

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ximluci 10 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Solución acuosa de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarillada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ximluci 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

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

Posología

Adultos

La dosis recomendada de Ximluci 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 Ximluci 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 sólo 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 sólo una o dos inyecciones durante el primer año (ver sección 5.1).

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

Ximluci 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

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.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ximluci 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 5.1 pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre posología.

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 Ximluci se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.

El procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4). Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, de acuerdo con la práctica local.

Adultos

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

4.3 Contraindicaciones

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

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

Pacientes con inflamación intraocular grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 4.8). Siempre que se administre Ximluci se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Además, deberá realizarse un seguimiento de los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

Aumento de la presión intraocular

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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8).

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 deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.

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

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

Aplazamiento del tratamiento con Ximluci en adultos

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

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

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa 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 ó 4.

Poblaciones con datos limitados

Sólo 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 juxtafoveales 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 (ver sección 4.8).

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 Ximluci en la DMAE exudativa y en la MP, ver sección 5.1.

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

En ensayos clínicos para el tratamiento de la alteración visual debida al EMD, el tratamiento concomitante con tiazolidinedionas en pacientes tratados con 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 (ver sección 5.3). La exposición sistémica a ranibizumab tras la administración ocular es baja, pero debido a su mecanismo de acción, ranibizumab debe considerarse como potencialmente teratogénico y embrio-/fetotóxico. Por ello ranibizumab no se deberá usar durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto. Para mujeres que deseen quedarse embarazadas y hayan sido tratadas con ranibizumab, se recomienda esperar como mínimo 3 meses tras la última dosis de ranibizumab antes de concebir un hijo.

Lactancia

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

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 (ver sección 4.8). Los pacientes que experimenten estos signos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichas alteraciones visuales transitorias remitan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas notificadas tras la administración de 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, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, y prurito ocular.

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

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

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 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>	<p>Vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, dolor ocular, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular</p>
<i>Frecuentes</i>	<p>Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, agudeza visual reducida, hemorragia vítrea, trastorno del cuerpo vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punctata, abrasión corneal, células flotantes en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el lugar de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival</p>
<i>Poco frecuentes</i>	<p>Ceguera, endofalmitis, hipopion, hipema, queratopatía, adhesión del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral</p>

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>	Aumento de la presión intraocular

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

* observado sólo en población con EMD

Reacciones adversas de clase terapéutica

En los ensayos fase III en DMAE exudativa, la frecuencia global de hemorragias no oculares, un efecto adverso potencialmente relacionado con la inhibición sistémica del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), fue ligeramente superior en los pacientes tratados con ranibizumab. Sin embargo, no hubo un patrón consistente entre las distintas hemorragias. Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluyendo accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En los ensayos clínicos con Ximluci 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

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 un 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 un 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).

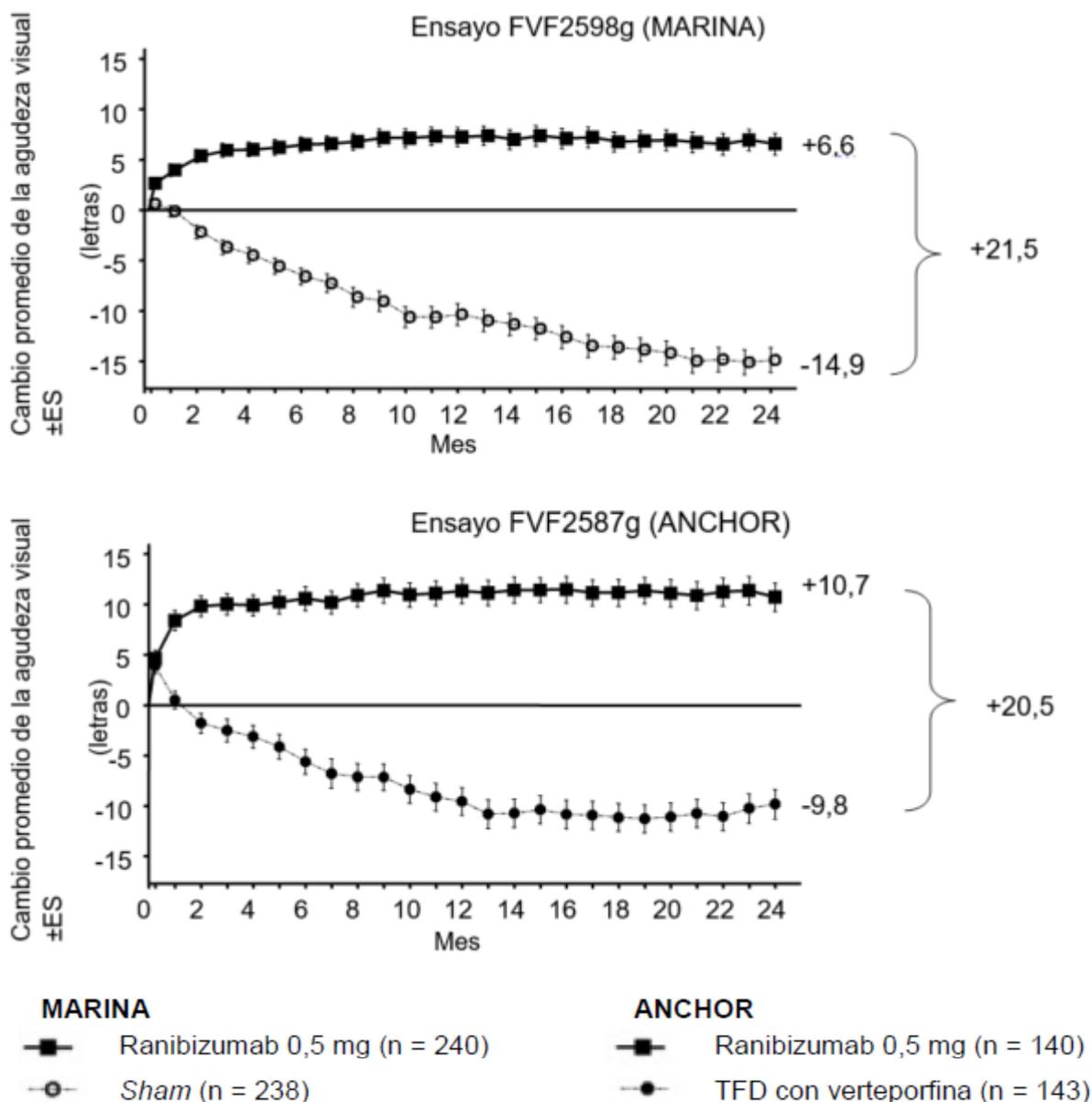
En la Tabla 1 y en la Figura 1 se resumen los resultados clave.

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)	
		Sham (n=238)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	TFD con verteporfina (n=143)	Ranibizumab 0,5 mg (n=140)
Pérdida de <15 letras de agudeza visual (%) ^a (mantenimiento de la visión, variable primaria)	Mes 12	62%	95%	64%	96%
	Mes 24	53%	90%	66%	90%
Ganancia de ≥15 letras de agudeza visual (%) ^a	Mes 12	5%	34%	6%	40%
	Mes 24	4%	33%	6%	41%
Cambio 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 un 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 un 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 (ver sección 4.2), el 50,9% de los pacientes requirió 1 ó 2 inyecciones, el 34,5% requirió de 3 a 5 inyecciones y el 14,7% requirió de 6 a 12 inyecciones durante el periodo de 12 meses del ensayo. El 62,9% de los pacientes del Grupo II no requirió inyecciones en el segundo semestre del ensayo.

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

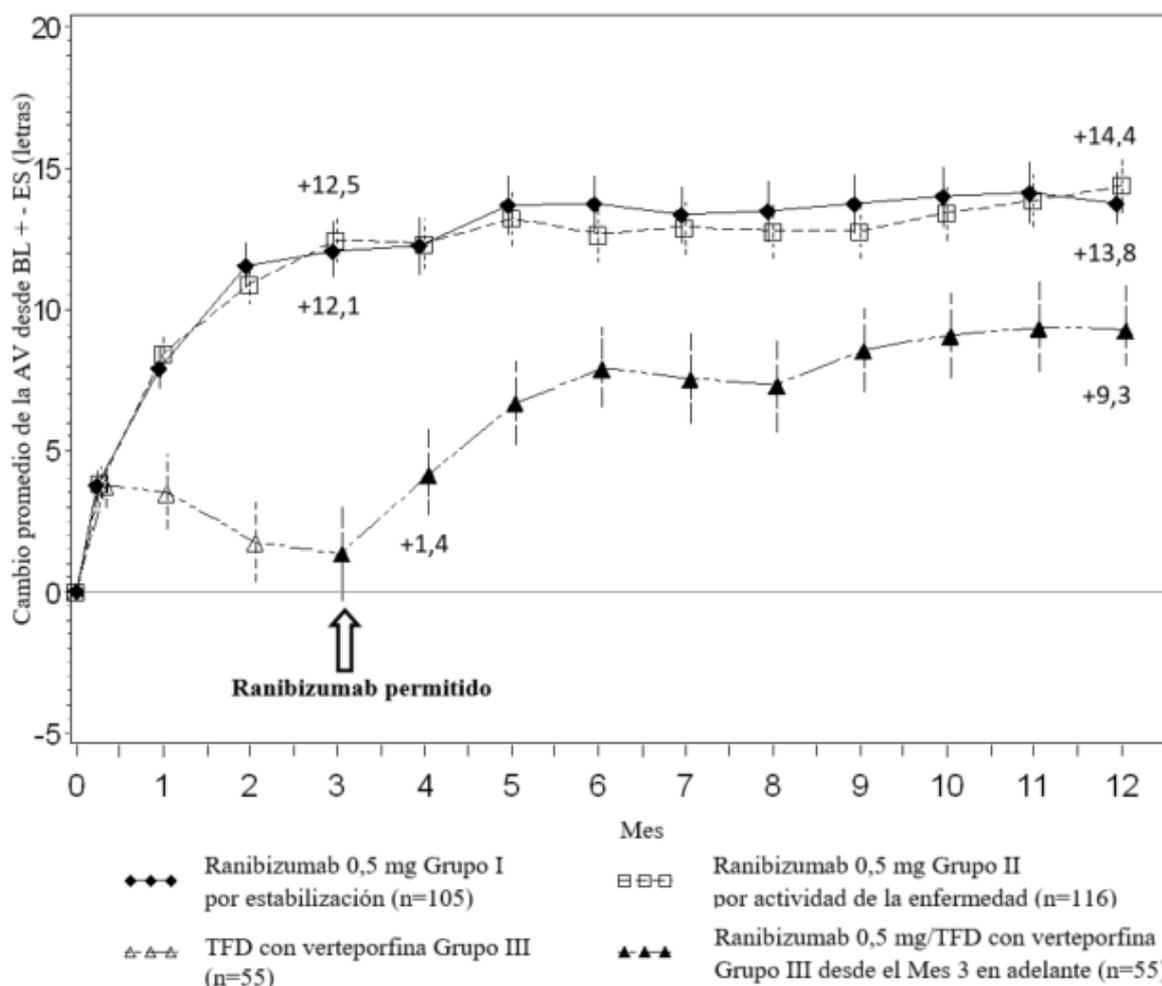
Tabla 2 Resultados a los Meses 3 y 12 (RADIANCE)

	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 un 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.

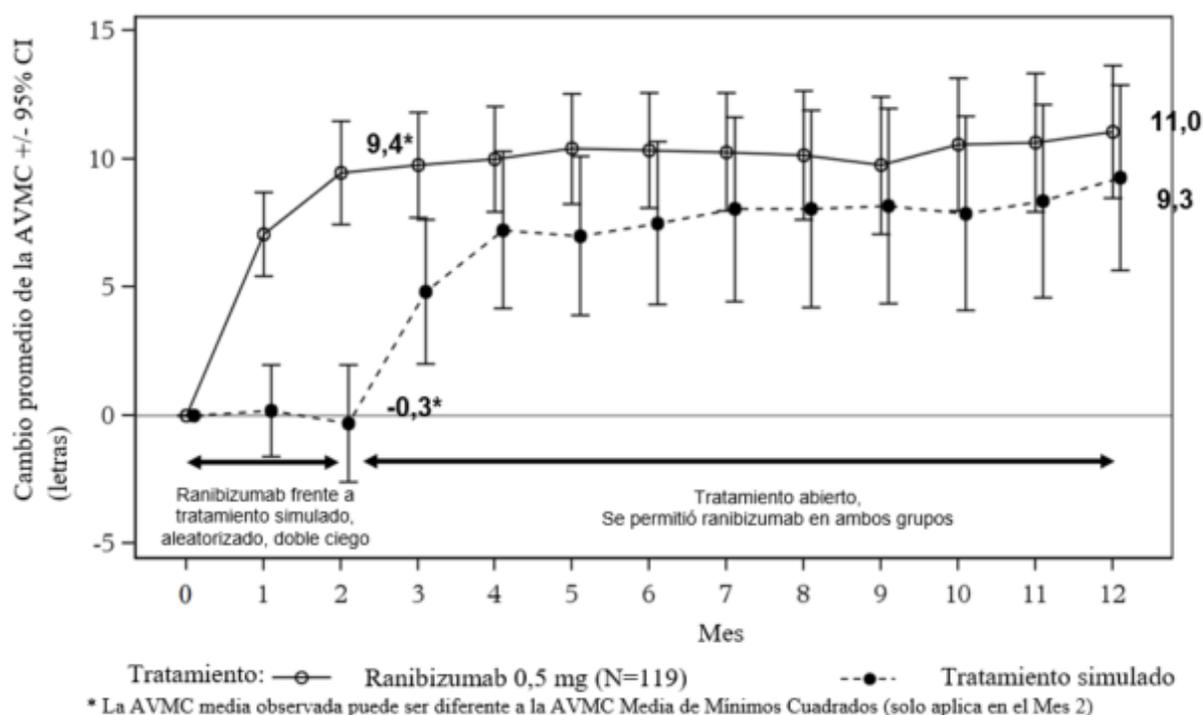
Tabla 3 Resultados en el Mes 2 (MINERVA)

	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

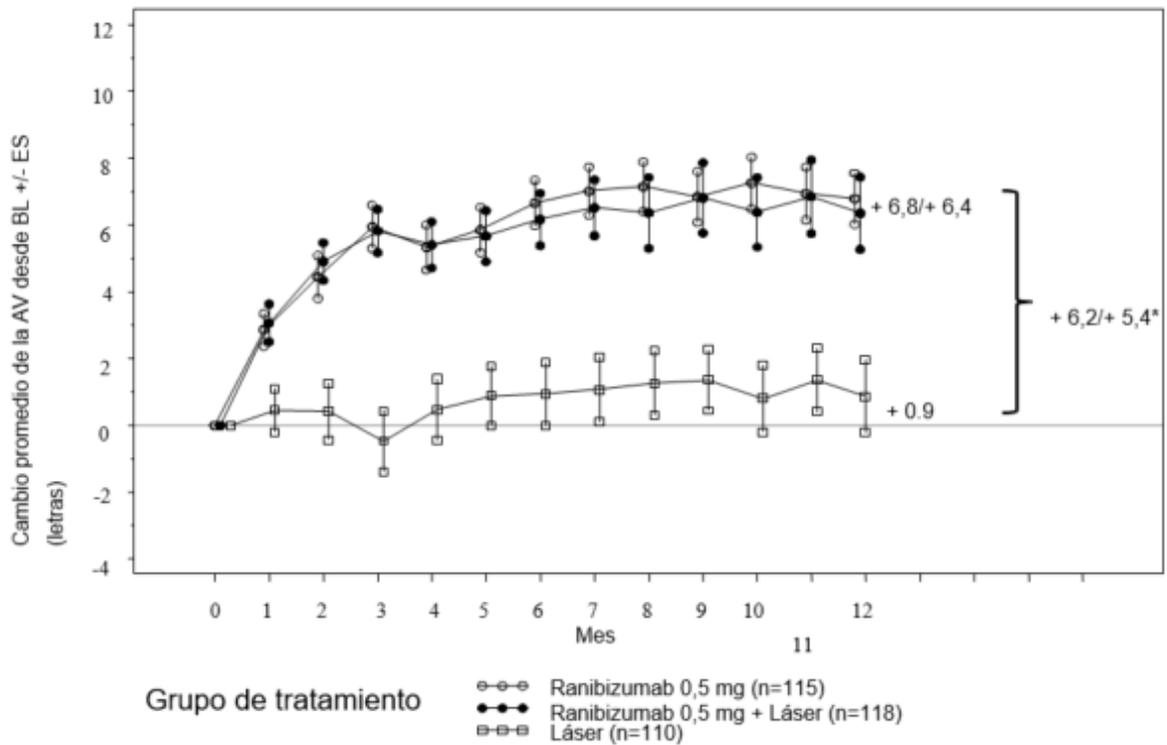
La eficacia y seguridad de ranibizumab se han evaluado en tres ensayos aleatorizados, controlados de al menos 12 meses de duración. En estos ensayos fueron reclutados un total de 868 pacientes (708 con tratamiento activo y 160 con control).

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 un ratio 1:1:1 para recibir ranibizumab 0,5 mg en monoterapia y fotocoagulación con láser simulada, o ranibizumab 0,5 mg y fotocoagulación con láser combinados, o inyección simulada y fotocoagulación con láser. En un ensayo de extensión de 24 meses multicéntrico y abierto (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)



BL=baseline; ES=error estándar media

* Diferencia en las medias de mínimos cuadrados, $p < 0,0001/0,0004$ basada en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada bilateral

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

Tabla 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

^a $p < 0,0001$ 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 un ratio 1:1:1 para recibir:

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

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

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

Los resultados clave se resumen en la Tabla 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

^a $p < 0,0001$ 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.

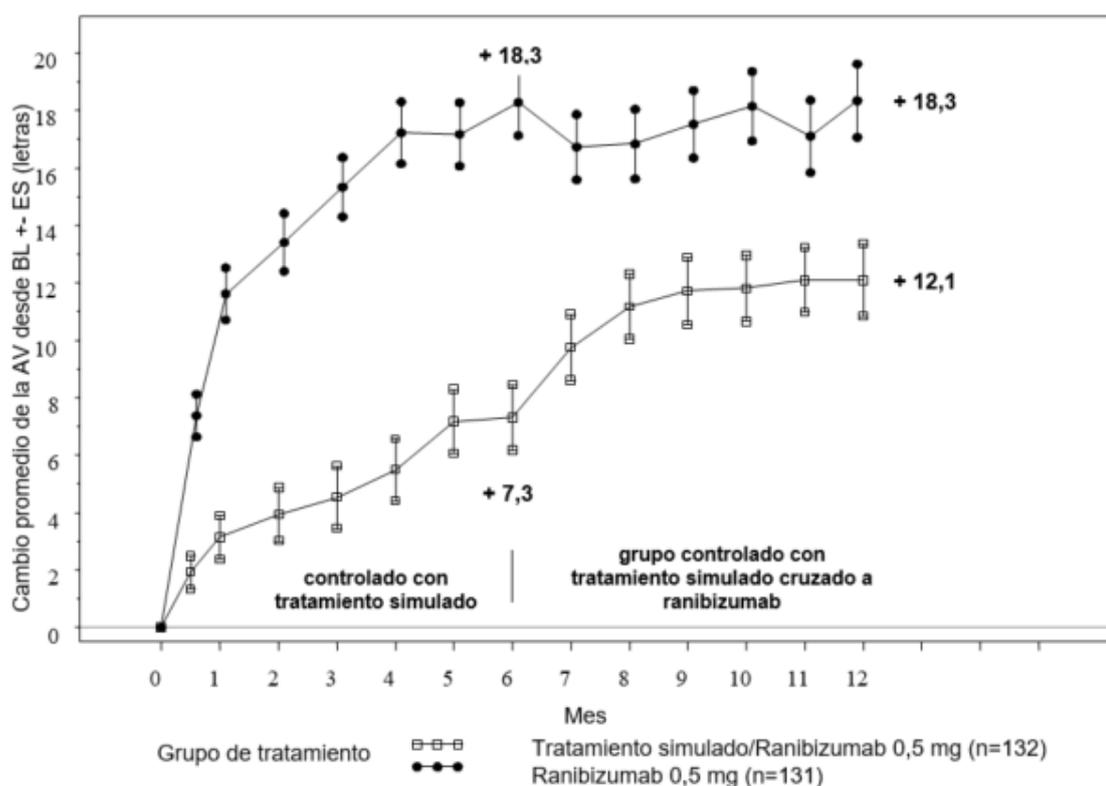
En la Tabla 8 y las Figuras 5 y 6 se resumen los resultados clave de los ensayos BRAVO y CRUISE.

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

	BRAVO		CRUISE	
	Sham/ Ranibizumab 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab 0,5 mg (n=131)	Sham/ Ranibizumab 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab 0,5 mg (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

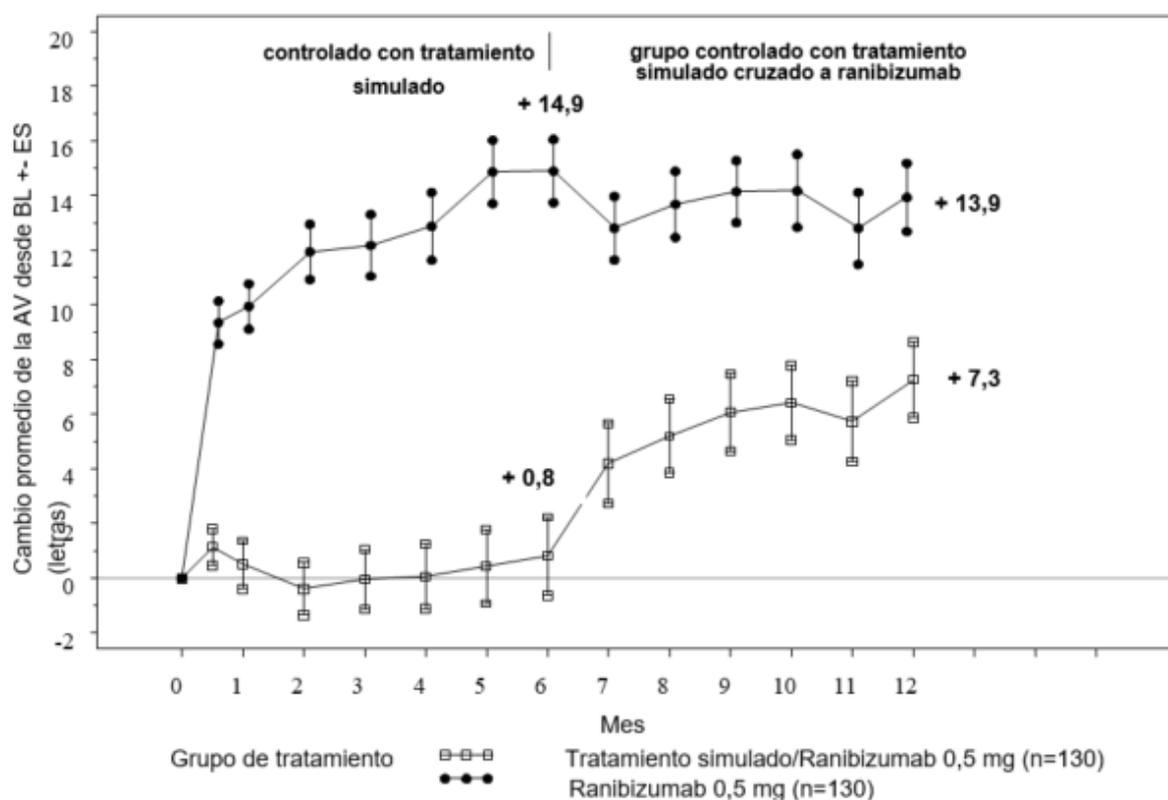
^a p<0,0001 para ambos ensayos

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



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

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



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

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

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

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

La seguridad y eficacia clínicas de 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 regimen de dosificación PRN que obedece a criterios de estabilización individualizados. BRIGHTER era un ensayo aleatorizado con 3 grupos controlado con tratamiento activo que comparaba ranibizumab 0,5 mg administrado en monoterapia o en combinación con fotocoagulación con láser adjunta frente a fotocoagulación con láser sola. Después de 6 meses, los sujetos en el grupo del láser podían recibir ranibizumab 0,5 mg. CRYSTAL era un ensayo de un grupo único con ranibizumab 0,5 mg en monoterapia.

En la Tabla 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.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene rabinizumab en todos los grupos de la población pediátrica en la DMAE neovascular, la alteración visual debida al EMD, la alteración visual debida al edema macular secundario a la OVR, la alteración visual debida a NVC y la retinopatía diabética (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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 C_{max} de ranibizumab sérica alcanzada aproximadamente 1 día después de la administración, varíe en general en un rango de entre 0,79 y 2,90 ng/ml, y que la C_{min} varíe en general en un rango de entre 0,07 y 0,49 ng/ml. Se prevé que las concentraciones séricas de ranibizumab sean aproximadamente 90.000 veces inferiores a las concentraciones vítreas de ranibizumab.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de 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 intravítrea 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

Trehalosa dihidrato
Hidrocloruro de histidina monohidrato
Histidina
Polisorbato 20
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

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

Antes de usar, el vial sin abrir se puede conservar a temperatura ambiente (25°C) durante un máximo de 48 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase solo con vial

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

Envase de vial + aguja con filtro

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Envase solo con vial

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 sólo 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 estéril con filtro de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm)
- una jeringa estéril de 1 ml (que incluya una marca en 0,05 ml) y una aguja para inyección (30G x ½" 0.3 mm x 13 mm)

Estos productos sanitarios no se incluyen en este envase.

Envase de vial + aguja con filtro

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

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

- una aguja estéril con filtro de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, suministrada)
- una jeringa estéril de 1 ml (que incluya una marca en 0,05 ml, no incluida en este envase) y una aguja para inyección (30G x ½" 0.3 mm x 13 mm, no incluida en este envase)

Para la preparación de Ximluci 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germany

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1691/001
EU/1/22/1691/002

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

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

UAB Biotechnologinès farmacijos centras Biotechpharma
Mokslininku str. 4
08412 Vilnius
Lithuania

Nombre y dirección del fabricante responsables de la liberación de los lotes

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC debe acordar el material informativo final con la Autoridad Nacional Competente en cada Estado Miembro antes del lanzamiento.

El TAC debe asegurar que, tras las conversaciones y acuerdos con las Autoridades Nacionales Competentes en cada Estado Miembro donde se comercializa Ximluci, se entregue durante y después del lanzamiento a todas las unidades oftalmológicas donde se espera que se use Ximluci, un paquete de información para el paciente actualizado.

El paquete de información para el paciente se debe proporcionar tanto en la forma de folletos con información para el paciente como en un archivo de audio, que contendrán los siguientes elementos básicos:

- Prospecto
- Cómo prepararse para el tratamiento con Ximluci
- Pasos a seguir después del tratamiento con Ximluci
- Signos y síntomas clave de los efectos adversos graves incluyendo aumento de la presión intraocular, inflamación intraocular, desprendimiento de retina y desgarro retiniano y endoftalmitis infecciosa
- Cuándo deben requerir atención médica urgente

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

ENVASE SOLO CON VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ximluci 10 mg/ml solución inyectable
ranibizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 0,23 ml de solución contiene 2,3 mg de ranibizumab (10 mg/ml).
2.3 mg/0.23 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Trehalosa dihidrato; hidrocloreuro de histidina monohidrato; histidina; polisorbato 20; agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial de 0,23 ml
Dosis única para adultos: 0,5 mg/0,05 ml.
Expulsar el exceso de volumen.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravítrea.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germany

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1691/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

ENVASE CON VIAL + AGUJA CON FILTRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ximluci 10 mg/ml solución inyectable
ranibizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 0,23 ml de solución contiene 2,3 mg de ranibizumab (10 mg/ml).
2.3 mg/0.23 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Trehalosa dihidrato; hidrocloreuro de histidina monohidrato; histidina; polisorbato 20; agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial de 0,23 ml
1 aguja con filtro
Dosis única para adultos: 0,5 mg/0,05 ml.
Expulsar el exceso de volumen.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravítrea.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

La aguja con filtro no es para inyección

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germany

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1691/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ximluci 10 mg/ml solución inyectable
ranibizumab
Vía intravítrea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,3 mg/0,23 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ximluci 10 mg/ml solución inyectable ranibizumab

ADULTOS

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ximluci y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Ximluci
3. Cómo se administra Ximluci
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ximluci
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ximluci y para qué se utiliza

Qué es Ximluci

Ximluci es una solución que se inyecta en el ojo. Ximluci pertenece a un grupo de medicamentos denominados agentes antineovascularización. Contiene el principio activo denominado ranibizumab.

Para qué se utiliza Ximluci

Ximluci se utiliza en adultos para tratar varias enfermedades oculares que causan alteración de la visión.

Estas enfermedades son el resultado de una lesión en la retina (capa sensible a la luz en la parte posterior del ojo) provocada por:

- El crecimiento de vasos sanguíneos anómalos, que pierden líquido. Esto se observa en enfermedades como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP, una enfermedad provocada por la diabetes). También puede ir asociado con la neovascularización coroidea (NVC) debida a miopía patológica (MP), estrías angioideas, corioretinopatía serosa central o NVC inflamatoria.
- Edema macular (hinchazón del centro de la retina). La causa de este hinchazón puede ser la diabetes (una enfermedad conocida como edema macular diabético (EMD)) o un bloqueo de las venas retinianas de la retina (una enfermedad conocida como oclusión de la vena de la retina (OVR)).

Cómo actúa Ximluci

Ximluci reconoce y se une de forma específica a una proteína denominada factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano presente en los ojos. En exceso, el VEGF-A causa el crecimiento de vasos sanguíneos anómalos e hinchazón en el ojo que puede ocasionar una alteración de la visión en enfermedades como DMAE, EMD, RDP, OVR, MP y NVC. Mediante la unión al VEGF-A, Ximluci puede impedir que actúe y prevenir dicho crecimiento e hinchazón anómalos.

En estas enfermedades, Ximluci puede ayudar a estabilizar y, en muchos casos, mejorar su visión.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Ximluci

No le deben administrar Ximluci

- Si es alérgico al ranibizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene una infección en el ojo o alrededor del mismo.
- Si tiene dolor o enrojecimiento (inflamación intraocular grave) en el ojo.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren Ximluci

- Ximluci se administra mediante una inyección en el ojo. Ocasionalmente, tras el tratamiento con Ximluci puede aparecer una infección en la parte interna del ojo, dolor o enrojecimiento (inflamación), desprendimiento o desgarro de una de las capas situadas en el fondo del ojo (desprendimiento o desgarro de la retina y desprendimiento o desgarro del epitelio pigmentario de la retina), o enturbiamiento del cristalino (catarata). Es importante identificar y tratar tal infección o desprendimiento de retina lo antes posible. Informe inmediatamente a su médico si nota signos como dolor en el ojo o aumento de las molestias en el ojo, si empeora el enrojecimiento en el ojo, visión borrosa o disminución de la visión, un aumento del número de pequeñas manchas en la visión o aumento de la sensibilidad a la luz.
- En algunos pacientes, después de la inyección la presión en el ojo puede aumentar durante un corto periodo de tiempo. Es posible que usted no se de cuenta de ello, por lo que puede que su médico le realice un seguimiento de la presión ocular después de cada inyección.
- Informe a su médico si ha tenido enfermedades en los ojos o ha recibido algún tratamiento en los ojos anteriormente, o si ha sufrido un accidente cerebrovascular o ha tenido signos pasajeros de accidente cerebrovascular (debilidad o parálisis de un miembro o cara, dificultad en el habla o en la comprensión). Esta información se tendrá en consideración para evaluar si Ximluci es el tratamiento apropiado para usted.

Para consultar información más detallada sobre los efectos adversos que podrían ocurrir durante el tratamiento con Ximluci, ver sección 4 (“Posibles efectos adversos”).

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de Ximluci en niños y adolescentes, ya que no se ha establecido en estos grupos de edad.

Otros medicamentos y Ximluci

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

- Las mujeres que pudieran quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos los tres meses posteriores a la última inyección de Ximluci.
- No hay experiencia en el uso de Ximluci en mujeres embarazadas. Ximluci no se debe usar durante el embarazo salvo que el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el feto. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes del tratamiento con Ximluci.
- No se recomienda el uso de Ximluci durante la lactancia, porque se desconoce si Ximluci pasa a la leche materna. Consulte a su médico o farmacéutico antes del tratamiento con Ximluci.

Conducción y uso de máquinas

Después del tratamiento con Ximluci usted puede experimentar visión borrosa temporalmente. Si esto le ocurre, no conduzca ni use máquinas hasta que este síntoma desaparezca.

3. Cómo se administra Ximluci

Ximluci se administra por el oftalmólogo en forma de inyección única en el ojo bajo anestesia local. La dosis habitual de una inyección es 0,05 ml (que contiene 0,5 mg de principio activo). El intervalo entre dos dosis aplicadas en el mismo ojo debe ser como mínimo de cuatro semanas. Todas las inyecciones serán administradas por un oftalmólogo.

Para prevenir una infección, antes de la inyección su médico le lavará el ojo cuidadosamente. Su médico también le administrará un anestésico local para reducir o prevenir cualquier dolor que pudiera sentir con la inyección.

El tratamiento se inicia con una inyección de Ximluci cada mes. Su médico controlará la enfermedad de su ojo y dependiendo de cómo responda al tratamiento, decidirá si necesita o no recibir más tratamiento y cuándo necesita ser tratado.

Al final del prospecto en el apartado "Cómo preparar y administrar Lucentis en adultos" se dan instrucciones detalladas de uso".

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Ximluci puede utilizarse en personas de 65 años de edad o más, y no es necesario un ajuste de la dosis.

Antes de interrumpir el tratamiento con Ximluci

Si usted se está planteando interrumpir el tratamiento con Ximluci, acuda a la siguiente consulta y coméntelo antes con su médico. Su médico le aconsejará y decidirá durante cuánto tiempo deberá ser tratado con Ximluci.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos asociados con la administración de Ximluci se deben o al propio medicamento o al procedimiento de inyección y la mayoría afectan al ojo.

Efectos adversos graves:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- desprendimiento o desgarro de una capa en la parte interna del ojo (desprendimiento o desgarro de la retina), que da como resultado destellos de luz con partículas flotantes que progresan a una pérdida de visión transitoria o a un enturbiamiento del cristalino (catarata)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- ceguera,
- infección del globo ocular (endofalmitis) con inflamación de la parte interna del ojo

Los síntomas que podría experimentar son:

- dolor o aumento de las molestias en el ojo
- empeoramiento del enrojecimiento en el ojo
- visión borrosa o disminución de la visión
- un aumento del número de pequeñas manchas en la visión
- aumento de la sensibilidad a la luz

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos efectos adversos.

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

Los efectos adversos oculares incluyen

- inflamación del ojo
- sangrado en la parte posterior del ojo (hemorragia en la retina)
- alteraciones visuales
- dolor en el ojo
- pequeñas partículas o manchas en la visión (partículas flotantes)
- sangre en el ojo
- irritación del ojo
- sensación de tener algo dentro del ojo
- aumento de la producción de lágrima
- inflamación o infección en el borde de los párpados
- ojo seco
- enrojecimiento o picor en el ojo
- aumento de la presión en el ojo

Los efectos adversos no oculares incluyen

- dolor de garganta, congestión nasal, goteo nasal
- dolor de cabeza
- dolor en las articulaciones

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

Los efectos adversos oculares incluyen

- disminución de la nitidez de la visión
- hinchazón de una sección del ojo (úvea, córnea)
- inflamación de la córnea (parte delantera del ojo)
- pequeñas marcas en la superficie del ojo
- visión borrosa
- sangrado en el lugar de inyección
- sangrado en el ojo
- secreción del ojo con picor enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis)
- sensibilidad a la luz
- molestias en el ojo
- hinchazón del párpado
- dolor en el párpado

Los efectos adversos no oculares incluyen

- infección de las vías urinarias
- recuento de glóbulos rojos bajo (con síntomas tales como cansancio, dificultad al respirar, mareo, palidez)
- ansiedad
- tos
- náuseas, reacciones alérgicas tales como erupción, urticaria, picor y enrojecimiento de la piel

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

Los efectos adversos oculares incluyen

- inflamación y sangrado en la parte anterior del ojo
- acúmulo de pus en el ojo
- cambios en la parte central de la superficie ocular
- dolor o irritación en el lugar de inyección
- sensación anormal en el ojo
- irritación del párpado

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ximluci

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
- Antes de usar, el vial sin abrir se puede conservar a temperatura ambiente (25°C) durante un máximo de 48 horas.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- No utilice ningún envase que esté dañado.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ximluci

- El principio activo es ranibizumab. Cada 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 para proporcionar una dosis única de 0,05 ml, que contiene 0,5 mg de ranibizumab.
- Los demás componentes son trehalosa dihidrato; hidrocloreuro de histidina monohidrato; histidina; polisorbato 20; agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ximluci es una solución inyectable de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarillada contenida en un vial (0,23 ml).

Se dispone de dos tipos de envase diferentes:

Envase solo con vial

Envase que contiene un vial de vidrio con ranibizumab, con tapón de goma de bromobutil. El vial es para un solo uso.

Envase de vial + aguja con filtro

Envase que contiene un vial de vidrio con ranibizumab, con tapón de goma de bromobutil y una aguja estéril roma con filtro de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) para extraer el contenido del vial. Todos los componentes son para un solo uso.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germany

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: + 32 4797878

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: + 420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: + 45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: + 49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: + 34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: + 33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: + 385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: + 353 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: + 49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: + 39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: + 32 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: + 36 18009747

Malta

Pharma MT Ltd
Tel: + 356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: + 31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: + 45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: + 48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: + 351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: + 40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: + 386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: + 358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: + 45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

ESTA INFORMACIÓN ESTÁ DESTINADA ÚNICAMENTE A PROFESIONALES SANITARIOS:

Ver también la sección 3 “Cómo se administra Ximluci”.

Cómo preparar y administrar Ximluci en adultos

Vial para un solo uso. Únicamente para vía intravítrea.

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

En la DMAE exudativa, en la NVC, en RDP y en la alteración visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR la dosis recomendada de Ximluci es 0,5 mg administrada en forma de inyección intravítrea única. Esto corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dos dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser como mínimo de cuatro semanas.

El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta alcanzar la agudeza visual máxima y/o no haya signos de actividad de la enfermedad, es decir ningún cambio en la agudeza visual ni en otros signos y síntomas de la enfermedad bajo tratamiento continuado. En pacientes con DMAE exudativa, EMD, 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 Ximluci 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 sólo 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 sólo una o dos inyecciones durante el primer año.

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

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

Ximluci y la terapia fotodinámica con verteporfina en la NVC secundaria a MP
No hay experiencia en la administración concomitante de Ximluci y verteporfina.

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

El procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. 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.

Envase solo con vial

El vial es para un solo uso. Tras la inyección se debe desechar cualquier sobrante de producto no utilizado. No se debe utilizar ningún vial que muestre signos de deterioro o manipulación. La esterilidad sólo 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 estéril con filtro de 5 μm (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm)
- una jeringa estéril de 1 ml (que incluya una marca en 0,05 ml)
- una aguja para inyección (30G x ½", 0.3 mm x 13 mm).

Estos productos sanitarios no se incluyen en el envase de Ximluci.

Envase de vial + aguja con filtro

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

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

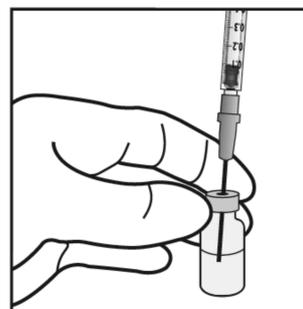
- una aguja estéril con filtro de 5 μm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, suministrada)
- una jeringa estéril de 1 ml (que incluya una marca en 0,05 ml, no incluida en el envase de Ximluci)
- una aguja para inyección (30G x ½", 0.3 mm x 13 mm; no incluida en el envase de Ximluci)

Para la preparación de Ximluci para administración intravítrea en pacientes 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, 5 μm) 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.



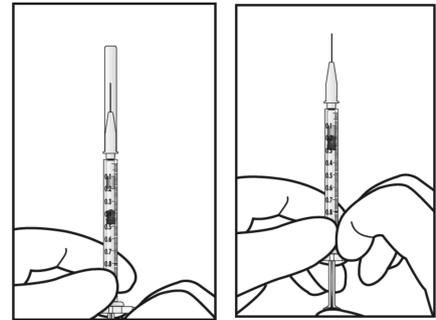
4. Al vaciar el vial, asegurar que el émbolo se retira hacia atrás lo suficiente de forma que se vacíe por completo la aguja con filtro.



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.

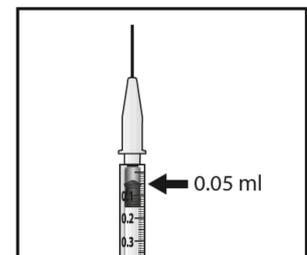
7. Quitar la cápsula de cierre de la aguja para inyección cuidadosamente sin desconectar la aguja para inyección de la jeringa.



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

8. Expulsar el aire de la jeringa 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.



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

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.