

FICHA TÉCNICA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RANIVISIO 10 mg/mL Solución inyectable

Ranibizumab

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mL contiene 10 mg de ranibizumab*. Cada vial contiene 2,3 mg de ranibizumab en 0,23 ml de solución. Esto aporta una cantidad utilizable que proporciona una dosis única de 0,05 ml, que contiene 0,5 mg de ranibizumab a pacientes adultos.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa transparente, de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ranivisio está indicado en adultos para:

- El tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa).
- El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD).
- El tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa (RDP).
- El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR) (oclusión de la rama venosa retiniana u oclusión de la vena central retiniana).
- El tratamiento de la alteración visual debida a neovascularización coroidea (NVC).

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos

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

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

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

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

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

Si se está tratando a los pacientes de acuerdo a un régimen de tratar y extender, una vez se ha alcanzado la agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad, los intervalos de tratamiento se pueden espaciar de forma gradual hasta que vuelvan a aparecer signos de actividad de la enfermedad o alteración visual. En el caso de la DMAE exudativa el

intervalo de tratamiento no debe espaciarse en más de dos semanas cada vez y en el caso del EMD se puede espaciar hasta un mes cada vez. Para la RDP y la OVR, los intervalos de tratamiento también pueden espaciarse de forma gradual, sin embargo los datos que hay no son suficientes para determinar la duración de estos intervalos. Si vuelve a aparecer actividad de la enfermedad, se debe acortar el intervalo de tratamiento de manera consecuente.

El tratamiento de la alteración visual debida a NVC se debe determinar para cada paciente de forma individualizada en base a la actividad de la enfermedad. Algunos pacientes pueden necesitar solo una inyección durante los primeros 12 meses; otros pueden necesitar tratamiento con mayor frecuencia, incluyendo una inyección mensual. En el caso de NVC secundaria a miopía patológica (MP), muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año.

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

Existe alguna experiencia con ranibizumab administrado concomitantemente con fotocoagulación con láser. Cuando se administren en el mismo día, **Ranivisio** se debe administrar como mínimo 30 minutos después de la fotocoagulación con láser. **Ranivisio** puede administrarse en pacientes que han recibido fotocoagulación con láser previamente.

Ranibizumab y la terapia fotodinámica con verteporfina en la NVC secundaria a MP

No hay experiencia en la administración concomitante de ranibizumab y verteporfina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ranibizumab en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos disponibles en pacientes adolescentes de 12 a 17 años con alteración visual debida a NVC están descritos en la sección “Propiedades Farmacodinámicas – Eficacia clínica y seguridad”, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vial para un solo uso. Únicamente para vía intravítrea.

Dado que el volumen que contiene el vial (0,23 ml) es superior a la dosis recomendada (0,05 ml para adultos), antes de la administración se debe desechar una parte del volumen que contiene el vial.

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

El procedimiento de inyección debe llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se debe evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, de acuerdo con la práctica local.

Adultos

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

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con infecciones oculares o perioculares o con sospecha de estas.
- Pacientes con inflamación intraocular grave.

4.4. Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

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

Aumento de la presión intraocular

En adultos se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de ranibizumab. También se han identificado aumentos sostenidos de la PIO. Tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico se deben monitorizar y tratar adecuadamente.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas de estas reacciones adversas potenciales e instruirlos para que informen a su médico en caso de aparición de signos tales como dolor ocular o aumento del malestar en el ojo, empeoramiento del enrojecimiento del ojo, visión borrosa o

disminución de la visión, aumento del número de pequeñas manchas en su visión o aumento de la sensibilidad a la luz.

Tratamiento bilateral

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

Inmunogenicidad

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

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

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

Aplazamiento del tratamiento con ranibizumab en adultos

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

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

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

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

Desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares en adultos

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

Poblaciones con datos limitados

Solo existe experiencia limitada en el tratamiento de sujetos con EMD debido a diabetes tipo I. Ranibizumab no ha sido estudiado en pacientes que hayan recibido previamente inyecciones intravítreas, en pacientes con infecciones sistémicas activas, ni en pacientes con enfermedades oculares simultáneas tales como desprendimiento de retina o agujero macular. Existe experiencia limitada en el tratamiento con ranibizumab en pacientes diabéticos con un HbA1c por encima de 108 mmol/mol (12%) y no existe experiencia en pacientes con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información al tratar a tales pacientes.

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

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

Efectos sistémicos tras el uso intravítreo

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

Existen datos limitados sobre seguridad en el tratamiento de pacientes con EMD, edema macular debido a OVR y NVC secundaria a MP que tengan antecedentes de accidente

cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios. Se debe tener precaución cuando se traten tales pacientes.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Para el uso conjunto de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y ranibizumab en la DMAE exudativa y en la MP, ver sección *Propiedades farmacodinámicas*.

Para el uso conjunto de fotocoagulación con láser y ranibizumab en EMD y ORVR, ver secciones *Dosis y administración* y *Propiedades farmacodinámicas*.

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

4.6. Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

Embarazo

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

Lactancia

Según datos muy limitados, ranibizumab puede excretarse en la leche materna a niveles bajos. Se desconoce el efecto de ranibizumab en recién nacidos/niños lactantes. Como medida de precaución, no se recomienda la lactancia durante el uso de ranibizumab.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La forma de administrar este tratamiento puede producir alteraciones visuales transitorias, que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten estos signos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichas alteraciones visuales transitorias remitan.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

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

Tabla de reacciones adversas#

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

Infecciones e infestaciones	
<i>Muy frecuentes</i>	Nasofaringitis
<i>Frecuentes</i>	Infección de las vías urinarias*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Frecuentes</i>	Anemia

Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Frecuentes</i>	Hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i>	Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea

Trastornos oculares	
<i>Muy frecuentes</i>	Vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, dolor ocular, células flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito en el ojo.

<i>Frecuentes</i>	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentoso de la retina, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, agudeza visual disminuida, hemorragia del vítreo, trastorno del cuerpo vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis puntiforme, abrasión corneal, fulgor de cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en la zona de inyección, hemorragia en el ojo, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
<i>Poco frecuentes</i>	Ceguera, endoftalmitis, hipopion, hifema, queratopatía, adherencias del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías en la córnea, dolor en la zona de inyección, irritación en la zona de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

<i>Frecuentes</i>	Tos
-------------------	-----

Trastornos gastrointestinales

<i>Frecuentes</i>	Náuseas
-------------------	---------

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

<i>Frecuentes</i>	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
-------------------	--

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

<i>Muy frecuentes</i>	Artralgia
-----------------------	-----------

Exploraciones complementarias

<i>Muy frecuentes</i>	Presión intraocular aumentada
-----------------------	-------------------------------

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

* observado solo en población con EMD

Reacciones adversas de clase terapéutica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema institucional de farmacovigilancia disponible.

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

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

Ranivisio es un medicamento biosimilar.

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de la DMAE exudativa

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

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

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

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

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

Medida del resultado	Mes	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Tratamiento simulado o sham (n=238)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	TFD con verteporfina (n=143)	Ranibizumab 0,5 mg (n=140)
	Mes 12	62%	95%	64%	96%

Pérdida de <15 letras de agudeza visual (%) ^a (mantenimiento de la visión, variable primaria)	Mes 24	53%	90%	66%	90%
Ganancia de ≥15 letras de agudeza visual (%) ^a	Mes 12	5%	34%	6%	40%
	Mes 24	4%	33%	6%	41%
Cambio promedio de la agudeza visual (letras) (desviación estándar) ^a	Mes 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mes 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

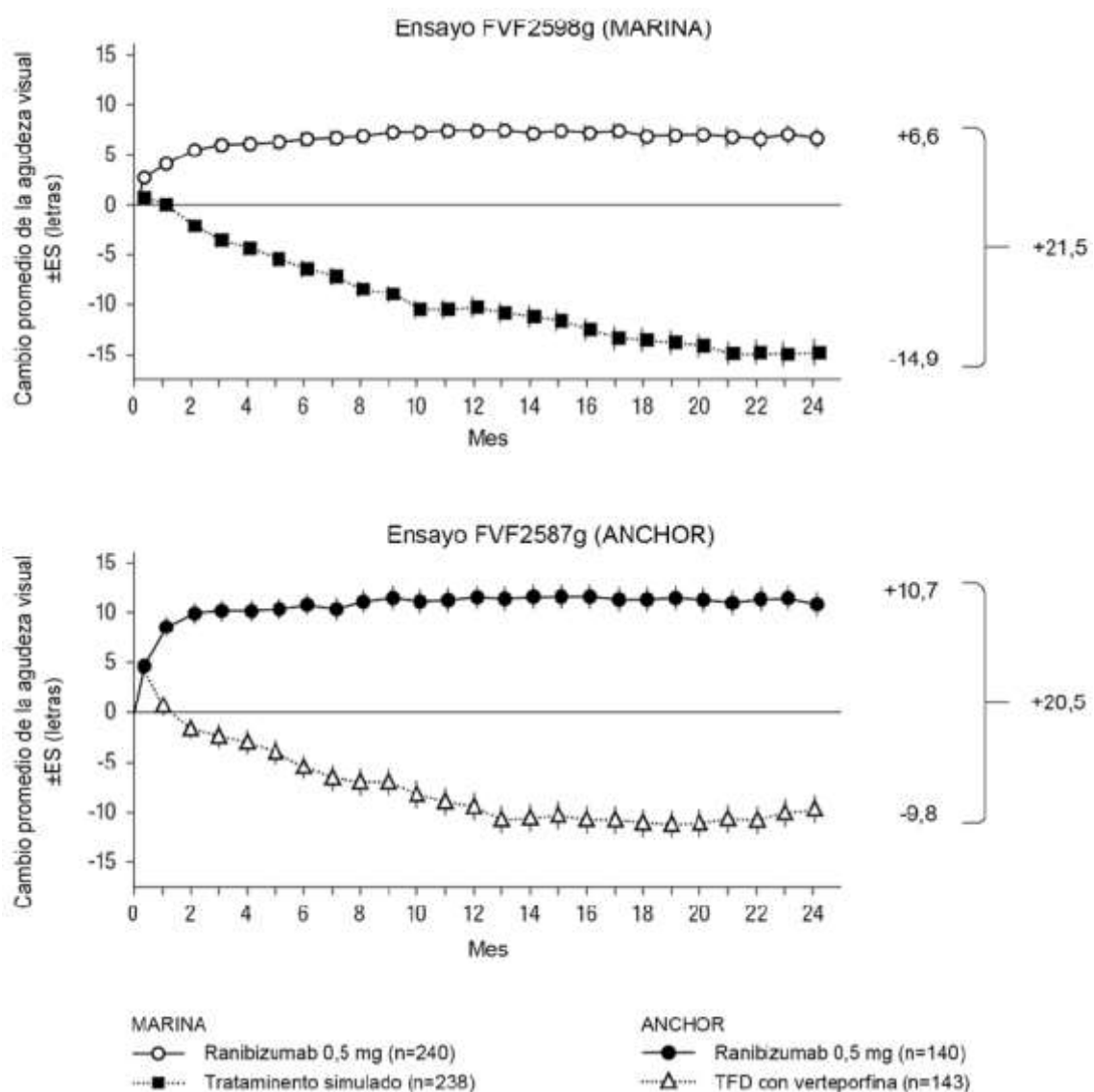


Figura 1. Cambio promedio de la agudeza visual desde el inicio hasta el Mes 24 en el ensayo FVF2598g (MARINA) y el ensayo FVF2587g (ANCHOR)

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

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

En el ensayo FVF3192g (PIER), se aleatorizaron 184 pacientes que presentaban todas las formas de DMAE neovascular en una ratio 1:1:1 para recibir ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg o inyecciones simuladas (sham) una vez al mes en 3 dosis consecutivas, seguido de la administración de una dosis una vez cada 3 meses. A partir del Mes 14 del ensayo, se permitió a los pacientes tratados con inyecciones simuladas (sham) recibir ranibizumab, y a partir del Mes 19 fueron posibles tratamientos más frecuentes. Los pacientes tratados con ranibizumab en el ensayo PIER recibieron un promedio de 10 tratamientos.

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

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

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

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

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

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

En la Tabla 2 y en la Figura 2 se resumen las variables principales del ensayo RADIANCE.

Tabla 2. Resultados a los Meses 3 y 12 (RADIANCE)

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

Cambio promedio de la AVMC desde el Mes 1 al Mes 12 comparado con el inicio (letras)	+12,8	+12,5	N/A
Proporción de pacientes que ganaron:			
≥15 letras, o alcanzaron ≥84 letras en la AVMC	53,3%	51,7%	N/A

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

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

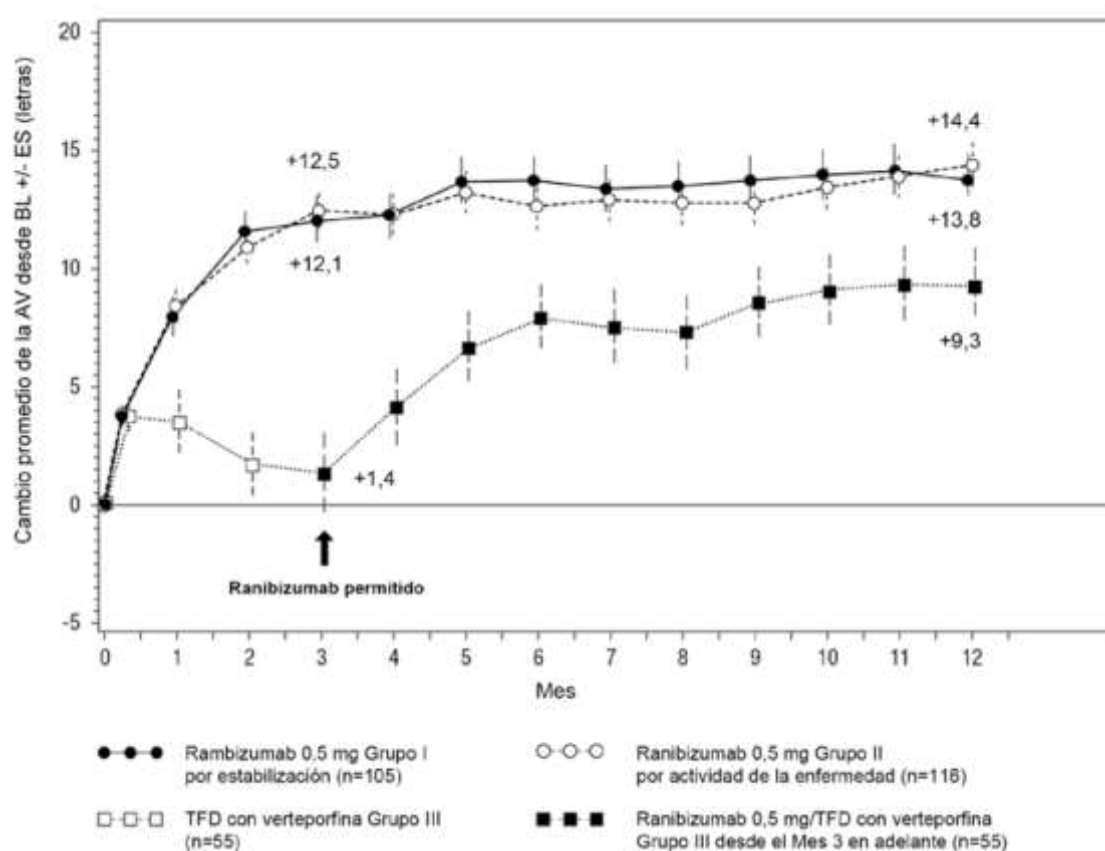


Figura 2. Cambio promedio de la AVMC desde el inicio en el tiempo hasta el Mes 12 (RADIANCE)

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

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

Tratamiento de la alteración visual debida a NVC (distinta a la secundaria a MP y a DMAE

exudativa)

La seguridad y eficacia clínicas de ranibizumab en pacientes con alteración visual debida a NVC se han evaluado de acuerdo a los datos de 12 meses del ensayo pivotal G2301 (MINERVA) controlado con tratamiento simulado, doble ciego. En este ensayo 178 pacientes adultos fueron aleatorizados en una ratio 2:1 para recibir:

- ranibizumab 0,5 mg al inicio, seguido de una pauta posológica individualizada basada en la actividad de la enfermedad y evaluada mediante agudeza visual y/o parámetros anatómicos (p. ej. alteración de la AV, líquido intra/subretiniano, hemorragia o exudación);
- inyección simulada al inicio, seguido de una pauta posológica individualizada basada en la actividad de la enfermedad.

En el Mes 2, todos los pacientes recibieron tratamiento abierto con ranibizumab según necesidad.

Las variables principales del ensayo MINERVA se resumen en la Tabla 3 y en la Figura 3. Se observó una mejora de la visión y se acompañó de una reducción del grosor del subcampo central durante el periodo de 12 meses.

El número promedio de inyecciones administradas durante 12 meses fue 5,8 en el grupo ranibizumab frente a 5,4 en aquellos pacientes del grupo tratamiento simulado que pudieron recibir ranibizumab desde el Mes 2 en adelante. En el grupo tratamiento simulado 7 pacientes de cada 59 no recibieron ningún tratamiento con ranibizumab en el ojo en estudio durante el periodo de 12 meses.

Tabla 3. Resultados en el Mes 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Tratamiento simulado (n=59)
Cambio promedio de la AVMC desde el inicio hasta el Mes 2 ^a	9,5 letras	-0,4 letras
Pacientes que ganan ≥ 15 letras desde el inicio o que alcanzan 84 letras al Mes 2	31,4%	12,3%
Pacientes que no pierden >15 letras desde el inicio al Mes 2	99,2%	94,7%
Reducción del GSCR ^b desde el inicio hasta el Mes 2 ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Comparación con control simulado $p < 0,001$ unilateral

^b GSCR - grosor del subcampo central de la retina

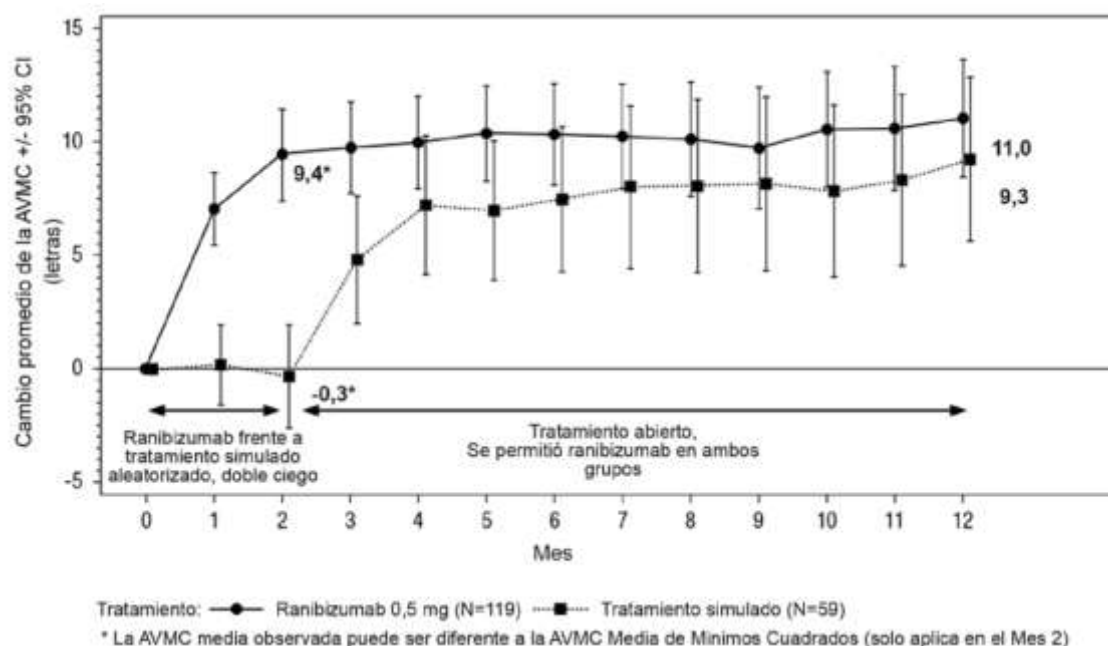


Figura 3. Cambio promedio de la AVMC desde el inicio en el tiempo hasta el Mes 12 (MINERVA)

Cuando se comparó ranibizumab frente al control con tratamiento simulado en el Mes 2, se observó un consistente efecto del tratamiento tanto a nivel general como en los distintos subgrupos según la etiología de base:

Tabla 4. Efecto general del tratamiento y por subgrupos según la etiología de base

General y por etiología de base	Efecto del tratamiento sobre el tratamiento simulado [letras]	Número de pacientes [n] (tratamiento +tratamiento simulado)
General	9,9	178
Estrías angioides	14,6	27
Corioretinopatía posinflamatoria	6,5	28
Corioretinopatía serosa central	5,0	23
Corioretinopatía idiopática	11,4	63
Etiologías varias ^a	10,6	37

^a incluye diferentes etiologías con una frecuencia baja de aparición no incluidas en los otros subgrupos

En el ensayo pivotal G2301 (MINERVA), cinco pacientes adolescentes de 12 a 17 años con alteración visual secundaria a NVC recibieron tratamiento abierto con ranibizumab 0,5 mg al inicio seguido de una pauta posológica individualizada, igual que en la población adulta. En los

cinco pacientes la AVMC mejoró desde el inicio hasta el Mes 12, en un rango de 5 a 38 letras (16,6 letras de media). La mejora de la visión se acompañó de una estabilización o reducción del grosor del subcampo central durante el periodo de 12 meses. El número promedio de inyecciones de ranibizumab administradas en el ojo en estudio durante 12 meses fue 3 (en un rango de 2 a 5). En general, el tratamiento con ranibizumab fue bien tolerado.

Tratamiento de la alteración visual debida a EMD

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

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

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

Los resultados principales se resumen en la Tabla 5 (RESTORE y Extensión) y en la Figura 4 (RESTORE).

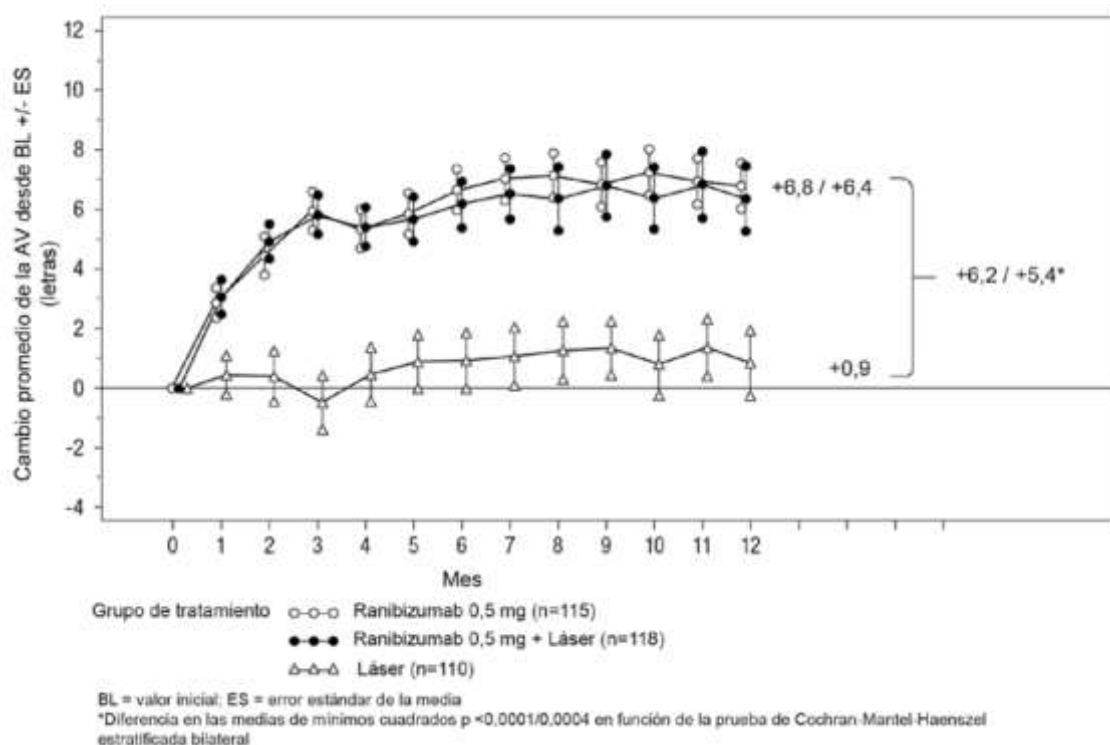


Figura 4. Cambio promedio de la agudeza visual en el tiempo desde el inicio, en el estudio D2301 (RESTORE)

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

Tabla 5. Resultados al Mes 12 en el estudio D2301 (RESTORE) y al Mes 36 en el estudio D2301-E1 (Extensión del estudio RESTORE)

Medidas del resultado al Mes 12 comparado con el valor inicial en el estudio D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + Láser n=118	Láser n=110
Cambio promedio de la AVMC desde el Mes 1 al Mes 12 ^a ($\pm$ desviación estándar)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Cambio promedio de la AVMC al Mes 12 ($\pm$ desviación estándar)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Ganancia de ≥ 15 letras o AVMC ≥ 84 letras al Mes 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Número promedio de inyecciones (Meses 0-11)	7,0	6,8	7,3 (tratamiento simulado)

Medida del resultado al Mes 36 comparado con el valor inicial del estudio D2301 (RESTORE) en el estudio D2301- E1 (Extensión del estudio RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg previo n=83	Ranibizumab 0,5 mg + láser previos n=83	Láser previo n=74
Cambio promedio de la AVMC al Mes 24 (desviación estándar)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Cambio promedio de la AVMC al Mes 36 (desviación estándar)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Ganancia de ≥ 15 letras o AVMC ≥ 84 letras al Mes 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Número promedio de inyecciones (Meses 12-35)*	6,8	6,0	6,5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los resultados clave se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados en el estudio D2304 (RETAIN)

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

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

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

Tratamiento de la RDP

La seguridad y eficacia clínicas de ranibizumab en pacientes con RDP se han evaluado en el Protocolo S, que analizó el tratamiento con inyecciones intravítreas de 0,5 mg de ranibizumab en comparación con la fotocoagulación panretiniana (FPR). El objetivo primario fue el cambio medio de agudeza visual en el año 2. Además, el cambio en la gravedad de la retinopatía diabética (RD) se evaluó en base a fotografías de fondo de ojo utilizando el grado de severidad de la RD (DRSS).

El Protocolo S fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con tratamiento activo, de asignación paralela, de fase III de no inferioridad en el que se incluyeron 305 pacientes (394 ojos en estudio) con RD proliferativa con o sin EMD al inicio del estudio. El estudio comparó las inyecciones intravítreas de 0,5 mg de ranibizumab con el tratamiento estándar con FPR. Un total de 191 ojos (48,5%) fueron asignados al azar a ranibizumab 0,5 mg y 203 ojos (51,5%) fueron asignados al azar a FPR. Un total de 88 ojos (22,3%) tenían EMD basal: 42 (22,0%) y 46 (22,7%) ojos en los grupos ranibizumab y FPR, respectivamente.

En este estudio, el cambio medio de agudeza visual en el año 2 fue de +2,7 letras en el grupo de ranibizumab en comparación con -0,7 letras en el grupo de FPR. La diferencia en las medias de mínimos cuadrados fue de 3,5 letras (IC 95%: [0,2 a 6,7]).

Al año 1, el 41,8% de los ojos tuvo una mejora de ≥ 2 niveles en el DRSS cuando se trató con ranibizumab (n = 189) en comparación con el 14,6% de los ojos tratados con FPR (n = 199). La diferencia estimada entre ranibizumab y láser fue del 27,4% (IC del 95%: [18,9, 35,9]).

Tabla 7. Mejora o empeoramiento del DRSS de ≥ 2 o ≥ 3 niveles en el año 1 en el Protocolo S (Método LOCF)

Cambio categorizado desde el inicio	Protocolo S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	FPR (N=199)	Diferencia en proporción (%), IC
Mejora de ≥ 2 niveles			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9, 35,9)
Mejora de ≥ 3 niveles			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9, 32,6)
Empeoramiento de ≥ 2 niveles			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7, -5,2)
Empeoramiento de ≥ 3 niveles			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3, -0,5)
DRSS = grado de severidad de la retinopatía diabética, n = Número de pacientes que cumplieron la condición en la visita, N = número total de ojos en estudio.			

Al año 1 del grupo tratado con ranibizumab en el Protocolo S, la mejora de ≥ 2 niveles en DRSS fue consistente en ojos sin EMD (39,9%) y con EMD basal (48,8%).

Un análisis de los datos del año 2 del Protocolo S demostró que el 42,3% (n = 80) de los ojos en el grupo tratado con ranibizumab tuvo una mejora de ≥ 2 niveles en el DRSS desde el inicio en comparación con el 23,1% (n = 46) de los ojos en el grupo FPR. En el grupo tratado con ranibizumab se observó una mejora de ≥ 2 niveles en DRSS desde el inicio en el 58,5% (n = 24) de los ojos con EMD inicial y el 37,8% (n = 56) de los ojos sin EMD.

El DRSS se valoró también en tres ensayos distintos fase III en EMD, controlados con tratamiento activo (ranibizumab 0,5 mg PRN frente a láser) que incluyeron un total de 875 pacientes, de los cuales un 75% aproximadamente eran de origen asiático. En un metaanálisis de estos estudios, el 48,4% de los 315 pacientes con puntuaciones de DRSS graduables en el subgrupo de pacientes con retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) moderadamente grave o de mayor severidad al inicio tuvieron una mejora de ≥ 2 niveles en la DRSS al Mes 12 con el tratamiento con ranibizumab (n=192) frente al 14,6% de los pacientes tratados con láser (n=123). La diferencia estimada entre ranibizumab y láser fue del 29,9% (IC del 95%: [20,0, 39,7]). En los 405 pacientes con puntuaciones de DRSS graduables y con una RDNP de gravedad moderada o menor, se observó una mejora de ≥ 2 niveles en la DRSS en el 1,4% y 0,9% de los pacientes en los grupos ranibizumab y láser, respectivamente.

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

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

En la Tabla 8 y las Figuras 5 y 6 se resumen los resultados clave de los ensayos BRAVO y CRUISE.

Tabla 8. Resultados a los Meses 6 y 12 (BRAVO y CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Tratamiento simulado/ranibizumab 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab 0,5 mg (n=131)	Tratamiento simulado/ranibizumab 0,5 mg	Ranibizumab 0,5 mg (n=130)

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

^a p<0,0001 para ambos ensayos

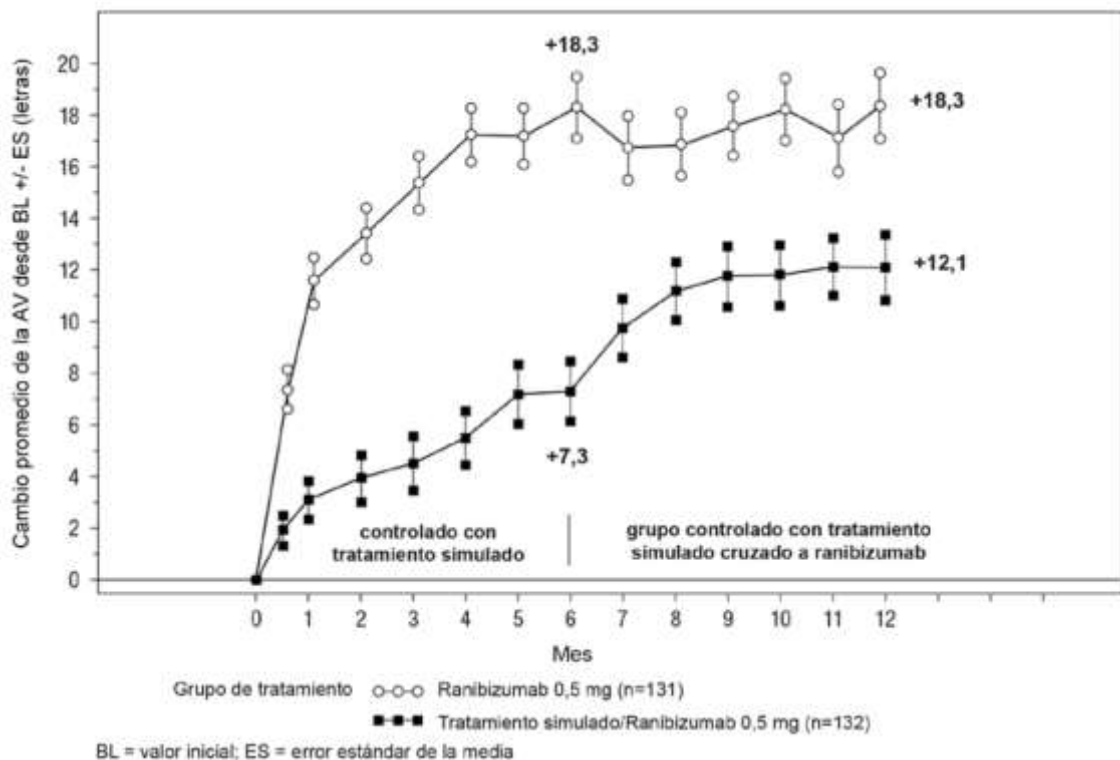


Figura 5. Cambio promedio de la AVMC desde el inicio en el tiempo hasta el Mes 6 y el Mes 12 (BRAVO)

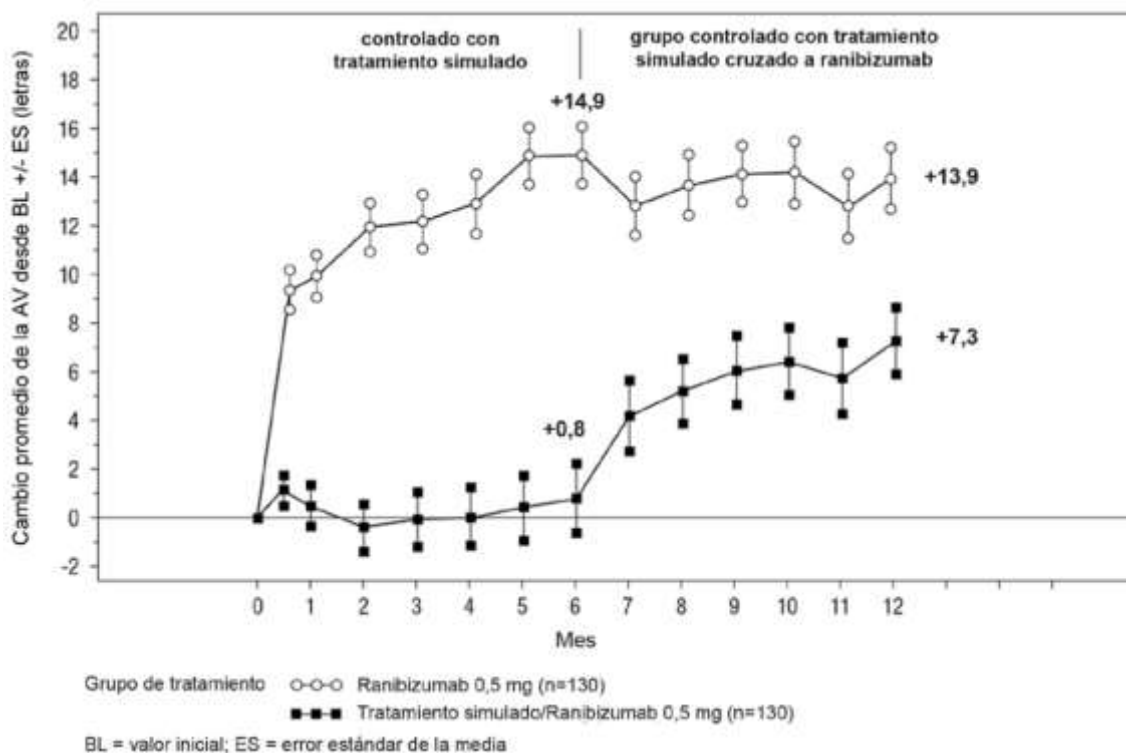


Figura 6. Cambio promedio de la AVMC desde el inicio en el tiempo hasta el Mes 6 y el Mes 12 (CRUISE)

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

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

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

La seguridad y eficacia clínicas de ranibizumab a largo plazo (24 meses) en pacientes con alteración visual debida al edema macular secundario a OVR se evaluaron en los ensayos BRIGHTER (BRVO) y CRYSTAL (CRVO). En ambos ensayos, los sujetos recibieron ranibizumab 0,5 mg en un régimen de dosificación PRN que obedece a criterios de estabilización individualizados. BRIGHTER era un ensayo aleatorizado con 3 grupos controlado con tratamiento activo que comparaba ranibizumab 0,5 mg administrado en monoterapia o en combinación con

fotocoagulación con láser adjunta frente a fotocoagulación con láser sola. Después de 6 meses, los sujetos en el grupo del láser podían recibir ranibizumab 0,5 mg. CRYSTAL era un ensayo de un grupo único con ranibizumab 0,5 mg en monoterapia.

En la Tabla 9 se muestran los resultados clave de los ensayos BRIGHTER y CRYSTAL.

Tabla 9. Resultados a los Meses 6 y 24 (BRIGHTER y CRYSTAL)

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

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

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

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

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

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

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

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

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

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

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Intraocularmente, se observaron incrementos dosis-dependientes de exudados y de células en la cámara anterior, con un máximo a los 2 días después de la inyección. Por lo general, la gravedad de la respuesta inflamatoria disminuyó con las inyecciones posteriores o durante el periodo de recuperación. En el segmento posterior, hubo infiltración de células en la cámara vítrea y partículas flotantes, que tendieron también a ser dosis-dependientes y que, en general, persistieron hasta el final del periodo de tratamiento. En el ensayo a 26 semanas, la gravedad de la inflamación vítrea aumentó con el número de inyecciones. Sin embargo, se observó evidencia de reversibilidad tras el periodo de recuperación. La naturaleza y cronología de la

inflamación en el segmento posterior sugiere una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos, que puede ser clínicamente irrelevante. En algunos animales se observó la formación de cataratas tras un periodo relativamente largo de inflamación intensa, lo cual sugiere que las alteraciones en el cristalino fueron secundarias a la inflamación grave. Tras las inyecciones intravítreas se observó un aumento transitorio de la presión intraocular independiente de la dosis.

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

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

No se dispone de datos de carcinogenicidad ni de mutagenicidad.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

α,α -Trehalosa dihidrato

Histidina Clorhidrato Monohidrato

Histidina

Polisorbato 20

Agua para inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Período de validez

3 años.

No utilizar después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar refrigerado entre 2°C Y 8°C; protegido de la luz. No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo) que contiene 0,23 ml de solución estéril.

Envase de un vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

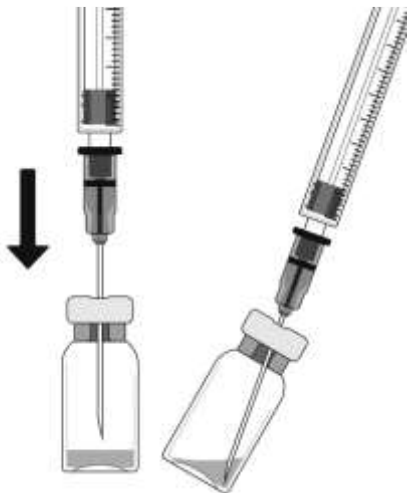
El vial es para un solo uso. Tras la inyección se debe desechar cualquier sobrante de producto no utilizado. No debe utilizarse ningún vial que muestre signos de deterioro o manipulación. La esterilidad solo se puede garantizar si el sellado del envase se mantiene intacto.

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

- una aguja con filtro de 5 µm (18G).
- una jeringa estéril de 1 ml (que incluya una marca en 0,05 ml) y una aguja para inyección (30G x ½”), para pacientes adultos.

Estos productos sanitarios no se incluyen en el envase de **Ranivisio**.

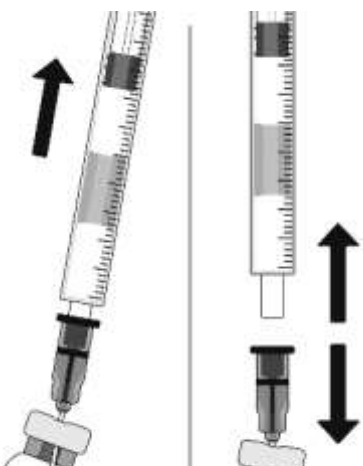
Para la preparación de **Ranivisio** para administración intravítrea en adultos, siga las siguientes instrucciones:



1. Antes de extraer la solución, retirar la cápsula de cierre del vial y desinfectar la parte externa del vial (p. ej. con un algodón con alcohol al 70%).

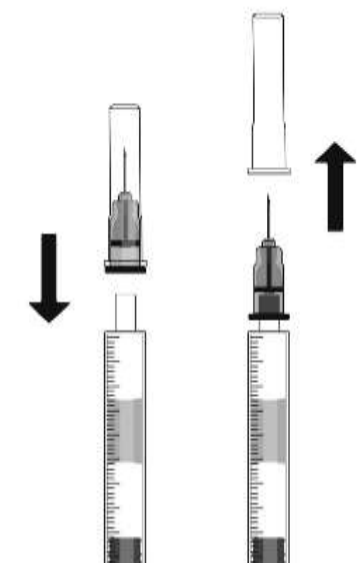
2. Incorporar una aguja con filtro de 5 μm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) a una jeringa de 1 ml usando técnicas asépticas. Insertar la aguja roma con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja toque el extremo inferior del vial.

3. Extraer todo el líquido del vial, manteniendo el vial en posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa.



4. Al vaciar el vial, asegurar que el émbolo se retira hacia atrás lo suficiente de forma que se vacíe por completo la aguja con filtro.

5. Dejar la aguja roma con filtro en el vial y desconectarla de la jeringa. La aguja con filtro se debe desechar tras extraer el contenido del vial, y no se debe utilizar para la inyección intravítrea.



6. Incorporar una aguja para inyección (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) a la jeringa con firmeza y de forma aséptica.

7. Quitar la cápsula de cierre de la aguja para inyección cuidadosamente sin desconectar la aguja para inyección de la jeringa.

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



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

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

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

PARA REPORTAR REACCIONES ADVERSAS PROBABLES, POR FAVOR CONTACTE A MEGA LABS LATAM S.A. TLF: 462-1616 ANEXO 274 O ESCRÍBANOS A farmacovigilancia@megalabs.com.pe

En caso de inconveniente con el uso de este producto, ingrese a www.cimlatam.com o escribanos a contacto@cimlatam.com y/o comuníquese con el Centro Nacional de Vigilancia Sanitaria de su país.

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: Julio 2024.