

Departamento de Registro Farmacéutico

**LUCENTIS®** (ranibizumab)  
10 mg/mL, solución inyectable  
10 mg/mL, solución inyectable en jeringa prellenada

## Información básica para la prescripción (CDS)

### Versión 4.0

#### AVISO

La información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a las características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la directriz E2C de la ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la pauta posológica, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde esté registrado el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 31 de enero de 2023

N.º de referencia (SLC): No corresponde

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis

Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer  
sin el consentimiento de Novartis

## Índice

Índice .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lista de tablas .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lista de figuras .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1 Marcas comerciales .....	4
2 Descripción y composición .....	4
3 Indicaciones .....	4
4 Posología y administración.....	5
5 Contraindicaciones .....	7
6 Advertencias y precauciones .....	7
7 Reacciones adversas .....	8
8 Interacciones .....	12
9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.....	12
9.1 Embarazo .....	12
9.2 Lactancia.....	13
9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear .....	13
10 Sobredosis.....	13
11 Farmacología clínica .....	14
12 Estudios clínicos.....	15
13 Datos sobre toxicidad preclínica .....	41
14 Información farmacéutica.....	42
15 Referencias .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
16 Historial de versiones de la CDS.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## Lista de tablas

Tabla 7-1	Reacciones adversas en los ensayos clínicos .....	11
Tabla 12-1	Resultados a los 12 meses y a los 24 meses en el estudio FVF2598g (MARINA).....	16
Tabla 12-2	Resultados a los 12 meses y a los 24 meses en el estudio FVF2587g (ANCHOR).....	16
Tabla 12-3	Resultados del estudio D2301 (RESTORE) a los 12 meses .....	21
Tabla 12-4	Resultados a los 36 meses en el estudio D2301E1 (RESTORE Extension) .....	22
Tabla 12-5	Resultados del estudio D2201 (RESOLVE) a los 12 meses (población completa del estudio) .....	23
Tabla 12-6	Resultados del estudio D2304 (RETAIN).....	26

Tabla 12-7	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).....	28
Tabla 12-8	Resultados a los 6 meses y a los 12 meses (BRAVO).....	29
Tabla 12-9	Resultados a los 6 meses y a los 12 meses (CRUISE).....	30
Tabla 12-10	Variables de valoración a los 6 meses (BRIGHTER) y a los 24 meses (BRIGHTER y CRYSTAL).....	32
Tabla 12-11	Resultados a los 2 meses (MINERVA).....	35
Tabla 12-12	Efecto terapéutico global y efecto terapéutico en los subgrupos etiológicos iniciales respecto a la variable principal a los 2 meses (MINERVA) .....	36
Tabla 12-13	Resultados a los 3 meses y a los 12 meses (RADIANCE) .....	38
Tabla 12-14	Resultados a los 24 meses (RAINBOW) .....	40
Tabla 12-15	Resultados de la agudeza visual en el ojo más funcional <sup>1</sup> en la visita del 5.º cumpleaños del paciente.....	41

## Lista de figuras

Figura 12-1	Variación media de la agudeza visual entre el inicio y los 24 meses en el estudio FVF2598g (MARINA) y el estudio FVF2587g (ANCHOR): <i>población IT</i> .....	17
Figura 12-2	Variación media de la AVMC respecto de la inicial a lo largo del tiempo en el estudio D2301 (RESTORE).....	21
Figura 12-3	Variación media de la agudeza visual respecto a la inicial a lo largo del tiempo en el estudio D2201 (RESOLVE) (población completa)....	24
Figura 12-4	Variación media de la AVMC respecto de la inicial a lo largo del tiempo hasta los 6 meses y los 12 meses (BRAVO).....	30
Figura 12-5	Variación media de la AVMC a los 6 meses y a los 12 meses respecto de la inicial (CRUISE).....	31
Figura 12-6	BRIGHTER: Variación media de la AVMC respecto de la inicial a lo largo de 24 meses .....	33
Figura 12-7	CRYSTAL: Variación media de la AVMC respecto de la inicial a lo largo de 24 meses .....	33
Figura 12-8	Variación media de la AVMC respecto de la inicial a lo largo de 12 meses (MINERVA).....	35
Figura 12-9	Variación media de la AVMC respecto de la inicial a lo largo de 12 meses (RADIANCE).....	39

## 1 Marcas comerciales

LUCENTIS® 10 mg/mL, solución inyectable.

LUCENTIS® 10 mg/mL, solución inyectable en jeringa prellenada.

## 2 Descripción y composición

### Formas farmacéuticas

Solución inyectable.

Lucentis se suministra en un vial o en una jeringa prellenada.

#### Vial

Solución acuosa, límpida, entre incolora y de color amarillo parduzco claro, estéril y sin conservantes.

#### Jeringa prellenada

Solución acuosa, límpida, entre incolora y de color amarillo parduzco claro, estéril y sin conservantes.

### Sustancia activa

Un mililitro contiene 10 mg de ranibizumab.

#### Vial

Cada vial [frasco ampolla] contiene 2,3 mg de ranibizumab en 0,23 mL de solución.

#### Jeringa prellenada

Cada jeringa prellenada contiene 1,65 mg de ranibizumab en 0,165 mL de solución.

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* por técnicas de ingeniería genética.

### Excipientes

$\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidratada, L-histidina clorhidrato monohidratada, L-histidina, polisorbato 20, agua para inyectables.

## 3 Indicaciones

Lucentis® está indicado en adultos para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP) moderadamente severas o severas;

- pacientes con edema macular secundario a oclusión venosa retiniana (OVR);
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC);
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Lucentis® está indicado en recién nacidos pretérmino para:

- El tratamiento de la retinopatía del prematuro (RP) en zona I (estadio 1+, 2+, 3 o 3+), zona II (estadio 3+) o enfermedad RP-AP (RP agresiva posterior).

## 4 Posología y administración

### Posología

Vial de un solo uso (adultos y lactantes prematuros) o jeringa prellenada de un solo uso (solo adultos) únicamente para administración intravítrea. Administrar más de una inyección a partir de un mismo vial entraña riesgo de contaminación del producto y de una ulterior infección ocular.

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

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

La dosis recomendada de Lucentis en lactantes prematuros es de 0,2 mg administrados como una única inyección 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 dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

### Población destinataria general

#### **Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), el EMD, la RDNP y la RDP moderadamente severas o severas, el edema macular secundario a OVR, la NVC y la NVC secundaria a MP**

El tratamiento en adultos se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual 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 seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica —TCO— o la angiofluoresceinografía —AF—).

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

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes (véase el apartado 12 ESTUDIOS CLÍNICOS).

### **Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR**

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos (véase el apartado 12 ESTUDIOS CLÍNICOS). Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

### **Tratamiento de la RP en lactantes prematuros**

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**

### **Disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado 11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA - FARMACOCINÉTICA).

### **Disfunción hepática**

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

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

No se recomienda el uso de Lucentis en los niños y adolescentes menores de 18 años 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 (véase el apartado 12 ESTUDIOS CLÍNICOS - PACIENTES PEDIÁTRICOS).

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

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 blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad (véase el apartado 5 CONTRAINDICACIONES). Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Consúltese en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANEJO la información sobre la preparación de Lucentis.

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

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.

## 5 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Infecciones oculares o perioculares en actividad o sospecha de ellas.

Inflamación intraocular en actividad.

## 6 Advertencias y precauciones

### Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata por traumatismo yatrógeno (véase el apartado 7 REACCIONES ADVERSAS). Siempre que se administre Lucentis deben emplearse técnicas asépticas adecuadas. Además, se vigilará a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso indicarles que deben notificar sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

En adultos, se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis (véase el apartado 7 REACCIONES ADVERSAS). También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Se deben vigilar la

presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, si procede, administrar el tratamiento pertinente.

### **Episodios tromboembólicos arteriales**

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, como los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

### **Inmunogenia**

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

### **Tratamiento bilateral**

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de eventos adversos sistémicos.

### **Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados**

No se ha estudiado el tratamiento con Lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

### **Conducción y uso de máquinas**

El procedimiento terapéutico con Lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas (véase el apartado 7 REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

## **7 Reacciones adversas**

### **Resumen del perfil toxicológico**

#### **Población con DMAE neovascular («húmeda»)**

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición a Lucentis de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo yatrógeno (véase el apartado 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada (véase el apartado 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 7-1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control (tratamiento simulado, definido en el apartado 11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA - FARMACODINÁMICA, o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 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 con EMD**

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab (véase el apartado 12 ESTUDIOS CLÍNICOS). El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 7-1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

### **Población con RD**

Se estudió la seguridad de Lucentis durante un máximo de 24 meses en el Protocolo S y en los ensayos clínicos RESTORE, REVEAL y REFINE, que comprendían 395 pacientes con RDNP o RDP moderadamente severas o severas tratados con ranibizumab (véase el apartado 12 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 severidad similares a los de los eventos observados en anteriores ensayos clínicos con Lucentis.

### **Población con OVR**

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a ORVR y a OVCR, respectivamente (véase el apartado 12 ESTUDIOS CLÍNICOS). En los ensayos BRAVO

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

### **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 (véase el apartado 12 ESTUDIOS CLÍNICOS). En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.

### **Población con MP**

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP (véase el apartado 12 ESTUDIOS CLÍNICOS). En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

### **Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos**

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 7-1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 7-1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Nasofaringitis
Frecuentes	Influenza, infección del tracto urinario*
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	
Frecuentes	Anemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Ansiedad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Ictus
<b>Trastornos oculares</b>	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, deterioro visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, agudeza visual disminuida, hemorragia vítrea, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico ( <i>flare</i> ) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en la zona de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmítis, hipopion, hipema, queratopatía, adherencias del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en la zona de inyección, irritación de la zona de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuente	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuente	Náuseas
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Frecuente	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>	
Muy frecuente	Artralgia
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuente	Presión intraocular aumentada
*Solo se observó en la población con EMD.	

En un metanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos 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 RP**

Se estudió la seguridad de Lucentis en dosis de 0,2 mg en el ensayo clínico de seis meses de duración (RAINBOW), en el que se incluyó a 73 lactantes prematuros con retinopatía de la prematuridad tratados con ranibizumab (véase el apartado 12 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 cabía prever en esta población de pacientes que presentaban múltiples comorbilidades debido a la prematuridad.

La seguridad a largo plazo en recién nacidos prematuros con RP se ha establecido hasta los cinco años de edad en el estudio RAINBOW de extensión y no mostró nuevas señales de toxicidad. El perfil toxicológico del ranibizumab en dosis de 0,2 mg durante el estudio RAINBOW de extensión concordó con el observado en el estudio RAINBOW principal a las 24 semanas.

## **8 Interacciones**

No se han efectuado estudios de interacción propiamente dichos.

En los pacientes que recibieron Lucentis en ensayos clínicos sobre el tratamiento de la disfunción visual debida 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 tiazolidinonas (véase el apartado 12 ESTUDIOS CLÍNICOS).

El uso conjunto de la fotocoagulación con láser y Lucentis en el EMD y la ORVR se aborda en los apartados 12 ESTUDIOS CLÍNICOS y 4 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN.

## **9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

### **9.1 Embarazo**

#### **Resumen de los riesgos**

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición de mujeres embarazadas al ranibizumab.

Un estudio en macacos de Java (*Macaca fascicularis*) no indica que el ranibizumab tenga efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrionario (véase Datos en animales). La exposición sistémica al ranibizumab es baja tras la administración intraocular, pero debido a su mecanismo de acción, este fármaco debe considerarse potencialmente teratogénico, embriotóxico y fetotóxico. Por consiguiente, no debe administrarse ranibizumab durante el embarazo a no ser que los beneficios previstos justifiquen los posibles riesgos para el feto. En el caso de las mujeres que deseen quedar embarazadas y hayan sido tratadas con ranibizumab, se recomienda que esperen al menos 3 meses desde la última dosis antes de concebir.

## Datos en animales

En hembras de macacos gestantes, el tratamiento con ranibizumab por vía intravítrea no mostró toxicidad para el desarrollo ni teratogenia, y tampoco tenía efectos sobre el peso o la estructura de la placenta. Sin embargo, debido a las restricciones que imponía la vía de administración intravítrea, las dosis administradas en el estudio no produjeron toxicidad materna, aunque sí exposiciones mayores que la exposición sistémica humana (hasta 100 veces mayores).

Es razonable suponer que la ausencia de efectos del ranibizumab sobre el desarrollo embriofetal se debe a que el fragmento de unión al antígeno (Fab) no puede atravesar la barrera placentaria debido a la ausencia de una región Fc. Aun así, se ha descrito un caso de altas concentraciones de ranibizumab en el suero materno y de presencia de ranibizumab en el suero fetal, lo que indica que los anticuerpos antirranibizumab actuaban como proteínas portadoras (con una región Fc) para el ranibizumab, y con ello reducían la depuración de este del suero materno y posibilitaban que atravesara la placenta. Los estudios sobre el desarrollo embriofetal se llevaron a cabo en animales gestantes sanos, pero hay enfermedades (por ejemplo, la diabetes) que pueden modificar la permeabilidad de la placenta a un fragmento Fab.

## 9.2 Lactancia

Según datos escasos, el ranibizumab está presente en la leche humana y puede reducir las concentraciones de VEGF. Se desconocen los efectos del ranibizumab en el lactante o los efectos sobre la producción de leche o la eliminación en la leche. Como medida de precaución, se recomienda no amamantar durante el tratamiento con Lucentis. Se deben tener en cuenta tanto los beneficios para el desarrollo y la salud que ofrece la lactancia materna, como la necesidad clínica de Lucentis de la madre y cualquier posible efecto adverso del ranibizumab sobre el lactante.

## 9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

### Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de procrear deben usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ranibizumab.

### Infertilidad

No se dispone de datos sobre la fecundidad.

## 10 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis accidental (inyección de un volumen de Lucentis superior a los 0,05 mL recomendados) en los estudios clínicos de la DMAE neovascular y en la farmacovigilancia posterior a la comercialización. Las reacciones adversas asociadas con mayor frecuencia a estos casos notificados fueron aumento de la presión intraocular y dolor ocular. En caso de sobredosis, se debe vigilar la presión intraocular, y tratarla si el médico responsable lo considera necesario.

En ensayos clínicos, pacientes con DMAE neovascular o con EMD recibieron dosis de hasta 2 mg de ranibizumab en un volumen de inyección comprendido entre 0,05 mL y 0,10 mL. El tipo y la frecuencia de los eventos adversos oculares y sistémicos registrados concordaban con los notificados con la dosis de Lucentis de 0,5 mg (en 0,05 mL).

## 11 Farmacología clínica

### Grupo farmacoterapéutico, ATC

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineovascularizante. Código ATC: S01LA04

### Modo de acción

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinado humanizado dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular de tipo A (VEGF-A). Tiene gran afinidad por las isoformas del VEGF-A (p. ej., 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.

### Farmacodinámica

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

### Farmacocinética

#### Absorción

Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis a pacientes con DMAE neovascular, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron en general bajas; las concentraciones máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) resultaron usualmente inferiores a la concentración necesaria para inhibir la actividad biológica de VEGF en un 50% (entre 11 y 27 ng/mL, determinada en un ensayo de proliferación celular *in vitro*). La  $C_{m\acute{a}x}$  fue proporcional a la dosis en el intervalo posológico comprendido entre 0,05 y 1,0 mg/ojo. Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis (0,5 mg/ojo), en general, la  $C_{m\acute{a}x}$  de ranibizumab en el suero (alcanzada después de aproximadamente un día) está comprendida entre 0,79 y 2,90 ng/mL y la  $C_{m\acute{i}n}$  está comprendida entre 0,07 y 0,49 ng/mL. En los pacientes con EMD u OVR las concentraciones séricas de ranibizumab eran similares a las registradas en los pacientes con DMAE neovascular.

#### Distribución y eliminación

Los análisis de farmacocinética poblacional y la desaparición del ranibizumab del suero en los pacientes con DMAE neovascular que recibieron la dosis de 0,5 mg indican que la vida media de eliminación vítrea del ranibizumab es de unos 9 días en promedio. La exposición sérica al ranibizumab es unas 90 000 veces menor que la exposición intravítrea.

## Poblaciones especiales

### Población pediátrica (lactantes prematuros con RP)

Tras la administración intravítrea de Lucentis a lactantes prematuros con 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 en un análisis de farmacocinética poblacional, las diferencias en la  $C_{máx}$  y el  $AUC_{\infty}$  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.

### Disfunción renal

No se han llevado a cabo estudios formales para examinar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con disfunción renal. En un análisis de farmacocinética poblacional llevado a cabo en pacientes con DMAE neovascular, el 68% de ellos (136 de 200) tenían insuficiencia renal (leve [50-80 mL/min] en el 46,5%, moderada [30-50 mL/min] en el 20% y severa [ $<30$  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 severa en el 2,3%). La depuración sistémica era levemente inferior, pero la diferencia carecía de trascendencia clínica.

### Disfunción hepática

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

## 12 Estudios clínicos

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

Se evaluaron la seguridad y la eficacia clínicas 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) 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 anestésicar 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 12-1 y 12-2 y en la Figura 12-1 se resumen los principales resultados.

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

Criterio de valoración	Mes	Tratamiento simulado (n = 238)	Lucentis 0,5 mg (n = 240)
Pérdida de agudeza visual <15 letras (%) <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)

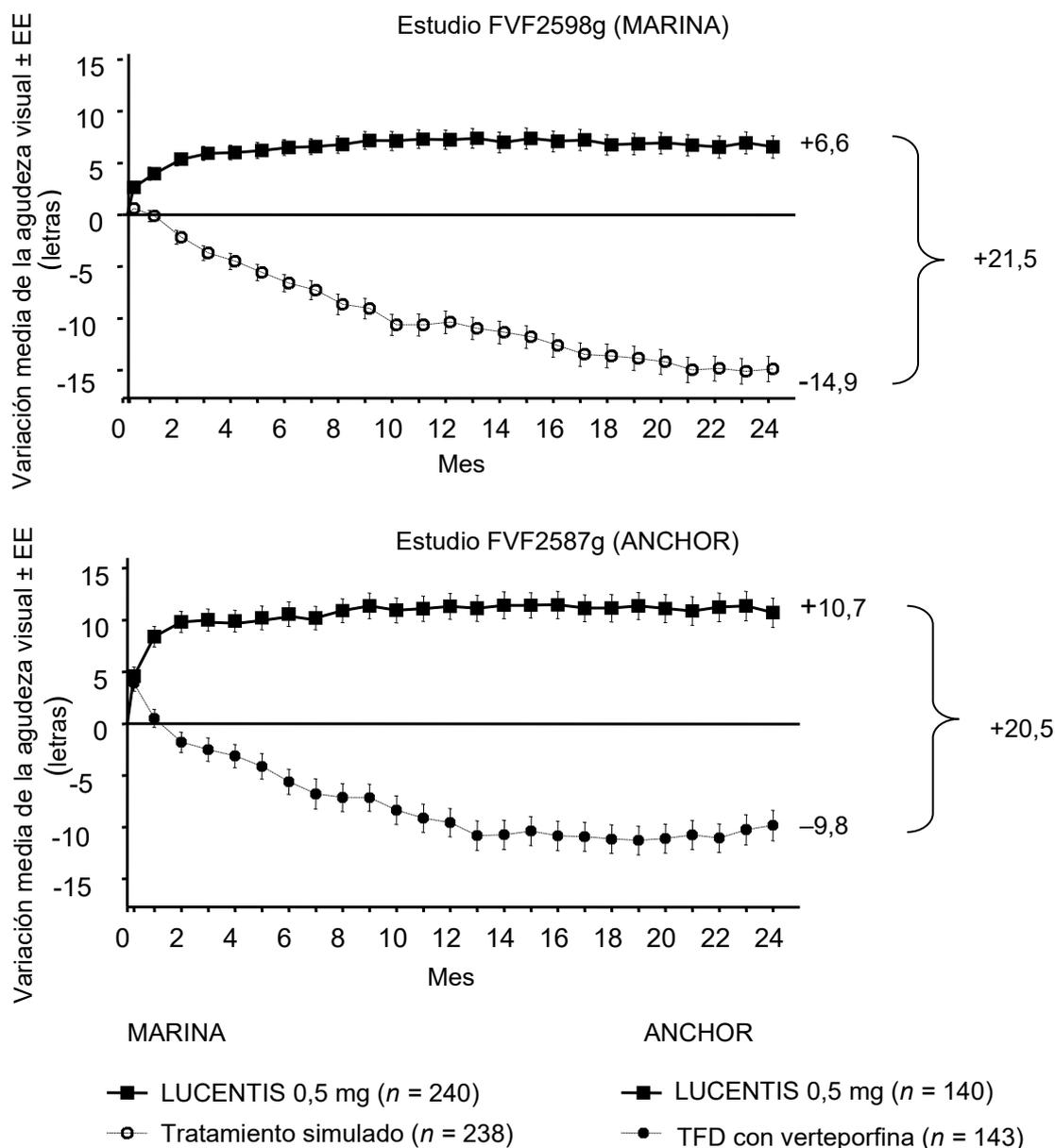
<sup>a</sup> p<0,01

**Tabla 12-2 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 12-1 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 era de 0,1-0,3 áreas papilares (AP) en los grupos tratados con Lucentis, frente a 2,3-2,6 AP en los grupos de control.

Los resultados de ambos ensayos 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) era un ensayo de dos años aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con tratamiento simulado, concebido para evaluar la seguridad y la eficacia de Lucentis en 184 pacientes con DMAE neovascular (con o sin componente de neovascularización coroidea clásica). Los pacientes recibieron inyecciones intravítreas de 0,3 mg o 0,5 mg de 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 una media de 10 tratamientos durante este. El criterio principal de eficacia era la variación media de la agudeza visual a los 12 meses en comparación con la inicial. Tras un aumento inicial de la agudeza visual (con la administración de dosis mensuales), en promedio, los pacientes tratados una vez cada tres meses con Lucentis perdieron agudeza visual y a los 12 meses habían regresado a los valores basales. A los 24 meses, este efecto se mantenía en la mayoría de los pacientes tratados con Lucentis (82%). Los datos de un número limitado de participantes que cambiaron de tratamiento para recibir ranibizumab tras más de un año de tratamiento simulado indicaban que el comienzo temprano del tratamiento puede asociarse con una mejor conservación de la agudeza visual.

#### *Estudio FVF3689g (SAILOR)*

El estudio FVF3689g (SAILOR) consistió en un ensayo de fase 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 polipoide (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. Tras el 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 era 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 debida a edema macular diabético por medio de dos ensayos de 12 meses de duración aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con tratamiento simulado o activo (estudios D2301 [RESTORE] y D2201 [RESOLVE]). En total, se inscribió a 496 pacientes (tratamiento activo: 336; controles: 160), la mayoría de los cuales tenían diabetes de tipo II; 28 de los pacientes tratados con ranibizumab tenían diabetes de tipo I.

### *Estudio D2301 (RESTORE)*

En el estudio D2301 (RESTORE) 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).

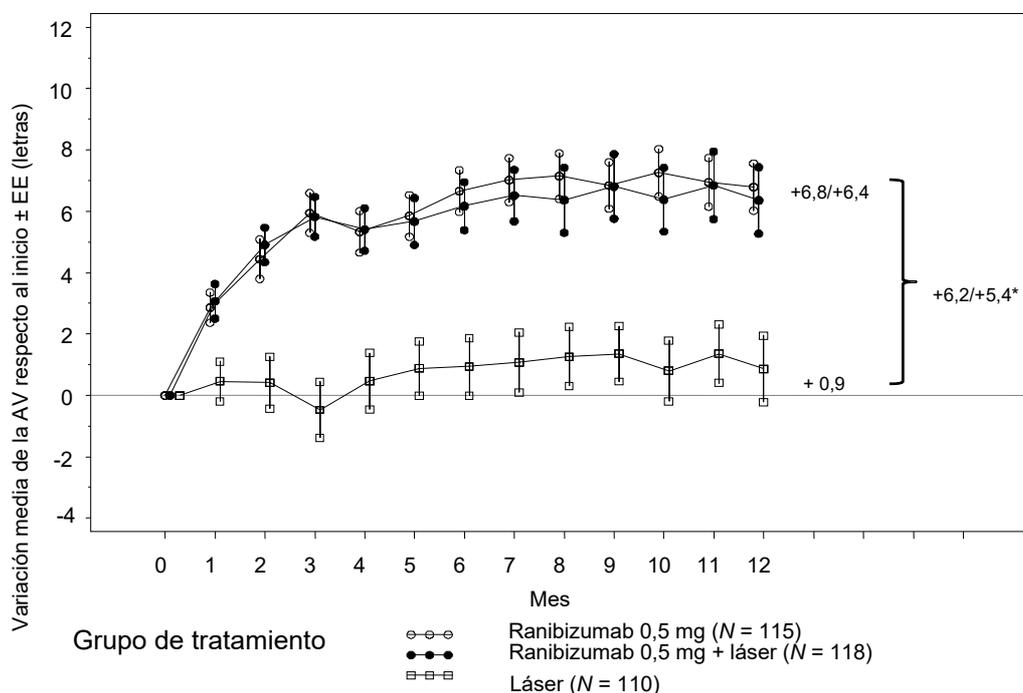
En la Tabla 12-3 y en la Figura 12-2 se resumen los principales resultados.

**Tabla 12-3 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 12-2 Variación media de la AVMC respecto de la inicial 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) era un ensayo 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 ensayo primario. Si se observaba un descenso de la AVMC debido al EMD, se administraba el tratamiento una vez al mes hasta que la AVMC se estabilizara. Además, se aplicaba fotocoagulación con láser si el investigador lo consideraba necesario, y según las directrices del ETDRS.

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

Las principales variables de valoración se resumen en la Tabla 12-4.

**Tabla 12-4 Resultados a los 36 meses en el estudio D2301E1 (RESTORE Extension)**

Criterio de valoración, comparado con el valor al comienzo del ensayo clínico primario	Ranibizumab 0,5 mg en el ensayo primario n = 83	Ranibizumab 0,5 mg + láser en el ensayo primario n = 83	Láser en el ensayo primario n = 74*
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 presentaban lesiones maculares centrales causantes de disfunción visual recibieron ranibizumab (6 mg/mL,  $n = 51$ , 10 mg/mL,  $n = 51$ ) o tratamiento simulado ( $n = 49$ ) en forma de inyecciones intravítreas mensuales hasta que se cumplieran los criterios predefinidos de interrupción del tratamiento. La dosis inicial de ranibizumab (0,3 mg o 0,5 mg) podía duplicarse en cualquier momento del estudio después de la primera inyección si el investigador determinaba que no se había logrado una respuesta terapéutica suficiente. 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).

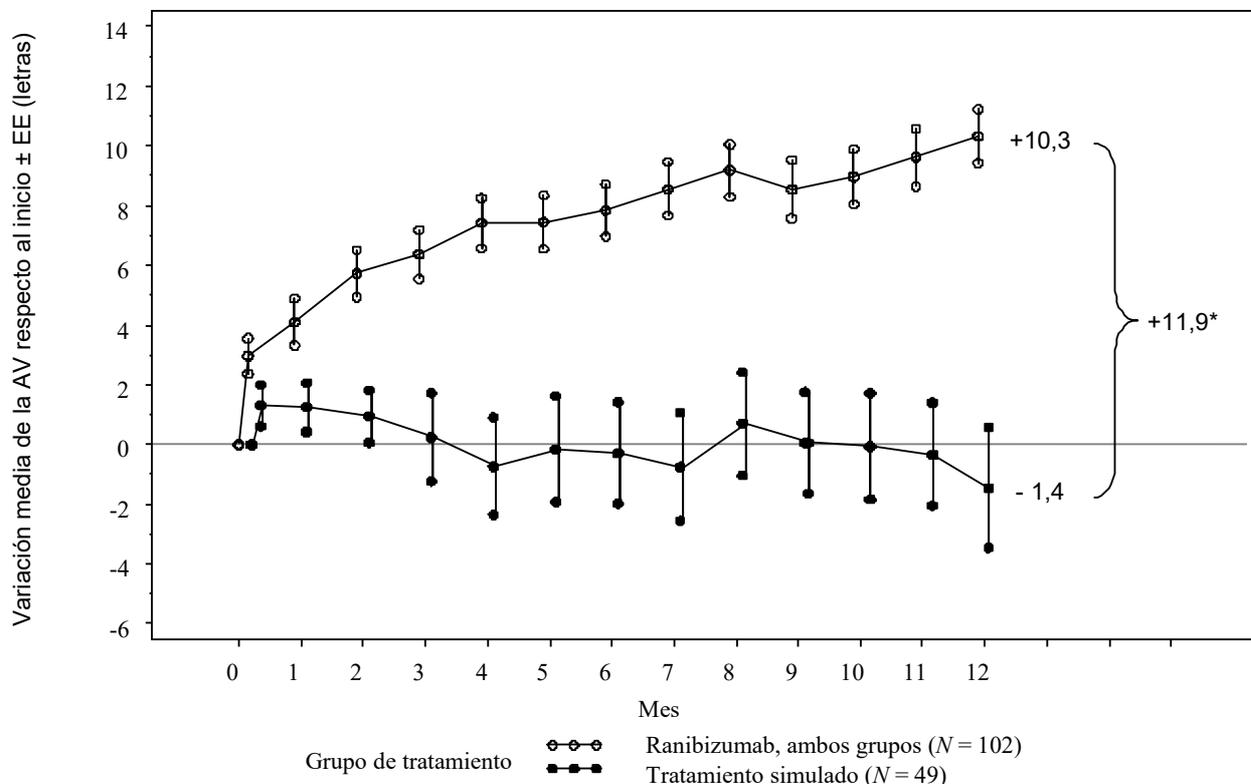
En la Tabla 12-5 y la Figura 12-3 se resumen los principales resultados de la parte confirmatoria del estudio (dos terceras partes de los pacientes).

**Tabla 12-5 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 $\geq 10$ letras (% de pacientes) a los 12 meses <sup>b</sup>	60,8	18,4
Mejoría de la AVMC $\geq 15$ 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 12-3 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 eran similares a las que se habían registrado anteriormente en los pacientes con DMAE neovascular.

*Estudio D2304 (RETAIN)*

En el estudio de fase IIIb D2304 (RETAIN), se asignó aleatoriamente a 372 pacientes con disfunción visual debida 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 una 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 comenzaba con inyecciones intravítreas una vez al mes y proseguía hasta comprobar que la AVMC se mantenía estable durante al menos tres evaluaciones mensuales consecutivas. La fotocoagulación con láser se aplicaba al comienzo, el mismo día que la primera inyección de ranibizumab, y posteriormente cuando se consideró necesario según los criterios del ETDRS. En la pauta TAE, se administraba luego ranibizumab con la periodicidad prevista, cada 2 o 3 meses. En la pauta de administración PRN, se evaluaba mensualmente la AVMC y, si procedía, se administraba el ranibizumab en esa misma visita. En todos los grupos, cuando se observaba una disminución de la AVMC por empeoramiento del EMD, se volvía a administrar el tratamiento una vez al mes hasta que la AVMC se estabilizara de nuevo. El estudio duró 24 meses.

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

Las principales variables de valoración se resumen en la Tabla 12-6.

**Tabla 12-6 Resultados del estudio D2304 (RETAIN)**

Criterio de valoración, comparado con el valor inicial	Ranibizumab 0,5 mg TAE + láser <i>n</i> = 117	Ranibizumab TAE 0,5 mg <i>n</i> = 125	Ranibizumab PRN 0,5 mg <i>n</i> = 117
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 ≥10 letras o AVMC ≥84 letras (%) a los 24 meses	43,6	40,8	45,3
Mejoría de la AVMC ≥15 letras o AVMC ≥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 tiazolidinadionas y los que no las recibieron.

#### *Estudio D2303 (REVEAL)*

El estudio D2303 (REVEAL) era un ensayo 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 debida a edema macular a recibir inyecciones de 0,5 mg de ranibizumab en monoterapia y fotocoagulación con láser simulada (*n* = 133), inyecciones de 0,5 mg de ranibizumab y fotocoagulación con láser (*n* = 129) o inyecciones simuladas y fotocoagulación con láser (*n* = 128). A los 12 meses, la variación media de la agudeza visual respecto a la inicial era de +6,6 letras en el grupo tratado con ranibizumab en monoterapia, de +6,4 letras en el grupo que recibió ranibizumab y fotocoagulación con láser, y de +1,8 letras en el grupo tratado con fotocoagulación con láser. En conjunto, los resultados de los análisis de la eficacia y la seguridad del estudio REVEAL en pacientes asiáticos con EMD concuerdan con los del estudio RESTORE en pacientes de raza blanca con EMD.

#### **Tratamiento de la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP) moderadamente severas o severas**

Se han evaluado la seguridad y la eficacia clínicas 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 con láser o fotocoagulación panretiniana (FPR). Las variaciones de la severidad de la retinopatía diabética se evaluaron a partir de retinografías y aplicando la escala

de severidad de la retinopatía diabética (*Diabetic Retinopathy Severity Score*, DRSS) del ETDRS.

#### *Protocolo S*

El Protocolo S era 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%) al tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab y a 203 ojos (51,5%) al tratamiento con FPR. Al inicio, 88 ojos (22,3%) presentaban EMD: 42 (22,0%) en el grupo del ranibizumab y 46 (22,7%) en el de la 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) eran 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]) (véase la Tabla 12-7).

**Tabla 12-7 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						
n (%)	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						
n (%)	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						
n (%)	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						
n (%)	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 severidad 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 severo 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 era 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 presentaban 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 clínicas de Lucentis en pacientes con disfunción 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.

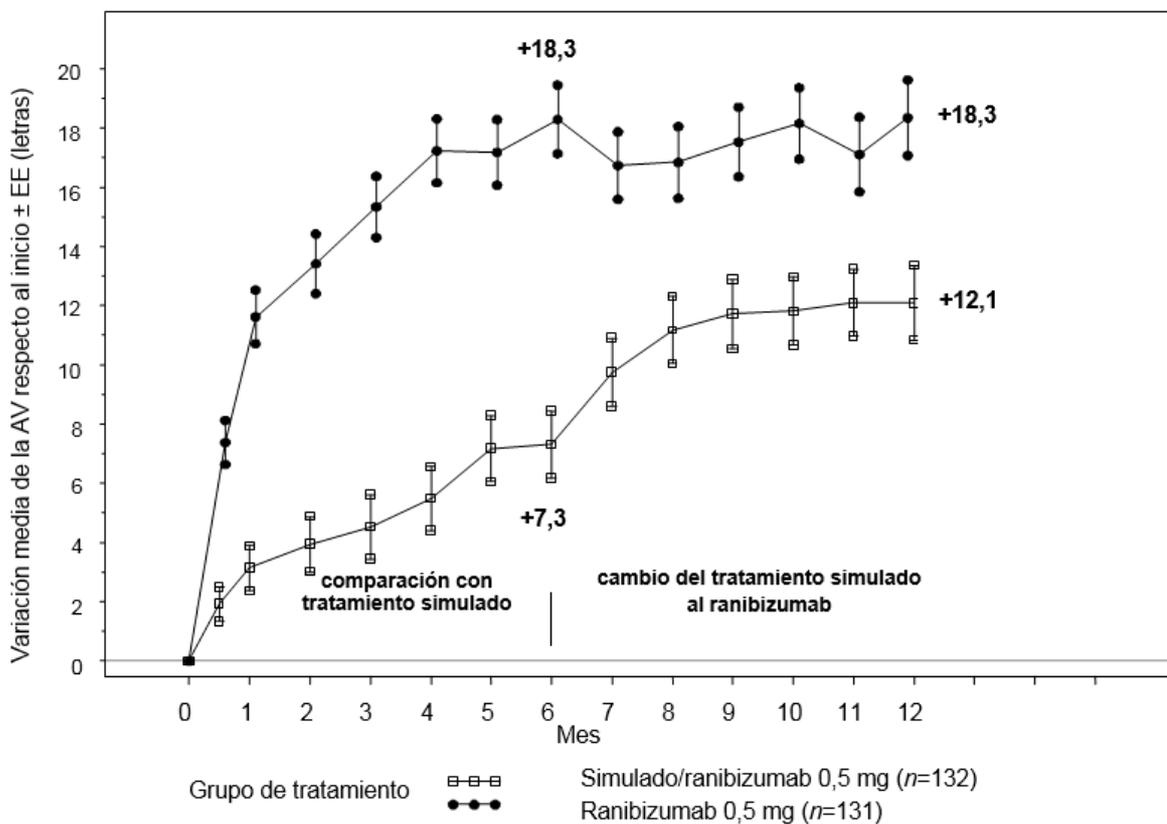
En las Tablas 12-8 y 12-9 y en las Figuras 12-4 y 12-5 se resumen los principales resultados de los estudios BRAVO y CRUISE.

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

	<b>Simulado/Lucentis 0,5 mg (<math>n = 132</math>)</b>	<b>Lucentis 0,5 mg (<math>n = 131</math>)</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 $\geq 15$ letras a los 6 meses respecto de la inicial <sup>b</sup>	28,8%	61,1%
Porcentaje de pacientes cuya AVMC había mejorado $\geq 15$ 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 12-4 Variación media de la AVMC respecto de la inicial a lo largo del tiempo hasta los 6 meses y los 12 meses (BRAVO)**



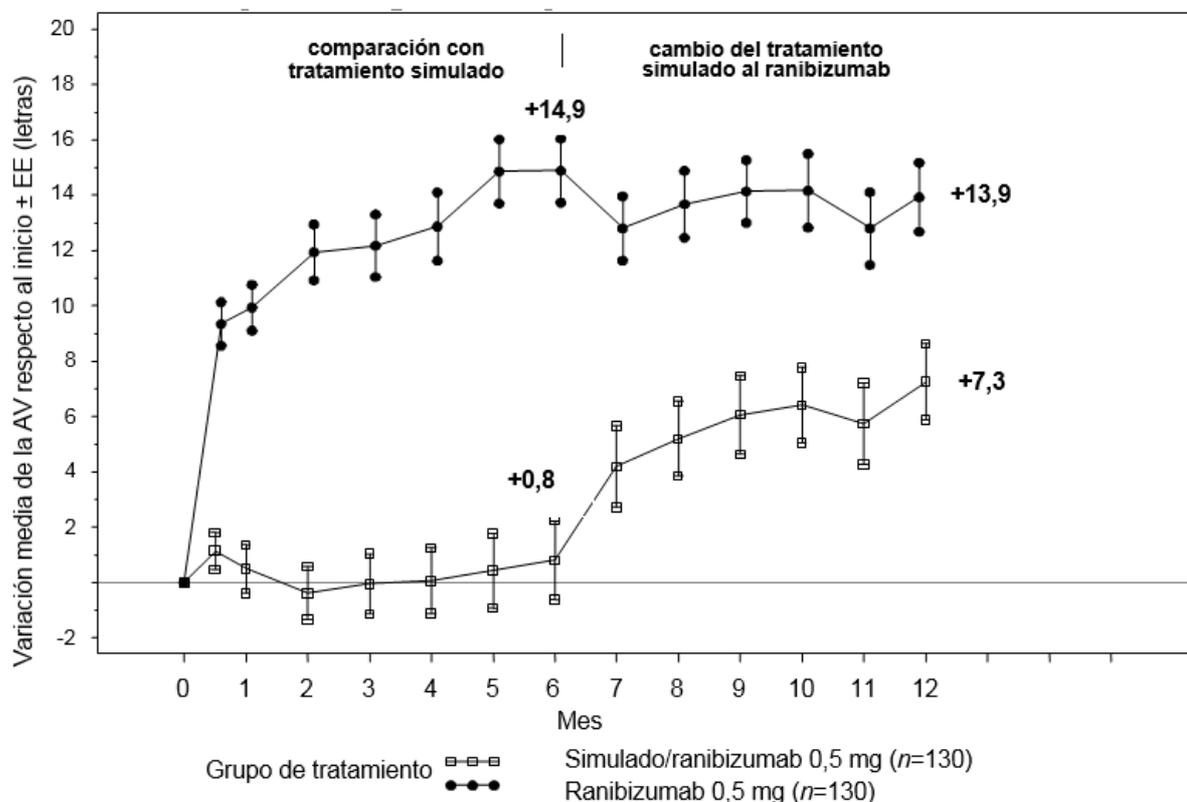
EE = error estándar de la media

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

	Simulado/Lucentis 0,5 mg (n = 130)	Lucentis 0,5 mg (n = 130)
Variación media de la agudeza visual a los 6 meses respecto de la inicial <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 ≥15 letras a los 6 meses respecto de la inicial <sup>b</sup>	16,9%	47,7%
Porcentaje de pacientes cuya AVMC había mejorado ≥15 letras a los 12 meses respecto de la inicial	33,1%	50,8%

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

**Figura 12-5 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 evaluaron la seguridad y la eficacia clínicas de Lucentis a largo plazo (24 meses) en pacientes con disfunción visual debida a edema macular secundario a OVR en dos estudios, BRIGHTER y CRYSTAL, en los cuales se inscribió a personas con ORVR (*n* = 455) y OVCR (*n* = 357), respectivamente. En ambos estudios los pacientes recibieron una pauta posológica basada en la administración de 0,5 mg de ranibizumab cuando se consideraba necesario en función de unos criterios de estabilización individualizados. El estudio BRIGHTER era un estudio de tres grupos, aleatorizado y comparativo con un tratamiento

activo, en el que se comparó la administración de 0,5 mg de ranibizumab, en monoterapia o acompañado de fotocoagulación con láser, con la fotocoagulación con láser en monoterapia. Al cabo de 6 meses, los pacientes del grupo de la fotocoagulación con láser en monoterapia podrían recibir 0,5 mg de ranibizumab. El estudio CRYSTAL era un estudio de un solo grupo en el que se administraban 0,5 mg de ranibizumab en monoterapia.

Los datos de las variables clave de valoración de los estudios BRIGHTER y CRYSTAL se muestran en la Tabla 12-10 y las Figuras 12-6 y 12-7.

**Tabla 12-10 Variables de valoración a los 6 meses (BRIGHTER) y a los 24 meses (BRIGHTER y CRYSTAL)**

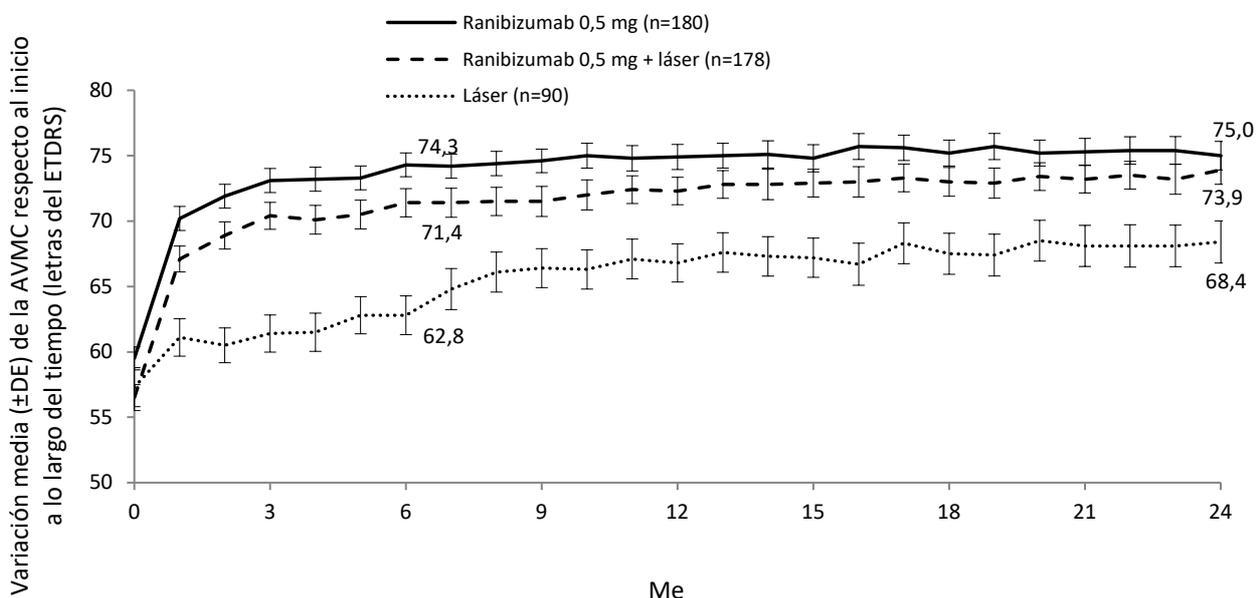
	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg  N = 180	Lucentis 0,5 mg + láser N = 178	Láser*  N = 90	Lucentis 0,5 mg  (N = 356)
Variación media de la AVMC a los 6 meses <sup>b</sup> (letras) (DE)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Variación media de la AVMC a los 24 meses <sup>b</sup> (letras) (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).

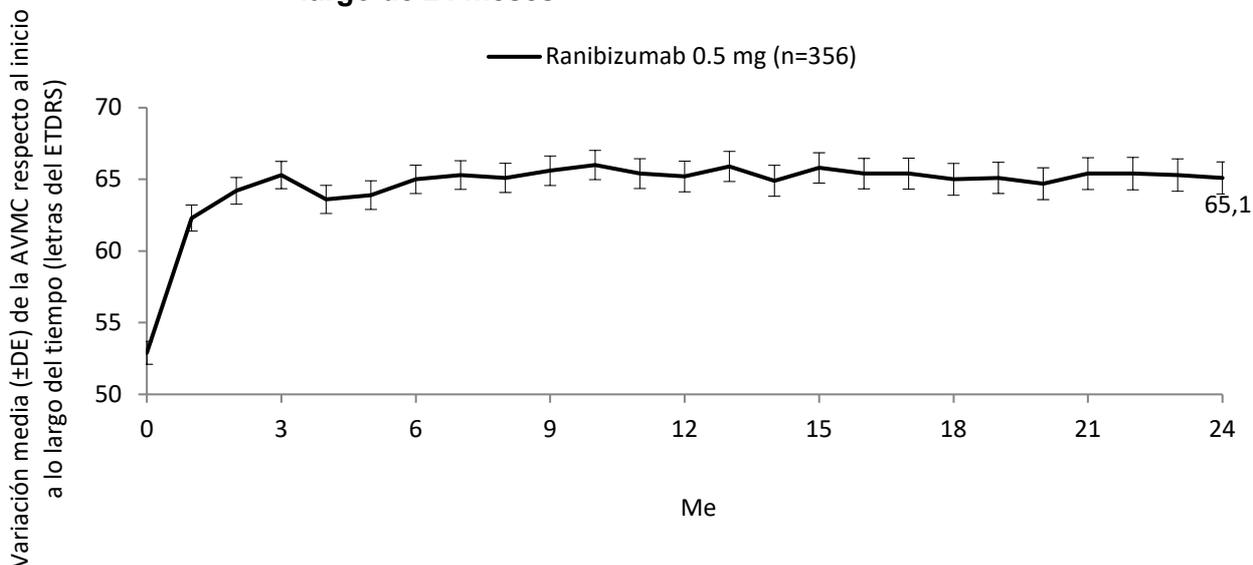
<sup>b</sup>  $p < 0,0001$  en ambas comparaciones del estudio BRIGHTER a los 6 meses: Lucentis 0,5 mg frente a láser y Lucentis 0,5 mg + láser frente a láser.

<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 12-6 BRIGHTER: Variación media de la AVMC respecto de la inicial a lo largo de 24 meses**



**Figura 12-7 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 posinflamatoria, 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 AVMC entre el inicio y el mes 2.

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

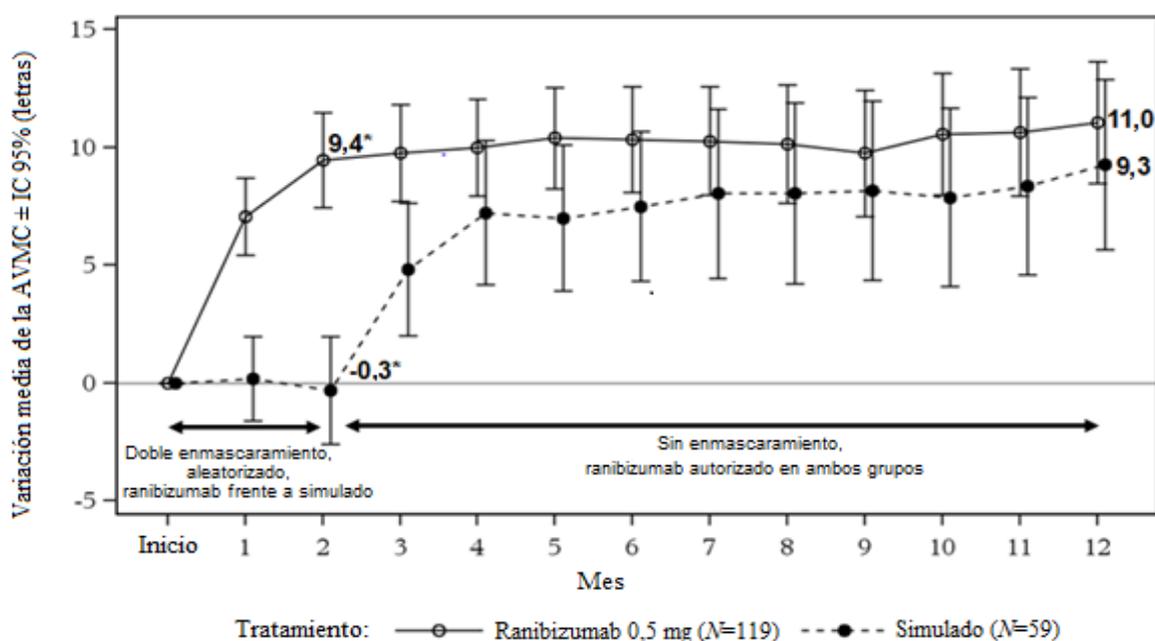
**Tabla 12-81 Resultados a los 2 meses (MINERVA)**

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

ESRC: espesor del subcampo retiniano central.

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

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



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

Al comparar 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 12-92 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 posinflamatoria	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 una media de tres inyecciones de ranibizumab en el ojo del estudio a lo largo de 12 meses (véase el apartado 4 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, PACIENTES PEDIÁTRICOS).

#### **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 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 del 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, véase el apartado 4 POSOLOGÍA Y 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 período de 6 meses del estudio, el 62,9% de los pacientes no necesitaron inyecciones.

En la Tabla 12-13 y la Figura 12-9 se resumen los principales resultados del estudio RADIANCE.

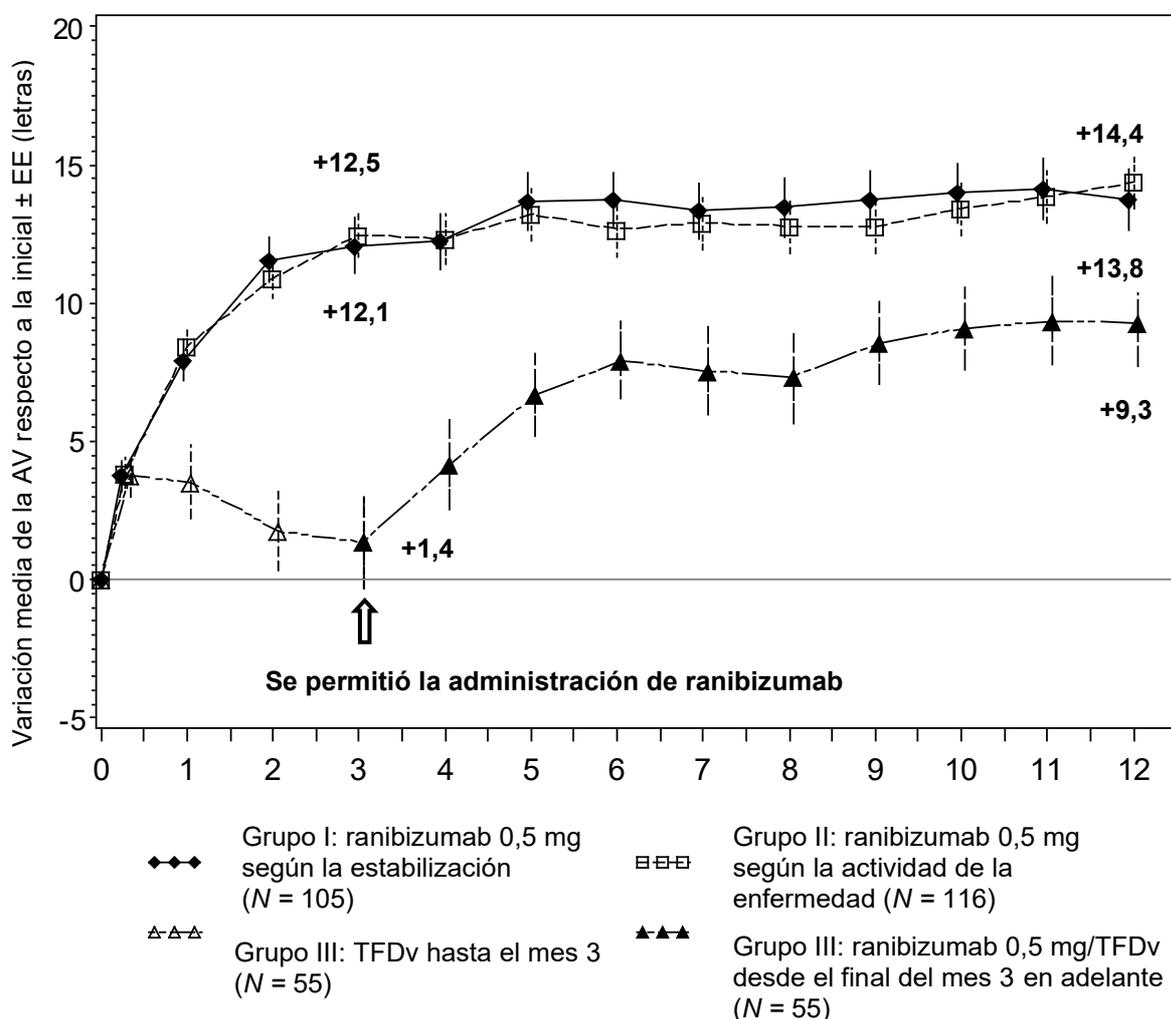
**Tabla 12-13 Resultados a los 3 meses y a los 12 meses (RADIANCE)**

	<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 12-9 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 intravítrea 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 (véase la Tabla 12-14).

**Tabla 12-14 Resultados a los 24 meses (RAINBOW)**

Tratamiento	Éxito del tratamiento		Comparación	Cociente de posibilidades (OR) <sup>a</sup>	IC del 95%	Valor de $p^b$
	$n/M$ (%)	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 de extensión)*

La eficacia y la seguridad a largo plazo de Lucentis en dosis de 0,2 mg para el tratamiento de la RP en recién nacidos prematuros se evaluaron en el estudio H2301E1 (RAINBOW de extensión), un estudio de extensión del estudio H2301 (RAINBOW), en el que se seguía a los pacientes hasta su 5.º cumpleaños.

El objetivo principal era evaluar la función visual en la visita del 5.º cumpleaños del paciente mediante la evaluación de la agudeza visual del ojo más funcional de acuerdo con la metodología del estudio ETDRS (Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética) usando como optotipos los símbolos de Lea; el ojo más funcional es el ojo con la mayor puntuación del ETDRS.

De entre los pacientes que completaron la visita del 5.º cumpleaños se registró una puntuación del ETDRS en el 83,3% (45/54) de los del grupo tratado con 0,2 mg de ranibizumab y en el 76,6% (36/47) de los del grupo del láser. La media minimocuadrática (MC) fue numéricamente superior en el grupo tratado con 0,2 mg de ranibizumab (66,8 [EE: 1,95]) en comparación con el grupo del láser (62,1 [EE: 2,18]) con una diferencia en la media MC de la puntuación del ETDRS de 4,7 (IC del 95%: -1,1; 10,5).

Una mayor proporción de pacientes del grupo tratado con 0,2 mg de ranibizumab tuvo una puntuación ETDRS  $\geq 71$  letras (20 pacientes, 32,8%) en comparación con el grupo del láser (11 pacientes, 20,4%).

**Tabla 12-15 Resultados de la agudeza visual en el ojo más funcional<sup>1</sup> en la visita del 5.º cumpleaños del paciente**

Categoría de agudeza visual	Ranibizumab 0,2 mg N = 61 n (%)	Láser N = 54 n (%)
De $\geq 1$ a $\leq 34$ letras	1 (1,6)	2 (3,7)
De $\geq 35$ a $\leq 70$ letras	24 (39,3)	23 (42,6)
$\geq 71$ letras	20 (32,8)	11 (20,4)

<sup>1</sup> El ojo más funcional es aquel con una mayor puntuación de letras del ETDRS en la visita del 5.º cumpleaños. Si ambos ojos tienen la misma puntuación de letras del ETDRS, se asigna el ojo derecho como ojo más funcional.

### 13 Datos sobre toxicidad preclínica

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

A nivel intraocular, se registraron aumentos del exudado proteínico (*flare*) y la celularidad de la cámara anterior dependientes de la dosis, que alcanzaban el máximo dos días después de la inyección. En general, la severidad de la reacción inflamatoria disminuyó con las ulteriores inyecciones o durante la recuperación. En el segmento posterior se observaron infiltración celular y cuerpos flotantes en el vítreo, que también tendían a ser dependientes de la dosis y

por lo general persistían al final del período de tratamiento. En el estudio de 26 semanas, la severidad de la inflamación vítrea aumentó con el número de inyecciones. Sin embargo, se observaron signos de reversibilidad tras la recuperación. La naturaleza y la cronología de la inflamación en el segmento posterior apuntan a una reacción inmunitaria mediada por anticuerpos que puede no tener trascendencia clínica. En algunos animales se observó la formación de cataratas al cabo de un período relativamente largo de intensa inflamación, lo que parece indicar que las alteraciones cristaliniánas eran secundarias a una inflamación severa. Con independencia de la dosis, tras la inyección intravítrea se observaba un incremento pasajero de la presión intraocular.

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

No se dispone de datos sobre carcinogenia ni mutagenia.

## **14 Información farmacéutica**

### **Incompatibilidades**

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

### **Precauciones especiales de conservación**

#### **Vial**

Conservar en condiciones refrigeradas (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Mantener el vial en su caja de cartón a resguardo de la luz.

#### **Jeringa prellenada**

Conservar en condiciones refrigeradas (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Mantener la jeringa prellenada dentro de su bandeja sellada en la caja de cartón para protegerla de la luz.

No usar Lucentis después de la fecha de caducidad que figura en el envase («EXP»).

Lucentis debe mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **Naturaleza y contenido del envase**

#### **Vial con aguja de filtro y aguja de inyección**

0,23 mL de solución inyectable de Lucentis en un vial de vidrio (vidrio incoloro de tipo I) con tapón de goma de clorobutilo. Un envase contiene un vial, una aguja de filtro para extraer el contenido del vial y una aguja para la inyección intravítrea.

#### **Vial con aguja de filtro**

0,23 mL de solución inyectable de Lucentis en un vial de vidrio (vidrio incoloro de tipo I) con tapón de goma de clorobutilo. Un envase contiene un vial y una aguja de filtro para extraer el contenido del vial.

#### **Vial**

0,23 mL de solución inyectable de Lucentis en un vial de vidrio (vidrio incoloro de tipo I) con tapón de goma de clorobutilo. Un envase contiene un vial.

#### **Jeringa prellenada**

0,165 mL de solución estéril en una jeringa prellenada (vidrio de tipo I) con un tope del émbolo de goma de bromobutilo y una tapa de la jeringa consistente en un precinto de seguridad blanco y rígido con una tapa de la punta de goma de bromobutilo gris y un adaptador *luer-lock*. La jeringa prellenada tiene un émbolo y un apoyo para los dedos, y está envasada en una bandeja sellada. Un envase contiene una jeringa prellenada.

### **Instrucciones de uso y manipulación**

#### **Vial (adultos y lactantes prematuros)**

Los viales son para un solo uso (véase el apartado 4 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Tras la inyección debe desecharse todo el producto que no se haya utilizado.

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

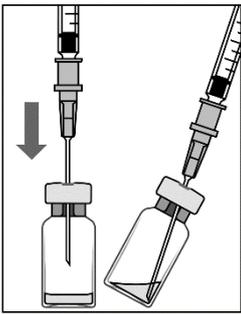
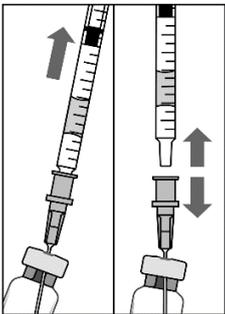
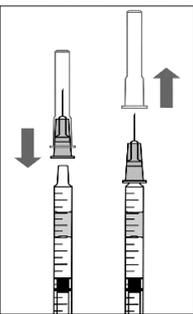
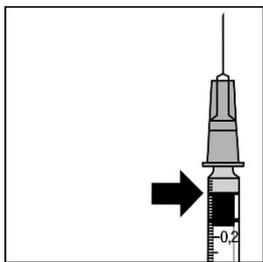
Para la preparación y la inyección intravítrea se necesitan los siguientes dispositivos médicos de un solo uso:

- una aguja de filtro de 5 µm (18 G)
- una jeringa estéril de 1 mL
- una aguja de inyección de 30 G × 0,5 pulgadas (12,7 mm)

Estos dispositivos médicos no se suministran con el envase de Lucentis que solo contiene el vial.

En el envase de Lucentis que contiene el vial y la aguja de filtro no se incluyen ni la jeringa estéril de 1 mL ni la aguja de inyección.

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

<p>A.</p> 	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Antes de extraer la solución, retire la tapa del vial y limpie el tabique de goma (p. ej., con una toallita con alcohol al 70%).</li><li>2. Monte una aguja de filtro de 5 µm (18 G) en una jeringa de 1 mL utilizando una técnica aséptica. Perfore el centro del tapón del vial con la aguja de filtro roma hasta que la punta toque el fondo del vial.</li><li>3. Extraiga todo el líquido del vial manteniendo este en posición vertical e inclinándolo ligeramente para facilitar la extracción completa.</li></ol>
<p>B.</p> 	<ol style="list-style-type: none"><li>4. Al vaciar el vial, asegúrese de retraer el émbolo de la jeringa lo suficiente para vaciar por completo la aguja de filtro.</li><li>5. Deje la aguja de filtro roma en el vial y desacople de ella la jeringa. Una vez extraído el contenido del vial, la aguja de filtro debe desecharse y no utilizarse para la inyección intravítrea.</li></ol>
<p>C.</p> 	<ol style="list-style-type: none"><li>6. Con una técnica aséptica, monte firmemente una aguja de inyección de 30 G × 0,5 pulgadas (12,7 mm) en la jeringa.</li><li>7. Retire con cuidado el capuchón de la aguja de inyección sin desacoplar esta de la jeringa.</li></ol> <p>Nota: Mientras retira el capuchón, sujete la aguja de inyección por el cono amarillo.</p>
<p>D.</p> 	<ol style="list-style-type: none"><li>8. Expulse cuidadosamente el aire contenido en la jeringa y ajuste la dosis a la marca adecuada que figura en la jeringa. La dosis para adultos es de 0,05 mL. La dosis para lactantes prematuros es de 0,02 mL. La jeringa ya está preparada para la inyección.</li></ol> <p>Nota: No limpie la aguja de inyección. No tire del émbolo hacia atrás.</p>

	Después de la inyección, no vuelva a recubrir la aguja con el capuchón ni tampoco separe la aguja de la jeringa. Deseche la jeringa utilizada junto con la aguja en un recipiente para objetos punzantes o de conformidad con las normas locales.
--	---

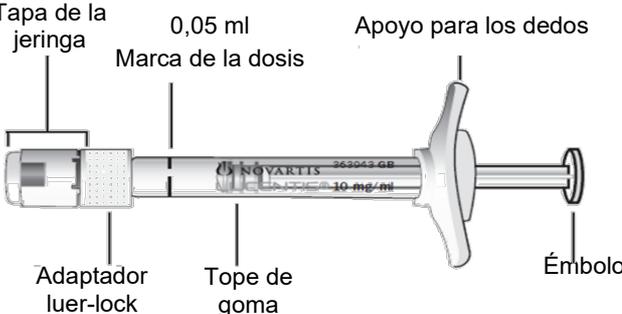
### Jeringa prellenada (solo adultos)

La jeringa prellenada es para un solo uso (véase el apartado 4 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

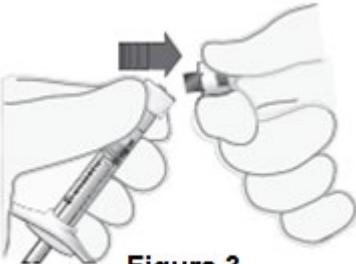
La jeringa prellenada está estéril. No utilice la jeringa prellenada si el envase está dañado. La esterilidad del vial solo se puede garantizar si el precinto del envase está intacto. Tampoco utilice la jeringa prellenada si la solución ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas.

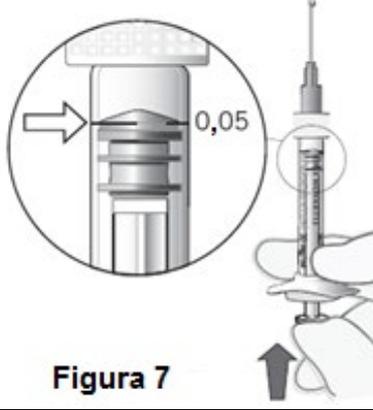
Para inyecciones intravítreas debe usarse una aguja de inyección de 30 G × 0,5 pulgadas (12,7 mm).

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

Encabezamiento	Instrucciones	Diagrama/Imagen
	<p>Lea detenidamente todas las instrucciones antes de usar la jeringa prellenada.</p> <p>La jeringa prellenada es para un solo uso. La jeringa prellenada está estéril. No utilice el producto si el envase está dañado. La apertura de la bandeja sellada y todos los pasos posteriores deben llevarse a cabo en condiciones asépticas.</p> <p>Nota: La dosis debe establecerse en 0,05 mL.</p>	
<p><b>Descripción de la jeringa prellenada</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>Figura 1</b></p>	
<p><b>Preparación</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Compruebe que el envase contenga:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Una jeringa prellenada estéril en una bandeja sellada.</li> </ul> </li> <li>2. Despegue la lámina de cierre de la bandeja que contiene la jeringa y, empleando una técnica aséptica, extraiga la jeringa con cuidado.</li> </ol>	<p>(no hay diagrama ni imagen)</p>

<b>Comprobación de la jeringa</b>	<p>3. Compruebe que:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• La tapa de la jeringa no se ha desprendido del adaptador de tipo <i>luer-lock</i>.</li><li>• La jeringa no está dañada.</li><li>• La solución del medicamento es transparente, entre incolora y de color amarillo parduzco claro, y no contiene partículas.</li></ul> <p>4. Si alguna de estas condiciones no se cumple, deseche la jeringa prellenada y utilice otra nueva.</p>	
-----------------------------------	---	--

<b>Retirada de la tapa de la jeringa</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>5. Desprenda la tapa de la jeringa (sin girarla ni retorcerla) (véase la figura 2).</li><li>6. Deseche la tapa de la jeringa (véase la figura 3).</li></ol>	 <p><b>Figura 2</b></p>  <p><b>Figura 3</b></p>
<b>Montaje de la aguja</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>7. Ensamble firmemente la aguja de inyección estéril de 30 G × 0,5 pulgadas (12,7 mm) en la jeringa enroscándola a fondo en el adaptador <i>luer-lock</i> (véase la figura 4).</li><li>8. Retire con cuidado el capuchón de la aguja tirando de él en línea recta (véase la figura 5).</li></ol> <p>Nota: No limpie ni frote la aguja en ningún momento.</p>	 <p><b>Figura 4</b></p>  <p><b>Figura 5</b></p>
<b>Eliminación de las burbujas de aire</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>9. Mantenga la jeringa vertical, con la aguja dirigida hacia arriba.</li><li>10. Si hay burbujas de aire, golpee suavemente la jeringa con el dedo hasta que asciendan a la parte superior (véase la figura 6).</li></ol>	 <p><b>Figura 6</b></p>

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

**NA (31-01-2023)**