

LUCENTIS[®]
(ranibizumabe)

Novartis Biociências SA
Solução para injeção
10 mg/mL

LUCENTIS®
ranibizumabe

APRESENTAÇÕES

Solução para injeção a 10 mg/mL. Embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução, uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco, uma agulha para injeção intravítrea e uma seringa para retirada do conteúdo do frasco e para injeção intravítrea.

VIA INTRAVÍTREA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução.

Excipientes: alfa, alfa-treose di-hidratada, cloridrato de histidina monoidratado, histidina, polissorbato 20, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Lucentis® é indicado para:

- o tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI);
- o tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- o tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR);
- o tratamento do comprometimento visual devido a neovascularização coroidal (CVN) secundária a miopia patológica (MP).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da forma úmida da DMRI

Na forma úmida da DMRI, a segurança e a eficácia clínica de Lucentis® foram avaliadas em três estudos randomizados, duplo-mascarados, controlados com injeções ativas ou simuladas*, em pacientes com DMRI neovascular^{1, 2, 3, 4, 5, 6}. Um total de 1.323 pacientes (879 ativos e 444 controles) foram incluídos nesses estudos⁵.

- Estudo FVF2598g (MARINA) e estudo FVF2587g (ANCHOR)

No estudo FVF2598g (MARINA)^{1,3}, pacientes com NVC minimamente clássica ou oculta sem componente clássico receberam injeções intravítreas mensais de Lucentis® 0,3 mg ou 0,5 mg ou injeções simuladas. Um total de 716 pacientes foram incluídos neste estudo (injeções simuladas, 238; Lucentis® 0,3 mg, 238; Lucentis® 0,5 mg, 240). Há dados disponíveis até o fim do mês 24^{3,5}.

No estudo FVF2587g (ANCHOR)², pacientes com lesões NVC predominantemente clássicas receberam: 1) injeções intravítreas mensais de Lucentis® 0,3 mg e TFD simuladas; 2) injeções intravítreas mensais de Lucentis® 0,5 mg e TFD simuladas; ou 3) injeções intravítreas simuladas e TFD ativa com verteporfina. TFD com verteporfina ou simulada foram aplicadas com a injeção inicial de Lucentis® e a cada 3 meses se a angiografia com fluoresceína mostrasse persistência ou recorrência de vazamento vascular. Um total de 423 pacientes foram incluídos nesse estudo (injeções simuladas, 143; Lucentis® 0,3 mg, 140; Lucentis® 0,5 mg, 140). Há dados disponíveis até o final do mês 24^{5,6}.

*O procedimento controle de injeção simulada de Lucentis® envolve a anestesia do olho de forma idêntica à injeção intravítrea de Lucentis®. A ponta de uma seringa sem agulha é então pressionada contra a conjuntiva e o êmbolo da seringa sem agulha é empurrado.

Os principais resultados estão resumidos nas Tabelas 1 e 2 e Figura 1.

Tabela 1

Resultados no mês 12 e mês 24 no estudo FVF2598g (MARINA)

Medida do resultado	Mês	Injeção simulada (n = 238)	Lucentis® 0,5 mg (n = 240)
Perda de < 15 letras na acuidade visual (%) ^a (Manutenção da visão)	Mês 12	62%	95%
	Mês 24	53%	90%
Ganho de ≥ 15 letras na acuidade visual (%) ^a	Mês 12	5%	34%
	Mês 24	4%	33%

Alteração média na acuidade visual (letras) (DP) ^a	Mês 12	- 10,5 (16,6)	+ 7,2 (14,4)
	Mês 24	- 14,9 (18,7)	+ 6,6 (16,5)

^ap < 0,01

Tabela 2

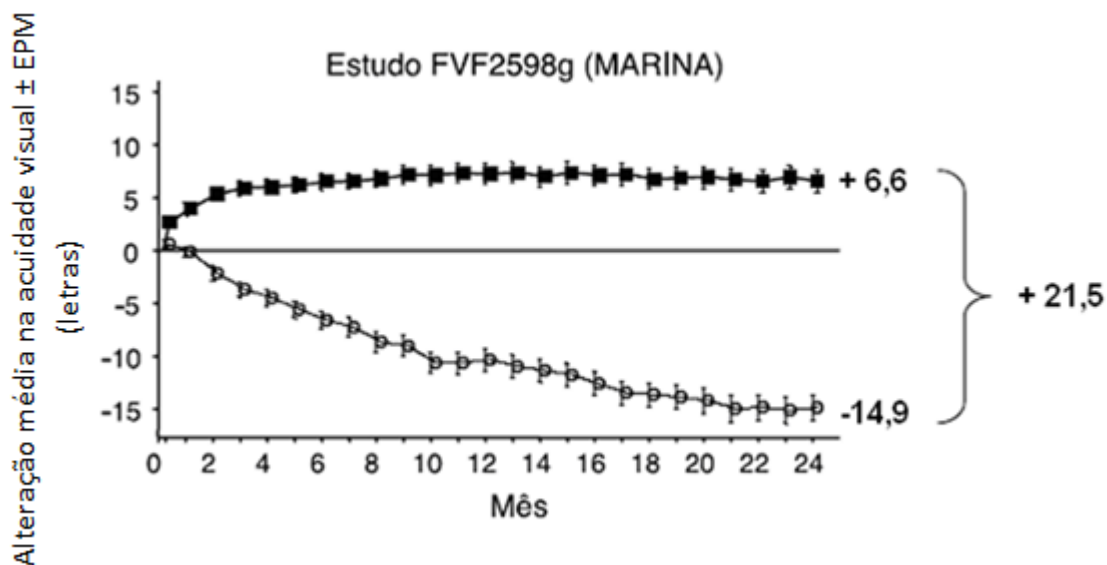
Resultados nos meses 12 e 24 no estudo FVF2587g (ANCHOR)

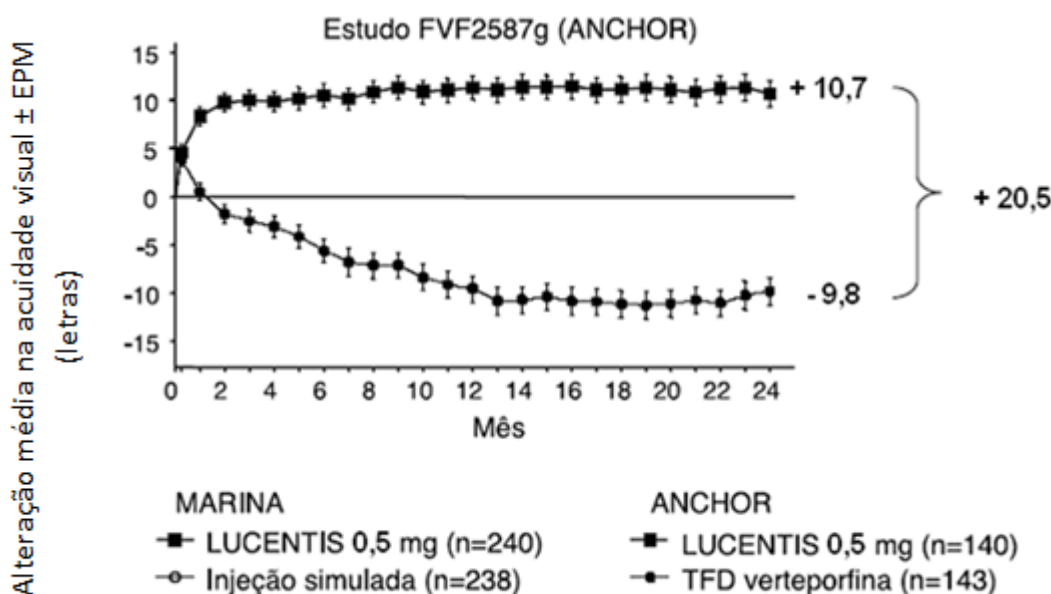
Medida do resultado	Mês	TFD verteporfina (n = 143)	Lucentis® 0,5 mg (n = 140)
Perda de < 15 letras na acuidade visual (%) ^a (Manutenção da visão)	Mês 12	64%	96%
	Mês 24	66%	90%
Ganho de ≥ 15 letras na acuidade visual (%) ^a	Mês 12	6%	40%
	Mês 24	6%	41%
Alteração média na acuidade visual (letras) (DP) ^a	Mês 12	- 9,5 (16,4)	+ 11,3 (14,6)
	Mês 24	- 9,8 (17,6)	+ 10,7 (16,5)

^ap < 0,01

Figura 1

Alteração média na acuidade visual a partir do início até o mês 24 no estudo FVF2598g (MARINA) e no estudo FVF2587g (ANCHOR): população ITT





Pacientes no grupo tratado com Lucentis[®] tiveram, em média, crescimento observável mínimo da lesão NVC. No mês 12 a alteração média na área total da lesão NVC foi de 0,1 a 0,3 AD para o Lucentis[®] *versus* 2,3 a 2,6 AD para os braços controle⁵.

Os resultados de ambos estudos indicaram que o tratamento continuado com ranibizumabe pode ser um benefício também em pacientes que perderam ≥ 15 letras da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) no primeiro ano de tratamento⁷.

Em ambos os estudos MARINA e ANCHOR, a melhora na acuidade visual observada com Lucentis[®] 0,5 mg em 12 meses foi acompanhada por benefícios relatados por pacientes, medidos pelas pontuações do Questionário da Função Visual do Instituto Nacional do Olho (VFQ-25). As diferenças entre Lucentis[®] 0,5 mg e os dois grupos controle foram avaliadas com valores “p” variando de 0,009 a $< 0,0001$ ^{5,6}.

- Estudo FVF3192g (PIER)

O estudo FVF3192g (PIER)^{4, 8} foi um estudo de dois anos, controlado com injeções simuladas, duplo-mascarado, randomizado desenhado para avaliar a segurança e a eficácia de Lucentis[®] em 184 pacientes com DMRI neovascular (com ou sem componente clássico de NVC). Os pacientes receberam injeções intravítreas de Lucentis[®] 0,3 mg ou 0,5 mg ou injeções simuladas uma vez ao mês por 3 doses consecutivas, seguidas por uma dose administrada uma vez a cada 3 meses. A partir do mês 14 do estudo, os pacientes tratados com injeções simuladas foram realocados para começar a receber ranibizumabe e a partir do mês 19, tratamentos mais frequentes foram possíveis. Pacientes tratados com Lucentis[®] no PIER receberam uma média de 10 tratamentos no total^{5, 8}.

O indicador primário de eficácia foi a alteração média na acuidade visual aos 12 meses comparado com o início. Em média, após um aumento inicial na acuidade visual (seguida de doses mensais), pacientes que receberam uma dose a cada três meses com Lucentis[®] perderam acuidade visual, retornando ao basal no mês 12 e este efeito foi mantido na maioria dos pacientes tratados com Lucentis[®] (82%) no mês 24. Dados de um número limitado de indivíduos que foram realocados para receber ranibizumabe após mais de um ano de tratamento com injeções simuladas sugerem que o início precoce do tratamento pode estar associado a uma melhor preservação da acuidade visual^{5,8}.

- Estudo FVF3689g (SAILOR)

O estudo FVF3689g (SAILOR)⁹ foi um estudo multicêntrico de um ano, fase IIIb, monocego, em pacientes não tratados e tratados previamente com neovascularização coloidal secundária para DMRI. O objetivo primário do estudo foi estimar a incidência de reações adversas sérias oculares e não-oculares em pacientes tratados por 12 meses. Dois mil trezentos e setenta e oito pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber uma injeção intravítrea de ranibizumabe de 0,3 mg ou 0,5 mg todo mês por três meses consecutivos seguido por um retratamento se necessário, não mais que uma vez por mês.

Em resumo, nenhum desequilíbrio entre os dois grupos de dose foi observado na frequência de reações adversas oculares e não-oculares. Houve uma tendência estatisticamente não significativa em relação a maiores taxas de acidente vascular cerebral no grupo de 0,5 mg comparado ao grupo de 0,3 mg. Os respectivos 95% dos ICs para a taxa de

acidente vascular cerebral total foram aumentados (0,3% para 1,3% para o grupo de 0,3 mg vs 0,7% para 2,0% para o grupo de 0,5 mg). O número de acidentes vasculares cerebrais foi pequeno em ambos os grupos de doses, e não há evidências suficientes para concluir (ou excluir) que existe uma diferença real nas taxas de acidente vascular cerebral entre os dois grupos de tratamento⁹. A diferença das taxas de acidente vascular cerebral pode ser maior em pacientes com fator de risco conhecido para acidente vascular cerebral, incluindo histórico anterior de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório¹⁰.

Tratamento de deficiência visual devido ao EMD

A eficácia e segurança do Lucentis[®] foram avaliadas em dois estudos randomizados, duplo-mascarados, controlado por simulado ou ativo com duração de 12 meses em pacientes com deficiência visual devido a edema macular diabético. Um total de 496 pacientes (336 ativos e 160 controle) foram incluídos nestes estudos, a maioria tinha diabetes tipo II, 28 pacientes tratados com ranibizumabe tinham diabetes tipo I.

- Estudo D2301 (RESTORE)

No estudo D2301 (RESTORE)^{11,12,13}, um total de 345 pacientes com deficiência visual devido ao edema macular foram randomizados para receber tanto injeção intravítrea inicial de ranibizumabe 0,5 mg como monoterapia e fotocoagulação a laser simulada (n = 116), ranibizumabe 0,5 mg e fotocoagulação a laser combinados (n = 118), ou injeção simulada e fotocoagulação a laser (n = 111). O tratamento com ranibizumabe foi iniciado com injeções intravítreas mensais e continuado até que a acuidade visual estivesse estável por pelo menos três avaliações mensais consecutivas. O tratamento foi reiniciado, quando houve uma redução da MAVC, devido à progressão do EMD. A fotocoagulação a laser foi aplicada no início no mesmo dia, pelo menos 30 minutos antes da injeção de ranibizumabe e, em seguida, conforme necessário com base em critérios do Estudo de Tratamento Precoce de Retinopatia Diabética (ETDRS).

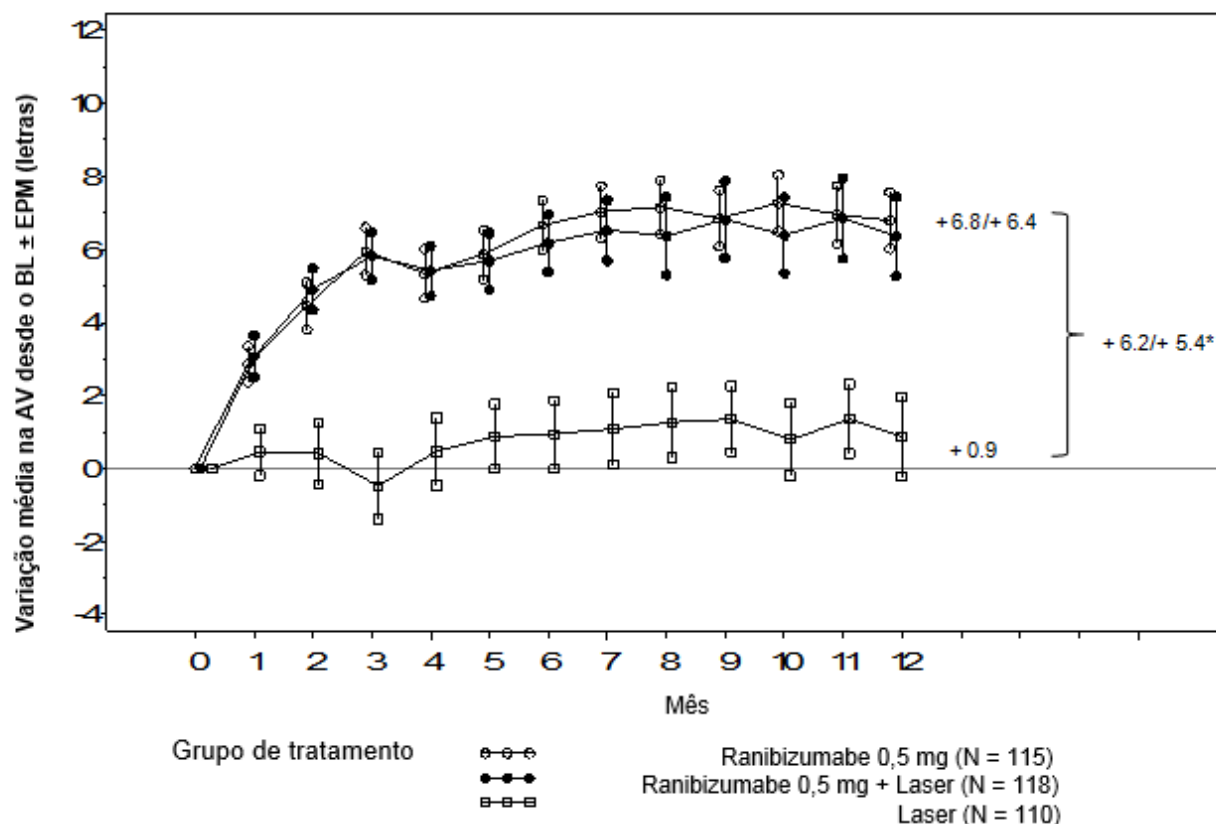
Os principais resultados estão resumidos na Tabela 3 e Figura 2.

Tabela 3

Resultados no mês 12 do estudo D2301 (RESTORE)

Medida do resultado	ranibizumabe 0,5 mg (n = 115)	ranibizumabe 0,5 mg + Laser (n = 118)	Laser (n = 110)
Varição média na MAVC do mês 1 ao mês 12 em relação ao valor basal (letras) (DP) ^b	6,1 (6,43)	5,9 (7,92)	0,8 (8,56)
Alteração média na MAVC no mês 12 em relação ao valor basal (letras) (DP)	6,8 (8,25) ^b	6,4 (11,77) ^c	0,9 (11,44)
Ganho de ≥ 10 letras na MAVC (% dos pacientes) no mês 12	37,4 ^d	43,2 ^b	15,5
Ganho de ≥ 15 letras na MAVC (% dos pacientes) no mês 12	22,6 ^e	22,9 ^f	8,2

^b p < 0,0001, ^c p = 0,0004, ^d p = 0,0001, ^e p = 0,0032, ^f p = 0,0021

Figura 2
Variação média da MAVC do basal ao longo do tempo no estudo D2301 (RESTORE)


BL = linha de base; EPM = erro padrão da média

- Estudo D2301E1 (Extensão do RESTORE)

O estudo de extensão D2301E1 (Extensão do RESTORE)¹⁴ foi um estudo aberto, multicêntrico, de 24 meses de extensão. Duzentos e quarenta pacientes que completaram o estudo principal de 12 meses entraram no estudo de extensão e foram tratados com ranibizumabe 0,5 mg pro re nata (PRN) no mesmo olho que foi selecionado como o olho do estudo no estudo principal. O tratamento foi administrado mensalmente devido à uma redução de acuidade visual por EMD até que a MAVC tenha se mantido estável. Além disso, o tratamento a laser foi administrado, se considerado necessário pelo investigador, e com base nas diretrizes do ETDRS

Em média, 6,4 injeções de ranibizumabe foram administradas por paciente no período de extensão de 24 meses em pacientes que foram tratados com ranibizumabe no estudo principal. Dos 74 pacientes do estudo principal de tratamento a laser, 59 (79%) dos pacientes receberam ranibizumabe, em algum momento durante a fase de extensão. Em média, esses 59 pacientes receberam 8,1 injeções de ranibizumabe por paciente ao longo dos 24 meses do estudo de extensão. As proporções de pacientes que não necessitaram de qualquer tratamento de ranibizumabe durante a fase de extensão foram 19%, 25% e 20% antes de ranibizumabe, antes de ranibizumabe + laser, e antes do grupo de laser, respectivamente.

As principais medidas do desfecho estão resumidas na Tabela 4

Tabela 4
Desfechos no mês 36 no estudo D2301E1 (Extensão do RESTORE)

Medida do desfecho comparada ao basal principal	ranibizumabe prévio 0,5 mg n = 83	ranibizumabe prévio 0,5 mg + laser n = 83	laser prévio n = 74*
Variação média na MAVC em relação ao basal no estudo principal no mês 36 (DP)	8,0 (10,09)	6,7 (9,59)	6,0 (9,35)

Ganho de ≥ 10 letras em relação ao basal principal ou MAVC ≥ 84 (%) no mês 36	39 (47,0)	37 (44,6)	31 (41,9)
Ganho de ≥ 15 letras em relação ao basal principal ou MAVC ≥ 84 (%) no mês 36	23 (27,7)	25 (30,1)	16 (21,6)

n O número de pacientes com um valor tanto no basal principal (mês 0) quanto na visita do mês 36.

* Dos 74 pacientes com tratamento anterior a laser, 59 (79%) dos pacientes receberam ranibizumabe no estudo de extensão.

Pontuações VFQ-25 em pacientes que foram previamente tratados com ranibizumabe PRN no estudo principal estabilizaram-se durante a fase de extensão. Aqueles tratados com laser no grupo controle do estudo principal, e que então trocaram o tratamento para PRN ranibizumabe na fase de extensão, demonstraram uma melhoria nas pontuações VFQ-25.

O perfil de segurança a longo prazo de ranibizumabe observado neste estudo de extensão de 24 meses é consistente com o perfil de segurança conhecido de Lucentis®.

- Estudo D2201 (RESOLVE)

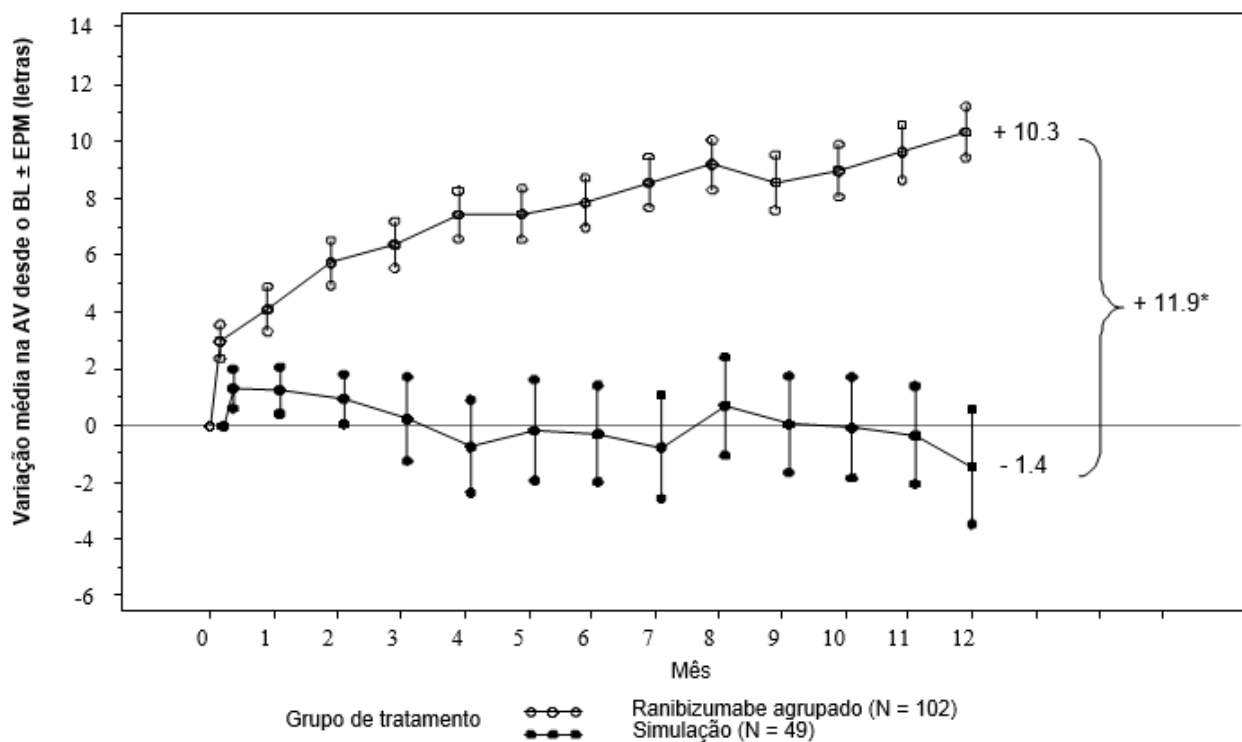
No estudo D2201 (RESOLVE)^{15,11,13}, um total de 151 pacientes com acometimento macular central causando deficiência visual foram tratados com ranibizumabe (6 mg/mL, n = 51, 10 mg/mL, n = 51) ou injeção simulada (n = 49); por injeções intravítreas mensais até que os critérios pré-definidos de parada do tratamento fossem atingidos. A dose inicial de ranibizumabe (0,3 mg ou 0,5 mg) poderia ser dobrada em qualquer momento durante o estudo após a primeira injeção se o pesquisador avaliasse que a resposta ao tratamento não foi suficientemente alcançada. O tratamento de resgate de fotocoagulação a laser foi autorizado a partir do mês 3 em ambos os braços de tratamento. O estudo foi composto de duas partes: uma parte exploratória (os primeiros 42 pacientes analisados no mês 6) e uma parte de confirmação (os restantes 109 pacientes analisados no mês 12). Os principais resultados da parte de confirmação do estudo (2/3 dos pacientes) estão resumidos na Tabela 5 e na Figura 3.

Tabela 5

Resultados do mês 12 no estudo D2201 (RESOLVE) (população total do estudo)

Medida do resultado	ranibizumabe agrupado (n = 102)	Placebo (n = 49)
Varição média da MAVC do mês 1 ao mês 12 em relação ao valor basal (letras) ^b	+ 7,8 (7,72)	- 0,1 (9,77)
Varição média da MAVC no mês 12 em relação ao valor basal (letras) (DP) ^b	+ 10,3 (9,14)	- 1,4 (14,16)
Ganho de ≥ 10 letras de MAVC (% dos pacientes) no mês 12 ^b	60,8	18,4
Ganho de ≥ 15 letras de MAVC (% dos pacientes) no mês 12 ^g	32,4	10,2

^b p < 0,0001, ^g p = 0,0043

Figura 3
Variação média da acuidade visual a partir do basal ao longo do tempo no estudo D2201 (RESOLVE) (população total)


BL = Linha de base; EPM = erro padrão da média

Os pacientes tratados com ranibizumabe apresentaram uma redução contínua na espessura central da retina (do inglês: central retinal thicknessou CRT). Em 12 meses, a variação média da CRT comparado ao basal foi de - 194 micrômetros para o ranibizumabe versus - 48 micrômetros para o placebo.

Globalmente, os resultados de segurança ocular e não ocular em pacientes com EMD de ambos estudos D2201 e D2301 foram comparáveis com o perfil de segurança conhecido previamente observado em pacientes com a forma úmida da DMRI¹⁶.

- Estudo D2304 (RETAIN)

No estudo D2304 fase IIIb (RETAIN)^{17, 18, 19, 20}, 372 pacientes com deficiência visual devido a EMD foram randomizados para receber injeção intravítrea de:

- ranibizumabe 0,5 mg com concomitante fotocoagulação a laser em um regime de tratamento e extensão (TE) (n = 121);
- ranibizumabe 0,5 mg em regime TE de monoterapia (n = 128); ou
- ranibizumabe 0,5 mg em regime pro re nata (PRN) de monoterapia (n = 123).

Em todos os grupos, o tratamento com ranibizumabe foi iniciado com injeções intravítreas mensais e continuou até que a MAVC ficasse estável por pelo menos três avaliações mensais e consecutivas. A fotocoagulação a laser foi administrada no início, no mesmo dia da primeira injeção e ranibizumabe, e então, se necessária com base em critérios de ETDRS. No regime TE, ranibizumabe foi então administrado pelo tratamento programado em intervalos de 2-3 meses. Em regime PRN, a MAVC foi avaliada mensalmente e o ranibizumabe foi administrado em seguida, durante a mesma visita, se necessário. Em todos os grupos, o tratamento mensal foi reiniciado após a diminuição na MAVC devido à progressão EMD e continuou até que a MAVC ficasse estável novamente. A duração do estudo foi de 24 meses.

No estudo RETAIN o número de visitas de tratamento programados necessárias pelo regime TE foi 40% menor do que o número de visitas mensais exigidas pelo regime PRN. Em ambos os regimes, mais de 70% dos pacientes foram capazes de manter a MAVC com uma frequência de visita de ≥ 2 meses.

As principais medidas do resultado estão resumidas na Tabela 6.

Tabela 6
Resultados do estudo D2304 (RETAIN)

Medida do resultado comparada ao inicial	TE ranibizumabe 0,5 mg + laser N = 117	TE ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia N = 125	PRN ranibizumabe 0,5 mg N = 117
Alterações na variação média na MAVC do mês 1 ao mês 12 (DP)	5,9 (5,5) ^b	6,1 (5,7) ^b	6,2 (6,0)
Alterações na variação média na MAVC do mês 1 ao mês 24 (DP)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Alteração média na MAVC no mês 24 (DP)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Ganho de ≥ 10 letras ou MAVC ≥ 84 (%) no mês 24	43,6	40,8	45,3
Ganho de ≥ 15 letras ou MAVC ≥ 84 (%) no mês 24	25,6	28,0	30,8

^bp > 0,0001

Em estudos de EMD, a melhora na MAVC foi acompanhada por uma redução ao longo do tempo na CRT média em todos os grupos de tratamento.

Não houve diferença nos resultados da MAVC ou CRT dos pacientes no estudo RETAIN que receberam ou não receberam tiazolidinedionas concomitantes.

Tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à OVR^{21, 22, 23, 24}

- Estudo FVF4165g (BRAVO) e estudo FVF4166g (CRUISE)

A segurança e eficácia clínica de Lucentis[®] em pacientes com deficiência visual devido ao edema macular secundário à OVR foram avaliadas nos estudos randomizados, duplo-cego, controlados, BRAVO e CRUISE que recrutaram pacientes com ORVR (n = 397) e OVRC (n = 392), respectivamente. Nos dois estudos, os pacientes receberam injeções intravítreas de ranibizumabe 0,3 mg ou 0,5 mg ou injeção simulada. Após 6 meses, os pacientes no braço controle-injeção simulada foram passados para ranibizumabe 0,5 mg. No estudo BRAVO, a fotocoagulação a laser como alternativa foi permitida em todos os braços a partir do 3º mês.

Resultados positivos dos estudos BRAVO e CRUISE estão resumidos nas Tabelas 7 e 8 e Figura 4 e 5.

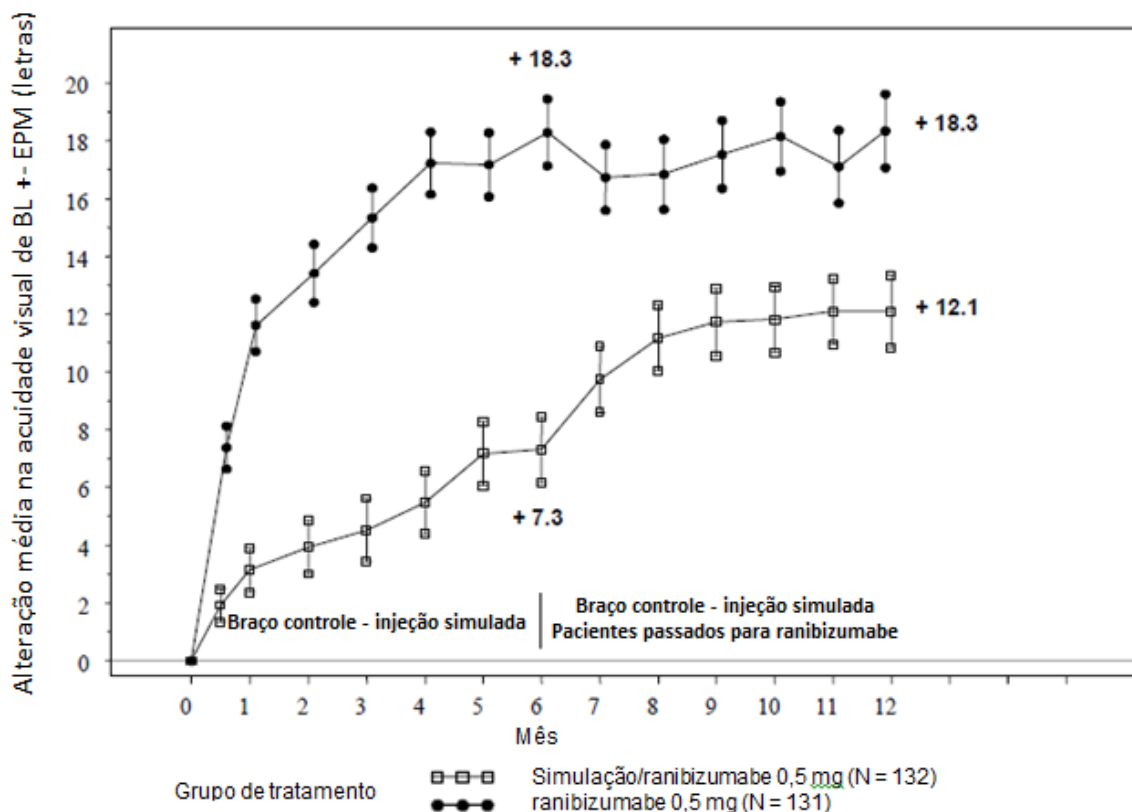
Tabela 7
Resultados no Mês 6 e 12 (BRAVO)

	Simulação/Lucentis [®] 0,5 mg (n = 132)	Lucentis [®] 0,5 mg (n = 131)
Alteração média na acuidade visual da linha de base ao mês 6 ^b (letras) (desfecho primário)	+ 7,3	+ 18,3
Alteração média na acuidade visual da linha de base ao mês 12 (letras)	+ 12,1	+ 18,3
Proporção de pacientes que ganharam ≥ 15 letras na MAVC da linha de base ao mês 6 ^b	28,8%	61,1%
Proporção de pacientes que ganharam ≥ 15 letras na	43,9%	60,3%

MAVC da linha de base ao mês 12		
Proporção de pacientes que receberam laser alternativo acima de 12 meses	61,4%	34,4%

^bp < 0,0001

Figura 4
Alteração média dos valores basais de MAVC ao longo do tempo até o mês 6 e o mês 12 (BRAVO)

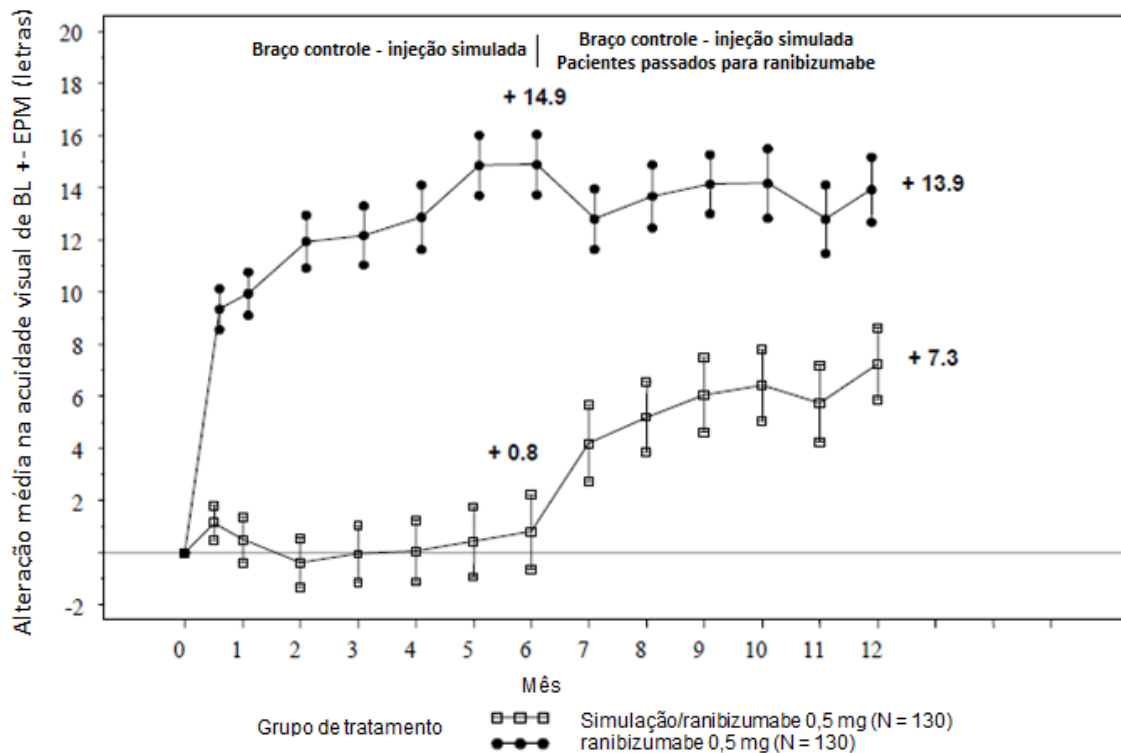


BL= linha de base
EPM= erro padrão da média

Tabela 8
Resultados do mês 6 e 12 (CRUISE)

	Simulação/ Lucentis® 0,5 mg (n = 130)	Lucentis® 0,5 mg (n = 130)
Alteração média na acuidade visual da linha de base ao mês 6 ^b (letras)	+ 0,8	+ 14,9
Alteração média na acuidade visual da linha de base ao mês 12 (letras)	+ 7,3	+ 13,9
Proporção de pacientes que ganharam ≥ 15 letras na MAVC da linha de base ao mês 6 ^b	16,9%	47,7%
Proporção de pacientes que ganharam ≥ 15 letras na MAVC da linha de base ao mês 12	33,1%	50,8%

^bp < 0,0001

Figura 5
Alteração média dos valores basais de MAVC ao longo do tempo até o mês 6 e mês 12 (CRUISE)


BL= linha de base

EPM = erro padrão da média

Em ambos os estudos, a melhora da visão foi acompanhada por uma diminuição contínua no edema macular medida pela espessura central da retina.

A melhora da acuidade visual com o tratamento com ranibizumabe nos meses 6 e 12, foi acompanhada de benefícios relatados pelo paciente, medidos pelo Questionário do Instituto Nacional do Olho e Função Visual (VFQ-25) subescalas relacionadas à atividade para longe e perto, um desfecho de eficácia secundário pré-especificado. A diferença entre Lucentis® 0,5 mg e no grupo controle foi avaliado no Mês 6, com p-valores de 0,02-0,0002.

Tratamento do comprometimento visual devido a CVN secundária devido a Miopia Patológica ^{25, 26, 27, 28, 29, 30}

- Estudo F2301 (RADIANCE)

A segurança e a eficácia clínica de Lucentis nos pacientes com comprometimento visual devido a CNV em MP foram avaliadas com base nos dados de 12 meses do estudo randomizado, duplo-cego, estudo pivotal controlado F2301 (RADIANCE) o qual foi desenhado para avaliar dois regimes de doses diferentes de 0,5 mg de ranibizumabe recebido como injeção intravitrea comparado com verterporfina PDT (vPDT, Visudyne terapia fotodinamica).

Os 277 pacientes foram randomizados para um dos seguintes braços:

- Grupo I (ranibizumabe 0,5 mg, regime de dose direcionado pelo critério de “estabilidade” definido como não alterado em BCVA comparado em dois procedimentos de avaliação mensais consecutivos)
- Grupo II (ranibizumabe 0,5 mg, regime de dose direcionado pelo critério de “doença ativa” definido como comprometimento visual atribuível do fluido intra-ou-sub-retinal ou ao vazamento ativo devido a lesão CNV como avaliado pela OCT e/ou FA)
- Grupo III (vPDT – pacientes foram autorizados a receber tratamento com ranibizumabe por 3 meses)

Ao longo dos 12 meses de estudo os pacientes receberam em média, 4,6 injeções (variação 1-11) no Grupo I e 3,5 injeções (variação 1-12) no Grupo II. No Grupo II (em que os pacientes receberam o esquema de tratamento preconizado com base na atividade da doença, vide “Posologia e modo de usar”), 50,9% dos pacientes necessitaram de 1 ou 2 injeções, 34,5% necessitaram de 3 a 5 injeções e 14,7% necessitaram de 6 a 12 injeções durante o período de estudo de 12 meses. No Grupo II, 62,9% dos pacientes não necessitaram de injeções no segundo semestre do estudo.

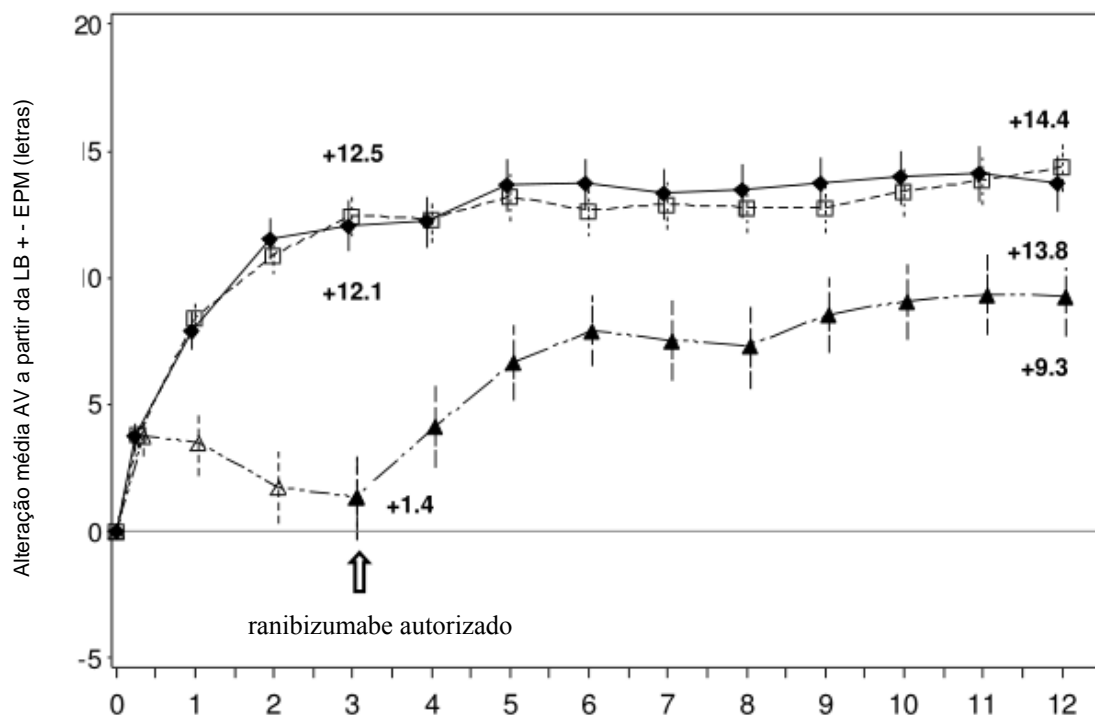
Os principais resultados do estudo RADIANCE estão resumidos na Tabela 5 e na Figura 4.

Tabela 6 – Resultados no 3º mês e no 12º mês (RADIANCE)

	Grupo I ranibizumabe 0,5 mg “estabilidade da acuidade visual” (n = 105)	Grupo II ranibizumabe 0,5 mg “atividade da doença” (n = 116)	Grupo III vPDT* (n = 55)
3º mês			
Média BCVA alteração do 1º mês para 3º mês comparado ao basal ^a (letras)	+ 10,5	+ 10,6	+ 2,2
Proporção de pacientes que ganharam			
≥ 10 letras ou alcançaram ≥ 84 letras em BCVA	61,9%	65,5%	27,3%
≥ 15 letras ou alcançaram ≥ 84 letras em BCVA	38,1%	43,1%	14,5%
12º mês			
Número de injeções até o 12º mês:			
Média	4,6	3,5	NA
Mediana	4,0	2,0	NA
Média BCVA alteração do 1º mês para 12º mês comparado ao basal (letras)	+ 12,8	+ 12,5	NA
Proporção de pacientes que ganharam			
≥ 10 letras ou alcançaram ≥ 84 letras em BCVA	69,5%	69,0%	NA
≥ 15 letras ou alcançaram ≥ 84 letras em BCVA	53,3%	51,7%	NA

*Comparativo com controle até o 3º mês. Os pacientes randomizados para vPDT foram autorizados a receber tratamento com ranibizumabe a partir do 3º mês (no Grupo III, 38 pacientes receberam tratamento com ranibizumabe a partir do 3º mês adiante).

^hp < 0,00001 comparado com vPDT controle

Figura 4. Alteração média do BCVA basal acima do tempo até 12 meses (RADIANCE)


- ◆-◆-◆ ranibizumabe 0,5 mg Grupo I por estabilização (n = 105)
- ranibizumabe 0,5 mg Grupo II pela atividade da doença (n = 105)
- △-△-△ vPDT Grupo III até 3 meses (n = 55)
- ▲-▲-▲ ranibizumabe 0,5 mg/vPDT Grupo III do mês 3 em diante (n = 55)

BL= linha de base

EPM = erro padrão da média

Pacientes randomizados para vPDT foram autorizados a receber o tratamento com ranibizumabe a partir do 3 mês.

A melhora da visão foi acompanhada pela redução na espessura central da retina.

A melhora vista na acuidade visual com tratamento ranibizumabe acima vPDT foi acompanhada pelo benefício relatado do paciente em termos de melhora no Questionário do Instituto de Função Visual Nacional dos olhos (VFQ-25) com pontuação positiva, e uma série de sub-escalas (visão geral, atividade próximas, saúde mental e dependência) com um valor de $p < 0,05$ para pacientes tratados com 0,5 mg de ranibizumabe comparado com pacientes tratados com vPDT.

Referências bibliográficas

1. [Chung CY, Kim R (2005)] A Phase III, multicenter, randomized, double-masked, sham injection-controlled study of the efficacy and safety of rhufab v2 (ranibizumab) in subjects with minimally classic or occult subfoveal neovascular age-related macular degeneration (MARINA). Study report no CSR FVF2598g. [5] (dados em arquivo)
2. [Sy JP, Schneider S, Damico L (2005)] A Phase III, multicenter, randomized, double masked, active treatment-controlled study of the efficacy and safety of rhufab v2 (ranibizumab) compared with verteporfin (Visudyne®) photodynamic therapy in subjects with predominantly classic subfoveal neovascular age-related macular degeneration (ANCHOR). Study report no CSR FVF2587g. [13] (dados em arquivo)
3. [Chung CY, Kim R (2006)] A Phase III, multicenter, randomized, double-masked, sham injection-controlled study of the efficacy and safety of rhuFab v2 (ranibizumab) in subjects with minimally classic or occult subfoveal neovascular age-related macular degeneration (MARINA). Addendum to study report no CSR FVF2598g. [14] (dados em arquivo)
4. [Yue H, Shams N (2006)] A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection–Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration. [15] (dados em arquivo)
5. Clinical Expert Statement in support of the Basic Prescribing Information (BPI) Update. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 01 Nov 06. [16] (dados em arquivo)
6. [Sy JP, Kotlovker D, Schneider S (2007)] A Phase III, multicenter, randomized, doublemasked, active treatment-controlled study of the efficacy and safety of rhufab v2 (ranibizumab) compared with verteporfin (Visudyne®) photodynamic therapy in subjects with predominantly classic subfoveal neovascular age-related macular degeneration (ANCHOR). Study report no CSR Addendum FVF2587g. 27 Mar 07. [18] (dados em arquivo)
7. RFB002 (ranibizumab) Lucentis®. Response to follow-up measure 003.1 and 004. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 20 Sep 07. [20] (dados em arquivo)
8. PIER 2-year Study Report - A phase IIIb, multicenter, randomized, double-masked, sham injection–controlled study of the efficacy and safety of ranibizumab in subjects with subfoveal choroidal neovascularization (CNV) with or without classic cnv secondary to age-related macular degeneration. Addendum Study FVF3192. 8-Mar-2007. [42] (dados em arquivo)
9. [SAILOR Study report (2008)] A Phase IIIb, multicenter study to evaluate the safety and tolerability of ranibizumab in naïve and previously treated subjects with choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration (AMD) (SAILOR). Study report no CSR FVF3689. 24 Jun 08. [23] (dados em arquivo)
10. Clinical Safety Statement in support of the Basic Prescribing Information (BPI) Amendment. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 16 Dec 08. [22] (dados em arquivo)

11. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Diabetic Macular Edema (DME). – RFB002D. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 16 Jun 10. [26] (dados em arquivo)
12. [RESTORE Study report (2010)] A randomized, double-masked, multicenter, laser-controlled Phase III study assessing the safety and efficacy of ranibizumab (intravitreal injections) as adjunctive and mono-therapy in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (DME). 07 May 10. [30] (dados em arquivo)
13. 2.5 Clinical Overview in Diabetic Macular Edema (DME) – RFB002D. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 08 Jul 10. [31] (dados em arquivo) (dados em arquivo)
14. [RESTORE Extension study report (2012)] An open-label, multi-center, 24-month extension study to evaluate the safety of ranibizumab as symptomatic treatment for visual impairment due to diabetic macular edema in patients who have completed the RESTORE trial. Study CRFB002D2301E1 report. 19-Sep-2012. [63] (dados em arquivo)
15. [RESOLVE Study report (2009)] A randomized, double-masked, multicenter, Phase II study assessing the safety and efficacy of two concentrations of ranibizumab (intravitreal injections) compared with non-treatment control for the treatment of diabetic macular edema (DME) with center involvement. 10 Sep 09. [25] (dados em arquivo)
16. 2.7.4 Summary of Clinical Safety in Diabetic Macular Edema (DME) – RFB002D. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Jul 10. [27] (dados em arquivo)
17. 2.5 Clinical Overview – Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product information – Posology update for the treatment of wet AMD, visual impairment due to DME or due to macular edema secondary to RVO, visual impairment due to CNV secondary to PM; addition of results from study RESTORE Extension and from study RETAIN. Novartis. 19-Mar-2014. [62] (dados em arquivo)
18. RETAIN study report (2014)]. A 2-year randomized, single-masked, multicenter, controlled phase IIIb trial assessing the efficacy and safety of 0.5 mg ranibizumab in two “treat and extend” treatment algorithms vs. 0.5 mg ranibizumab as needed in patients with macular edema and visual impairment secondary to Diabetes mellitus. Study report RFB002D2304 (RETAIN). 03-Mar-2014. [64] (dados em arquivo)
19. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in patients with macular edema in diabetes mellitus to support new monitoring and re-treatment regimens and address post-authorization measures - RFB002D2304 (RETAIN). Novartis. 20-Feb-2014. [65] (dados em arquivo)
20. 2.7.4 Summary of Clinical Safety in patients with macular edema in diabetes mellitus to support new monitoring and re-treatment regimens and address post-authorization measures - RFB002D2304 (RETAIN). Novartis. 20-Feb-2014. [66] (dados em arquivo)
21. 2.5 Clinical Overview in retinal vein occlusion (RVO) – RFB002E. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 17 Sep 10. [33] (dados em arquivo)
22. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in retinal vein occlusion (RVO) – RFB002E. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Sep 10. [34] (dados em arquivo)
23. [BRAVO Study report (2010)] A Phase III, multicenter, randomized, sham injection-controlled study of the efficacy and safety of ranibizumab injection compared with sham in subjects with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (RVO). Study report no CSR Addendum FVF4165g. 30 Jul 10. [36] (dados em arquivo)
24. [CRUISE Study report (2010)] A Phase III, multicenter, randomized, sham injection-controlled study of the efficacy and safety of ranibizumab injection compared with sham in subjects with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (RVO). Study report no CSR Addendum FVF4166g. 16 Aug 10. [37] (dados em arquivo)
25. 2.5 Clinical Overview in pathologic myopia (PM) – RFB002F. Novartis. 31-Jul-2012. [44] (dados em arquivo)
26. [F2301 Study report (2012)]. CSR F2301A 12-month, Phase III, randomized, double-masked, multicenter, active-controlled study to evaluate efficacy and safety of two different dosing regimens of 0.5 mg ranibizumab vs verteporfin PDT in patients with visual impairment due to choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Novartis. Aug-2012. [45] (dados em arquivo)

27. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in pathologic myopia (PM) – RFB002F. Novartis. 31-Jul-2012. [46] (dados em arquivo)

28. 2.5 Clinical Overview in pathologic myopia (PM) – RFB002F Clinical Overview 12 month data. Novartis. 21-Dec-2012. [48] (dados em arquivo)

29. [F2301 Study report (2012)]. A 12-month, Phase III, randomized, double-masked, multicenter, active-controlled study to evaluate efficacy and safety of two different dosing regimens of 0.5 mg ranibizumab vs verteporfin PDT in patients with visual impairment due to choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. 12 month data CSR. Novartis. 31-Dec-2012. [49] (dados em arquivo)

30. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in pathologic myopia (PM) – RFB002F SCE 12 month data. Novartis. 21-Dec-2012. [50] (dados em arquivo)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: agentes antineovascularizantes, código ATC S01LA04.

Mecanismo de ação

O ranibizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A). Liga-se com alta afinidade às isoformas do VEGF-A (p. ex.: VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ e VEGF₁₆₅), deste modo prevenindo a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR-1 e VEGFR-2.

Farmacodinâmica

A ligação do VEGF-A aos seus receptores leva à proliferação das células endoteliais e neovascularização, assim como ao vazamento vascular, os quais acredita-se que contribuem para a progressão da forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade e o edema macular causando dano visual na diabetes e oclusão de veia da retina.

Farmacocinética

- Absorção

Após a administração intravítrea mensal de Lucentis® a pacientes com DMRI neovascular, as concentrações séricas de ranibizumabe foram geralmente baixas, com níveis máximos ($C_{\text{máx}}$) geralmente abaixo da concentração de ranibizumabe necessária para inibir a atividade biológica do VEGF a 50% (11 a 27 ng/mL, conforme avaliado em um ensaio de proliferação celular in vitro). A $C_{\text{máx}}$ foi proporcional à dose ao longo do intervalo de dose de 0,05 a 1,0 mg/olho. Após a administração intravítrea mensal de Lucentis® 0,5 mg /olho, a C_{max} sérica de ranibizumabe, alcançada cerca de 1 dia após a administração, é prevista geralmente entre 0,79 e 2,90 ng/mL, e C_{min} é prevista geralmente entre 0,07 e 0,49 ng/mL. Concentrações séricas de ranibizumabe em pacientes com EMD e OVR foram semelhantes às observadas em pacientes com DMRI neovascular.

- Distribuição e eliminação

Baseado na análise da farmacocinética da população e no desaparecimento do ranibizumabe no soro de pacientes com DMRI neovascular tratados com dose de 0,5 mg, a média da meia-vida de eliminação vítrea de ranibizumabe é de aproximadamente 9 dias. Espera-se que a exposição sérica de ranibizumabe seja aproximadamente 90.000 vezes mais baixa que a exposição vítrea de ranibizumabe.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais para verificar a farmacocinética de Lucentis® em pacientes com insuficiência renal. Sessenta e oito por cento (136 de 200) dos pacientes com DMRI neovascular, em uma análise farmacocinética da população tinham insuficiência renal (46,5% leve [50 a 80 mL/min], 20% moderada [30 a 50 mL/min] e 1,5% severa [$<$ 30 mL/min]). Em pacientes OVR, 48,2% (253 de 525) apresentaram insuficiência renal 36,4% leve, 9,5% moderada e 2,3% grave). O clearance (depuração) sistêmico foi ligeiramente mais baixo, mas não foi clinicamente significativo.

- Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais para verificar a farmacocinética de Lucentis® em pacientes com insuficiência hepática.

Dados de segurança pré-clínicos

A administração intravítrea bilateral de ranibizumabe em macacos *cynomolgus* de doses entre 0,25 mg/olho e 2,0 mg/olho uma vez a cada 2 semanas por até 26 semanas resultou em efeitos oculares dose-dependentes.

Intraocularmente, houve aumentos, dose-dependentes, na turvação da câmara anterior e do número de células, com um pico 2 dias após a injeção. A gravidade da resposta inflamatória geralmente diminuiu com injeções subsequentes ou durante a recuperação. No segmento posterior houve infiltrações celulares vítreas e moscas volantes, que também tenderam a ser dose-dependentes e geralmente persistiram até o fim do período de tratamento. Na semana 26 do estudo, a gravidade da inflamação vítrea aumentou com o número de injeções. Entretanto, evidências de reversibilidade foram observadas após a recuperação. A natureza e o tempo da inflamação do segmento posterior é sugestivo de uma resposta imuno-mediada por anticorpos, que pode ser clinicamente irrelevante. Formação de catarata foi observada em alguns animais após um período relativamente longo de inflamação intensa, sugerindo que alterações do cristalino foram secundárias à inflamação grave. Um aumento transitório na pressão intraocular pós-dose foi observado após injeções intravítreas, independente da dose.

Alterações oculares microscópicas foram relacionadas à inflamação e não indicam processos degenerativos. Alterações inflamatórias granulomatosas foram observadas no disco óptico de alguns olhos. Essas alterações no segmento posterior diminuíram e em algumas instâncias foram resolvidas durante o período de recuperação. Após a administração intravítrea não foram detectados sinais de toxicidade sistêmica. Foram encontrados anticorpos ao ranibizumabe no soro e no vítreo em um grupo de animais tratados.

Nenhum dado de carcinogenicidade e mutagenicidade está disponível.

Em macacas grávidas, o tratamento com ranibizumabe intravítreo não provocou efeitos tóxicos no desenvolvimento ou teratogenicidade, e não teve nenhum efeito sobre o peso ou a estrutura da placenta, contudo, baseado no seu efeito farmacológico, o ranibizumabe deve ser considerado potencialmente teratogênico e embrio-fetotóxico.

No entanto, devido às restrições ditadas pela via de administração intravítrea, as doses viáveis utilizadas neste estudo não permitiram chegar à toxicidade materna, mas apenas um múltiplo em relação à exposição sistêmica humana. A ausência de efeitos mediados pelo ranibizumabe no desenvolvimento embrionário e fetal é plausível, relacionada principalmente à incapacidade do fragmento Fab atravessar a placenta.

No entanto, um caso foi descrito com altos níveis de ranibizumabe no soro materno e a presença de ranibizumabe no soro fetal, sugerindo que o anticorpo anti-ranibizumabe agiu como (uma região contendo Fc) um carreador de proteína de ranibizumabe, diminuindo assim o clearance (depuração) do soro materno e permitindo a transferência para a placenta. As investigações de desenvolvimento embrionário e fetal foram realizadas em animais grávidas saudáveis e, doenças (como por exemplo, diabetes) podem alterar a permeabilidade da placenta para um fragmento Fab (vide “Advertências e precauções”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Pacientes com infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas.

Pacientes com inflamação intraocular ativa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Injeções intravítreas, incluindo aquelas com Lucentis[®], têm sido associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento de retina regmatogênico, ruptura da retina e catarata traumática iatrogênica (vide “Reações adversas”). Técnicas de injeção asséptica apropriadas devem sempre ser utilizadas na administração de Lucentis[®]. Além disso, pacientes devem ser monitorados durante a semana seguinte à injeção para permitir um tratamento precoce caso ocorra uma infecção. Os pacientes devem ser orientados a relatar quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou qualquer dos eventos mencionados acima sem atraso.

Aumentos transitórios na pressão intraocular (PIO) têm sido observados nos primeiros 60 minutos após a injeção de Lucentis[®] (vide “Reações adversas”). Aumentos sustentados da pressão intraocular (PIO) também têm sido relatados. Tanto a pressão intraocular quanto a perfusão da cabeça do nervo óptico, devem ser apropriadamente monitoradas e controladas.

Existe um risco potencial de eventos tromboembólicos arteriais após o uso intravítreo de inibidores de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular). Em estudos de fase III da forma úmida da DMRI, as frequências totais de eventos tromboembólicos arteriais foram similares entre ranibizumabe e o controle. Uma taxa de acidente vascular cerebral numericamente maior foi observada em pacientes tratados com ranibizumabe 0,5 mg comparado com ranibizumabe 0,3 mg ou controle, entretanto, as diferenças não foram estatisticamente significantes. A diferença nas taxas de acidente vascular cerebral pode ser maior em pacientes com fator de risco conhecido para o acidente vascular cerebral, incluindo histórico de acidente vascular cerebral anterior ou ataque isquêmico transitório. Portanto, estes pacientes devem ser cuidadosamente avaliados por seus médicos se o tratamento com Lucentis[®] é adequado e se os benefícios sobrepassam o potencial risco.

Assim como todas as proteínas terapêuticas existe um potencial de imunogenicidade com Lucentis[®]. Dados disponíveis não sugerem um aumento no risco de reações adversas sistêmicas com o tratamento bilateral. Lucentis[®] não foi estudado em pacientes com infecções sistêmicas ativas ou em pacientes com condições oculares simultâneas como descolamento de retina ou buraco macular. Existe uma experiência limitada com o tratamento de pacientes com episódios anteriores de OVR e de pacientes com OVR de ramo isquêmico e OVR central. Em pacientes com OVR que apresentam sinais clínicos de perda irreversível da função visual isquêmica, o tratamento não é recomendado.

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Gravidez

Não existem dados clínicos disponíveis de exposição de grávidas ao ranibizumabe. Estudos em macacos *cynomolgus* não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos relacionados à gravidez ou ao desenvolvimento embrionário/fetal (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). A exposição sistêmica ao ranibizumabe é baixa após administração ocular, mas devido ao seu mecanismo de ação, o ranibizumabe deve ser considerado como potencialmente teratogênico e embrio-fetotóxico. Portanto, o ranibizumabe não deve ser usado durante a gravidez a menos que o benefício esperado supere o risco potencial para o feto. Para as mulheres que desejam engravidar e têm sido tratadas com ranibizumabe, é recomendável esperar pelo menos 3 meses após a última dose de ranibizumabe antes de engravidar.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Lactação

Não é conhecido se Lucentis[®] é excretado no leite humano. Como medida de precaução, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Lucentis[®].

Fertilidade

Não há dados de fertilidade disponíveis.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

O procedimento de tratamento com Lucentis[®] pode induzir distúrbios visuais temporários, que podem afetar a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas (vide “Reações adversas”). Pacientes que apresentarem esses sintomas não devem dirigir veículos e/ou operar máquinas até que esses distúrbios visuais temporários diminuam.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interação.

Em estudos clínicos para o tratamento de deficiência visual devido ao EMD, o resultado com relação à acuidade visual ou a espessura central da retina em pacientes tratados com Lucentis[®] não foi afetado pelo tratamento concomitante com tiazolidinedionas (vide “Resultados de eficácia”).

Para o uso conjunto de terapia fotodinâmica (TFD) com verteporfina e Lucentis[®] na forma úmida de DMRI (vide “Resultados de eficácia”).

Para o uso conjunto de fotocoagulação a laser e Lucentis[®] em EMD ou OVR (vide “Resultados de eficácia” e “Posologia e modo de usar”).

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar o produto sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). Não congelar.

Mantenha o frasco-ampola na embalagem externa para protegê-lo da luz.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

Lucentis[®] é uma solução límpida a levemente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Lucentis[®] deve ser aplicado em hospitais, clínicas oftalmológicas especializadas ou salas de cirurgia ambulatorial, sob visão de microscópio, com o adequado monitoramento do paciente. Sua administração deve ser realizada somente por profissionais habilitados.

Assim como todos os medicamentos de uso parenteral, Lucentis[®] deve ser inspecionado visualmente para verificação de material particulado e descoloração antes da administração.

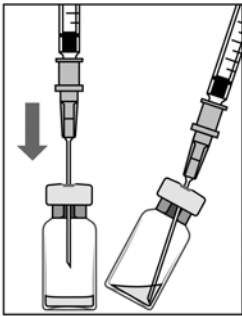
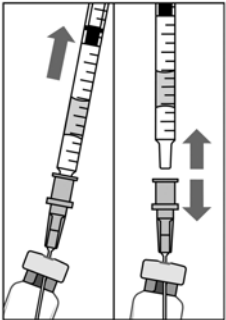
O procedimento de injeção deve ser conduzido sob condições assépticas, que inclui o uso de desinfecção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, um campo cirúrgico estéril e um espéculo de pálpebra estéril (ou equivalente) e a disponibilidade de paracentese estéril (se necessário). O histórico médico do paciente para reações de hipersensibilidade deve ser cuidadosamente avaliado antes de realizar o procedimento intravítreo (vide “Contraindicações”). A pele periocular, pálpebra e superfície ocular devem ser desinfetadas. Deve ser administrada adequada anestesia e um microbicida tópico de amplo espectro deve ser administrado antes da injeção.

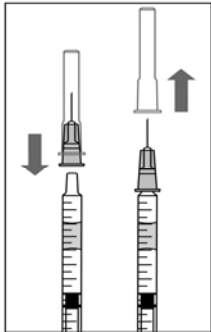
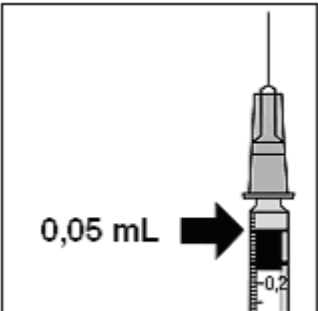
A agulha de injeção deve ser inserida a 3,5 a 4,0 mm posterior ao limbo, dentro da cavidade vítrea, evitando o meridiano horizontal e apontando para o centro do globo. O volume da injeção de 0,05 mL é, então, injetado; o local de injeção na esclera deve ser alternado para injeções subsequentes.

Cada frasco-ampola é para ser utilizado uma única vez.

O frasco é estéril. Não utilize o frasco se a embalagem estiver danificada. A esterilidade do frasco não pode ser garantida, a menos que o lacre da embalagem permaneça intacto. Não utilize o frasco se a solução estiver descolorida, turva ou contenha partículas.

Para preparar Lucentis[®] para a administração intravítrea, siga as instruções:

<p>A.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antes da retirada, a parte externa da tampa de borracha do frasco-ampola deve ser desinfetada. 2. Encaixe a agulha com filtro de 5 micrômetros (fornecida) na seringa de 1 mL (fornecida) usando técnicas assépticas. Empurre a agulha não perfurante com filtro no centro da tampa do frasco-ampola até a agulha tocar o canto do fundo do frasco-ampola. 3. Retire todo o líquido do frasco-ampola mantendo o frasco-ampola na posição vertical, levemente inclinado para facilitar a completa retirada.
<p>B.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> 4. Assegure que o êmbolo está puxado o suficiente quando esvaziar o frasco-ampola a fim de esvaziar completamente a agulha com filtro. 5. Deixe a agulha não perfurante com filtro no frasco-ampola e desconecte a seringa. A agulha com filtro deve ser descartada após a retirada do conteúdo do frasco-ampola e não deve ser usada para a injeção intravítrea.
<p>C.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 6. Encaixe a agulha de injeção (fornecida) asséptica firmemente na seringa.

	<p>7. Cuidadosamente, remova a tampa da agulha de injeção sem desconectá-la da seringa.</p> <p>Nota: Segure no centro amarelo da agulha de injeção enquanto retira a tampa.</p>
<p>D.</p> 	<p>8. Cuidadosamente, retire o ar da seringa e ajuste a dose na marca de 0,05 mL na seringa. A seringa está pronta para injeção.</p> <p>Nota: Não limpe a agulha de injeção. Não puxe de volta o êmbolo.</p>
	<p>Após a injeção, não tampe a agulha ou retire-a da seringa. Descarte a seringa utilizada junto com a agulha em um recipiente de descarte de objetos cortantes ou de acordo com as exigências locais.</p>

Posologia

Frasco de uso único somente para injeção intravítrea apenas. O uso de mais de uma injeção por frasco pode levar à contaminação e subsequente infecção.

Lucentis[®] deve ser administrado por um oftalmologista qualificado com experiência em injeções intravítreas.

A dose recomendada de Lucentis[®] é de 0,5 mg administrada como injeção intravítrea única. Isto corresponde a um volume injetado de 0,05 mL. O intervalo entre as duas doses injetadas no mesmo olho não deve ser menor que um mês.

População alvo geral

- Tratamento da forma úmida da DMRI, deficiência visual devido ao EMD ou devido a edema macular secundário à OVR, comprometimento visual devido a CVN secundária a MP

O tratamento é iniciado com uma injeção por mês até que a acuidade visual máxima seja atingida e/ou não haja sinais de atividade da doença.

Depois disso, os intervalos de monitoração e tratamento devem ser determinados pelo médico e deverão ser baseados na atividade da doença, bem como avaliado por meio da acuidade visual e/ou parâmetros anatômicos.

O monitoramento da atividade da doença pode incluir exame clínico, teste funcional ou técnicas de imagem (por exemplo, tomografia de coerência óptica ou angiografias de fluorescência).

Se os pacientes começaram o tratamento em regime de tratamento e extensão por exemplo, os intervalos de tratamento podem ser estendidos gradualmente até que os sinais de atividade da doença ou deficiência visual se repitam. O intervalo de tratamento deve ser estendido por duas semanas de cada vez da forma úmida da DMRI e oclusão central de veia da retina (OCVR), ou por um mês de cada vez para o EMD e oclusão de ramo de veia da retina (ORVR). Se a atividade da doença é recorrente, o intervalo de tratamento deve ser reduzido adequadamente.

No tratamento do comprometimento visual devido a CVN secundária a MP muitos pacientes podem apenas necessitar de uma ou duas injeções durante o primeiro ano, enquanto alguns pacientes podem necessitar tratamento mais frequente (vide “Resultados de eficácia”).

- Lucentis[®] e fotocoagulação a laser no EMD e na OVR

Lucentis[®] tem sido utilizado concomitantemente com fotocoagulação a laser em estudos clínicos (vide “Resultados de eficácia”). Quando administrado no mesmo dia, Lucentis[®] deve ser administrado pelo menos 30 minutos após a fotocoagulação a laser. Lucentis[®] pode ser administrado em pacientes que receberam fotocoagulação a laser anteriormente.

Populações especiais**- Insuficiência hepática**

Lucentis® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática. Entretanto, como a exposição sistêmica é insignificante, nenhuma medida especial é considerada necessária nesta população.

- Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal (vide “Farmacocinética”).

- Pacientes pediátricos

Lucentis® não é recomendado para uso em crianças e adolescentes devido à ausência de dados sobre segurança e eficácia nestas subpopulações.

- Pacientes geriátricos

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes idosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS**Resumo do perfil de segurança****População com a forma úmida da DMRI**

Um total de 1.315 pacientes fizeram parte da população de segurança em três estudos de fase III na forma úmida da DMRI, com 24 meses de exposição ao Lucentis® e 440 pacientes foram tratados com a dose recomendada de 0,5 mg.

Reações adversas graves relacionadas ao procedimento de injeção incluíram endoftalmite, descolamento de retina regmatogênico, ruptura da retina e catarata traumática iatrogênica (vide “Advertências e precauções”).

Outras reações oculares graves observadas entre os pacientes tratados com Lucentis® incluíram inflamação intraocular e aumento da pressão intraocular (vide “Advertências e precauções”).

As reações adversas listadas a seguir ocorreram numa proporção mais alta (pelo menos 2 pontos percentuais) em pacientes que receberam tratamento com Lucentis® 0,5 mg do que naqueles pacientes que receberam tratamento controle (injeções simuladas [vide definição em “Resultados de Eficácia”] ou terapia fotodinâmica [TFD] com verteporfina) no conjunto de dados dos três estudos controlados da forma úmida da DMRI fase III FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) e FVF3192g (PIER). Estas foram, portanto, consideradas reações adversas potenciais relacionadas ao medicamento. Os dados de segurança descritos a seguir também incluem todas as reações adversas suspeitas de estarem pelo menos potencialmente relacionadas ao procedimento de injeção ou ao medicamento nos 440 pacientes dos grupos de tratamento com 0,5 mg combinados na forma úmida da DMRI.

População com EMD

A segurança do Lucentis® foi estudada em um estudo com simulação controlada de um ano (RESOLVE) e em um estudo laser controlado de um ano (RESTORE) conduzidos, respectivamente, com 102 e 235 pacientes com deficiência visual devido ao EMD tratados com ranibizumabe (vide “Resultados de eficácia”). A reação de infecção do trato urinário, na categoria de frequência comum, preencheu os critérios de reação adversa da tabela abaixo; de maneira diferente as reações adversas oculares e não-oculares nos estudos RESOLVE e RESTORE foram relatadas com uma frequência e gravidade semelhantes às observadas nos estudos com a forma úmida da DMRI.

População com OVR

A segurança do Lucentis® foi estudada em dois estudos de 12 meses (BRAVO e CRUISE) conduzidos, respectivamente, com 264 e 261 pacientes tratados com ranibizumabe com deficiência visual devido a edema macular secundário em oclusão de ramo de veia de retina (ORVR) e OVR Central (OVRC), respectivamente (vide “Resultados de eficácia”). Reações oculares e não-oculares nos estudos BRAVO e CRUISE foram relatadas com uma frequência e gravidade semelhantes às observadas nos estudos com a forma úmida da DMRI.

População com MP

Dados de segurança de 6 meses de Lucentis® de um estudo clínico de 12 meses (F2301), o qual incluiu 224 pacientes tratados com ranibizumabe com MP (vide “Resultados de Eficácia”), foram avaliados. Eventos oculares e não oculares neste estudo clínico foram relatados com a frequência e severidade similar aqueles vistos nos estudos clínicos da forma úmida da DMRI.

Tabela de resumo das reações adversas dos estudos clínicos

As reações adversas medicamentosas dos estudos clínicos estão listadas por sistema classe-órgão MedDRA. Dentro de cada sistema classe-órgão, as reações adversas medicamentosas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas medicamentosas são apresentadas em

ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa à droga é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 9: Reações adversas a medicamentos dos estudos clínicos

Infecções e infestações	
Muito comum:	nasofaringite
Comum:	gripe, infecção do trato urinário***
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Comum:	anemia
Distúrbios psiquiátricos	
Comum:	ansiedade
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	dor de cabeça
Comum:	acidente vascular cerebral
Distúrbios oculares	
Muito Comum:	inflamação intraocular, vitreite, descolamento do vítreo, hemorragia retiniana, distúrbio visual, dor no olho, moscas volantes, hemorragia conjuntival, irritação do olho, sensação de corpo estranho no olho, lacrimejamento aumentado, blefarite, olho seco, hiperemia ocular e prurido nos olhos.
Comum:	degeneração retiniana, distúrbio retiniano, descolamento da retina, ruptura retiniana, descolamento do epitélio pigmentar retiniano, ruptura do epitélio pigmentar retiniano, redução da acuidade visual, hemorragia vítrea, distúrbio vítreo, uveíte, irite, iridociclite, catarata, catarata subcapsular, opacificação da cápsula posterior, ceratite pontuada, abrasão da córnea, turvação da câmara anterior, visão borrada, hemorragia no local da injeção, hemorragia do olho, conjuntivite, conjuntivite alérgica, secreção do olho, fotopsia, fotofobia, desconforto ocular, edema da pálpebra, dor na pálpebra, hiperemia conjuntival.
Incomum:	cegueira, endoftalmite, hipópio, hifema, ceratopatia, adesão da íris, depósito corneal, edema corneal, estrias corneanas, dor no local de injeção, irritação no local da injeção, sensação estranha no olho, irritação da pálpebra.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Comum:	tosse
Distúrbio gastrintestinais	
Comum:	náusea
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	
Comum:	reações alérgicas (rash, urticária, prurido, eritema)
Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo	
Muito comum:	artralgia
Laboratoriais	
Muito comum:	aumento da pressão intraocular

*** Observado apenas na população com EMD

Atenção: este produto é um medicamento que tem uma Nova Indicação Terapêutica no País e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Casos de superdose acidental foram relatados nos estudos clínicos da forma úmida da DMRI e após comercialização. As reações adversas mais frequentes associadas com estes casos relatados foram aumento da pressão intraocular e dor no olho. Se ocorrer superdose, a pressão intraocular deve ser monitorada e tratada, caso seja considerado necessário pelo médico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1056

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

® = Marca registrada de Genentech, Inc.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 31.03.14
VPS7



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/07/2012	0609752/12-9	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	24/07/2012	0609752/12-9	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	24/07/2012	- Dizeres Legais	VP1	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ
							- Dizeres Legais	VPS1	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ
10/01/2013	0022799/13-4	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	10/01/2013	0022799/13-4	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	10/01/2013	- Dizeres Legais	VP2	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ
							- Dizeres Legais	VPS2	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ
15/04/2013	0283998/13-9	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	0283998/13-9	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	NA	VP3	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ
							NA	VPS3	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ

17/10/2013	0878080/13-3	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto De Bula – RDC 60/12	17/10/2013	0878080/13-3	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/10/2013	- Composição	VP4	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ
							- Composição	VPS4	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ
29/11/2013	1013451/13-4	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	1013451/13-4	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/11/2013	- Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP5	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ
							- Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar	VPS5	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ
06/03/2014	0162949/14-2	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0162949/14-2	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/03/2014	- Dizeres Legais	VP6	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ
							- Dizeres Legais	VPS6	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ
24/06/2015		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2013	0039336/13-3	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	08/06/2015	- Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Como devo usar este medicamento?	VP7	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ
							- Indicações - Resultados de eficácia - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS7	- 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ