

1. IME ZDRAVILA

Lucentis 10 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 10 mg ranibizumaba*. Ena viala vsebuje 2,3 mg ranibizumaba v 0,23 ml raztopine. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml, ki vsebuje 0,5 mg ranibizumaba, za odrasle in enkratnega odmerka 0,02 ml, ki vsebuje 0,2 mg ranibizumaba, za nedonošenčke.

*Ranibizumab je fragment humaniziranega monoklonskega protitelesa, pridobljen iz celic bakterije *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra, brezbarvna do blede rjavkasto rumena vodna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lucentis je indicirano pri odraslih:

- za zdravljenje neovaskularne (vlažne) oblike starostne degeneracije makule (SDM),
- za zdravljenje okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME),
- za zdravljenje proliferativne diabetične retinopatije (PDR),
- za zdravljenje okvare vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (pri zaporu centralne mrežnične vene ali njene veje) (RVO - retinal vein occlusion),
- za zdravljenje okvare vida zaradi horoidalne neovaskularizacije (CNV - choroidal neovascularisation).

Zdravilo Lucentis je indicirano pri nedonošenčkih:

- za zdravljenje retinopatije nedonošenčkov (ROP – retinopathy of prematurity) s prizadetostjo predela I (stadij 1+, 2+, 3 ali 3+), predela II (stadij 3+) ali z agresivno posteriorno retinopatijo nedonošenčkov (AP-ROP).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Lucentis sme aplicirati samo specialist oftalmolog, ki ima izkušnje z intravitrealnimi injekcijami.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Lucentis za odrasle je 0,5 mg, kar bolnik prejme z eno intravitrealno injekcijo in ustreza injekcijskemu volumnu 0,05 ml. Med injiciranjem dveh odmerkov v isto oko mora preteči najmanj štiri tedne.

Odrasel bolnik prejema sprva eno injekcijo na mesec, dokler ne doseže največje vidne ostrine in/ali

nima več znakov aktivne bolezni, kar pomeni, da se ob nadaljevanju zdravljenja bolnikova vidna ostrina in drugi znaki ter simptomi bolezni ne spreminjajo. Pri bolnikih s SDM, DME, PDR in RVO so na začetku lahko potrebne tri ali več zaporedne mesečne aplikacije.

Od te točke dalje naj pogostnost spremljanja in intervale zdravljenja določi zdravnik glede na aktivnost bolezni na osnovi ocene vidne ostrine in/ali anatomskih parametrov.

Če po mnenju zdravnika vizualni in anatomski parametri nakazujejo, da neprekinjeno zdravljenje ne vpliva pozitivno na bolnika, je treba z zdravljenjem z zdravilom Lucentis prekiniti.

Spremljanje aktivnosti bolezni lahko vključuje klinični pregled, preiskave vidne funkcije ali slikovne metode (na primer optično koherentno tomografijo ali fluoresceinsko angiografijo).

Če bolnik prejema zdravilo po shemi "Zdravi in podaljšaj", je po tem, ko bolnik doseže največjo vidno ostrino in/ali nima več znakov aktivne bolezni, mogoče intervale med odmerki postopoma podaljševati, dokler se ponovno ne pojavijo znaki aktivne bolezni oziroma dokler ne pride do ponovnega poslabšanja vida. Pri vlažni obliki SDM je mogoče interval med dvema odmerkoma v enem koraku podaljšati za največ dva tedna, medtem ko ga je pri DME mogoče v enem koraku podaljšati za največ en mesec. Za zdravljenje bolnikov s PDR in RVO se lahko intervali med posameznimi aplikacijami zdravila postopoma podaljšajo, vendar o dolžini teh intervalov ni zadostnih podatkov. Če bolezen spet postane aktivna, je treba interval med odmerki temu primerno skrajšati.

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV je treba določiti individualno za vsakega posameznega bolnika glede na aktivnost bolezni. Nekateri bolniki bodo morda potrebovali samo eno injekcijo v prvih 12 mesecih, drugi pa bodo morda potrebovali pogostejše zdravljenje, lahko tudi injiciranje enkrat na mesec. Številni bolniki s CNV zaradi degenerativne kratkovidnosti (PM – pathologic myopia) bodo morda potrebovali samo eno ali dve injekciji v prvem letu (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Lucentis in laserska fotokoagulacija pri DME in pri makularnem edemu zaradi zapore veje centralne mrežnične vene

Obstaja nekaj izkušenj z uporabo zdravila Lucentis sočasno z lasersko fotokoagulacijo (glejte poglavje 5.1). Pri uporabi obeh načinov zdravljenja na isti dan je treba zdravilo Lucentis aplicirati najmanj 30 minut po laserski fotokoagulaciji. Zdravilo Lucentis je mogoče aplicirati bolnikom, ki so jim predhodno opravili lasersko fotokoagulacijo.

Zdravilo Lucentis in fotodinamična terapija z verteporfinom pri horoidalni neovaskularizaciji, do katere pride zaradi degenerativne kratkovidnosti

S sočasno uporabo zdravila Lucentis in verteporfina ni nobenih izkušenj.

Nedonošenčki

Priporočeni odmerek zdravila Lucentis za nedonošenčke je 0,2 mg z intravitrealno injekcijo, kar ustreza injekcijskemu volumnu 0,02 ml. Nedonošenčki za zdravljenje ROP najprej prejmejo eno injekcijo v vsako oko, lahko isti dan v obe oči. Skupno lahko prejmejo največ tri injekcije na oko v šestih mesecih od začetka zdravljenja, če so prisotni znaki aktivne bolezni. V 24-tedenski klinični študiji RAINBOW je večina bolnikov (78 %) prejela po eno injekcijo na oko. Bolniki, ki so v tej klinični študiji prejeli odmerek 0,2 mg, niso potrebovali dodatnega zdravljenja v nadaljevanju dolgoročne podaljšanja študije, v katerem so bolnike spremljali do petega leta starosti (glejte poglavje 5.1). Odmerjanja več kot treh injekcij na oko niso proučili. Interval med dvema odmerkoma, injiciranima v isto oko, mora biti najmanj štiri tedne.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Zdravila Lucentis pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Vendar za to skupino niso potrebna posebna opozorila.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Pri starejših prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let in imajo DME, je izkušenj malo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lucentis pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, za indikacije, ki niso retinopatija nedonošenčkov, nista bili dokazani. Razpoložljivi podatki za mladoletne bolnike, ki so stari od 12 do 17 let in imajo okvaro vida zaradi CNV, so navedeni v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Viala za enkratno odmerjanje, namenjena samo za intravitrealno uporabo.

Količina zdravila, ki ga vsebuje viala (0,23 ml), je večja od priporočenega odmerka (0,05 ml za odrasle in 0,02 ml za nedonošenčke), zato je treba del celotne količine zdravila iz viala pred odmerjanjem zavreči.

Izgled zdravila Lucentis je treba pred uporabo pregledati glede vsebnosti delcev in spremembe barve.

Za pripravo zdravila Lucentis glejte poglavje 6.6.

Postopek injiciranja je treba opraviti v aseptičnih pogojih, kar vključuje kirurško dezinfekcijo rok, uporabo sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega instrumenta) ter možnost sterilne paracenteze (če bi bila potrebna). Pred izvedbo intravitrealnega posega je treba pozorno preveriti bolnikovo anamnezo glede preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.4). Pred samo injekcijo je treba razkužiti kožo okrog očesa, veko in površino očesa ter bolniku aplicirati ustrezno anestezijo in širokospektralni lokalni antibiotik v skladu z nacionalno prakso.

Odrasli

Pri odraslih je treba injekcijsko iglo uvesti 3,5-4,0 mm posteriorno od limbusa v steklovinski prostor, usmeriti jo je treba proti središču zrkla, pri tem pa se je treba izogniti horizontalnemu meridianu. Nato se injicira 0,05 ml vsebine. Pri vsakem naslednjem injiciranju je treba uporabiti drugo mesto vboda na beločnici.

Pediatrična populacija

Za zdravljenje nedonošenčkov je treba uporabiti brizgo z majhnim volumnom in visoko natančnostjo, ki je skupaj z injekcijsko iglo (30G x 1/2") priložena v kompletu VISISURE (glejte poglavje 6.6).

Pri nedonošenčkih je treba injekcijsko iglo uvesti v oko 1,0-2,0 mm posteriorno od limbusa in jo usmeriti proti očesnemu živcu. Nato se injicira 0,02 ml vsebine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z aktivno okužbo očesa, okolice očesa ali s sumom na okužbo teh predelov.

Bolniki z aktivnim hudim intraokularnim vnetjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije

uporabljenega zdravila.

Reakcije na intravitrealno injiciranje

Tako kot pri drugih intravitrealnih injekcijah je tudi injiciranje zdravila Lucentis povezano z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, regmatogenim odstopom mrežnice, raztrganino mrežnice in iatrogeno travmatsko katarakto (glejte poglavje 4.8). Pri aplikaciji zdravila Lucentis je vedno potrebno uporabiti ustrezne aseptične tehnike injiciranja. Razen tega je potrebno bolnike spremljati v tednu po injekciji, da bi lahko v primeru okužbe omogočili čimprejšnje zdravljenje. Bolnike je treba poučiti, da v primeru simptomov, ki nakazujejo endoftalmitis ali katerega od zgoraj naštetih dogodkov, to takoj sporočijo.

Zvišanje intraokularnega tlaka

Pri odraslih so v 60 minutah po injiciranju zdravila Lucentis opazali prehodno zvišan intraokularni tlak (IOT). Ugotavljali so tudi vztrajno zvišan intraokularni tlak (glejte poglavje 4.8). Tako intraokularni tlak kot tudi perfuzijo glave očesnega živca je treba spremljati in ustrezno obravnavati.

Bolnike je treba poučiti o simptomih navedenih možnih neželenih učinkov in jim naročiti, naj obvestijo zdravnika v primeru bolečine v očesu ali povečane občutljivosti očesa, vedno bolj izražene rdečine očesa, zamegljenega ali poslabšanega vida, povečanja števila drobnih delcev v vidnem polju ali povečane občutljivosti na svetlobo (glejte poglavje 4.8).

Obojestransko zdravljenje

Omejena količina podatkov glede hkratnega zdravljenja obeh oči z zdravilom Lucentis (vključno z zdravljenjem v istem dnevu) ne nakazuje povečanega tveganja za sistemske neželene učinke v primerjavi z zdravljenjem samo enega očesa.

Imunogenost

Pri zdravilu Lucentis obstaja možnost imunogenosti. Ker pri bolnikih z DME obstaja možnost povečane sistemske izpostavljenosti zdravilu, pri tej skupini bolnikov ni mogoče izključiti povečanega tveganja za razvoj preobčutljivosti. Bolnikom je treba tudi naročiti, da sporočijo, če se intenzivnost intraokularnega vnetja stopnjuje, kar bi bil lahko klinični znak, ki ga je mogoče pripisati tvorbi intraokularnih protiteles.

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo proti VEGF (vaskularnemu endotelijskemu rastnemu dejavniku)

Zdravila Lucentis se ne sme aplicirati sočasno z drugimi zdravili, ki delujejo proti VEGF, (sistemskimi ali očesnimi).

Odlog odmerjanja zdravila Lucentis pri odraslih

Apliciranje odmerka je treba odložiti vsaj do naslednjega dogovorjenega datuma za zdravljenje v naslednjih primerih:

- poslabšanje najboljše vidne ostrine s korekcijo (BCVA - best-corrected visual acuity) za ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjim določanjem vidne ostrine;
- intraokularni tlak ≥ 30 mmHg;
- raztrganje mrežnice;
- krvavitev pod mrežnico, ki zajema center fovee, ali če velikost krvavitve obsega ≥ 50 % celotne prizadete površine;
- izvedena ali načrtovana intraokularna operacija v predhodnih ali sledečih 28 dneh.

Raztrganje pigmentnega epitelija mrežnice

Dejavniki tveganja, ki so povezani z nastankom raztrganja pigmentnega epitelija po uporabi zdravil, ki delujejo proti VEGF pri zdravljenju vlažne oblike SDM in morda tudi drugih oblik CNV, vključujejo obsežen in/ali visok odstop pigmentnega epitelija mrežnice. Pri uvajanju ranibizumaba bolnikom z navedenimi dejavniki tveganja za raztrganje pigmentnega epitelija mrežnice je potrebna previdnost.

Regmatogeni odstop mrežnice ali foramen makule pri odraslih

Zdravljenje je treba prekiniti pri osebah z regmatogenim odstopom mrežnice ali foramnom makule 3. ali 4. stopnje.

Pediatrična populacija

Opozorila in previdnostni ukrepi za odrasle veljajo tudi za nedonošenčke z ROP. Dolgoročno varnost pri nedonošenčkih z ROP so proučevali v podaljšanju študije RAINBOW do petega leta starosti. Varnostni profil ranibizumaba v odmerku 0,2 mg se je v podaljšanju študije ujema s profilom, ki so ga v 24. tednu opazili v osnovni študiji (glejte poglavje 4.8).

Skupine bolnikov z omejeno količino podatkov

Izkušenj z zdravljenjem ljudi z DME zaradi sladkorne bolezni tipa 1 je malo. Uporabe zdravila Lucentis niso proučevali pri bolnikih, ki so predhodno prejeli intravitrealne injekcije, pri bolnikih z aktivnimi sistemskimi okužbami in pri bolnikih, ki imajo sočasne očesne bolezni, kot sta odstop mrežnice ali foramen makule. Pri sladkornih bolnikih z vrednostjo HbA1c nad 108 mmol/mol (12 %) je izkušenj z uporabo zdravila Lucentis malo, nobenih izkušenj pa ni pri bolnikih z neurejeno hipertenzijo. Pri zdravljenju takih bolnikov mora zdravnik upoštevati navedeno pomanjkanje podatkov.

Pri bolnikih z zaporo mrežnične vene (RVO), pri katerih pride do ireverzibilne ishemične okvare vidne funkcije, ni na voljo dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko sklepali o učinkovitosti zdravila Lucentis.

Za bolnike z degenerativno kratkovidnostjo je na voljo le malo podatkov o učinku zdravila Lucentis pri tistih bolnikih, pri katerih zdravljenje s fotodinamično terapijo z verteporfinom ni bilo uspešno. Pri bolnikih s subfovealnimi in jukstafovealnimi lezijami so dosledno opazili učinek zdravila, pri bolnikih z ekstrafovealnimi lezijami pa ni dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko sklepali o učinkovitosti zdravila Lucentis pri bolnikih z degenerativno kratkovidnostjo.

Sistemski učinki po intravitrealni uporabi

Poročali so o sistemskih neželenih dogodkih, med drugim o izvenočesnih krvavitvah in arterijskih tromboemboličnih dogodkih po intravitrealnem injiciranju zaviralcev VEGF.

O varnosti zdravljenja bolnikov, ki imajo DME, makularni edem pri zapori mrežnične vene in horoidalno neovaskularizacijo zaradi degenerativne kratkovidnosti, pri tem pa imajo še anamnezo možganske kapi ali tranzitorne ishemične atake, je na voljo le malo podatkov. Pri zdravljenju takih bolnikov je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Glede skupnega zdravljenja s fotodinamično terapijo (PDT) z verteporfinom in z zdravilom Lucentis pri vlažni obliki SDM in degenerativni kratkovidnosti glejte poglavje 5.1.

Glede skupnega zdravljenja z lasersko fotokoagulacijo in z zdravilom Lucentis pri DME in zapori veje centralne mrežnične vene glejte poglavji 4.2 in 5.1.

V kliničnih študijah zdravljenja okvare vida zaradi DME pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lucentis, sočasno zdravljenje s tiazolidindioni ni vplivalo na rezultat vidne ostrine ali centralne debeline fovealnega dela mrežnice.

Pediatrska populacija

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem.

Nosečnost

O uporabi ranibizumaba v nosečnosti ni na voljo kliničnih podatkov. Študije na opicah javanski makak ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov v nosečnosti ali na razvoj zarodka/plodu (glejte poglavje 5.3). Po aplikaciji v oko je sistemska izpostavljenost ranibizumabu majhna, vendar je zaradi njegovega mehanizma delovanja treba ranibizumab obravnavati kot potencialno teratogen in toksičen za zarodek/plod. Zato se ranibizumaba ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je pričakovana korist večja od možne nevarnosti za plod. Za ženske, ki želijo zanositi in so se zdravile z ranibizumabom, je priporočeno, da po zadnjem odmerku ranibizumaba počakajo najmanj 3 mesece, preden zanosijo.

Dojenje

Zelo omejeni podatki kažejo, da se ranibizumab lahko izloča v materino mleko v majhnih količinah. Učinek ranibizumaba na dojenega novorojenca/otroka ni znan. Kot preventivni ukrep dojenje v obdobju uporabe zdravila Lucentis ni priporočljivo.

Plodnost

O vplivu na plodnost ni na voljo nobenih podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Postopek zdravljenja lahko povzroči začasne motnje vida, ki lahko motijo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih pride do teh znakov, ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler se te začasne motnje vida ne umirijo.

4.8 Neželene učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali po odmerjanju zdravila Lucentis, je povezana s postopkom intravitrealnega injiciranja.

Neželene učinki, ki se pojavijo na očeh, o katerih so po injekciji zdravila Lucentis najbolj pogosto poročali, so: bolečine v očesu, očesna hiperemija, zvišan intraokularni tlak, vitritis, odstop steklovine, krvavitev v mrežnici, motnje vida, motnjave v steklovini, veznična krvavitev, draženje očesa, občutek tujka v očeh, močnejše solzenje, vnetje veke, suho oko in srbenje v očesu.

V okviru neželenih učinkov, ki niso povezani z očmi, so najbolj pogosto poročali o glavobolu, nazofaringitisu in artralgiji.

Med resnejšimi, a manj pogosto poročanimi neželenimi učinki, so endoftalmitis, slepota, odstop mrežnice, raztrganina mrežnice in iatrogena travmatska katarakta (glejte poglavje 4.4).

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, do katerih je prišlo po odmerjanju zdravila Lucentis v kliničnih študijah.

Tabelarni pregled neželenih učinkov[#]

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

<i>zelo pogosti</i>	nazofaringitis
<i>pogosti</i>	okužba sečil*

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

<i>pogosti</i>	anemija
----------------	---------

Bolezni imunskega sistema

<i>pogosti</i>	preobčutljivost
----------------	-----------------

Psihiatrične motnje

<i>pogosti</i>	tesnoba
----------------	---------

Bolezni živčevja

<i>zelo pogosti</i>	glavobol
---------------------	----------

Očesne bolezni

<i>zelo pogosti</i>	vitritis, odstop steklovine, mrežnična krvavitev, motnje vida, bolečine v očesu, motnjave v steklovini, veznična krvavitev, draženje očesa, občutek tujka v očesu, močnejše solzenje, vnetje veke, suho oko, očesna hiperemija, srbenje v očesu
<i>pogosti</i>	degeneracija mrežnice, obolenje mrežnice, odstop mrežnice, raztrganje mrežnice, odstop pigmentnega epitelija mrežnice, raztrganje pigmentnega epitelija mrežnice, zmanjšana vidna ostrina, krvavitev v steklovino, obolenje steklovine, uveitis, iritis, iridociklitis, katarakta, subkapsularna katarakta, opacifikacija zadnje lečne ovojnice, točkasti keratitis, abrazija roženice, vnetje sprednjega prekata, zamegljen vid, krvavitev na mestu injiciranja, očesna krvavitev, konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, izcedek iz očesa, fotopsija, fotofobija, neprijeten občutek v očesu, oteklina veke, bolečine v vek, veznična hiperemija
<i>občasni</i>	slepota, endoftalmitis, hipopion, hifema, keratopatija, zarastline šarenice, roženični depoziti, edem roženice, roženične strije, bolečina na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja, nenormalne zaznave v očesu, draženje veke

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

<i>pogosti</i>	kašelj
----------------	--------

Bolezni prebavil

<i>pogosti</i>	navzea
----------------	--------

Bolezni kože in podkožja
pogosti

alergijske reakcije (izpuščaj, urtikarija, srbenje, rdečina)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
zelo pogosti

artralgija

Preiskave
zelo pogosti

zvišan intraokularni tlak

neželeni učinki so bili opredeljeni kot neželeni dogodki (s pogostnostjo najmanj 0,5 odstotne točke bolnikov), do katerih je z večjo pogostnostjo (za najmanj 2 odstotni točki) prišlo pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lucentis 0,5 mg v primerjavi s tistimi, ki so prejeli kontrolno zdravljenje (placebo ali PDT z verteporfinom).

* neželeni učinek so opazili samo v populaciji z DME

Na skupino zdravil vezani neželeni učinki:

V študijah vlažne oblike SDM faze III je bila pogostnost vseh krvavitev (razen očesnih), ki sicer sodijo med neželene dogodke, ki bi lahko bili povezani s sistemskim zaviranjem VEGF (vaskularni endotelijski rastni dejavnik), nekoliko povečana pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab, vendar pri pojavljanju različnih krvavitev ni bilo nobenega pravila. Po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF obstaja teoretično tveganje za arterijske trombembolične dogodke, vključno z možgansko kapjo in miokardnim infarktom. V kliničnih študijah z zdravilom Lucentis so pri bolnikih s SDM, DME, PDR, RVO in CNV opazili nizko stopnjo incidence arterijskih trombemboličnih dogodkov, vendar večjih razlik med skupinami bolnikov, zdravljenih z ranibizumabom, in kontrolnimi skupinami ni bilo.

Pediatrična populacija

Varnost uporabe zdravila Lucentis v odmerku 0,2 mg so proučevali v 6-mesečni klinični študiji (RAINBOW), ki je vključevala 73 nedonošenčkov z ROP, zdravljenih z 0,2 mg ranibizumaba (glejte poglavje 5.1). Med neželenimi učinki, ki se pojavijo na očeh, sta bila učinka, o katerih so poročali pri več kot enem od bolnikov, zdravljenih z 0,2 mg ranibizumaba, krvavitev v mrežnici in veznična krvavitev. Neželeni učinki, ki niso povezani z očmi in o katerih so poročali pri več kot enem od bolnikov, zdravljenih z 0,2 mg ranibizumaba, so bili nazofaringitis, anemija, kašelj, okužba sečil in alergijske reakcije. Načeloma velja, da se neželeni učinki, ki so jih opazili pri zdravljenju v okviru indikacij za odrasle, nanašajo tudi na nedonošenčke z ROP, čeprav v študiji RAINBOW niso opazili vseh.

Dolgoročno varnost pri nedonošenčkih z ROP so proučevali do petega leta starosti v podaljšanju študije RAINBOW in ni pokazala novih varnostnih signalov. Varnostni profil ranibizumaba v odmerku 0,2 mg se je v podaljšanju študije ujema s profilom, ki so ga opazili v osnovni študiji do 24. tedna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij vlažne oblike SDM in postmarketinških izkušenj so poročali o primerih nehotenega prevelikega odmerjanja. Neželeni učinki pri bolnikih iz teh poročil so bili zvišan intraokularni tlak, prehodna slepota, zmanjšana vidna ostrina, edem roženice, bolečine v roženici in bolečine v očesu. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba meriti in uravnati intraokularni tlak, če se to zdi potrebno prisotnemu zdravniku.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije, oznaka ATC: S01LA04

Mehanizem delovanja

Ranibizumab je fragment humaniziranega monoklonskega protitelesa proti humanemu vaskularnemu endotelijskemu rastnemu dejavniku A (VEGF-A). Z visoko afiniteto se veže na izooblike VEGF-A (npr. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ in VEGF₁₆₅) in tako preprečuje vezavo VEGF-A na njegove receptorje VEGFR-1 in VEGFR-2. Vezava VEGF-A na njegove receptorje povzroča proliferacijo endotelijskih celic in neovaskularizacijo, pa tudi povečano žilno permeabilnost, kar vse prispeva k razvoju neovaskularne oblike starostne degeneracije makule, degenerativne kratokovidnosti in CNV ali k okvari vida zaradi diabetičnega makularnega edema ali zaradi makularnega edema pri zapori mrežnične vene pri odraslih in retinopatije nedonošenčkov pri prezgodaj rojenih otrocih.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje vlažne oblike SDM

Pri vlažni obliki SDM so klinično varnost in učinkovitost zdravila Lucentis ocenjevali v treh 24-mesečnih randomiziranih, dvojno slepih študijah s placebom ali z aktivnimi kontrolami pri bolnikih z neovaskularno obliko SDM. Skupno so v te študije vključili 1.323 bolnikov (879 aktivnih in 444 kontrol).

V študiji FVF2598g (MARINA) so 716 bolnikov z minimalno klasično ali okultno obliko brez klasičnih lezij randomizirali v razmerju 1:1:1 tako, da so enkrat na mesec prejeli bodisi injekcije zdravila Lucentis 0,3 mg, bodisi zdravila Lucentis 0,5 mg ali placebo injekcije.

V študiji FVF2587g (ANCHOR) so 423 bolnikov, ki so imeli predvsem klasične CNV lezije, randomizirali v razmerju 1:1:1 tako, da so prejeli bodisi zdravilo Lucentis 0,3 mg enkrat na mesec, bodisi zdravilo Lucentis 0,5 mg enkrat na mesec ali fotodinamično terapijo (PDT) z verteporfinom (ob izhodišču in kasneje vsake 3 mesece, če je fluoresceinska angiografija pokazala vztrajanje ali ponovno povečanje žilne permeabilnosti).

Glavna merila izidov so prikazana v preglednici 1 in na sliki 1.

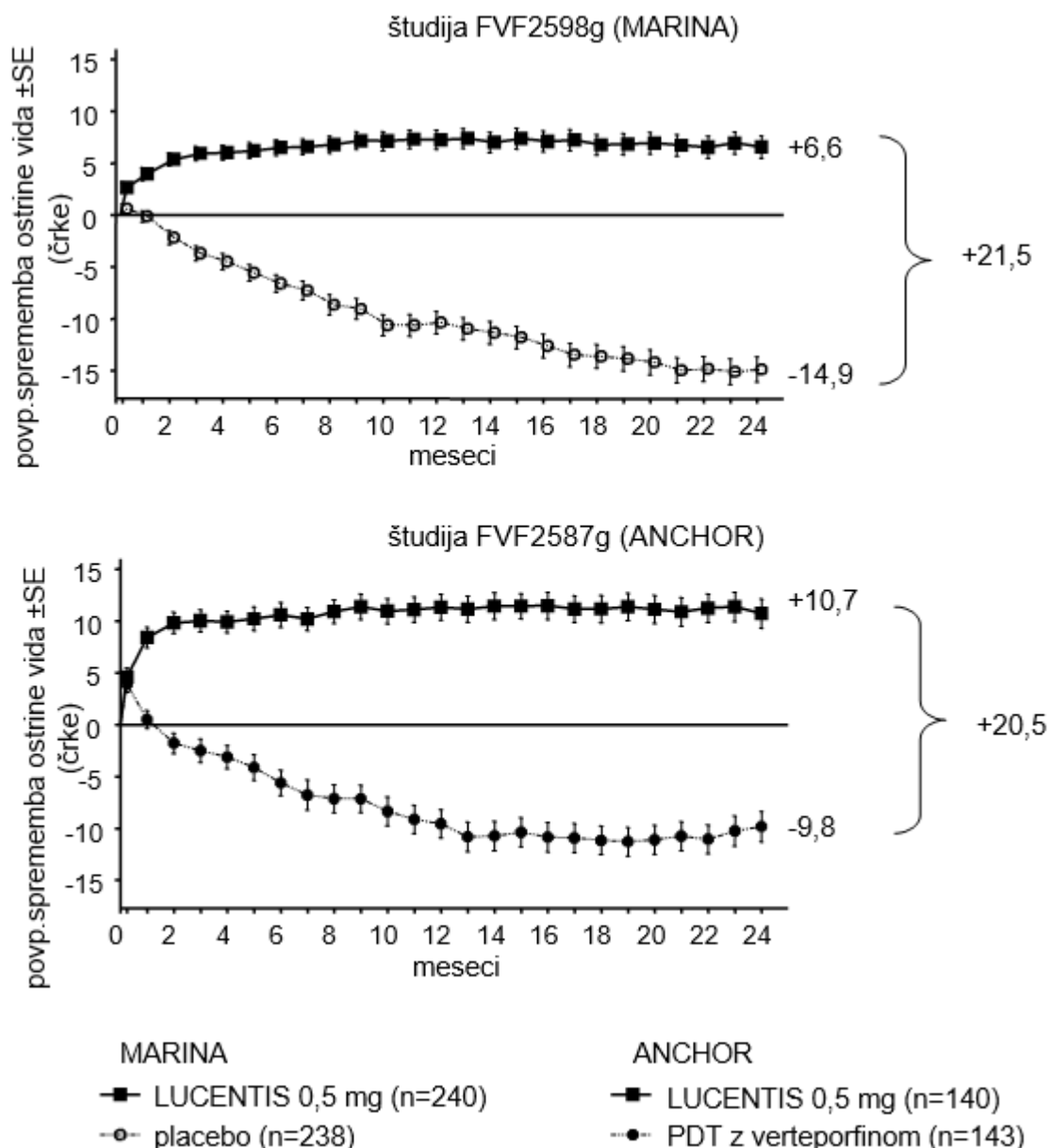
Preglednica 1 Izid po 12 in po 24 mesecih v študijah FVF2598g (MARINA) in FVF2587g

(ANCHOR)

Merilo izida	meseci	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		placebo (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)	PDT z vertepor- finom (n=143)	zdravilo Lucentis 0,5 mg (n=140)
poslabšanje vidne ostrine za <15 črk (%) ^a (ohranitev vida, primarni cilj opazovanja)	po 12 mesecih	62 %	95 %	64 %	96 %
	po 24 mesecih	53 %	90 %	66 %	90 %
izboljšanje vidne ostrine za ≥15 črk (%) ^a	po 12 mesecih	5 %	34 %	6 %	40 %
	po 24 mesecih	4 %	33 %	6 %	41 %
povprečna sprememba vidne ostrine (črke) (SD) ^a	po 12 mesecih	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	po 24 mesecih	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Slika 1 Povprečna sprememba vidne ostrine v 24 mesecih od izhodišča v študijah FVF2598g (MARINA) in FVF2587g (ANCHOR)



Rezultati obeh študij so pokazali, da lahko nadaljnje zdravljenje z ranibizumabom koristi tudi bolnikom, pri katerih je v prvem letu zdravljenja prišlo do poslabšanja najboljše vidne ostrine s korekcijo (BCVA – best-corrected visual acuity) za ≥ 15 črk.

Pri zdravljenju z ranibizumabom so tako v študiji MARINA kot v študiji ANCHOR opazali statistično značilno večje koristi glede funkcij vida kot v kontrolni skupini, pri čemer so svoje funkcije vida ocenjevali bolniki sami s pomočjo vprašalnika National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

V študiji FVF3192g (PIER) so 184 bolnikov s katerokoli obliko neovaskularne SDM randomizirali v razmerju 1:1:1 tako, da so prejeli bodisi injekcije zdravila Lucentis 0,3 mg, bodisi injekcije zdravila Lucentis 0,5 mg ali placebo injekcije najprej enkrat mesečno v treh zaporednih odmerjanjih, kasneje pa en odmerek vsake 3 mesece. Od 14. meseca dalje so bolnikom, ki so prejeli placebo, dovolili prehod na zdravljenje z ranibizumabom, od 19. meseca dalje pa so bolniki lahko pogostejše prejeli zdravilo. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Lucentis v študiji PIER, so prejeli v povprečju 10 krogov zdravljenja v celoti.

V povprečju se je vidna ostrina pri bolnikih ob enkrat mesečnem odmerjanju zdravila Lucentis sprva izboljšala, kasneje ob odmerjanju enkrat na tri mesece poslabšala in se po 12 mesecih vrnila na izhodiščno raven; ta učinek je 24 mesecev po začetku študije ostal ohranjen pri večini bolnikov, ki so prejeli ranibizumab (pri 82 %). Podatki omejenega obsega pri bolnikih s placebom, ki so kasneje prejeli ranibizumab, nakazujejo, da je zgodnji začetek zdravljenja lahko povezan z boljšim ohranjanjem vidne ostrine.

Podatki dveh študij (MONT BLANC, BPD952A2308 in DENALI, BPD952A2309), ki so ju izvajali po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, so potrdili učinkovitost zdravila Lucentis, niso pa pokazali, da bi imelo kombinirano zdravljenje z verteporfinom (PDT z zdravilom Visudyne) in zdravilom Lucentis boljši učinek kot zdravilo Lucentis v monoterapiji.

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV, do katere pride zaradi degenerativne kratkovidnosti

Klinično varnost in učinkovitost zdravila Lucentis so pri bolnikih z okvaro vida zaradi CNV pri degenerativni kratkovidnosti ocenjevali na osnovi 12-mesečnih podatkov iz dvojno prikrite kontrolirane ključne študije F2301 (RADIANCE). V tej študiji so 277 bolnikov randomizirali v razmerju 2:2:1 v naslednje skupine:

- skupina I (0,5 mg ranibizumaba, shema odmerjanja na podlagi kriterijev “stabilnosti”, ki so bili opredeljeni kot odsotnost spremembe BCVA v primerjavi z ocenami predhodnih dveh mesečnih pregledov);
- skupina II (0,5 mg ranibizumaba, shema odmerjanja na podlagi kriterijev “aktivnosti bolezni”, ki so bili opredeljeni kot okvara vida zaradi prisotnosti intraretinalne ali subretinalne tekočine ali aktivnega prepuščanja tekočine zaradi lezij CNV, ugotovljenih z optično koherentno tomografijo (OCT) in/ali fluoresceinsko angiografijo (FA));
- skupina III (fotodinamična terapija z verteporfinom, vPDT - bolniki so smeli prejeti ranibizumab po koncu 3. meseca).

V 12-mesečnem študijskem obdobju je v skupini II, v kateri so bolniki prejeli zdravilo v skladu s priporočeno shemo (glejte poglavje 4,2), 50,9 % bolnikov potrebovalo 1 ali 2 injekciji, 34,5 % jih je potrebovalo 3 do 5 injekcij, 14,7 % pa jih je potrebovalo 6 do 12 injekcij. 62,9 % bolnikov iz skupine II v drugem 6-mesečnem obdobju v študiji ni več potrebovalo injekcij.

Glavni izidi zdravljenja v študiji RADIANCE so prikazani v preglednici 2 in na sliki 2.

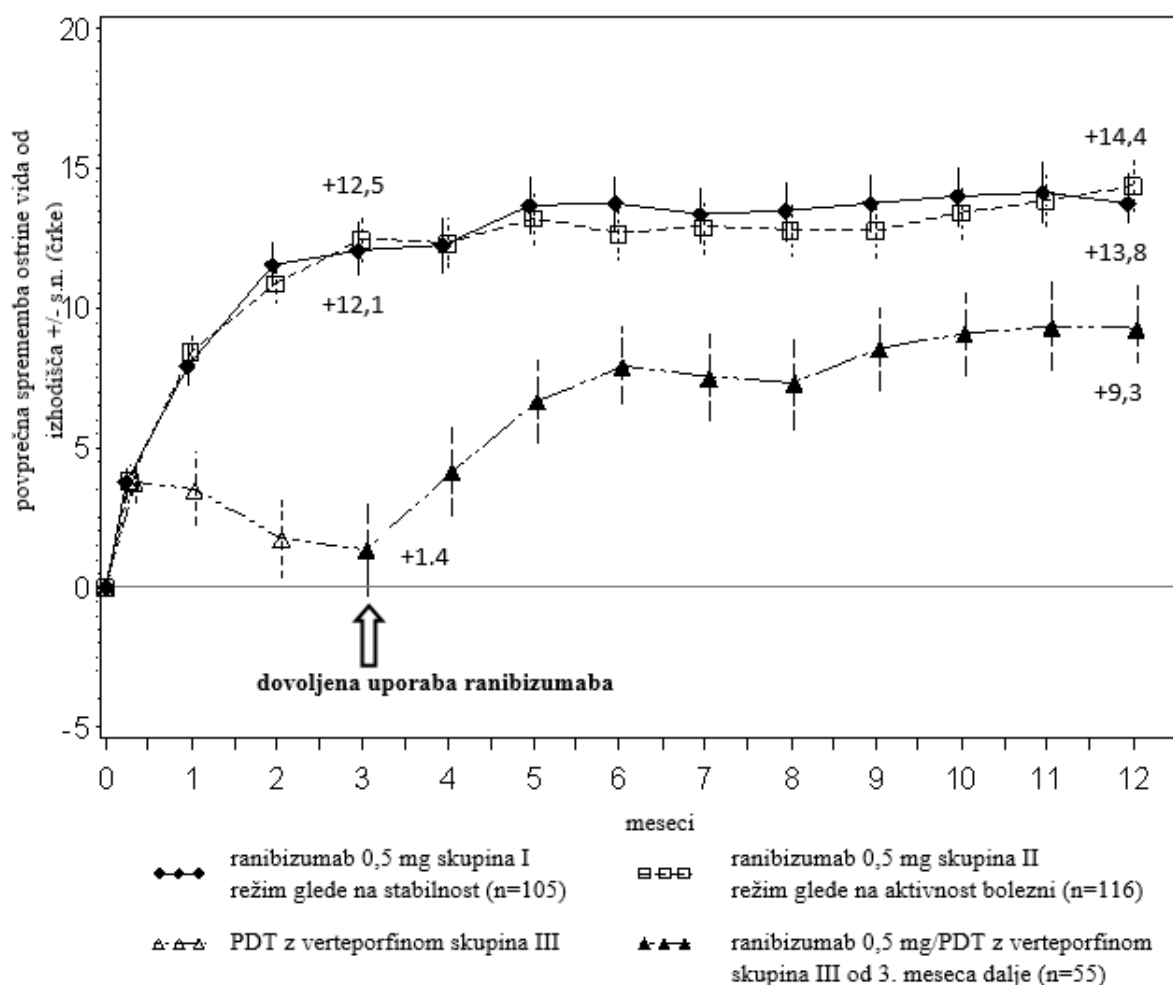
Preglednica 2 Izidi zdravljenja po 3 in 12 mesecih (študija RADIANCE)

	skupina I ranibizumab 0,5 mg “stabilnost vida” (n=105)	skupina II ranibizumab 0,5 mg “aktivnost bolezni” (n=116)	skupina III vPDT ^b (n=55)
po 3 mesecih			
povprečna sprememba BCVA v času od konca 1. do konca 3. meseca v primerjavi z izhodiščno ^a (črke)	+10,5	+10,6	+2,2
delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 15 črk ali doseženo BCVA ≥ 84 črk	38,1 %	43,1 %	14,5 %
po 12 mesecih			
število injekcij do konca 12. meseca:			
povprečje	4,6	3,5	NA
mediana	4,0	2,5	NA
povprečna sprememba BCVA v času od konca 1. do konca 12. meseca v primerjavi z izhodiščno (črke)	+12,8	+12,5	NA
delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 15 črk ali doseženo BCVA ≥ 84 črk	53,3 %	51,7 %	NA

^a $p < 0,00001$ za primerjavo s kontrolno skupino z vPDT

^b primerjalna kontrolna skupina do konca 3. meseca: bolniki, ki so bili randomizirani v skupino z vPDT, so smeli prejeti ranibizumab po koncu 3. meseca (v skupini III je 38 bolnikov prejelo ranibizumab po koncu 3. meseca)

Slika 2 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 12 mesecih (študija RADIANCE)



Izboljšanje vidne ostrine je spremljalo tudi zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice.

V primerjavi s fotodinamično terapijo z verteporfinom so pri zdravljenju z ranibizumabom opažali več koristi (razlika z vrednostjo $p < 0,05$), ki jih bolniki opišejo sami s pomočjo vprašalnika NEI VFQ-25, in sicer kot izboljšanje skupne sestavljene ocene in več ocen pri posameznih podlestvicah (za vid v celoti, za dejavnosti, ki so povezane z gledanjem od blizu, za duševno zdravje in odvisnost od drugih).

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV (ki ni povezana z degenerativno kratkovidnostjo ali vlažno obliko SDM)

Klinično varnost in učinkovitost zdravila Lucentis so pri bolnikih z okvaro vida zaradi CNV ocenjevali na osnovi 12-mesečnih podatkov iz dvojno prikrite, s placebom kontrolirane ključne študije G2301 (MINERVA). V tej študiji so 178 odraslih bolnikov v razmerju 2:1 randomizirali tako, da so prejeli bodisi:

- 0,5 mg ranibizumaba ob izhodišču, nato po individualiziranem režimu odmerjanja na podlagi kriterijev aktivnosti bolezni, opredeljenih z merjenjem vidne ostrine in/ali anatomskih parametrov (npr. zmanjšanja vidne ostrine, prisotnosti intraretinalne in subretinalne tekočine, krvavitve ali aktivnega prepuščanja tekočine);
- ali injekcije placeba ob izhodišču, nato po individualiziranem režimu odmerjanja na podlagi kriterijev aktivnosti bolezni.

Po koncu 2. meseca so bolniki začeli prejemati odprto zdravljenje z ranibizumabom po potrebi.

Glavni izidi zdravljenja iz študije MINERVA so prikazani v preglednici 3 in na sliki 3. V 12-mesečnem obdobju so opažali izboljšanje vida, ki ga je spremljalo zmanjšanje debeline centralnega

dela mrežnice.

V 12-mesečnem obdobju so bolniki v skupini z ranibizumabom prejeli povprečno 5,8 injekcij v primerjavi s povprečno 5,4 injekcijami, ki so jih prejeli tisti bolniki v skupini s placebom, ki so bili primerni za prejemanje ranibizumaba od 2. meseca naprej. V skupini s placebom 7 od 59 bolnikov ni prejelo nobene injekcije z ranibizumabom v študijsko oko v 12-mesečnem obdobju.

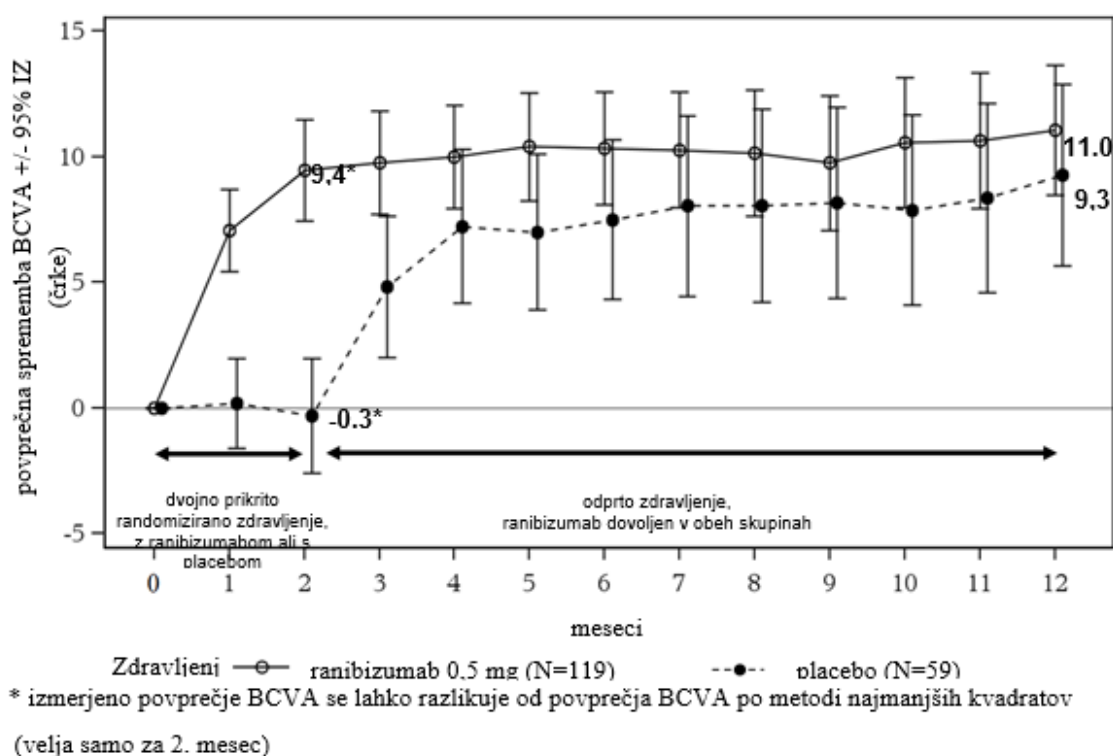
Preglednica 3 Izidi zdravljenja po koncu 2. meseca (študija MINERVA)

	ranibizumab 0,5 mg (n=119)	placebo (n=59)
povprečna sprememba BCVA po 2 mesecih od izhodiščne ^a	9,5 črke	-0,4 črke
delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 15 črk od izhodišča ali z doseženo vidno ostrino 84 črk po 2 mesecih	31,4 %	12,3 %
delež bolnikov, pri katerih po 2 mesecih ni prišlo do poslabšanja vidne ostrine za >15 črk od izhodišča	99,2 %	94,7 %
zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice (CSFT ^b) od izhodišča do konca 2. meseca ^a	77 μ m	-9,8 μ m

^a vrednost za enosmerno primerjavo s kontrolami s placebom: $p < 0,001$

^b CSFT – central retinal subfield thickness

Slika 3 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 12 mesecih (študija MINERVA)



Pri primerjavi uporabe ranibizumaba s kontrolnimi injekcijami placeba so po 2 mesecih opazili enoten učinek zdravljenja tako v celotni zdravljeni skupini kot v podskupinah glede na osnovno etiologijo bolezni:

Preglednica 4 Učinek zdravljenja v celotni zdravljeni skupini in po posameznih podskupinah glede na osnovno etiologijo bolezni

Celotna skupina in podskupine po posamezni osnovni etiologiji	učinek zdravljenja v primerjavi s placebom [črke]	skupno število bolnikov [n] (z zdravilom in s placebom)
celotna skupina	9,9	178
angiodne strije	14,6	27
retinohoroidopatija kot posledica vnetja	6,5	28
centralna serozna hiororetinopatija	5,0	23
idiopatska hiororetinopatija	11,4	63
druge etiologije ^a	10,6	37

^a obsega različne etiologije z nizko pogostnostjo nastanka in niso vključene v etiologije pri drugih skupinah

V ključni študiji G2301 (MINERVA) je pet mladoletnih bolnikov, ki so bili stari od 12 do 17 let in so imeli okvaro vida zaradi CNV, prejemale odprto zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba ob izhodišču, nato po individualiziranem režimu odmerjanja, kot pri populaciji odraslih bolnikov. BCVA se je od izhodišča do konca 12. meseca izboljšala pri vseh petih bolnikih, in sicer v okviru od 5 do 38 črk (v povprečju za 16,6 črk). Izboljšanje vidne ostrine v obdobju 12 mesecev je spremljala tudi stabilizacija ali zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice. Povprečno število injekcij ranibizumaba, ki so jih bolniki prejeli v 12 mesecih, je bilo 3 (od 2 do 5). V celoti so bolniki zdravljenje z ranibizumabom dobro prenašali.

Zdravljenje okvare vida zaradi DME

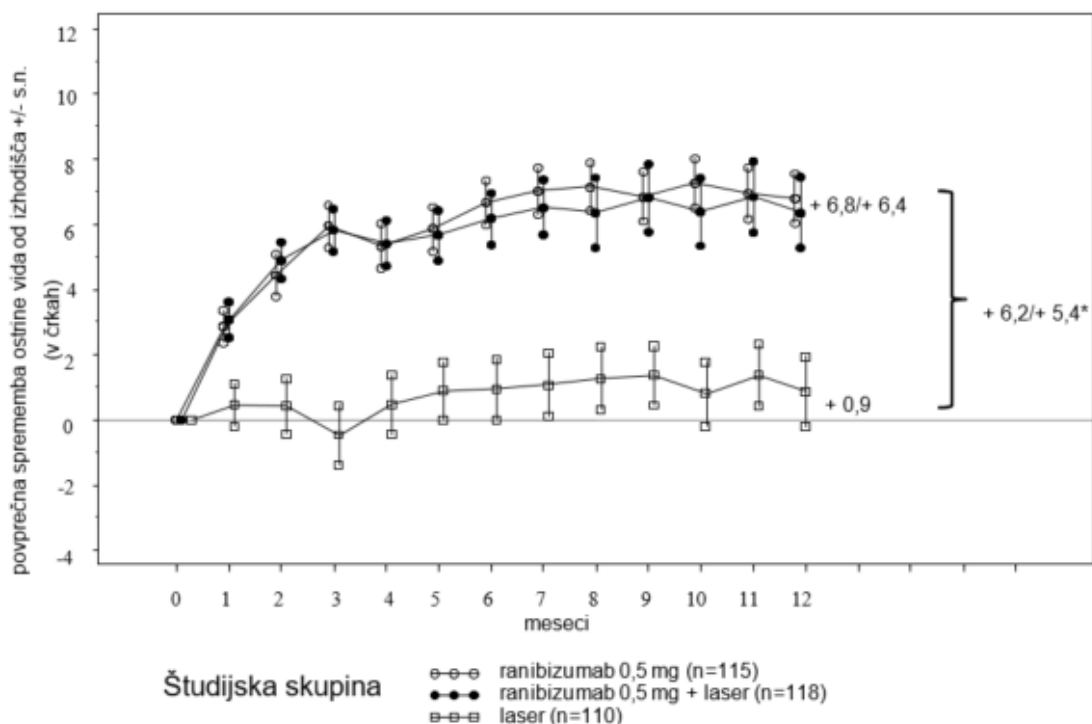
Varnost in učinkovitost zdravila Lucentis so ocenjevali v treh randomiziranih, kontroliranih študijah s trajanjem najmanj 12 mesecev. V te študije je bilo skupno vključenih 868 bolnikov (708 bolnikov, ki so prejemale aktivno zdravilo, in 160 kontrolnih bolnikov).

V študiji faze II z oznako D2201 (RESOLVE) je 151 bolnikov prejemale ranibizumab (6 mg/ml, n=51; 10 mg/ml, n=51) ali placebo (n=49) z intravitrealnimi injekcijami enkrat mesečno. Povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. do 12. meseca v primerjavi z izhodiščno vrednostjo je znašala +7,8 ($\pm 7,72$) črk po združenih podatkih bolnikov, ki so prejemale ranibizumab (n=102), v primerjavi z -0,1 ($\pm 9,77$) črk pri bolnikih, ki so prejemale placebo; povprečna sprememba BCVA od izhodišča do konca 12. meseca pa je znašala 10,3 ($\pm 9,1$) črk v primerjavi z -1,4 ($\pm 14,2$) črk pri bolnikih, ki so prejemale placebo ($p < 0,0001$ za razliko med obema načinoma zdravljenja).

V študiji faze III z oznako D2301 (RESTORE) so 345 bolnikov randomizirali v razmerju 1:1:1 tako, da so prejemale bodisi 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji skupaj z zgolj navidezno lasersko fotokoagulacijo, bodisi kombinirano zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba in z lasersko fotokoagulacijo ali zgolj navidezno injiciranje in pravo lasersko fotokoagulacijo. 240 bolnikov, ki so že zaključili 12-mesečno zdravljenje v študiji RESTORE, so vključili v odprto multicentrično 24-mesečno podaljšanje študije (podaljšanje študije RESTORE). Bolniki so prejemale 0,5 mg ranibizumaba po shemi odmerjanja *pro re nata* (PRN, po potrebi) v isto oko kot v osnovni študiji z oznako D2301 (RESTORE).

Glavna merila izidov so prikazana v preglednici 5 (študija RESTORE in podaljšanje te študije) in na sliki 4 (študija RESTORE).

Slika 4 Časovni potek povprečne spremembe vidne ostrine od izhodišča v študiji D2301 (RESTORE)



s.n. = standardna napaka povprečja

* razlika po metodi najmanjših kvadratov, $p < 0,0001/0,0004$ pri dvosmernem stratificiranem Cochran-Mantel-Haenszelovem testu

Po 12 mesecih je bil učinek v večini podskupin enak, vendar kaže, da bolnikom, ki so imeli začetno BCVA >73 črk in makularni edem s centralno debelino mrežnice <300 μm , zdravljenje z ranibizumabom ni koristilo tako kot laserska fotokoagulacija.

Preglednica 5 Izidi zdravljenja po 12 mesecih v študiji D2301 (RESTORE) in po 36 mesecih v študiji D2301-E1 (v podaljšanju študije RESTORE)

Merila izida po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo v študiji D2301 (RESTORE)	ranibizumab 0,5 mg n=115	ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	laser n=110
povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. meseca do konca 12. meseca ^a ($\pm$ standardna deviacija)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
povprečna sprememba BCVA po 12 mesecih ($\pm$ standardna deviacija)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
izboljšanje za ≥ 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk po 12 mesecih (%)	22,6	22,9	8,2
povprečno število injekcij (od začetka do konca 11. meseca)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
Merilo izida po 36 mesecih v študiji D2301-E1 (v podaljšanju študije RESTORE) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo v študiji D2301 (RESTORE)	predhodna uporaba ranibizumaba 0,5 mg n=83	predhodna uporaba ranibizumaba 0,5 mg + laserja n=83	predhodna uporaba laserja n=74
povprečna sprememba BCVA po 24 mesecih (standardna deviacija)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
povprečna sprememba BCVA po 36 mesecih (standardna deviacija)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
izboljšanje za ≥ 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk po 36 mesecih (%)	27,7	30,1	21,6
povprečno število injekcij (od 12. meseca do konca 35. meseca)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0,0001 za primerjavo skupine z ranibizumabom s skupino z laserjem

n v študiji D2301-E1 (v podaljšanju študije RESTORE) je število bolnikov, pri katerih je bila znana tako izhodiščna vrednost v študiji D2301 (RESTORE) (mesec 0) kot vrednost, izmerjena na obisku po 36 mesecih zdravljenja.

* Delež bolnikov, ki v podaljšanju študije niso potrebovali zdravljenja z ranibizumabom, je bil 19 % pri bolnikih, ki so predhodno prejeli ranibizumab, 25 % pri tistih, ki so jih predhodno zdravili z ranibizumabom in laserjem, in 20 % pri tistih, ki so jih predhodno zdravili samo z laserjem.

Pri zdravljenju z ranibizumabom (skupaj z laserjem ali brez) so bile koristi glede večine z vidom povezanih funkcij statistično značilno večje kot v kontrolni skupini, pri čemer so svoje funkcije vida ocenjevali bolniki sami s pomočjo vprašalnika NEI VFQ-25. Pri ostalih podlestvicah tega vprašalnika niso ugotovili razlik med posameznimi načini zdravljenja.

Dolgoročni varnostni profil ranibizumaba, ki so ga opazili v 24-mesečnem podaljšanju študije, se ujema z znanim varnostnim profilom zdravila Lucentis.

V študiji faze IIIb z oznako D2304 (RETAIN) so 372 bolnikov randomizirali v razmerju 1:1:1 tako, da so prejeli:

- 0,5 mg ranibizumaba s sočasno lasersko fotokoagulacijo po shemi “Zdravi in podaljšaj”,
- 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji po shemi “Zdravi in podaljšaj”,
- 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji po shemi *pro re nata*.

V vseh skupinah so ranibizumab odmerjali enkrat mesečno, dokler BCVA ni bila stabilna pri najmanj treh zaporednih mesečnih določanjih vidne ostrine. Pri shemi “Zdravi in podaljšaj” so ranibizumab odmerjali v presledkih po 2-3 mesece. V vseh skupinah so bolnikom ponovno uvedli mesečno

odmerjanje zdravila, če se jim je poslabšala BCVA zaradi napredovanja DME. Z enkrat mesečnim odmerjanjem zdravila so nadaljevali, dokler niso ponovno dosegli stabilne BCVA.

Pri shemi “Zdravi in podaljšaj” je bilo število dogovorjenih obiskov po začetnih 3 injekcijah 13, pri shemi odmerjanja *pro re nata* pa 20. Pri obeh shemah odmerjanja “Zdravi in podaljšaj” je več kot 70 % bolnikov ohranilo svojo BCVA pri povprečni pogostnosti obiskov enkrat na ≥ 2 meseca.

Glavna merila izidov so prikazana v preglednici 6.

Preglednica 6 Izidi v študiji D2304 (RETAIN)

Merilo izida v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	0,5 mg ranibizumaba po shemi “Zdravi in podaljšaj” + laser n=117	samo 0,5 mg ranibizumaba po shemi “Zdravi in podaljšaj” n=125	0,5 mg ranibizumaba po shemi <i>pro re nata</i> n=117
povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. meseca do konca 12. meseca ^a (standardna deviacija)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. meseca do konca 24. meseca ^a (standardna deviacija)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
povprečna sprememba BCVA po 24 mesecih (standardna deviacija)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
izboljšanje za ≥ 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk po 24 mesecih (%)	25,6	28,0	30,8
povprečno število injekcij (od začetka do konca 23. meseca)	12,4	12,8	10,7

^a $p < 0,0001$ za oceno neinferiornosti v primerjavi s shemo *pro re nata*

V študijah DME je izboljševanje BCVA v vseh študijskih skupinah spremljalo postopno zmanjševanje povprečne debeline fovealnega dela mrežnice.

Zdravljenje PDR

Klinično varnost in učinkovitost zdravila Lucentis so pri bolnikih s PDR ocenjevali v študiji Protocol S, v kateri so vrednotili zdravljenje z intravitrealnimi injekcijami 0,5 mg ranibizumaba v primerjavi s panretinalno fotokoagulacijo (PRFK). Primarni cilj opazovanja je bila povprečna sprememba vidne ostrine po 2 letih. Poleg tega so ocenjevali spremembe v izraženosti diabetične retinopatije na osnovi slik očesnega ozadja s pomočjo ocene izraženosti diabetične retinopatije (ocene DRSS).

Protocol S je bila multicentrična, randomizirana, aktivno kontrolirana študija faze III z vzporednima skupinama za ugotavljanje neinferiornosti, v katero so vključili 305 bolnikov (394 študijskih oči) s PDR in z DME ali brez njega ob izhodišču. V študiji so primerjali zdravljenje z intravitrealnimi injekcijami 0,5 mg ranibizumaba s standardnim zdravljenjem s PRFK. Skupno 191 oči (48,5 %) je bilo randomiziranih na prejemanje 0,5 mg ranibizumaba, 203 očesa (51,5 %) pa so bila randomizirana na PRFK. Skupno 88 oči (22,3 %) je imelo ob izhodišču DME: 42 (22,0 %) v skupini z ranibizumabom in 46 (22,7 %) v skupini s PRFK.

V tej študiji je bila po 2 letih povprečna sprememba vidne ostrine v skupini z ranibizumabom +2,7 črke v primerjavi z -0,7 črke v skupini s PRFK. Razlika po metodi najmanjših kvadratov je znašala 3,5 črke (95-odstotni IZ: [0,2 do 6,7]).

Po 1 letu je do izboljšanja za ≥ 2 stopnji glede na oceno DRSS prišlo pri 41,8 % oči po zdravljenju z ranibizumabom (n=189) v primerjavi s 14,6 % oči po zdravljenju s PRFK (n=199). Ocenjena razlika med ranibizumabom in laserskim zdravljenjem je bila 27,4 % (95-odstotni IZ: [18,9, 35,9]).

Preglednica 7 Izboljšanje ali poslabšanje ocene DRSS za ≥ 2 ali ≥ 3 stopnje po 1 letu v študiji Protocol S po metodi prenosa zadnje ocene naprej (LOCF – Last Observation Carried Forward)

Kategorija spremembe od izhodišča	Protocol S		
	ranibizumab 0.5 mg (N=189)	PRFK (N=199)	razlika v deležu (%), interval zaupanja (IZ)
izboljšanje za ≥ 2 stopnji			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9, 35,9)
izboljšanje za ≥ 3 stopnje			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9, 32,6)
poslabšanje za ≥ 2 stopnji			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7, -5,2)
poslabšanje ≥ 3 stopnje			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3, -0,5)
DRSS = ocena izraženosti diabetične retinopatije (DRSS - diabetic retinopathy severity score), n = število bolnikov, ki so na obisku ustrezali danemu pogoju, N = skupno število študijskih oči			

V skupini bolnikov, ki so v študiji Protocol S prejeli ranibizumab, je bil po 1 letu delež izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji pri očeh brez DME ob izhodišču (39,9 %) podoben kot pri očeh z DME ob izhodišču (48,8 %).

Rezultati analize podatkov iz študije Protocol S po 2 letih so pokazali, da je do izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji od izhodiščne prišlo pri 42,3 % (n=80) oči v skupini z ranibizumabom v primerjavi s 23,1 % (n=46) oči v skupini s panretinalno fotokoagulacijo. V skupini bolnikov, ki so prejeli ranibizumab, so izboljšanje ocene DRSS za ≥ 2 stopnji od izhodiščne opažali pri 58,5 % (n=24) oči z DME ob izhodišču in pri 37,8 % (n=56) oči brez DME.

Oceno izraženosti diabetične retinopatije (DRSS - diabetic retinopathy severity score) so določali tudi v treh ločenih aktivno kontroliranih študijah DME faze III (0,5 mg ranibizumaba po shemi odmerjanja *pro re nata* v primerjavi z laserskim zdravljenjem): v te študije je bilo vključenih skupno 875 bolnikov, od katerih jih je bilo približno 75 % azijskega porekla. Po podatkih metaanalize teh študij je med 315 bolniki s stopenjsko oceno DRSS v podskupini, v kateri so imeli bolniki ob izhodišču zmerno močno ali bolj izraženo neproliferativno diabetično retinopatijo, po 12 mesecih prišlo do izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji pri 48,4 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z ranibizumabom (n=192) v primerjavi s 14,6 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z laserjem (n=123). Ocenjena razlika med zdravljenjem z ranibizumabom oziroma laserjem je bila 29,9 % (95-odstotni IZ: [20,0; 39,7]). Med 405 bolniki s stopenjsko oceno DRSS z zmerno ali manj izraženo neproliferativno diabetično retinopatijo je prišlo do izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji pri 1,4 % bolnikov v skupini z ranibizumabom in pri 0,9 % bolnikov v skupini z laserjem.

Zdravljenje okvare vida zaradi makularnega edema kot posledice zapore mrežnične vene

Klinično varnost in učinkovitost zdravila Lucentis so pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega

edema pri zapori mrežnične vene ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, kontroliranih študijah BRAVO in CRUISE, v katere so vključili preiskovance z zaporo veje centralne mrežnične vene (n=397) in preiskovance z zaporo centralne mrežnične vene (n=392). V obeh študijah so preiskovanci prejeli bodisi ranibizumab v odmerku 0,3 mg ali 0,5 mg ali pa injekcije placeba. Po 6. mesecu so bolniki v skupini s placebom prešli na zdravljenje z ranibizumabom v odmerku 0,5 mg.

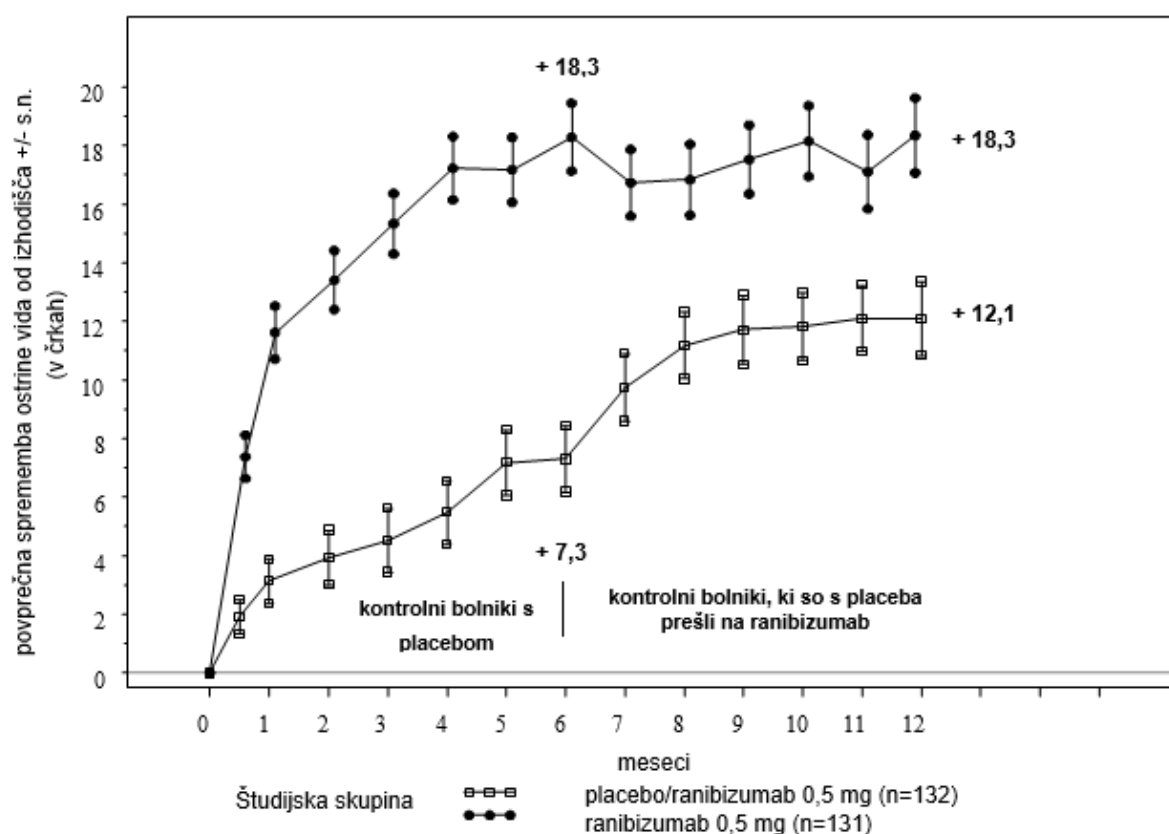
Glavna merila izidov v študijah BRAVO in CRUISE so prikazana v preglednici 8 in na slikah 5 in 6.

Preglednica 8 Izidi zdravljenja po 6 in 12 mesecih (študiji BRAVO in CRUISE)

	študija BRAVO		študija CRUISE	
	placebo/ zdravilo Lucentis 0,5 mg (n=132)	zdravilo Lucentis 0,5 mg (n=131)	placebo/ zdravilo Lucentis 0,5 mg (n=130)	zdravilo Lucentis 0,5 mg (n=130)
povprečna sprememba vidne ostrine po 6 mesecih ^a (v črkah) (standardna deviacija) (primarni cilj opazovanja)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
povprečna sprememba BCVA po 12 mesecih (v črkah) (standardna deviacija)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
izboljšanje za ≥ 15 črk vidne ostrine po 6 mesecih ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
izboljšanje za ≥ 15 črk vidne ostrine po 12 mesecih (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
delež (%) bolnikov, ki so bili nujno zdravljeni z laserjem v obdobju 12 mesecev	61,4	34,4	NA	NA

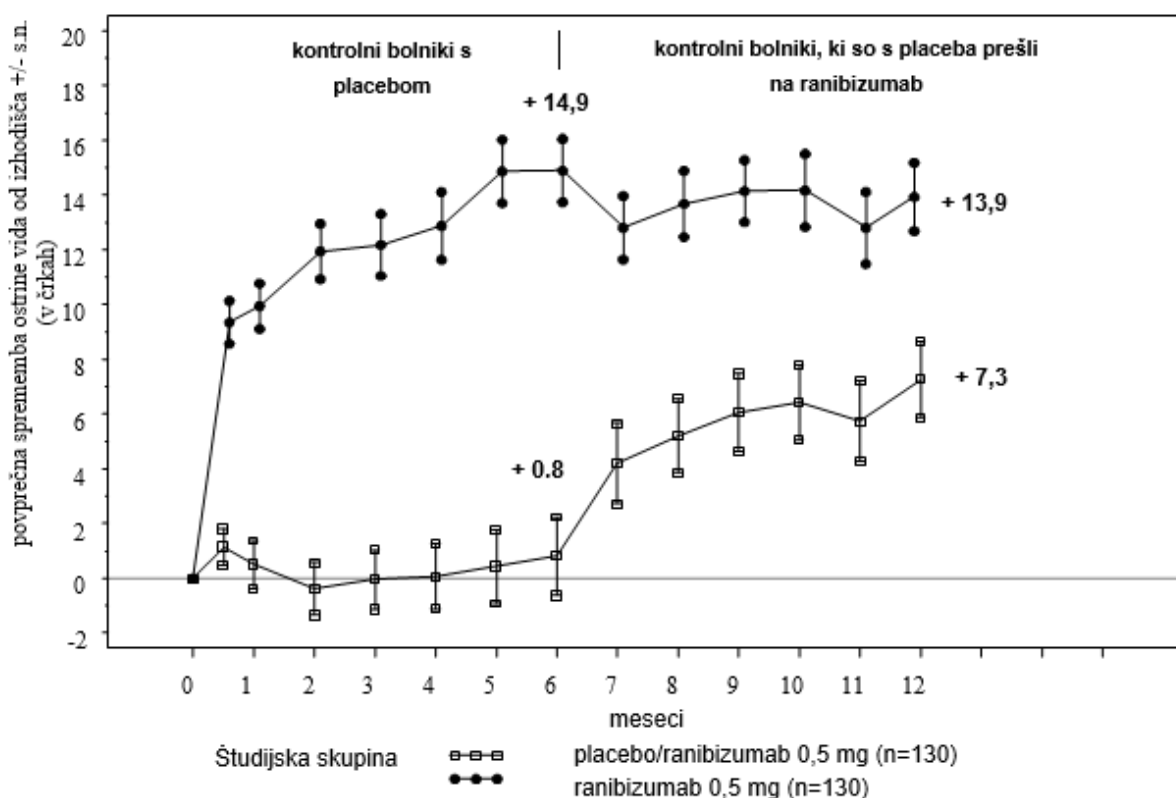
^ap<0,0001 za obe študiji

Slika 5 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 6 in v 12 mesecih (študija BRAVO)



s.n. = standardna napaka povprečja

Slika 6 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 6 in v 12 mesecih (študija CRUISE)



s.n. = standardna napaka povprečja

V obeh študijah je izboljševanje vida spremljalo stalno in pomembno zmanjševanje makularnega edema, kar so merili z debelino osrednjega dela mrežnice.

Pri bolnikih z zaporo centralne mrežnične vene (študija CRUISE in podaljšanje študije z nazivom HORIZON): Pri bolnikih, ki so prvih 6 mesecev prejeli placebo, nato pa so prejeli ranibizumab, do 24. meseca ni prišlo do podobnega izboljšanja vidne ostrine (izboljšanje za približno 6 črk) v primerjavi z bolniki, ki so že od začetka študije prejeli ranibizumab (izboljšanje za približno 12 črk).

Pri zdravljenju z ranibizumabom so opazili statistično značilno večje koristi na podlestvicah dejavnosti, ki so povezane z gledanjem na blizu in na daleč, kot v kontrolni skupini, pri čemer so svoje funkcije vida ocenjevali bolniki sami s pomočjo vprašalnika NEI VFQ-25.

Dolgoročno (24-mesečno) klinično varnost in učinkovitost zdravila Lucentis so pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema pri zapori mrežnične vene ocenjevali v študiji BRIGHTER (pri zapori veje mrežnične vene, BRVO) in študiji CRYSTAL (pri zapori centralne mrežnične vene, CRVO). V obeh študijah so preiskovanci prejeli ranibizumab v odmerku 0,5 mg po shemi odmerjanja *pro re nata* (PRN, po potrebi) glede na individualizirane kriterije stabilnosti. Študija BRIGHTER je bila randomizirana, aktivno kontrolirana študija s tremi študijskimi skupinami, v kateri so zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji ali v kombinaciji z dodatno lasersko fotokoagulacijo primerjali z zdravljenjem s samo lasersko fotokoagulacijo. Po 6 mesecih so preiskovanci v skupini z laserjem lahko prejeli 0,5 mg ranibizumaba. Študija CRYSTAL je vključevala eno samo študijsko skupino z 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji.

Glavni izidi meritev v študijah BRIGHTER in CRYSTAL so prikazani v preglednici 9.

Preglednica 9 Izidi zdravljenja po 6 in 24 mesecih (študiji BRIGHTER in CRYSTAL)

	študija BRIGHTER			študija CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N=180	Lucentis 0,5 mg + laser N=178	laser* N=90	Lucentis 0,5 mg N=356
povprečna sprememba BCVA po 6 mesecih ^a (črke) (standardna deviacija)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
povprečna sprememba BCVA po 24 mesecih ^b (črke) (standardna deviacija)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
izboljšanje za ≥ 15 črk BCVA po 24 mesecih (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
povprečno število injekcij (standardna deviacija) (od začetka do konca 23. meseca)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a p<0,0001 za obe primerjavi po 6 mesecih v študiji BRIGHTER: za zdravilo Lucentis 0,5 mg v primerjavi z laserjem in za zdravilo Lucentis 0,5 mg + laser v primerjavo z laserjem				
^b p<0,0001 za ničelno hipotezo v študiji CRYSTAL, da je povprečna sprememba od izhodišča po 24 mesecih enaka nič				
* preiskovancem so po 6. mesecu dovolili zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba (24 bolnikov je bilo zdravljenih samo z laserjem)				

V študiji BRIGHTER je bilo zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba z dodatnim laserskim zdravljenjem neinferiorno v primerjavi z zdravljenjem z ranibizumabom v monoterapiji v času od izhodišča do konca 24. meseca (95-odstotni IZ: -2,8, 1,4).

V obeh študijah so po 1 mesecu opazili hitro in statistično značilno zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice glede na izhodišče. Ta učinek je ostal ohranjen do konca 24. meseca.

Učinek zdravljenja z ranibizumabom je bil približno enak ne glede na prisotnost ishemije mrežnice. V študiji BRIGHTER je pri bolnikih s prisotno (N=46) oziroma odsotno ishemijo (N=133), zdravljenih z ranibizumabom v monoterapiji, po 24 mesecih prišlo do povprečne spremembe od izhodišča za +15,3 oziroma +15,6 črk. V študiji CRYSTAL je pri bolnikih s prisotno (N=53) oziroma odsotno ishemijo (N=300), zdravljenih z ranibizumabom v monoterapiji, prišlo do povprečne spremembe od izhodišča za +15,0 oziroma +11,5 črk.

Učinek v smislu izboljšanja vida so tako v študiji BRIGHTER kot v študiji CRYSTAL opazali pri vseh bolnikih, ki so prejeli 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji, ne glede na trajanje bolezni. V študijah BRIGHTER oziroma CRYSTAL je pri bolnikih s trajanjem bolezni <3 mesece prišlo do izboljšanja vidne ostrine za 13,3 oziroma 10,0 črk po 1 mesecu in za 17,7 oziroma 13,2 črk po 24 mesecih. V navedenih dveh študijah je ustrezno izboljšanje vidne ostrine pri bolnikih s trajanjem bolezni ≥ 12 mesecev znašalo 8,6 oziroma 8,4 črk. Treba je razmisliti o možnosti začetka zdravljenja takoj po postavitvi diagnoze.

Dolgoročni varnostni profil ranibizumaba, ki so ga opazili v obeh 24-mesečnih študijah, se ujema z znanim varnostnim profilom zdravila Lucentis.

Pediatrična populacija

Zdravljenje ROP pri nedonošenčkih

Klinično varnost in učinkovitost zdravila Lucentis v odmerku 0,2 mg pri zdravljenju ROP pri nedonošenčkih so ocenjevali na osnovi 6-mesečnih podatkov randomizirane, odprte študije s tremi vzporednimi skupinami za ugotavljanje superiornosti (študija H2301 z imenom RAINBOW), ki je bila zasnovana za vrednotenje odmerjanja ranibizumaba v odmerkih 0,2 mg in 0,1 mg z intravitrealno injekcijo v primerjavi z lasersko terapijo. Za študijo so bili primerni bolniki, ki so imeli na vsakem od obeh očes enega od naslednjih izvidov:

- prizadetost predela I, stadij 1+, 2+, 3 ali 3+ ali
- prizadetost predela II, stadij 3+ ali
- agresivna posteriorna (AP)-ROP.

V tej študiji so 225 bolnikov randomizirali v razmerju 1:1:1 tako, da so prejeli bodisi intravitrealni 0,2 mg ranibizumab (n=74), 0,1 mg (n=77) ali lasersko terapijo (n=74).

Uspešnost zdravljenja, opredeljena kot odsotnost aktivne retinopatije nedonošenčkov (ROP) in odsotnost neugodnih strukturnih sprememb v obeh očesih 24 tednov po prvem študijskem zdravljenju, je bila največja v skupini z 0,2 mg ranibizumaba (80 %) v primerjavi s skupino z lasersko terapijo (66,2 %) (glejte preglednico 10). Večina bolnikov, zdravljenih z ranibizumabom v odmerku 0,2 mg, (78,1 %) je prejela po eno injekcijo na oko.

Preglednica 10 Izidi po 24 tednih (študija RAINBOW)

zdravljenje	uspešnost zdravljenja					
	n/M (%)	95-odstotni IZ	primerjava	razmerje obetov (OR) ^a	95-odstotni IZ	vrednost p ^b
ranibizumab 0,2 mg (N=74)	56/70 (80,0)	(0,6873, 0,8861)	ranibizumab 0,2 mg v primerjavi z laserjem	2,19	(0,9932, 4,8235)	0,0254
laserska terapija (N=74)	45/68 (66,2)	(0,5368, 0,7721)				

IZ = interval zaupanja, M = skupno število bolnikov z nemanjkajočo vrednostjo primarnega cilja opazovanja (vključno z imputiranimi vrednostmi), n = število bolnikov z odsotno aktivno retinopatijo nedonošenčkov (ROP) in odsotnimi neugodnimi strukturnimi spremembami v obeh očesih 24 tednov po prvem študijskem zdravljenju (vključno z imputiranimi vrednostmi). Če je bolnik umrl ali prešel na drug način študijskega zdravljenja pred 24. tednom, je štel med tiste z aktivno retinopatijo nedonošenčkov (ROP) in prisotnimi neugodnimi strukturnimi spremembami v 24. tednu.

^a Razmerje obetov je izračunano s Cochran-Mantel-Haenszelovim testom s predelom prizadetosti z ROP ob izhodišču (predel I oziroma II; po podatkih v študijski mapi bolnika - CRF) kot dejavnikom stratifikacije.

^b Vrednost p za parne primerjave je enostranska. Za primarni cilj opazovanja je bila vnaprej določena raven statistične značilnosti za enostransko vrednost p 0,025.

V 24 tednih poteka študije je zaradi nezadostnega odziva na drug način zdravljenja prešlo manj bolnikov iz skupine z 0,2 mg ranibizumaba kot tistih iz skupine z lasersko terapijo (14,9 % v primerjavi s 24,3 %). O neugodnih strukturnih spremembah so v skupini z 0,2 mg ranibizumaba poročali z manjšo pogostnostjo (1 bolnik, 1,4 %) kot v skupini z lasersko terapijo (7 bolnikov,

10,1 %).

Dolgoročno učinkovitost in varnost ranibizumaba v odmerku 0,2 mg pri zdravljenju nedonošenčkov z ROP so ocenjevali v študiji H2301E1 (podaljšanje študije RAINBOW), ki je bila podaljšanje študije H2301 (RAINBOW) in je omogočala spremljanje bolnikov do njihovega 5. rojstnega dne.

Primarni cilj študije je bil oceniti vidno funkcijo na bolnikov 5. rojstni dan na osnovi tablic iz študije zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (ETDRS - early treatment diabetic retinopathy study) z optotipom s simboli Lea, in sicer vidno funkcijo očesa z boljšim vidom (očesa z boljšo oceno ETDRS).

Oceno ETDRS pri bolnikih, ki so opravili pregled ob 5. rojstnem dnevu, so zabeležili pri 83,3 % bolnikov (45/54) v skupini z ranibizumabom 0,2 mg in pri 76,6 % bolnikov (36/47) v skupini z laserjem. Povprečje vrednosti po metodi najmanjših kvadratov (LS - the least-squares mean) je bilo številčno večje v skupini z ranibizumabom 0,2 mg (66,8 [standardna napaka 1,95]) kot v skupini z laserjem (62,1 [standardna napaka 2,18]), z razliko v oceni ETDRS po metodi najmanjših kvadratov 4,7 (95-odstotni IZ: -1,1, 10,5). Kategorizirani izidi vidne ostrine očesa z boljšim vidom na bolnikov 5. rojstni dan so navedeni v preglednici 11.

Preglednica 11 Izidi vidne ostrine očesa z boljšim vidom¹ na pregledu ob bolnikovem 5. rojstnem dnevu

Kategorija vidne ostrine	ranibizumab 0,2 mg N=61 n (%)	laser N=54 n (%)
≥1 do ≤34 črk	1 (1,6)	2 (3,7)
≥35 do ≤70 črk	24 (39,3)	23 (42,6)
≥71 črk	20 (32,8)	11 (20,4)
¹ Oko z boljšim vidom je oko z višjo oceno ETDRS na pregledu ob bolnikovem 5. rojstnem dnevu. Če je ocena ETDRS pri obeh očesih enaka, je za oko z boljšim vidom izbrano desno oko.		

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lucentis za vse podskupine pediatrične populacije glede neovaskularne oblike SDM, okvare vida zaradi DME, okvare vida zaradi makularnega edema pri zapori mrežnične vene, okvare vida zaradi horoidalne neovaskularizacije in diabetične retinopatije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Poleg tega je Evropska agencija za zdravila odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lucentis za naslednje podskupine pediatrične populacije za ROP: pri donošenih novorojenčkih, dojenčkih, otrocih in mladostnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z neovaskularno obliko SDM so bile po enkrat mesečni intravitrealni aplikaciji zdravila Lucentis koncentracije ranibizumaba v serumu večinoma nizke. Najvišja koncentracija (C_{max}) je bila večinoma nižja od tiste koncentracije ranibizumaba, ki je potrebna za zaviranje biološke aktivnosti VEGF za 50 % (11-27 ng/ml po oceni testa celične proliferacije *in vitro*). C_{max} je bila sorazmerna odmerku v obsegu odmerkov med 0,05 do 1,0 mg/oko. Koncentracije v serumu pri manjšem številu bolnikov z DME kažejo, da pri takih bolnikih ni mogoče izključiti možnosti za nekoliko višjo sistemsko koncentracijo v primerjavi s tisto, ki so jo opažali pri bolnikih z neovaskularno SDM. Pri bolnikih z zaporo mrežnične vene so bile koncentracije v serumu podobne oziroma nekoliko višje v primerjavi s tistimi, ki so jih opažali pri bolnikih z neovaskularno SDM.

Na osnovi analize populacijske farmakokinetike in izločanja ranibizumaba iz seruma pri bolnikih z neovaskularno obliko SDM, zdravljenih z odmerkom 0,5 mg, je povprečen razpolovni čas izločanja ranibizumaba iz steklovine približno 9 dni. Po enkrat mesečni intravitrealni aplikaciji zdravila Lucentis 0,5 mg/oko, je bila C_{max} ranibizumaba v serumu dosežena približno 1 dan po odmerjanju in je pričakovana večinoma v obsegu od 0,79 do 2,90 ng/ml. C_{min} je pričakovana večinoma v obsegu od

0,07 do 0,49 ng/ml. Pričakovane koncentracije ranibizumaba v serumu so približno 90.000-krat manjše od koncentracij ranibizumaba v steklovini.

Bolniki z okvaro ledvic: Formalnih študij za preverjanje farmakokinetike zdravila Lucentis pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili. Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z neovaskularno SDM je imelo okvaro ledvic 68 % (136 od 200) bolnikov (46,5 % blago [50-80 ml/min], 20 % zmerno [30-50 ml/min] in 1,5 % hudo [<30 ml/min]). Med bolniki z zaporo mrežnične vene je imelo okvaro ledvic 48,2 % (253 od 525) bolnikov (36,4 % blago, 9,5 % zmerno in 2,3 % hudo). Sistemske očistke je bilo nekoliko nižji, vendar to ni imelo kliničnega pomena.

Okvara jeter: Formalnih študij za preverjanje farmakokinetike zdravila Lucentis pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili.

Pediatrična populacija

Po intravitrealnem odmerjanju zdravila Lucentis nedonošenčkom z ROP v odmerku 0,2 mg (na posamezno oko) so bile koncentracije ranibizumaba v serumu višje kot pri odraslih bolnikih z neovaskularno obliko SDM, ki so prejeli 0,5 mg v eno oko. Na osnovi analize populacijske farmakokinetike je C_{max} približno 16-krat višja, AUC_{inf} pa približno 12-krat večja. Navidezni sistemski razpolovni čas je bil približno 6 dni. Farmakokinetična/farmakodinamična analiza ni pokazala jasne povezanosti med sistemskimi koncentracijami ranibizumaba in sistemskimi koncentracijami VEGF.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri obojestranskem intravitrealnem apliciranju ranibizumaba opicam javanski makak v odmerkih med 0,25 mg/oko in 2,0 mg/oko na 2 tedna v obdobju do 26 tednov je prišlo do od velikosti odmerka odvisnih učinkov na oči.

Intraokularno je prišlo do od velikosti odmerka odvisnega povečanja vnetja in števila celic v sprednjem prekatu z vrhom 2 dni po injiciranju. Intenzivnost vnetnega odgovora se je večinoma zmanjšala z naslednjimi injiciranjmi ali med okrevanjem. V zadajšnjem segmentu so bili prisotni celična infiltracija in motnjave v steklovini, ki so ravno tako kazali trend odvisnosti od velikosti odmerka in so večinoma vztrajali do konca obdobja zdravljenja. V 26-tedenski študiji je intenzivnost vnetja v steklovini naraščala s številom injekcij. Vendar so se po okrevanju pokazali znaki reverzibilnosti. Narava in časovno pojavljanje vnetja zadajšnjega segmenta kažeta na imunsko posredovan odgovor protiteles, ki je morda klinično nepomemben. Pri nekaterih živalih so opazili razvoj katarakte po sorazmerno dolgem obdobju intenzivnega vnetja, kar nakazuje, da so spremembe v leči nastale sekundarno po hudem vnetju. Po intravitrealnih injekcijah so opazili prehodno, od velikosti odmerka neodvisno zvišanje intraokularnega tlaka po odmerjanju.

Mikroskopske spremembe v očesu so bile povezane z vnetjem in niso nakazovale degenerativnih procesov. V nekaterih očeh so opazili granulomatozne vnetne spremembe papile vidnega živca. Te spremembe v zadajšnjem segmentu so se v obdobju okrevanja zmanjšale, v nekaterih primerih pa so povsem izginile.

Po intravitrealnem apliciranju niso odkrili nobenih znakov sistemske toksičnosti. Pri eni od podskupin zdravljenih živali so v serumu in steklovini našli protitelesa proti ranibizumabu.

Podatki o kancerogenosti ali mutagenosti niso na voljo.

Pri brejih opicah intravitrealno zdravljenje z ranibizumabom pri izpostavljenosti, ki je bila 0,9 do 7-krat večja od največje klinične sistemske izpostavljenosti, ni škodljivo vplivalo na razvoj, ni bilo teratogeno in ni vplivalo na težo ali zgradbo posteljice, čeprav bi morali ranibizumab glede na njegovo farmakološko delovanje šteti med potencialno teratogeno zdravila in zdravila s škodljivim delovanjem na zarodek oziroma plod.

Odsotnost vpliva ranibizumaba na razvoj zarodka oziroma plodu je verjetno povezana predvsem z nezmožnostjo Fab fragmenta za prehajanje preko posteljice. Ne glede na to, so opisali primer z visoko koncentracijo ranibizumaba v materinem serumu in prisotnostjo ranibizumaba v plodovem serumu, kar kaže, da so protitelesa proti ranibizumabu delovala kot prenašalni protein (z Fc regijo) za ranibizumab, s čimer so zmanjšala izločanje ranibizumaba iz materinega seruma in omogočila prehajanje preko posteljice. Ker so raziskave razvoja zarodka oziroma plodu izvajali na zdravih brejih živalih, bolezen (kot je sladkorna bolezen) pa lahko spremeni permeabilnost posteljice za Fab fragment, je pri interpretaciji rezultatov te študije potrebna previdnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

α,α -trehaloza dihidrat
histidinijev klorid monohidrat
histidin
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo je mogoče neodprto vialo shranjevati pri sobni temperaturi (25 °C) največ 24 ur.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje, ki vsebuje samo vialo

Ena viala (steklo tipa I) z zamaškom (klorbutilna guma), ki vsebuje 0,23 ml sterilne raztopine.

Pakiranje, ki vsebuje vialo in iglo s filtrom

Ena viala (steklo tipa I) z zamaškom (klorbutilna guma), ki vsebuje 0,23 ml sterilne raztopine, in 1 topa igla s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pakiranje, ki vsebuje samo vialo

Viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Po injiciranju je treba neuporabljeno zdravilo zavreči. Viale, na kateri so vidne poškodbe ali spremembe ovojnine, ne smete uporabiti. Sterilnosti ni mogoče zagotoviti, če pečat na ovojninini ni nedotaknjen.

Za pripravo in intravitrealno injiciranje so potrebni naslednji medicinski pripomočki za enkratno

uporabo:

- 5-mikrometerska igla s filtrom (18G)
- za odrasle bolnike 1-mililitrska sterilna brizga (z merilno oznako 0,05 ml) in injekcijska igla (30G x ½")
- za nedonošenčke sterilna brizga z majhnim volumnom in visoko natančnostjo, ki je skupaj z injekcijsko iglo (30G x ½") priložena v kompletu VISISURE

Navedeni medicinski pripomočki niso priloženi temu pakiranju.

Pakiranje, ki vsebuje vialo in iglo s filtrom

Viala in igla s filtrom sta namenjeni samo za enkratno uporabo. Ponovna uporaba lahko povzroči okužbo ali druge bolezni/poškodbe. Vse komponente so sterilne. Katere koli komponente, na kateri so vidne poškodbe ali spremembe ovojnine, ne smete uporabiti. Sterilnosti ni mogoče zagotoviti, če pečat na ovojni komponente ni nedotaknjen.

Za pripravo in intravitrealno injiciranje so potrebni naslednji medicinski pripomočki za enkratno uporabo:

- 5-mikrometerska igla s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, priložena)
- za odrasle bolnike 1-mililitrska sterilna brizga (z merilno oznako 0,05 ml, brizga ni priložena temu pakiranju) in injekcijska igla (30G x ½", ni priložena temu pakiranju)
- za nedonošenčke sterilna brizga z majhnim volumnom in visoko natančnostjo, ki je skupaj z injekcijsko iglo (30G x ½") priložena v kompletu VISISURE (ni priložena temu pakiranju)

Pri pripravi zdravila Lucentis za intravitrealno aplikacijo **odraslim** upoštevajte naslednja navodila:

1. Pred aspiriranjem zdravila z viala snemite pokrovček in očistite zamašek na viali (npr. z zložencem, prepojenim s 70-odstotnim alkoholom).
 2. 5-mikrometersko iglo s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) aseptično namestite na 1-mililitrsko brizgo. Iglo s filtrom potisnite skozi sredino zamaška viala tako daleč, da se dotakne dna viala.
 3. Potegnite vso tekočino iz viala tako, da je viala v pokončnem položaju in nekoliko nagnjena, da lažje aspirirate tekočino v celoti.
 4. Pri praznjenju viala je treba bat brizge potegniti nazaj tako daleč, da se igla s filtrom povsem izprazni.
 5. Iglo s filtrom pustite v viali in z nje odstranite brizgo. Po aspiriranju vsebine viala je treba iglo s filtrom zavreči. Ne sme se je uporabiti za intravitrealno injiciranje.
 6. Na brizgo aseptično in trdno namestite injekcijsko iglo (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).
 7. Previdno snemite pokrovček z injekcijske ige, ne da bi pri tem injekcijsko iglo sneli z brizge.
- Pozor: Pri odstranjevanju pokrovčka držite injekcijsko iglo za obod.
8. Previdno iztisnite zrak in odvečno raztopino ter odmerite vsebino do oznake 0,05 ml na brizgi. Brizga je tako pripravljena za injiciranje.

Pozor: Injekcijske ige ne brišite. Bata ne vlecite nazaj.

Po injiciranju ne nameščajte pokrovčka na iglo in ige ne odstranjujte z brizge. Uporabljeno brizgo skupaj z iglo zavrzite v zabojnik za ostre predmete oziroma v skladu z lokalnimi predpisi.

Uporaba pri pediatrični populaciji

Pri pripravi zdravila Lucentis za intravitrealno aplikacijo **nedonošenčkom** upoštevajte navodila, ki so priložena kompletu VISISURE.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/374/002
EU/1/06/374/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 11. november 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09. februar 2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>