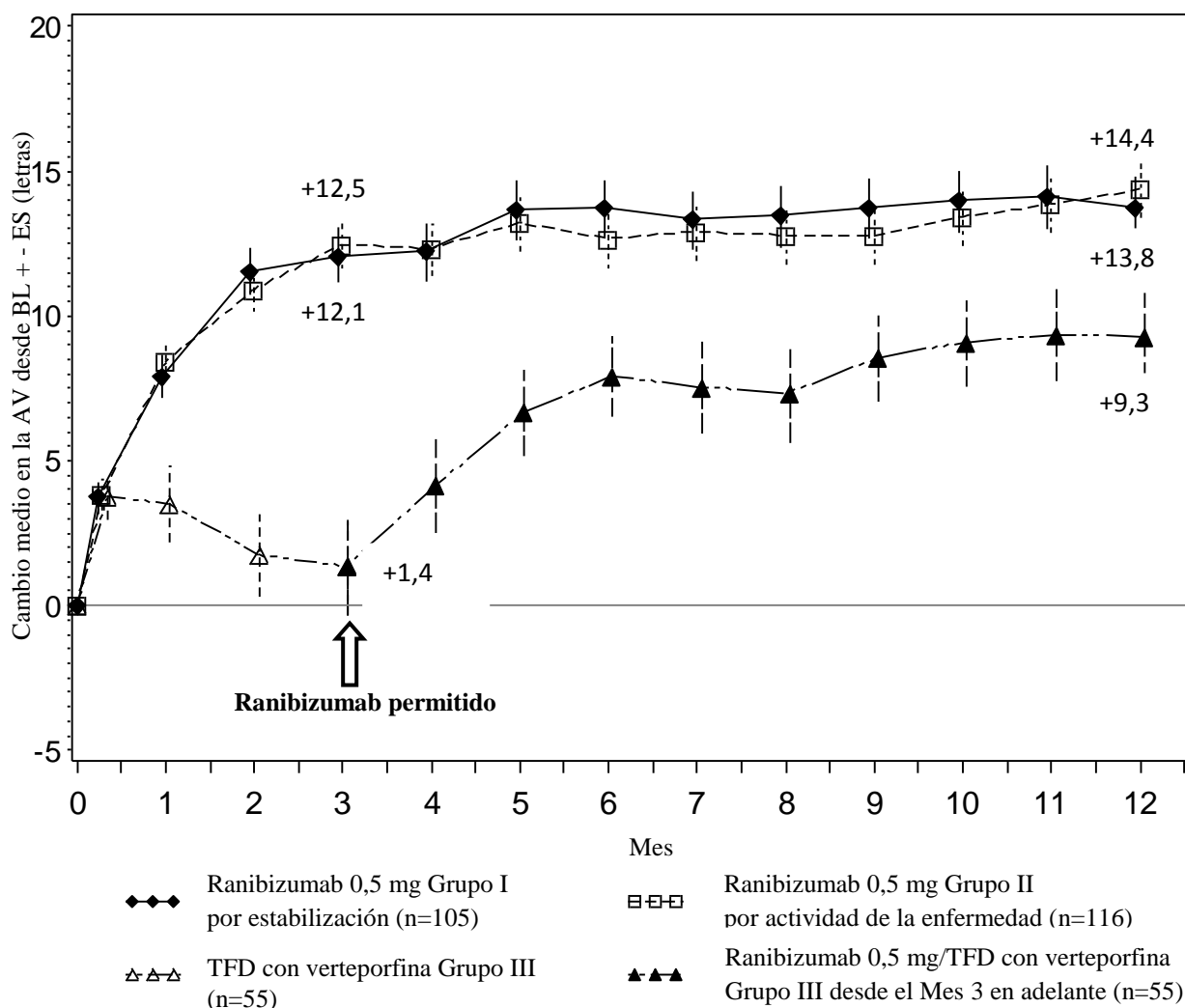
Tabla 6 Resultados a los Meses 3 y 12 (RADIANCE)

	Grupo I Ranibizumab 0,5 mg “estabilidad de la visión” (n=105)	Grupo II Ranibizumab 0,5 mg “actividad de la enfermedad” (n=116)	Grupo III TFDv^b (n=55)
Mes 3			
Cambio medio en la AVMC desde el Mes 1 al Mes 3 comparado con el inicio ^a (letras)	+10,5	+10,6	+2,2
Proporción de pacientes que ganaron: ≥15 letras, o alcanzaron ≥84 letras en la AVMC	38,1%	43,1%	14,5%
Mes 12			
Número de inyecciones hasta el Mes 12:			
Media	4,6	3,5	N/A
Mediana	4,0	2,5	N/A
Cambio medio en la AVMC desde el Mes 1 al Mes 12 comparado con el inicio (letras)	+12,8	+12,5	N/A
Proporción de pacientes que ganaron: ≥15 letras, o alcanzaron ≥84 letras en la AVMC	53,3%	51,7%	N/A

^a p<0,00001 comparación con el control de TFDv

^b Control comparativo hasta el Mes 3. A los pacientes aleatorizados a TFDv se les permitió recibir tratamiento con ranibizumab a partir del Mes 3 (en el Grupo III, 38 pacientes recibieron ranibizumab a partir del Mes 3)

Figura 5 Cambio medio en la AVMC desde el inicio en el tiempo hasta el Mes 12 (RADIANCE)



La mejora de la visión se acompañó de una reducción del grosor central de la retina.

Los beneficios comunicados por el paciente se observaron más en los grupos de tratamiento con ranibizumab que en la TFDv (valor $p < 0,05$) en términos de mejora en la puntuación compuesta y varias subescalas (visión general, actividades de cerca, salud mental y dependencia) del NEI VFQ-25.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de ranibizumab aún no han sido estudiadas en pacientes pediátricos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Lucentis en los diferentes grupos de la población pediátrica en la DMAE neovascular, la alteración visual debida al EMD, la alteración visual debida al edema macular secundario a la OVR y la alteración visual debida a la NVC secundaria a MP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis a pacientes con DMAE neovascular, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron en general bajas, con niveles máximos (C_{max}) por debajo de la concentración de ranibizumab necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF en un 50% (11-27 ng/ml, valorado en un ensayo de proliferación celular *in vitro*). La C_{max} fue proporcional a la dosis, en el rango de dosis de 0,05 a 1,0 mg/ojo. Las concentraciones séricas en un número limitado de pacientes con EMD indican que no puede excluirse una exposición sistémica ligeramente superior en comparación con la observada en pacientes con DMAE neovascular. Las

concentraciones séricas de ranibizumab en pacientes con OVR fueron similares o ligeramente superiores en comparación con las observadas en pacientes con DMAE neovascular.

En base al análisis farmacocinético poblacional y a la desaparición sérica de ranibizumab en pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg, el promedio de la vida media de eliminación vítrea de ranibizumab es de 9 días aproximadamente. Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis 0,5 mg/ojo, se prevé que la C_{max} de ranibizumab sérica alcanzada aproximadamente 1 día después de la administración, varíe en general en un rango de entre 0,79 y 2,90 ng/ml, y que la C_{min} varíe en general en un rango de entre 0,07 y 0,49 ng/ml. Se prevé que las concentraciones séricas de ranibizumab sean aproximadamente 90.000 veces inferiores a las concentraciones vítreas de ranibizumab.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con DMAE neovascular, el 68% (136 de 200) de los pacientes tenían insuficiencia renal (leve en un 46,5% [50-80 ml/min], moderada en un 20% [30-50 ml/min] y grave en un 1,5% [<30 ml/min]). En el caso de pacientes con OVR, el 48,2% (253 de 525) tenían insuficiencia renal (leve en un 36,4%, moderada en un 9,5% y grave en un 2,3%). El aclaramiento sistémico fue ligeramente inferior, pero esto no fue clínicamente significativo.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Intraocularmente, se observaron incrementos dosis-dependientes de exudados y de células en la cámara anterior, con un máximo a los 2 días después de la inyección. Por lo general, la gravedad de la respuesta inflamatoria disminuyó con las inyecciones posteriores o durante el periodo de recuperación. En el segmento posterior, hubo infiltración de células en la cámara vítrea y partículas flotantes, que tendieron también a ser dosis-dependientes y que, en general, persistieron hasta el final del periodo de tratamiento. En el ensayo a 26 semanas, la gravedad de la inflamación vítrea aumentó con el número de inyecciones. Sin embargo, se observó evidencia de reversibilidad tras el periodo de recuperación. La naturaleza y cronología de la inflamación en el segmento posterior sugiere una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos, que puede ser clínicamente irrelevante. En algunos animales se observó la formación de cataratas tras un periodo relativamente largo de inflamación intensa, lo cual sugiere que las alteraciones en el cristalino fueron secundarias a la inflamación grave. Tras las inyecciones intravítreas se observó un aumento transitorio de la presión intraocular independiente de la dosis.

Los cambios oculares microscópicos fueron relacionados con la inflamación y no eran indicativos de procesos degenerativos. Se observaron cambios inflamatorios granulomatosos en el disco óptico de algunos ojos. Estas alteraciones en el segmento posterior disminuyeron, y en algunos casos se resolvieron, durante el periodo de recuperación.

Tras la administración intravítrea, no se detectaron signos de toxicidad sistémica. En un subgrupo de animales tratados se detectaron anticuerpos séricos y vítreos contra ranibizumab.

No se dispone de datos de carcinogenicidad ni de mutagenicidad.

En hembras de mono preñadas, el tratamiento con ranibizumab intravítreo resultando en exposiciones sistémicas máximas 0,9-7 veces la peor exposición clínica, no provocó toxicidad en el desarrollo ni teratogenicidad y no tuvo ningún efecto sobre el peso o la estructura de la placenta, aunque en base a

su efecto farmacológico, ranibizumab debe considerarse potencialmente teratogénico y embrio/fetotóxico.

La ausencia de efectos mediados por ranibizumab sobre el desarrollo embrio-fetal está plausiblemente relacionado principalmente con la incapacidad del fragmento Fab de atravesar la placenta. Sin embargo, se describió un caso de niveles séricos de ranibizumab maternos elevados y presencia de ranibizumab en el suero fetal lo que sugiere que el anticuerpo contra ranibizumab actuó como proteína transportadora (conteniendo la región Fc) para ranibizumab, disminuyendo de ese modo su aclaramiento sérico materno y permitiendo su paso a la placenta. Dado que las investigaciones en el desarrollo embrio-fetal se llevaron a cabo en animales preñados sanos y las enfermedades (tales como la diabetes) pueden modificar la permeabilidad de la placenta para el fragmento Fab, el estudio debe interpretarse con cautela.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

α,α -trehalosa dihidrato
Hidrocloruro de histidina monohidrato
Histidina
Polisorbato 20
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Antes de usar, el vial sin abrir se puede conservar a temperatura ambiente (25°C) durante un máximo de 24 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,23 ml de solución estéril en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo) y 1 aguja roma con filtro (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm). El envase contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El vial y la aguja con filtro son para un solo uso. La reutilización puede dar lugar a una infección u otra enfermedad/lesión. Todos los componentes son estériles. No debe utilizarse ningún componente cuyo envase muestre signos de deterioro o manipulación. La esterilidad sólo se puede garantizar si el sellado del envase de los componentes se mantiene intacto.

Para la preparación y la inyección intravítrea se necesitan los siguientes productos sanitarios de un solo uso:

- una aguja con filtro de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, suministrada)
- una jeringa estéril de 1 ml (no incluida en el envase de Lucentis)
- una aguja para inyección (30G x ½"; no incluida en el envase de Lucentis)

Para la preparación de Lucentis para administración intravítrea, siga las siguientes instrucciones:

1. Antes de extraer la solución, se debe desinfectar la parte exterior del tapón de goma del vial.
2. Incorporar la aguja con filtro de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, suministrada) a una jeringa de 1 ml usando técnicas asépticas. Insertar la aguja roma con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja toque el extremo inferior del vial.
3. Extraer todo el líquido del vial, manteniendo el vial en posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa.
4. Al vaciar el vial, asegurar que el émbolo se retira hacia atrás lo suficiente de forma que se vacíe por completo la aguja con filtro.
5. Dejar la aguja roma con filtro en el vial y desconectarla de la jeringa. La aguja con filtro se debe desechar tras extraer el contenido del vial, y no se debe utilizar para la inyección intravítrea.
6. Incorporar una aguja para inyección (30G x ½") a la jeringa con firmeza y de forma aséptica.
7. Quitar la cápsula de cierre de la aguja para inyección cuidadosamente sin desconectar la aguja para inyección de la jeringa.

Nota: Sujetar la aguja para inyección por el cono mientras se retira la cápsula de cierre.

8. Expulsar el aire de la jeringa y ajustar la dosis hasta la marca de 0,05 ml en la jeringa cuidadosamente. La jeringa está lista para la inyección.

Nota: No secar la aguja para inyección. No tirar del émbolo hacia atrás.

Tras la inyección, no tapar la aguja con la cápsula de cierre ni separarla de la jeringa. Eliminar la jeringa usada junto con la aguja en un contenedor para objetos punzantes o eliminar de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/374/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 Enero 2007

Fecha de la última renovación: 24 Enero 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>