

Lucentis®

ranibizumabe

Forma farmacêutica, via de administração e apresentação

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

USO ADULTO

Composição

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

Excipientes: alfa,alfa-trealose diidrato, cloridrato de histidina monoidratado, histidina, polissorbato 20, água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

Lucentis contém a substância ativa ranibizumabe, que é uma parte de um anticorpo. Anticorpos são proteínas que reconhecem e se ligam especificamente a outras proteínas únicas do corpo. O ranibizumabe se liga seletivamente a uma proteína chamada fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), que está presente na retina. O ranibizumabe inibe ambos crescimento e vazamento de novos vasos no olho, processos anormais que contribuem para a progressão da forma úmida da degeneração macular relacionada à idade (DMRI).

Por que este medicamento foi indicado?

Lucentis é administrado pelo seu oftalmologista como uma injeção no olho sob anestésico local.

Lucentis é usado para tratar a lesão da retina (parte de trás do olho sensível à luz) causada pela formação e crescimento anormal dos vasos sanguíneos. Isto é observado em doenças como a forma úmida da DMRI.

Quando não devo usar este medicamento?

Antes de usar Lucentis:

Você não deve usar Lucentis:

- Se você é alérgico (hipersensível) ao ranibizumabe ou a qualquer um dos outros ingredientes do Lucentis listados no começo desta bula.
- Se você tiver uma infecção ou suspeita de infecção no olho ou ao redor do olho.
- Se você sofrer dor ou vermelhidão no seu olho.

Caso as condições acima se aplicam a você, fale com seu médico. Você não deve receber Lucentis.

Se você já teve reação de intolerância grave (hipersensibilidade), fale com seu médico antes de receber Lucentis. Se você acha que pode ser alérgico, pergunte ao seu médico.

TOME CUIDADO ESPECIAL COM LUCENTIS:

- Após uma injeção no olho pode, algumas vezes, ser desenvolvida uma infecção grave ou distúrbio no olho. Informe seu médico imediatamente se você desenvolveu sinais de uma possível infecção no olho como vermelhidão do olho, dor no olho, sensibilidade à luz e/ou alterações na visão.
- Injeções no olho como as com Lucentis, podem aumentar a pressão do olho. Talvez você não perceba isso, entretanto, após o tratamento com Lucentis seu médico poderá realizar mais alguns testes para se assegurar de que não há complicações.
- Informe seu médico se você já teve derrame ou apresentou sinais transitórios do mesmo (fraqueza ou paralisia dos membros ou face, dificuldade de falar ou entender). Esta informação será considerada para avaliar se Lucentis é o tratamento adequado para você.

TOMANDO OUTROS MEDICAMENTOS:

Por favor, informe ao seu médico se você está tomando ou se tomou recentemente qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos comprados sem receita.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:

Informe seu médico se você está grávida ou se engravidou durante o tratamento com Lucentis ou se está planejando ficar grávida em breve. Seu médico avaliará os riscos potenciais da administração de Lucentis durante a gravidez.

Seu médico irá aconselhá-la sobre métodos de contracepção durante o tratamento com Lucentis.

Você não deve amamentar enquanto estiver sob tratamento com Lucentis. Informe ao médico se você estiver amamentando.

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

IDOSOS (com mais de 65 anos):

Lucentis pode ser administrado a idosos sem ajuste de dose.

CRIANÇAS E ADOLESCENTES (menores que 18 anos):

O uso de Lucentis em crianças e adolescentes não foi estudado e, portanto, não é recomendado.

DIRIGIR VEÍCULOS E/OU OPERAR MÁQUINAS:

Após o tratamento com Lucentis você pode ter alguns problemas de visão temporários. Se isto ocorrer, você não deve dirigir veículos e/ou operar máquinas até que esses distúrbios da visão desapareçam.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Como devo usar este medicamento?

Lucentis será administrado pelo seu oftalmologista.

Lucentis deve ser aplicado em hospitais, clínicas oftalmológicas especializadas ou salas de cirurgia ambulatoriais com o adequado acompanhamento do paciente, sendo que a aplicação do medicamento fica restrita somente a profissionais habilitados.

Lucentis é uma solução aquosa para injeção estéril, límpida, incolor a amarelo pálido e sem conservantes.

Siga cuidadosamente todas as orientações dadas pelo seu médico.

QUANTO É ADMINISTRADO?

Seu médico irá solicitar-lhe o uso de um colírio antimicrobiano 4 vezes ao dia, durante 3 dias, antes e depois da injeção. Isso serve para prevenir qualquer possível infecção no olho. Lucentis é injetado no seu olho como aplicação única. A dose usual é de 0,05 mL (mililitros) equivalente a 0,5 mg. O intervalo entre duas doses não deve ser menor do que 1 mês.

A injeção é administrada uma vez ao mês nos primeiros 3 meses.

Seu médico irá monitorar sua visão mensalmente. Se sua condição estiver piorando, seu médico irá administrar Lucentis no seu olho afetado novamente. **QUANDO LUCENTIS É ADMINISTRADO?**

Seu médico determinará quando Lucentis será administrado.

COMO LUCENTIS É ADMINISTRADO?

Lucentis é administrado como uma injeção dentro do olho. Você receberá uma anestesia adequada e um antibiótico de amplo espectro antes da injeção.

POR QUANTO TEMPO LUCENTIS SERÁ ADMINISTRADO?

Seu médico decidirá por quanto tempo você receberá o tratamento com Lucentis.

E SE UMA DOSE DE LUCENTIS FOR PERDIDA?

Se você perder um tratamento com Lucentis entre em contato com seu médico assim que possível. Seu médico decidirá quando você receberá a sua próxima dose.

E SE VOCÊ PARAR DE USAR LUCENTIS?

Se você está considerando parar o tratamento com Lucentis, primeiro solicite orientações ao seu médico.

Para quaisquer perguntas adicionais sobre o uso deste produto, pergunte ao seu médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico, para os medicamentos vendidos sob prescrição médica.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Assim como qualquer medicamento, Lucentis pode causar reações adversas, embora nem todas as pessoas as apresentem.

ALGUNS EVENTOS ADVERSOS PODEM SER GRAVES E NECESSITAR DE ATENÇÃO IMEDIATA.

Informe o seu médico imediatamente, se apresentar qualquer um dos listados a seguir:

- Sinais de inflamação e/ou infecção no olho como vermelhidão do olho, dor no olho, sensibilidade à luz e/ou alterações na visão.
- Ver flashes de luz com moscas volantes (vendo teias de aranha), progredindo para uma perda de visão ou visão borrada.
- Sinais de derrame, como fraqueza ou paralisia dos membros ou face, dificuldade em falar ou entender. Se você apresentar qualquer um destes sinais, procure o pronto-socorro pois cuidados médicos serão necessários imediatamente.

OS SEGUINTE EVENTOS ADVERSOS NO OLHO SÃO MUITO COMUNS:

Estes efeitos adversos podem afetar 10 ou mais a cada 100 pacientes.

Inflamação do olho, visão borrada, cegueira temporária, distúrbio visual, dor no olho, pequenas partículas ou manchas na sua visão (moscas volantes), mancha de sangue no olho, irritação do olho, sensação de ter cisco no olho, aumento da produção de lágrimas, inflamação ou infecção nas margens da pálpebra, olho seco, vermelhidão ou coceira do olho. Foi observado, de forma muito comum, o aumento da pressão do olho.

OS SEGUINTE EVENTOS ADVERSOS NO OLHO SÃO COMUNS:

Estes eventos adversos podem afetar entre 1 e 10 a cada 100 pacientes.

Visão de flashes de luz com moscas volantes progredindo para uma perda de visão, diminuição da nitidez da visão, inchaço de uma parte do olho (úvea, córnea), escuridão das lentes, pequenas marcas na superfície do olho, sangramento no olho, secreção do olho com coceira, vermelhidão e inchaço (conjuntivite), sensibilidade à luz, desconforto do olho, inchaço da pálpebra e dor na pálpebra.

OS SEGUINTE EVENTOS ADVERSOS NO OLHO SÃO INCOMUNS:

Estes eventos adversos podem afetar 1 a cada 100 pacientes.

Cegueira, bolsa de pus no olho, dor ou irritação no local de injeção, sensação estranha no olho, irritação da pálpebra.

OUTROS EVENTOS ADVERSOS NÃO VISUAIS:

Inflamação da garganta, dor de cabeça, dor na articulação são muito comuns. Acidente vascular cerebral, sintomas como o da gripe, cansaço, sensação geral de mal estar, ansiedade, tosse, náusea, reações alérgicas (*rash*, coceira, vermelhidão da pele) são comuns.

Caso algum desses eventos adversos visuais ou não visuais se torne grave ou se você notar algum evento adverso não listado nesta bula, informe seu médico.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

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

Onde e como devo guardar este medicamento?

Mantenha o produto fora do alcance e da visão das crianças.

Armazenar o produto em refrigerador (2°C a 8°C). Não congele.

Mantenha o frasco dentro da caixa para proteger da luz.

Não use após a data de validade impressa na caixa e no rótulo.

Não use se a embalagem estiver danificada ou mostrar sinais de violação.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo Farmacoterapêutico: agentes antineovascularizantes, código ATC S01LA04.

O ranibizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A). Liga-se com alta afinidade às isoformas do VEGF-A (p. ex.: VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ e VEGF₁₆₅), deste modo prevenindo a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR-1 e VEGFR-2. A ligação do VEGF-A aos seus receptores leva à proliferação das células endoteliais e neovascularização, assim como ao vazamento vascular, os quais acredita-se que contribuem para a progressão da forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade.

Tratamento da forma úmida da DMRI

Na forma úmida da DMRI, a segurança e a eficácia clínica de Lucentis foram avaliadas em três estudos randomizados, duplo-mascarados, controlados com injeções ativas ou simuladas**, em pacientes com DMRI neovascular. Um total de 1.323 pacientes (879 ativo e 444 controle) foram incluídos nesses estudos. No estudo FVF2598g (MARINA), pacientes com NVC minimamente clássica ou oculta sem componente clássico receberam injeções intravítreas mensais de Lucentis 0,3 mg ou 0,5 mg ou injeções simuladas. Um total de 716 pacientes foram incluídos neste estudo (injeções simuladas, 238; Lucentis 0,3 mg, 238; Lucentis 0,5 mg, 240). Há dados disponíveis até o fim do mês 24.

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

Em ambos os estudos, o indicador primário de eficácia foi a proporção de pacientes que mantiveram a visão, definido como perda de menos que 15 letras de acuidade visual no mês 12 comparado ao início. Quase todos os pacientes tratados com Lucentis (aproximadamente 95%) mantiveram sua acuidade visual. De 34 – 40% dos pacientes tratados com Lucentis apresentaram melhora na visão clinicamente significativa, definida como um ganho de 15 ou

mais letras no 12º mês. O tamanho da lesão não afetou significativamente os resultados. Os resultados detalhados são mostrados nas tabelas abaixo.

Tabela 1
Resultados no mês 12 e mês 24 no estudo FVF2598g (MARINA)

Medida do resultado	Mês	Injeção simulada (n = 238)	Lucentis 0,5 mg (n = 240)
Perda de < 15 letras na acuidade visual (%) ^a (Manutenção da visão)	Mês 12	62%	95%
	Mês 24	53%	90%
Ganho de ≥ 15 letras na acuidade visual (%) ^a	Mês 12	5%	34%
	Mês 24	4%	33%
Alteração média na acuidade visual (letras) (DP) ^a	Mês 12	- 10,5 (16,6)	+ 7,2 (14,4)
	Mês 24	- 14,9 (18,7)	+ 6,6 (16,5)

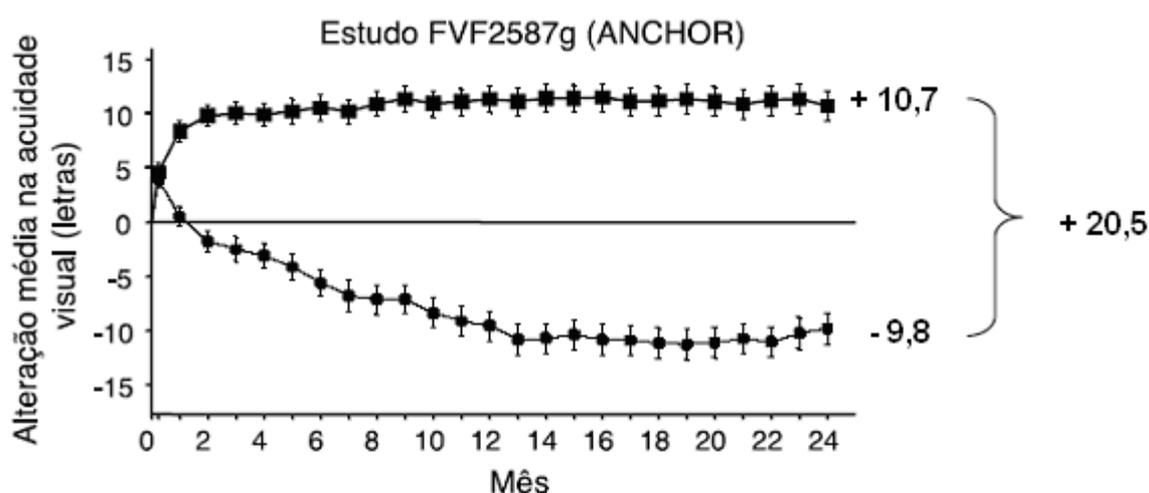
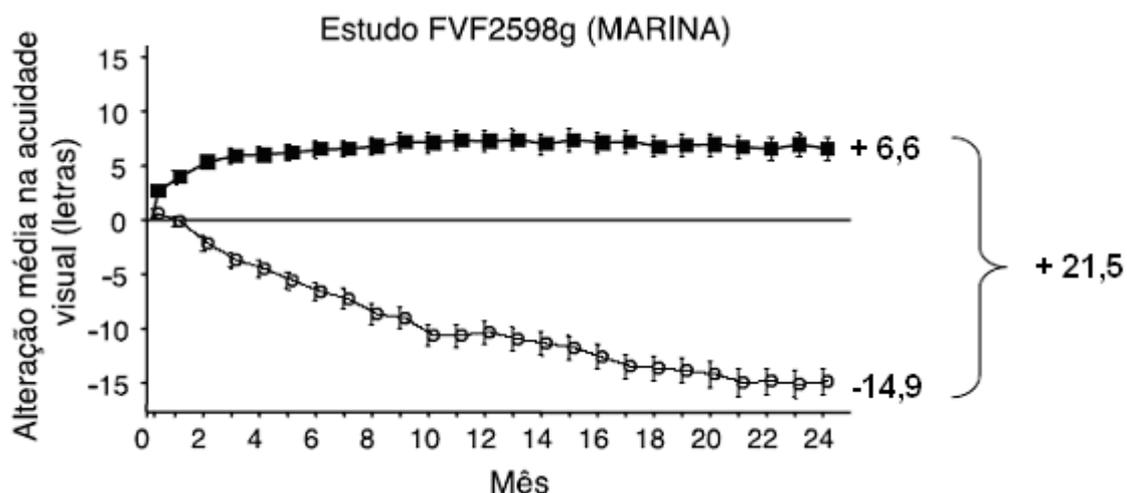
^ap < 0,01

Tabela 2
Resultados no mês 12 e 24 no estudo FVF2587g (ANCHOR)

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

^ap < 0,01

Figura 1
**Alteração média na acuidade visual a partir do início até o mês 24 no estudo
FVF2598g (MARINA) e no estudo FVF2587g (ANCHOR): população ITT**



- | | |
|--|--|
| <p>MARINA</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ LUCENTIS 0,5 mg (n=240) ○ Injeção simulada (n=238) | <p>ANCHOR</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ LUCENTIS 0,5 mg (n=140) ● TFD verteporfina (n=143) |
|--|--|

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

Resultados dos dois estudos indicaram que o tratamento continuado com ranibizumabe pode ser um benefício também em pacientes que perderam ≥ 15 letras da melhor acuidade visual corrigida no primeiro ano de tratamento.

O uso do Lucentis além dos 24 meses não foi estudado.

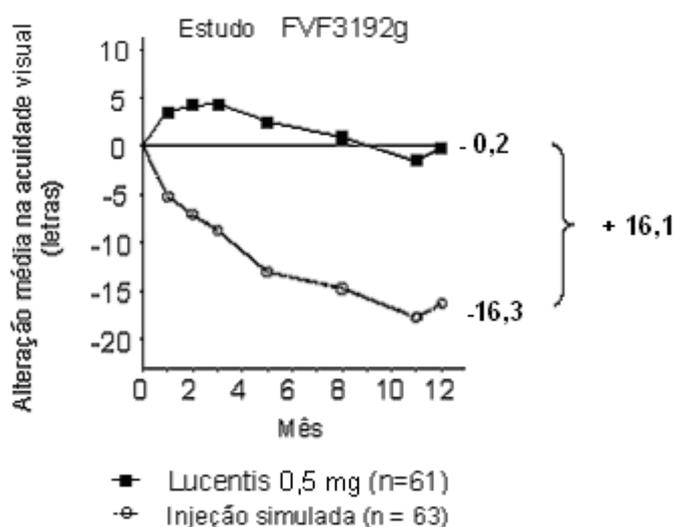
O estudo FVF3192g (PIER) foi um estudo de dois anos, controlado com injeções simuladas, duplo-mascarado, randomizado desenhado para avaliar a segurança e a eficácia do Lucentis em pacientes com DMRI neovascular (com ou sem componente clássico de NVC). Há dados disponíveis até o fim do mês 12. Os pacientes receberam injeções intravítreas de

Lucentis 0,3 mg ou 0,5 mg ou injeções simuladas uma vez ao mês por 3 doses consecutivas, seguida por uma dose administrada uma vez a cada 3 meses. Um total de 184 pacientes foram incluídos neste estudo (Lucentis 0,3 mg, 60; Lucentis 0,5 mg, 61; injeção simulada, 63); 171 (93%) completaram 12 meses nesse estudo. Pacientes tratados com Lucentis no PIER receberam uma média de 6 tratamentos totais de 6 possíveis tratamentos a partir do dia 0 ao mês 12.

No PIER, o indicador primário de eficácia foi a alteração média na acuidade visual aos 12 meses comparado com o início (veja Figura 2). Em média, após um aumento inicial na acuidade visual (seguida de doses mensais), pacientes que receberam uma dose a cada três meses com Lucentis perderam acuidade visual, retornando ao basal no mês 12. No PIER, quase todos os pacientes tratados com Lucentis (90%) mantiveram sua acuidade visual no mês 12.

Figura 2

**Alteração média na acuidade visual a partir do início até o mês 12 no estudo
FVF3192g (PIER): população ITT**



Dados de um estudo aberto (PROTECT) em 32 pacientes seguido por 9 meses no qual a segurança da administração no mesmo dia de TFD com verteporfina e Lucentis 0,5 mg foi avaliada, mostra que a incidência de inflamação intraocular após o tratamento inicial foi de 6,3% (2 de 32 pacientes). No MARINA, no mês 12 os pacientes tratados com Lucentis relataram, em média, uma melhora clínica e estatisticamente significativa na sua habilidade de realizar atividades relacionadas à visão de perto, visão à distância e dependência visão-específica, conforme medido pelo NEI VFQ-25, enquanto os pacientes tratados com injeções simuladas relataram uma diminuição na habilidade de realizar essas atividades. Na

escala de atividades próximas, os pacientes tratados com 0,5 mg de Lucentis relataram um aumento de + 10,4 pontos enquanto os pacientes tratados com injeções simuladas tiveram uma redução de 2,6 pontos ($p < 0,01$). Na escala de atividades à distância, os pacientes tratados com Lucentis tiveram um aumento de + 7,0 pontos, enquanto os pacientes tratados com injeções simuladas tiveram uma redução de 5,9 pontos ($p < 0,01$). Na escala de dependência da visão-específica os pacientes tratados com Lucentis apresentaram um aumento de + 6,8 pontos, enquanto os pacientes tratados com injeções simuladas relataram uma redução de 4,7 pontos ($p < 0,01$).

Este aumento a partir do início em cada uma dessas três sub-escalas VFQ-25 no mês 12 foi mantida no mês 24 nos pacientes tratados com Lucentis, enquanto no grupo de injeções simuladas a alteração média a partir do início reduziu mais a partir do mês 12 até o mês 24 em cada uma dessas sub-escalas. Portanto, o benefício do tratamento com Lucentis sobre o controle com injeção simulada no mês 24 foi maior que no mês 12.

No ANCHOR no mês 12 os pacientes tratados com Lucentis relataram uma melhora clínica e estatisticamente significativa na sua habilidade de realizar atividades relacionadas à visão de perto, visão à distância e dependência visão-específica comparado aos pacientes que receberam o tratamento com TFD com verteporfina. Na escala de atividades próximas, os pacientes tratados com 0,5 mg de Lucentis relataram um aumento de + 9,1 pontos enquanto os pacientes tratados com verteporfina e TFD tiveram um aumento de + 3,7 pontos ($p < 0,01$). Na escala de atividades à distância, os pacientes tratados com Lucentis relataram um aumento de + 9,3 pontos, enquanto os pacientes tratados com TFD com verteporfina relataram um aumento de 1,7 pontos ($p < 0,01$). Na escala de dependência da visão-específica os pacientes tratados com Lucentis relataram um aumento de + 8,9 pontos, enquanto os pacientes tratados com TFD com verteporfina tiveram uma redução de 1,4 pontos ($p < 0,01$). No grupo TFD com verteporfina, a melhora média a partir da base das pontuações na sub-escala das atividades próximas e distantes no mês 12 foram perdidas no mês 24, enquanto a média do decaimento a partir da base das pontuações na sub-escala da dependência visão-específica no mês 12 foi mantida no mês 24. Estas mudanças entre o mês 12 e 24 dentro de cada grupo de tratamento resultaram tanto na manutenção como também um maior benefício do tratamento de ranibizumabe sobre TFD com verteporfina comparado com mês 12, enquanto o benefício do tratamento de ranibizumabe na sub-escala da dependência visão-específica foi menor ao mês 24 comparado com o mês 12 (valor de p variando entre 0,0023 e 0,0006).

O estudo FVF3689g (SAILOR) foi um estudo multicêntrico de um ano, fase IIIb, simples-cego, em pacientes não tratados e tratados previamente com neovascularização coroidal secundário para DMRI. O objetivo primário do estudo foi estimar a incidência de reações adversas sérias oculares e não-oculares em pacientes tratados por 12 meses. Duzentos mil

trezentos e setenta e oito pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber uma injeção intravítrea de ranibizumabe de 0,3 mg ou 0,5 mg todo mês por três meses consecutivos seguido por um re-tratamento se necessário, não mais que uma vez por mês.

Em resumo, nenhum desequilíbrio entre os dois grupos de dose foi observado na frequência de eventos adversos oculares e não-oculares. Houve uma tendência estatisticamente não significativa em relação a maiores taxas de acidente vascular cerebral no grupo de 0,5 mg comparado ao grupo de 0,3 mg. Os respectivos 95% dos ICs para a taxa de acidente vascular cerebral total foram aumentados (0,3% para 1,3% para o grupo de 0,3 mg vs 0,7% para 2,0% para o grupo de 0,5 mg). O número de acidentes vasculares cerebrais foi pequeno em ambos os grupos de doses, e não há evidências suficientes para concluir (ou excluir) que existe uma diferença nas taxas de acidente vascular cerebral entre os dois grupos de tratamento. A diferença das taxas de acidente vascular cerebral pode ser maior em pacientes com fator de risco conhecido para acidente vascular cerebral, incluindo histórico anterior de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório.

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

Farmacocinética

Após a administração intravítrea mensal de Lucentis a pacientes com DMRI neovascular, as concentrações séricas de ranibizumabe foram geralmente baixas, com níveis máximos ($C_{m\acute{a}x}$) geralmente abaixo da concentração de ranibizumabe necessária para inibir a atividade do VEGF a 50% (11 a 27 ng/mL, conforme avaliado num ensaio de proliferação celular *in vitro*). A $C_{m\acute{a}x}$ foi proporcional à dose ao longo do intervalo de dose de 0,05 a 1,0 mg/olho.

Baseado na análise da farmacocinética da população e no desaparecimento do ranibizumabe no soro de pacientes tratados com dose de 0,5 mg, a média da meia-vida de eliminação vítrea de ranibizumabe é de aproximadamente 9 dias. É esperado que com a administração intravítrea mensal de Lucentis 0,5 mg/olho, a $C_{m\acute{a}x}$ de ranibizumabe sérica, alcançada aproximadamente 1 dia após a dose, permaneça no intervalo entre 0,79 e 2,90 ng/mL, e espera-se que a $C_{m\acute{i}n}$ permaneça no intervalo entre 0,07 e 0,49 ng/L. Espera-se que a exposição sérica de ranibizumabe seja aproximadamente 90.000 vezes mais baixa que a exposição vítrea de ranibizumabe.

Pacientes com insuficiência renal: Não foram conduzidos estudos formais para verificar a farmacocinética de Lucentis em pacientes com insuficiência renal. Sessenta e oito por cento (136 de 200) dos pacientes numa análise farmacocinética da população tinham insuficiência

renal (46,5% leve [50 a 80 mL/min], 20% moderada [30 a 50 mL/min] e 1,5% severa [< 30 mL/min]). O *clearance* (depuração) sistêmico foi ligeiramente mais baixo, mas não foi clinicamente significativo.

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

Dados de Segurança Pré-Clínicos

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

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

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

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

No entanto, devido às restrições ditadas pela via de administração intravítrea, as doses viáveis utilizados neste estudo não permitiram chegar a toxicidade materna, mas apenas um múltiplo em relação à exposição sistêmica humana. A ausência de efeitos do ranibizumabe

no desenvolvimento embrionário e fetal é plausível, relacionada principalmente à incapacidade do fragmento Fab atravessar a placenta.

No entanto, um caso foi descrito com altos níveis de ranibizumabe no soro materno e a presença de ranibizumabe no soro fetal, sugerindo que o anticorpo anti-ranibizumabe agiu como (uma região contendo Fc) um carreador de proteína de ranibizumabe, diminuindo assim o *clearance* do soro materno e permitindo a transferência para a placenta. Como as investigações de desenvolvimento embrionário e fetal foram realizados em animais grávidas saudáveis e doenças (como por exemplo, diabetes) podem alterar a permeabilidade da placenta para um fragmento Fab, o ranibizumabe deve ser usado com precaução em mulheres em idade fértil, em geral, e durante a gravidez, em especial.

Indicações

Lucentis (ranibizumabe) é indicado para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade neovascular (exsudativa ou úmida) (vide “Farmacodinâmica”).

Contraindicações

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Pacientes com infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas.

Pacientes com inflamação intra-ocular ativa.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

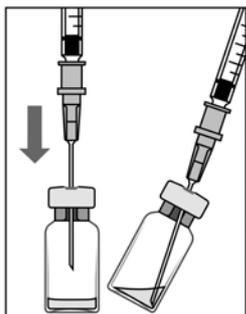
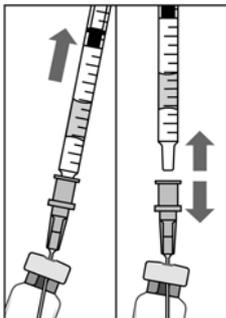
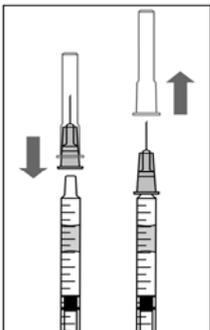
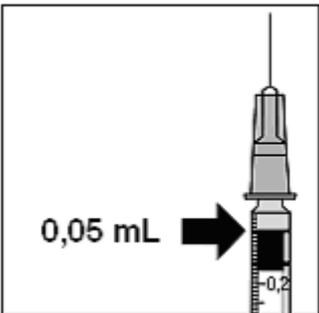
Lucentis deve ser aplicado em hospitais, clínicas oftalmológicas especializadas ou salas de cirurgia ambulatoriais, sob visão de microscópio, com o adequado monitoramento do paciente. Sua administração deve ser realizada somente por profissionais habilitados.

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

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

O paciente deve ser instruído para se auto-administrar gotas oculares contendo antimicrobianos 4 vezes ao dia por 3 dias antes e após cada injeção.

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

<p>A.</p> 	<p>1. Antes da retirada, a parte externa da tampa de borracha do frasco-ampola deve ser desinfetado.</p> <p>2. Encaixe a agulha com filtro de 5 micrômetros (fornecido) na seringa de 1 mL (fornecida) usando técnicas assépticas. Empurre a agulha não perfurante com filtro no centro da tampa do frasco-ampola até a agulha tocar o canto do fundo do frasco-ampola.</p> <p>3. Retire todo o líquido do frasco-ampola mantendo o frasco-ampola na posição vertical, levemente inclinado para facilitar a completa retirada.</p>
<p>B.</p> 	<p>4. Assegure que o êmbolo está puxado o suficiente quando esvaziar o frasco-ampola para esvaziar completamente a agulha com filtro.</p> <p>5. Deixe a agulha não perfurante com filtro no frasco-ampola e desconecte a seringa. A agulha com filtro deve ser descartada após a retirada do conteúdo do frasco-ampola e não deve ser usada para a injeção intravítrea.</p>
<p>C.</p> 	<p>6. Encaixe a agulha de injeção (fornecida) asséptica e firmemente na seringa.</p> <p>7. Cuidadosamente, remova a tampa da agulha de injeção sem desconectá-la da seringa.</p> <p>Nota: Segure no centro amarelo da agulha de injeção enquanto retira a tampa.</p>
<p>D.</p> 	<p>8. Cuidadosamente, retire o ar da seringa e ajuste a dose na marca de 0,05 mL. A seringa está pronta para injeção.</p> <p>Nota: Não limpe a agulha de injeção. Não puxe de volta o êmbolo.</p>

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

Mantenha a ampola na embalagem externa para protegê-la da luz.

Instruções de descarte

Qualquer produto não usado ou material usado deve ser descartado de acordo com os requerimentos locais.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Posologia

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

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

A dose recomendada de Lucentis é de 0,5 mg administrada como injeção intravítrea única. Isto corresponde a um volume injetado de 0,05 mL. O intervalo entre as duas doses não deve ser menor que 1 mês.

Tratamento da forma úmida da DMRI

O tratamento com Lucentis é iniciado com uma fase de carregamento de uma injeção por mês por três meses consecutivos, seguido por uma fase de manutenção em que os pacientes devem ser monitorados quanto a sua acuidade visual mensalmente. Se o paciente apresentar uma perda de mais de 5 letras na acuidade visual (EDTRS ou uma linha equivalente *Snellen*), Lucentis deve ser administrado.

Informações adicionais para populações especiais

Insuficiência hepática

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

Insuficiência renal

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

Crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade)

Lucentis não é recomendado para uso em crianças e adolescentes devido a ausência de dados sobre segurança e eficácia nestas sub-populações.

Pacientes idosos (com 65 anos ou mais)

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes idosos.

Precauções e Advertências

O tratamento com Lucentis deve ser realizado somente por injeção intravítrea.

Injeções intravítreas, incluindo aquelas com Lucentis, têm sido associadas com endoftalmite, inflamação intra-ocular, descolamento de retina regmatogênico, ruptura da retina e catarata

traumática iatrogênica (vide “Reações Adversas”). Técnicas de injeção asséptica apropriadas devem sempre ser utilizadas na administração de Lucentis. Além disso, pacientes devem ser monitorados durante a semana seguinte à injeção para permitir um tratamento precoce caso ocorra uma infecção. Os pacientes devem ser orientados a relatar quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou qualquer dos eventos mencionados acima sem atraso.

Aumentos na pressão intra-ocular têm sido observados nos primeiros 60 minutos após a injeção de Lucentis (vide “Reações Adversas”). Tanto a pressão intra-ocular quanto a perfusão da cabeça do nervo óptico devem, portanto, ser apropriadamente monitoradas e controladas.

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

Assim como todas as proteínas terapêuticas existe um potencial de imunogenicidade com Lucentis.

A segurança e a eficácia da terapia com Lucentis administrada a ambos os olhos concomitantemente não foram estudadas.

Lucentis não foi estudado em pacientes com infecções sistêmicas ativas ou em pacientes com condições oculares simultâneas como descolamento de retina ou buraco macular.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

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

Gravidez e lactação

Gravidez

Não existem dados clínicos disponíveis de exposição de grávidas ao ranibizumabe.

Estudos em macacos cynomolgus não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos relacionados à gravidez ou ao desenvolvimento embrionário/fetal (vide “Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

O risco potencial para humanos é desconhecido.

Recomenda-se precaução para prescrever a mulheres grávidas.

Mulheres com potencial para engravidar

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

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

Amamentação

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

Interações medicamentosas

Não foram realizados estudos de interação formal.

Para o uso conjunto de terapia fotodinâmica (TFD) com verteporfirina e Lucentis na forma úmida de DMRI, vide “Farmacodinâmica”.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidades, este produto não deve ser misturado com outros.

Reações adversas

População com a forma úmida da DMRI

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

Eventos adversos graves relacionados ao procedimento de injeção incluíram endoftalmite, descolamento de retina regmatogênico, ruptura da retina e catarata traumática iatrogênica (vide “Precauções e Advertências”).

Outros eventos oculares graves observados entre os pacientes tratados com Lucentis incluíram inflamação intra-ocular e aumento da pressão intra-ocular (vide “Precauções e Advertências”).

Os eventos adversos listados a seguir ocorreram numa proporção mais alta (pelo menos 2 pontos percentuais) em pacientes que receberam tratamento com Lucentis 0,5 mg do que naqueles pacientes que receberam tratamento controle (injeções simuladas (vide definição

em “Farmacodinâmica”) ou terapia fotodinâmica [TFD] com verteporfina) no conjunto de dados dos três estudos controlados da forma úmida da DMRI fase III FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) e FVF3192g (PIER). Estas foram, portanto, consideradas reações adversas potenciais relacionadas à droga. Os dados de segurança descritos a seguir também incluem todos os eventos adversos suspeitos de estarem pelo menos potencialmente relacionados ao procedimento de injeção ou ao medicamento nos 440 pacientes dos grupos de tratamento com 0,5 mg combinados na forma úmida da DMRI.

Os eventos adversos estão listados por sistemas de classe de órgãos e frequência, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raro ($< 1/10.000$).

Infecções e infestações

Muito comum nasofaringite

Comum: influenza

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Comum: anemia

Distúrbios Psiquiátricos

Comum: ansiedade

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: dor de cabeça

Comum: acidente vascular cerebral

Distúrbios Oculares

Muito Comum: Inflamação intra-ocular, vitreíte, descolamento do vítreo, hemorragia retiniana, distúrbio visual, dor no olho, moscas volantes, hemorragia conjuntival, irritação do olho, sensação de corpo estranho no olho, lacrimejamento aumentado, blefarite, olho seco, hiperemia ocular e prurido nos olhos.

Comum: Degeneração retiniana, distúrbio retiniano, descolamento da retina, ruptura retiniana, descolamento do epitélio pigmentar retiniano, ruptura do epitélio pigmentar retiniano, redução da acuidade visual, hemorragia vítrea, distúrbio vítreo, uveíte, irite, iridociclite, catarata, catarata subcapsular, opacificação da cápsula posterior, ceratite ponteada,

abrasão corneal, turvação da câmara anterior (*flare*), visão borrada, hemorragia no local da injeção, hemorragia do olho, conjuntivite, conjuntivite alérgica, secreção do olho, fotopsia, fotofobia, desconforto ocular, edema da pálpebra, dor na pálpebra, hiperemia conjuntival.

Incomum: cegueira, endoftalmite, hipópio, hifema, ceratopatia, adesão da íris, depósito corneal, edema corneal, estrias corneanas, dor no local de injeção, irritação no local da injeção, sensação estranha no olho, irritação da pálpebra.

Distúrbios Respiratórios, torácicos e do mediastino

Comum: tosse

Distúrbio Gastrointestinal

Comum: náusea

Distúrbio do tecido cutâneo e subcutâneo

Comum: Reações alérgicas (*rash*, urticária, prurido, eritema)

Distúrbio do tecido músculo-esquelético e conectivo

Muito comum: artralgia

Investigações

Muito comum: Aumento da pressão intra-ocular

Superdose

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

Armazenagem

Armazenar em refrigerador (2°C a 8°C).

Não congelar.

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

Lucentis deve ser mantido fora do alcance das crianças.

ATENÇÃO: ESTE É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS TENHAM DEMONSTRADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA A COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

MS – 1.0068.1056

Farm. Resp.: Bárbara Santos de Sousa -
CRF-SP 24.844



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

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suíça

Venda sob prescrição médica

® = Marca registrada de Genentech, Inc.

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

BPI 26.05.10

2010-PSB/GLC-0278-s