

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lucentis 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 10 mg ranibizumabu*. Każda fiolka zawiera 2,3 mg ranibizumabu w 0,23 ml roztworu. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml zawierającej 0,5 mg ranibizumabu u dorosłych pacjentów oraz pojedynczej dawki 0,02 ml zawierającej 0,2 mg ranibizumabu u wcześniaków.

*Ranibizumab jest fragmentem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego wytwarzanego w komórkach *Escherichia coli* za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty, bezbarwny do barwy bladożółtej roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lucentis jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

- leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*);
- leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular oedema*);
- leczeniu retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej (PDR, ang. *proliferative diabetic retinopathy*);
- leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO, ang. *retinal vein occlusion*) tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO, ang. *central RVO*) lub jej gałęzi (BRVO, ang. *branch RVO*);
- leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV, ang. *choroidal neovascularisation*).

Produkt leczniczy Lucentis jest wskazany do stosowania u wcześniaków w:

- leczeniu retinopatii wcześniaków (ang. *retinopathy of prematurity*, ROP) w strefie I (stadium 1+, 2+, 3 lub 3+), w strefie II (stadium 3+) lub agresywnej tylnej postaci ROP (ang. *aggressive posterior ROP*, AP-ROP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Lucentis musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę, posiadającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu leczniczego Lucentis u dorosłych wynosi 0,5 mg, podawana w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml

wstrzykiwanego leku. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej cztery tygodnie.

Leczenie u dorosłych rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. U pacjentów z wysiękową postacią AMD, DME, PDR i RVO, początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejne, comiesięczne iniekcje.

Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych.

Jeśli lekarz stwierdzi na podstawie ocenianej ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych, że kontynuacja leczenia nie przynosi poprawy stanu pacjenta, leczenie produktem leczniczym Lucentis powinno być przerwane.

Monitorowanie aktywności choroby może obejmować badanie kliniczne, testy czynnościowe lub badania obrazowe (np. optyczną koherentną tomografię lub angiografię fluoresceinową).

U pacjentów leczonych według schematu „treat-and-extend” („lecz i wydłużaj odstępy pomiędzy dawkami”), po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużać, aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. Odstępy między dawkami należy jednorazowo wydłużać o nie więcej niż dwa tygodnie u pacjentów z wysiękowym AMD, a u pacjentów z DME odstępy te mogą być jednorazowo wydłużane maksymalnie o jeden miesiąc. U pacjentów z PDR i RVO, odstępy między iniekcjami mogą być również stopniowo wydłużane, jednak brak wystarczających danych do określenia długości tych odstępów. Jeśli aktywność choroby nawróci, odstępy pomiędzy dawkami należy odpowiednio skracać.

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych CNV powinno być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od aktywności choroby. Niektórzy pacjenci mogą potrzebować tylko jednej iniekcji w ciągu pierwszych 12 miesięcy; inni mogą wymagać częstszego leczenia, a nawet comiesięcznych iniekcji. W przypadku CNV wtórnej do patologicznej krótkowzroczności (PM, ang. *pathologic myopia*), wielu pacjentów może wymagać tylko jednego lub dwóch wstrzyknięć w pierwszym roku leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Lucentis a fotokoagulacja laserowa w DME i obrzęku plamki wtórnym do BRVO
Istnieją pewne doświadczenia z podawaniem produktu leczniczego Lucentis jednocześnie z wykonywaniem fotokoagulacji laserowej (patrz punkt 5.1). W przypadku wykonania fotokoagulacji laserowej i podawania leku tego samego dnia, podanie produktu leczniczego Lucentis należy wykonać co najmniej 30 minut po wykonaniu fotokoagulacji laserowej. Produkt leczniczy Lucentis może być stosowany u pacjentów, u których wcześniej wykonano fotokoagulację laserową.

Produkt leczniczy Lucentis i terapia fotodynamiczna z werteporfiną w CNV wtórnej do PM
Brak jest doświadczenia w jednoczesnym podawaniu produktu leczniczego Lucentis i werteporfiny.

Wcześniaki

Zalecana dawka produktu leczniczego Lucentis u wcześniaków to 0,2 mg podawane we wstrzyknięciu do ciała szklistego. Dawka ta odpowiada objętości 0,02 ml wstrzykiwanego leku. U wcześniaków leczenie ROP rozpoczyna się od pojedynczego wstrzyknięcia do każdego oka i może ono być podawane tego samego dnia do obu oczu. Łącznie do każdego oka można podać do trzech wstrzyknięć leku w ciągu sześciu miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w przypadku wystąpienia oznak aktywności choroby. Większość pacjentów (78%) uczestniczących w badaniu klinicznym otrzymała po jednym wstrzyknięciu do oka. Podanie więcej niż trzech wstrzyknięć do każdego oka nie było badane. Odstęp między wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić przynajmniej cztery tygodnie.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu Lucentis nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak w tej populacji nie ma konieczności zachowania szczególnych środków ostrożności.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Doświadczenie w leczeniu pacjentów powyżej 75 lat z DME jest ograniczone.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lucentis u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż retinopatia wcześniaków. Dostępne dane dotyczące nastoletnich pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z zaburzeniami widzenia spowodowanymi CNV opisano w punkcie 5.1, ale nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Fiolka jednorazowego użytku wyłącznie do podania do ciała szklistego.

Objętość roztworu w fiolce (0,23 ml) jest większa niż zalecana dawka (0,05 ml dla pacjentów dorosłych i 0,02 ml dla wcześniaków), dlatego część roztworu zawartego w fiolce należy usunąć przed użyciem.

Należy obejrzeć produkt leczniczy Lucentis przed podaniem, sprawdzając czy nie doszło do wytrącenia osadu i przebarwienia.

Informacje dotyczące przygotowania produktu leczniczego Lucentis, patrz punkt 6.6.

Zabieg wstrzyknięcia leku należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych, po chirurgicznej dezynfekcji rąk, z użyciem jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub innego podobnego przyrządu) oraz w warunkach umożliwiających wykonanie w sposób jałowy paracentezy (w razie konieczności). Przed podaniem leku do ciała szklistego należy uważnie przeprowadzić wywiad medyczny z pacjentem, aby stwierdzić czy nie występowały u niego reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Przed wstrzyknięciem leku należy zastosować odpowiednie znieczulenie i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania do dezynfekcji skóry wokół oka, powieki i powierzchni gałki ocznej, zgodnie z lokalną praktyką.

Dorośli

U dorosłych igłę iniekcyjną należy wprowadzić 3,5-4,0 mm za rąbkiem do ciała szklistego, unikając południka poziomego i kierując ją do części centralnej gałki ocznej. Następnie należy wstrzyknąć lek w objętości 0,05 ml. Należy wybierać różne miejsca wkłucia na twardówce podczas kolejnych wstrzyknięć.

Dzieci i młodzież

W leczeniu wcześniaków należy stosować strzykawkę o małej objętości i dużej precyzji wstrzyknięcia, która wraz z igłą iniekcyjną (30G x ½") jest dołączona do zestawu VISISURE (patrz punkt 6.6).

U wcześniaków igłę iniekcyjną należy wprowadzić do oka 1,0 do 2,0 mm za rąbkiem, kierując ją w stronę nerwu wzrokowego. Następnie należy wstrzyknąć lek w objętości 0,02 ml.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z czynnymi zakażeniami oka lub jego okolic, lub pacjenci, u których podejrzewane jest zakażenie.

Pacjenci z czynnym ciężkim zapaleniem wnętrza gałki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklistego

Wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym wstrzyknięcia produktu Lucentis, były związane z występowaniem zapalenia wnętrza gałki, przedarciaowego odwarstwienia siatkówki, rozerwania siatkówki i jatrogennej zaćmy urazowej (patrz punkt 4.8). Podczas każdego podania produktu Lucentis należy stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Ponadto, należy monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia ewentualnego zakażenia. Należy poinformować pacjentów, by bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki lub wszelkie wymienione wyżej zdarzenia.

Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego

U dorosłych w ciągu 60 minut po wstrzyknięciu produktu Lucentis obserwowano przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (IOP, *ang. intraocular pressure*). Zaobserwowano również trwale zwiększenie IOP (patrz punkt 4.8). Należy monitorować i wdrożyć odpowiednie postępowanie dotyczące zarówno ciśnienia śródgałkowego jak i ukrwienia nerwu wzrokowego.

Należy poinformować pacjentów o objawach tych potencjalnych zdarzeń niepożądanych i poinstruować ich o konieczności informowania lekarza w razie wystąpienia takich objawów jak ból oka lub narastające uczucie dyskomfortu, nasilone zaczerwienienie oka, zaburzenia lub pogorszenie widzenia, większa liczba drobnych plamek w polu widzenia, lub zwiększona wrażliwość na światło (patrz punkt 4.8).

Leczenie obu oczu

Ograniczone dane dotyczące leczenia produktem leczniczym Lucentis jednocześnie obu oczu (w tym podanie leku tego samego dnia) nie wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia układowych działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem jednego oka.

Immunogenność

Produkt leczniczy Lucentis ma właściwości potencjalnie immunogenne. Z uwagi na ryzyko zwiększenia układowej ekspozycji u pacjentów z DME, nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości w tej populacji pacjentów. Ponadto należy pouczyć pacjentów, że powinni oni zgłaszać nasilenie stanu zapalnego wewnątrz oka, co może być objawem klinicznym związanym z powstawaniem przeciwciał wewnątrz oka.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłónka naczyń)

Produktu Lucentis nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi (o działaniu układowym lub do oka) anty-VEGF.

Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Lucentis u dorosłych

Dawkowanie leku należy wstrzymać i nie wznawiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą, jeśli wystąpi:

- pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
- ciśnienie śródgątkowe ≥ 30 mmHg;
- rozerwanie siatkówki;
- wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki, lub jeśli wielkość wylewu wynosi $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgątkowej w ciągu 28 dni poprzedzających zabieg operacyjny lub 28 dni po zabiegu.

Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki

Czynniki ryzyka związane z rozwojem przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po iniekcji preparatu anti-VEGF u pacjentów z wysiękową postacią AMD, a potencjalnie także z innymi postaciami CNV, obejmują duże i (lub) wysokie odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. W momencie rozpoczęcia terapii ranibizumabem, powinno się zachować ostrożność u pacjentów z tymi czynnikami ryzyka odnośnie wystąpienia przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.

Przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwory w plamce u dorosłych

Leczenie należy przerwać u pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami w plamce 3. lub 4. stopnia.

Dzieci i młodzież

Ostrzeżenia i środki ostrożności podane dla pacjentów dorosłych odnoszą się również do wcześniaków z ROP. Nie ustalono profilu bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku u wcześniaków.

Populacje z ograniczonym doświadczeniem

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME spowodowanym cukrzycą typu I. Stosowanie produktu leczniczego Lucentis nie było badane u pacjentów, u których wcześniej zastosowano wstrzyknięcia do ciała szklistego, u pacjentów z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, ani u pacjentów ze współistniejącymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce. Doświadczenie w leczeniu produktem leczniczym Lucentis pacjentów z cukrzycą i HbA1c powyżej 108 mmol/mol (12%) jest ograniczone i brak doświadczeń w leczeniu pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem. Lekarz w czasie leczenia takich pacjentów, powinien wziąć pod uwagę ten brak doświadczeń.

Brak jest wystarczających danych, by jednoznacznie ocenić wpływ produktu leczniczego Lucentis na pacjentów z niedokrwienną postacią RVO i nieodwracalną utratą funkcji wzrokowych.

W przypadku pacjentów z patologiczną krótkowzrocznością istnieją ograniczone dane dotyczące działania produktu leczniczego Lucentis u pacjentów, u których terapia fotodynamiczna z werteporfiną (vPDT, ang. *verteporfin photodynamic therapy*) okazała się nieskuteczna. Pomimo powtarzalnego działania leku obserwowanego u pacjentów ze zmianami poddołkowymi i okołodołkowymi, istnieje niewystarczająca ilość danych, by wysnuć wnioski o działaniu produktu leczniczego Lucentis u pacjentów z patologiczną krótkowzrocznością i zmianami pozadołkowymi.

Ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu do ciała szklistego

Po iniekcji doszkliskowej inhibitorów VEGF do ciała szklistego opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym krwotoki poza okiem oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z DME, obrzękiem płamki spowodowanym RVO i CNV wtórną do PM, u których w wywiadzie odnotowano udar lub przemijające napady niedokrwienne. Należy zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W przypadku leczenia skojarzonego terapią fotodynamiczną (PDT) z werteporfiną i produktem leczniczym Lucentis u pacjentów z wysiękową postacią AMD i PM, patrz punkt 5.1.

Łączne stosowanie fotokoagulacji laserowej i produktu leczniczego Lucentis w DME i BRVO, patrz punkty 4.2 i 5.1.

W badaniach klinicznych oceniających leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych DME, wynik leczenia w zakresie ostrości widzenia lub grubości centralnej części siatkówki (CSFT) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lucentis nie zmieniał się pod wpływem jednoczesnego podawania tiazolidinedionów.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykontracepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykontracepcji w trakcie leczenia.

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania ranibizumabu u kobiet w ciąży. Badania na małpach cynomolgus nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę lub rozwój zarodka/płodu (patrz punkt 5.3). Ogólnoustrojowy wpływ ranibizumabu na organizm po podaniu do oka jest niewielki, jednak ze względu na mechanizm działania, ranibizumab należy uważać za lek potencjalnie teratogeny oraz o szkodliwym działaniu na zarodek i płód. Dlatego ranibizumabu nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Kobiety leczone ranibizumabem, chcące zajść w ciążę powinny odczekać co najmniej 3 miesiące od ostatniej dawki ranibizumabu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Lucentis przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego Lucentis.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zabieg może wywołać przejściowe zaburzenia widzenia, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią te objawy nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych do czasu ustąpienia tych czasowych zaburzeń widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych po podaniu produktu leczniczego Lucentis związanych jest z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi oczu występującymi po wstrzyknięciu produktu leczniczego Lucentis są: ból oka, przekrwienie oka, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka i świąd oka.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi nie dotyczącymi oczu są ból głowy, zapalenie nosogardła i ból stawów.

Rzadziej zgłaszane, ale cięższe zdarzenia niepożądane obejmują zapalenie wnętrza gałki, ślepotę, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki i jatrogenną zaćmę pourazową (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia niepożądane odnotowane w następstwie podania produktu leczniczego Lucentis w trakcie badań klinicznych zostały streszczone w tabeli poniżej.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych[#]

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często

Zapalenie nosogardła

Często

Zakażenia układu moczowego*

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często

Niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

Często

Nadwrażliwość

Zaburzenia psychiczne

Często

Lęk

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często

Ból głowy

Zaburzenia oka

Bardzo często

Zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, ból oka, męty w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka.

Często

Zwyrodnienie siatkówki, zaburzenia siatkówki, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, spadek ostrości wzroku, krwotok do ciała szklistego,

Niezbyt często

zaburzenia ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zaćma, zaćma podtorebkowa, zmętnienie torebki tylnej soczewki, punktowate zapalenie rogówki, otarcie nabłonka rogówki, odczyn zapalny w komorze przedniej, zamazane widzenie, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w obrębie oka, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, wydzielina z oka, fotopsja, światłowstręt, uczucie dyskomfortu w oku, obrzęk powieki, ból powieki, przekrwienie spojówek.
Ślepotą, zapalenie wnętrza gałki ocznej, wysięk ropny w komorze przedniej oka, wylew krwi do przedniej komory oka, keratopatia, zrosty tęczówki, złogi w rogówce, obrzęk rogówki, fałdy rogówki, ból w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczucia wewnątrz oka, podrażnienie powieki.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Często Kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit
Często Nudności

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często Reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, świąd, rumień)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Bardzo często Ból stawów

Badania diagnostyczne
Bardzo często Zwiększone ciśnienie śródgałkowe

Zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako działania niepożądane (u co najmniej 0,5 punktów procentowych pacjentów), które wystąpiły z wyższą częstością (o co najmniej 2 punkty procentowe) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lucentis w dawce 0,5 mg niż u pacjentów z grupy kontrolnej (wstrzyknięcie pozorowane lub terapia PDT z werteporfiną).

*obserwowane tylko w populacji DME

Działania niepożądane związane z klasą produktu

W badaniach III fazy dotyczących wysiękowej postaci AMD, całkowita częstość występowania krwotoków poza okiem, zdarzenia niepożądanego prawdopodobnie związanego z układowym hamowaniem VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego), była nieznacznie zwiększona u pacjentów leczonych ranibizumabem. Jednakże, nie stwierdzono stałej zależności pomiędzy poszczególnymi krwotokami. Istnieje teoretyczne ryzyko występowania tętnicznych zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, w tym udaru i zawału mięśnia sercowego, po zastosowaniu inhibitorów VEGF w postaci wstrzyknięć doszkliskowych. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z AMD, DME, PDR, RVO i CNV z zastosowaniem produktu leczniczego Lucentis obserwowano małą częstość występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i nie wykazano znaczących różnic między grupami poddanymi leczeniu ranibizumabem a grupami kontrolnymi.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lucentis w dawce 0,2 mg było oceniane w badaniu klinicznym trwającym 6 miesięcy (RAINBOW) z udziałem 73 wcześniaków z ROP leczonych ranibizumabem w dawce 0,2 mg (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane dotyczące oczu, które były zgłaszane u więcej niż jednego pacjenta leczonego ranibizumabem w dawce 0,2 mg to krwotok w obrębie siatkówki i krwotok spojówkowy. Działaniami niepożądanymi niedotyczącymi oczu, które zgłoszono u więcej niż jednego pacjenta leczonego ranibizumabem w dawce 0,2 mg były: zapalenie

nosogardzieli, niedokrwistość, kaszel, zakażenie układu moczowego i reakcje alergiczne. Uważa się, że działania niepożądane ustalone dla wskazań do stosowania u pacjentów dorosłych odnoszą się także do wcześniaków z ROP, chociaż nie wszystkie one były obserwowane w badaniu RAINBOW. Profil długotrwałego bezpieczeństwa stosowania leku u wcześniaków nie został ustalony.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych obejmujących pacjentów z wysiękową postacią AMD i po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki niezamierzonego przedawkowania. Działaniami niepożądanymi związanymi ze zgłoszonymi przypadkami były wzrost ciśnienia śródgałkowego, przemijająca ślepotą, zmniejszenie ostrości widzenia, obrzęk rogówki, ból rogówki i ból oka. W razie przedawkowania należy kontrolować i leczyć ciśnienie śródgałkowe, jeśli lekarz uzna to za konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA04

Mechanizm działania

Ranibizumab jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko ludzkiemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń typu A (VEGF-A). Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF₁₁₀, VEGF₁₁₂ i VEGF₁₆₅) zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonka i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego, czynniki uznawane za sprzyjające progresji wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, patologicznej krótkowzroczności i CNV lub zaburzeń widzenia, spowodowanych albo cukrzycowym obrzękiem plamki albo obrzękiem plamki wtórnym do RVO u dorosłych i retinopatii u przedwcześnie urodzonych dzieci.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie wysiękowej postaci AMD

W przypadku wysiękowej postaci AMD, kliniczne bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Lucentis oceniano w trwających 24 miesiące, trzech, randomizowanych, podwójnie maskowanych badaniach kontrolowanych wstrzyknięciem pozorowanym lub substancją czynną, u pacjentów z wysiękową postacią AMD. W sumie do badań tych włączono 1 323 pacjentów (879 w grupie aktywnej terapii i 444 w grupie kontrolnej).

W badaniu FVF2598g (MARINA) 716 pacjentów ze zmianami minimalnie klasycznymi lub ukrytymi bez cech klasycznych zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących

comiesięczne wstrzyknięcia produktu Lucentis w dawce 0,3 mg, produktu Lucentis w dawce 0,5 mg lub wstrzyknięcia pozorowane.

W badaniu FVF2587g (ANCHOR) 423 pacjentów z dominująco klasyczną postacią CNV zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących produkt Lucentis w dawce 0,3 mg raz na miesiąc, produkt Lucentis w dawce 0,5 mg raz na miesiąc lub terapię PDT z werteporfiną (na początku leczenia, a następnie co 3 miesiące, jeśli w angiografii fluoresceinowej obserwowano utrzymywanie się lub nawrót przecieku z naczyń).

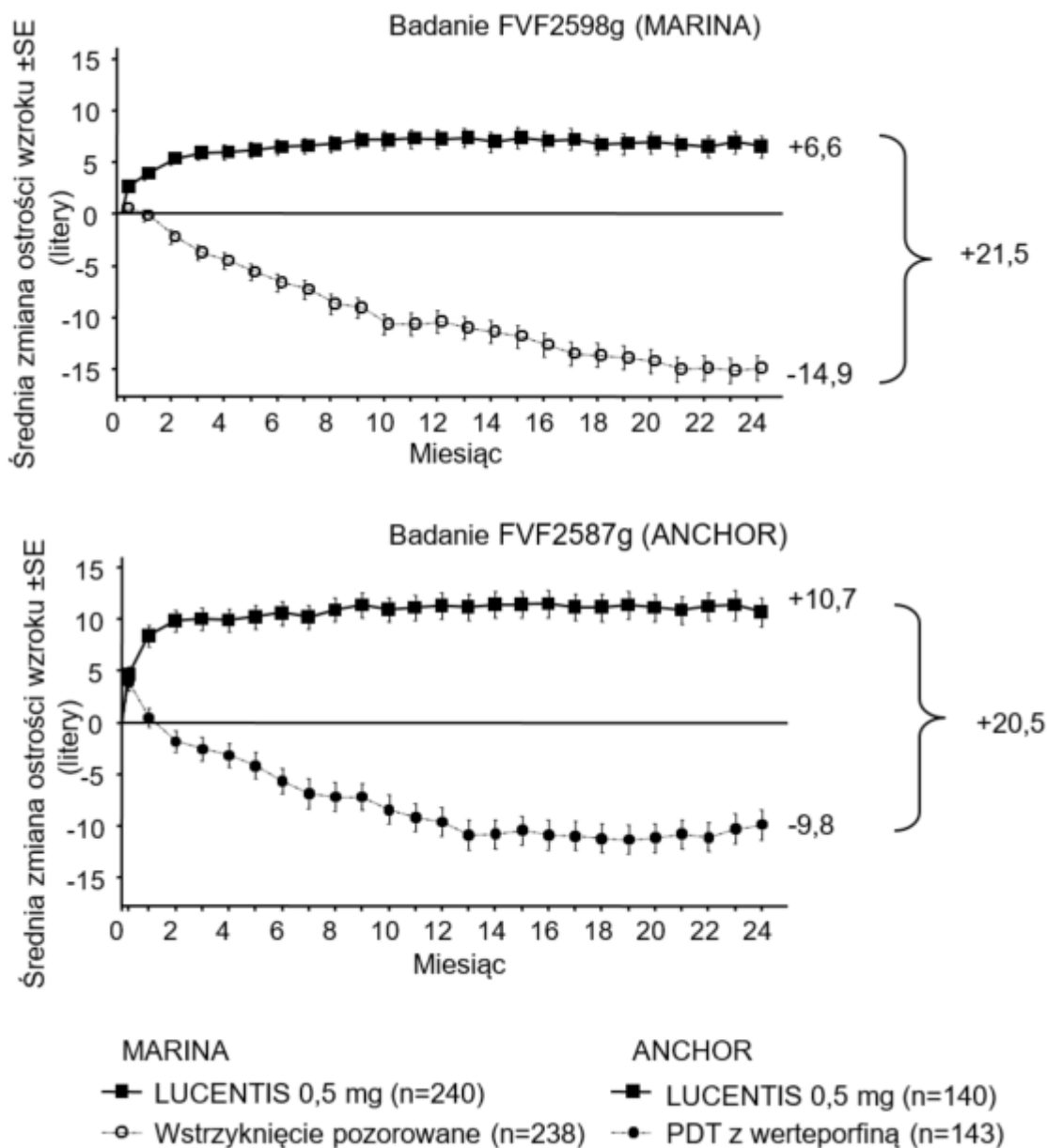
Kluczowe wyniki przedstawiono w Tabeli 1 i na Rycinie 1.

Tabela 1 Wyniki po 12 miesiącach i 24 miesiącach w badaniu FVF2598g (MARINA) i FVF2587g (ANCHOR)

Wynik leczenia	Miesiąc	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Terapia pozorowana (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)	PDT z werteporfiną (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Utrata ostrości wzroku <15 liter (%) ^a (zachowanie widzenia, pierwszorzędowy punkt końcowy)	Miesiąc 12	62%	95%	64%	96%
	Miesiąc 24	53%	90%	66%	90%
Poprawa ostrości wzroku ≥15 liter (%) ^a	Miesiąc 12	5%	34%	6%	40%
	Miesiąc 24	4%	33%	6%	41%
Średnia zmiana w ostrości wzroku (litery) (SD) ^a	Miesiąc 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Miesiąc 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^ap<0,01

Rycina 1 Średnia zmiana ostrości wzroku w stosunku do stanu wyjściowego do miesiąca 24 w badaniu FVF2598g (MARINA) oraz w badaniu FVF2587g (ANCHOR)



Wyniki uzyskane w obu badaniach wskazywały, że kontynuacja leczenia ranibizumabem może być również korzystna dla pacjentów z utratą ≥ 15 liter w najlepszej korekcji (BCVA) w pierwszym roku leczenia.

Zarówno w badaniu MARINA, jak i w badaniu ANCHOR obserwowano statystycznie znamienne korzyści dotyczące funkcjonowaniu wzroku, zgłaszane przez pacjentów leczonych ranibizumabem w porównaniu z grupą kontrolną, mierzone za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25.

W badaniu FVF3192g (PIER) 184 pacjentów z wszystkimi formami neowaskularnej postaci AMD zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących produkt leczniczy Lucentis w dawce 0,3 mg, produkt leczniczy Lucentis w dawce 0,5 mg lub wstrzyknięcia pozorowane raz na miesiąc przez 3 kolejne dawki, a następne dawki podawano raz na 3 miesiące. Od 14 miesiąca badania, pacjenci otrzymujący wstrzyknięcie pozorowane mogli otrzymywać leczenie ranibizumabem

i od 19 miesiąca możliwe było zwiększenie częstości stosowania leczenia. Pacjenci leczeni produktem Lucentis w badaniu PIER otrzymali średnio 10 iniekcji.

Po początkowej średniej poprawie ostrości wzroku (po podawaniu dawek co miesiąc), u pacjentów odnotowano obniżenie ostrości wzroku po podawaniu dawek raz na kwartał, powracając do stanu wyjściowego w miesiącu 12 i wynik ten został utrzymany u większości pacjentów leczonych ranibizumabem (82%) w 24 miesiącu. Ograniczone dane od pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane, którzy później otrzymali ranibizumab, wskazują, że wczesne rozpoczęcie leczenia może być związane z zachowaniem lepszej ostrości wzroku.

Dane z dwóch badań (MONT BLANC, BPD952A2308 i DENALI, BPD952A2309) przeprowadzonych po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu potwierdziły skuteczność produktu leczniczego Lucentis, ale nie wskazywały na występowanie dodatkowego działania leczenia skojarzonego werteporfiną (Visudyne PDT) i produktem leczniczym Lucentis w porównaniu z monoterapią produktem leczniczym Lucentis.

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych CNV wtórną do PM

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną produktu leczniczego Lucentis u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi CNV w PM oceniano na podstawie danych zgromadzonych w okresie 12 miesięcy w podwójnie maskowanym, kontrolowanym badaniu rejestracyjnym F2301 (RADIANCE). W tym badaniu 277 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:2:1 do następujących grup:

- Grupa I (ranibizumab w dawce 0,5 mg, schemat dawkowania ustalony na podstawie kryteriów „stabilizacji” definiowanych jako brak zmiany w BCVA w porównaniu z dwoma poprzednimi comiesięcznymi badaniami);
- Grupa II (ranibizumab w dawce 0,5 mg, schemat dawkowania ustalony na podstawie kryteriów „aktywności choroby” definiowanych jako zaburzenia widzenia spowodowane obecnością płynu wewnątrz- lub podsiatkówkowego lub czynnego przecieku spowodowanego zmianą CNV, stwierdzoną w optycznej koherentnej tomografii i (lub) angiografii fluoresceinowej);
- Grupa III (vPDT – pacjenci mogli otrzymywać leczenie ranibizumabem od miesiąca 3.).

W Grupie II, w której stosowano zalecane dawkowanie (patrz punkt 4.2), 50,9% pacjentów wymagało podania 1 lub 2 wstrzyknięć; 34,5% wymagało 3 do 5 wstrzyknięć, a 14,7% pacjentów wymagało podania 6 do 12 wstrzyknięć w 12-miesięcznym okresie badania. 62,9% pacjentów z Grupy II nie wymagało wstrzyknięć leku w drugim półroczu badania.

Najważniejsze wyniki badania RADIANCE podsumowano w Tabeli 2 i na Rycinie 2.

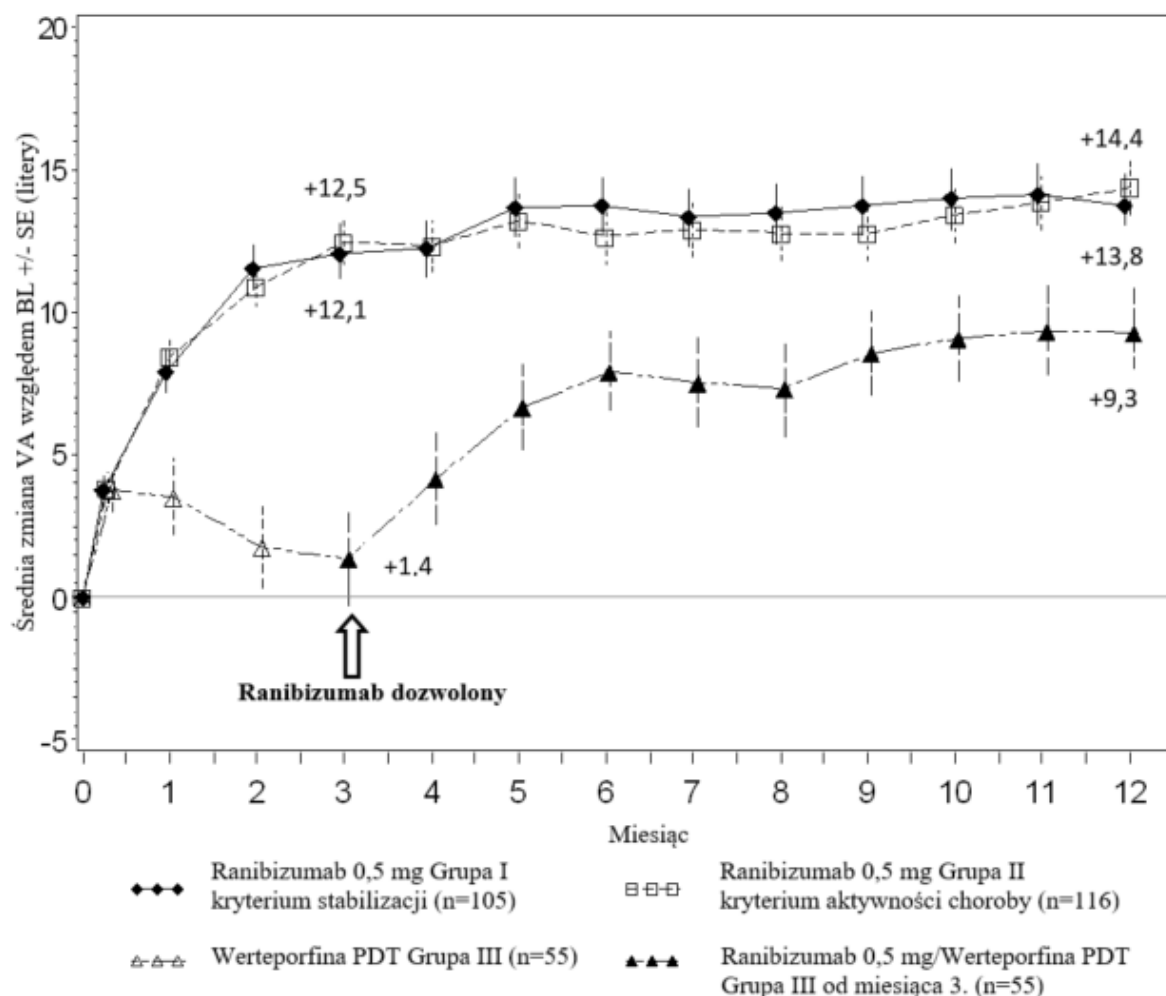
Tabela 2 Wyniki w miesiącu 3. i 12. (RADIANCE)

	Grupa I Ranibizumab 0,5 mg „stabilizacja widzenia” (n=105)	Grupa II Ranibizumab 0,5 mg „aktywność choroby” (n=116)	Grupa III vPDT^b (n=55)
Miesiąc 3.			
Średnia zmiana BCVA od miesiąca 1. do miesiąca 3. w porównaniu ze stanem wyjściowym ^a (litery)	+10,5	+10,6	+2,2
Odsetek pacjentów, którzy zyskali: ≥ 15 liter lub osiągnęli ≥ 84 litery w BCVA	38,1%	43,1%	14,5%
Miesiąc 12.			
Liczba iniekcji do miesiąca 12.:			
Średnia	4,6	3,5	N/A
Mediana	4,0	2,5	N/A
Średnia zmiana BCVA od miesiąca 1. do miesiąca 12. w porównaniu ze stanem wyjściowym (litery)	+12,8	+12,5	N/A
Odsetek pacjentów, którzy zyskali: ≥ 15 liter lub osiągnęli ≥ 84 litery w BCVA	53,3%	51,7%	N/A

^a $p < 0,00001$ porównanie z grupą kontrolną vPDT

^b Porównawcza kontrola do miesiąca 3. Pacjenci zrandomizowani do grupy vPDT mogli otrzymywać leczenie ranibizumabem od miesiąca 3. (w Grupie III 38 pacjentów otrzymało ranibizumab od miesiąca 3.)

Rycina 2 Średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych w okresie 12 miesięcy (RADIANCE)



Poprawie widzenia towarzyszyło zmniejszenie grubości siatkówki centralnej.

W grupach leczonych ranibizumabem obserwowano korzyści zgłaszane przez pacjentów w porównaniu z grupą vPDT (wartość $p < 0,05$), dotyczące poprawy łącznego wyniku oraz wyniku w kilku podskalach (widzenie ogólne, widzenie bliży, zdrowie psychiczne i zależność od innych) wg kwestionariusza NEI VFQ-25.

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych CNV (inną niż CNV wtórną do PM i wysiękowej postaci AMD)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną produktu leczniczego Lucentis u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi CNV oceniano na podstawie danych zgromadzonych w okresie 12 miesięcy w podwójnie maskowanym badaniu rejestracyjnym kontrolowanym leczeniem pozorowanym G2301 (MINERVA). W tym badaniu 178 dorosłych pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do następujących grup:

- ranibizumab w dawce 0,5 mg na początku badania, a następnie indywidualnie ustalony schemat dawkowania w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych (np. pogorszenie ostrości wzroku, obecność płynu wewnątrz lub podsiatkówkowego, wylew krwi lub przeciek);
- wstrzyknięcie pozorowane na początku badania, a następnie indywidualnie ustalony schemat leczenia w zależności od aktywności choroby.

W miesiącu 2. wszyscy pacjenci otrzymywali otwarte leczenie ranibizumabem, w zależności od potrzeb.

Najważniejsze wyniki badania MINERVA podsumowano w Tabeli 3 i na Rycinie 3. Obserwowano poprawę widzenia, której towarzyszyło zmniejszenie grubości centralnej części siatkówki w okresie 12 miesięcy.

Średnia liczba iniekcji podanych w ciągu 12 miesięcy wyniosła 5,8 w grupie pacjentów leczonych ranibizumabem oraz 5,4 u pacjentów otrzymujących leczenie pozorowane, którzy kwalifikowali się do leczenia ranibizumabem od miesiąca 2. W grupie leczenia pozorowanego 7 z 59 pacjentów nie otrzymało żadnego leczenia ranibizumabem w badanym oku w okresie 12 miesięcy.

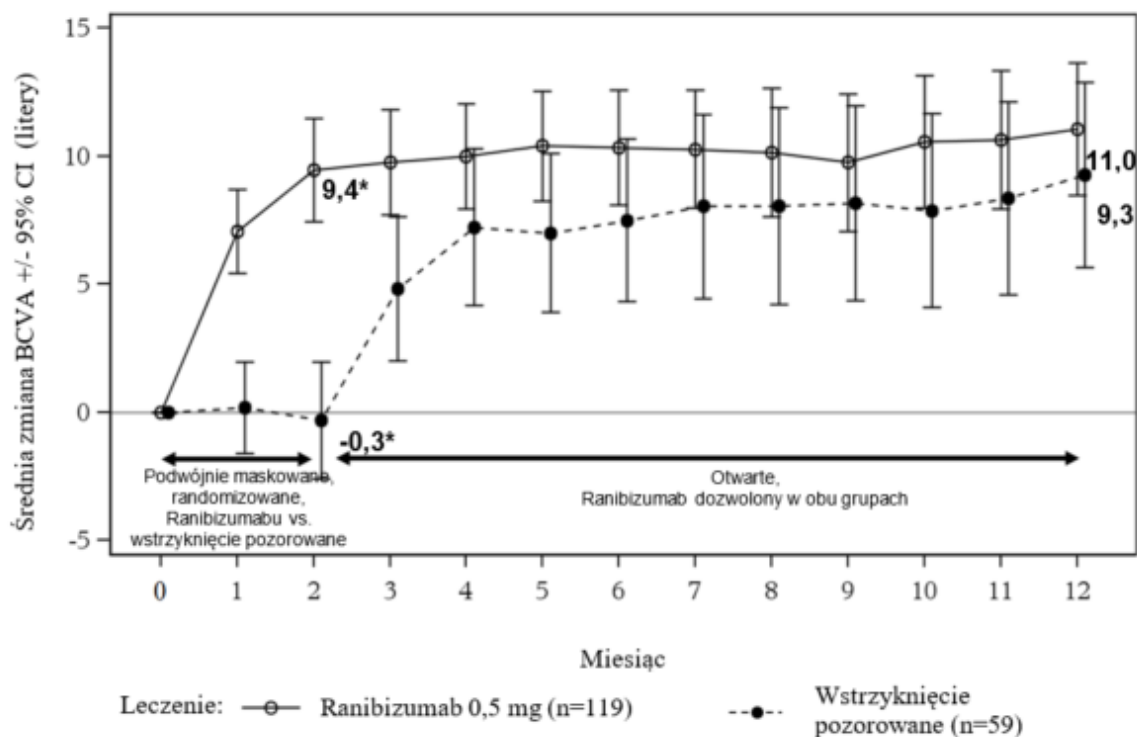
Tabela 3 Wyniki w miesiącu 2. (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Wstrzyknięcie pozorowane (n=59)
Średnia zmiana BCVA od wartości wyjściowych do miesiąca 2. ^a	9,5 liter	-0,4 litery
Pacjenci, którzy zyskali ≥ 15 liter względem stanu wyjściowego lub osiągnęli 84 litery w miesiącu 2	31,4%	12,3%
Pacjenci, którzy nie stracili >15 liter względem stanu wyjściowego w miesiącu 2.	99,2%	94,7%
Zmniejszenie CSFT ^b od stanu wyjściowego do miesiąca 2. ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Jednostronna wartość $p < 0,001$ porównanie z kontrolnym wstrzyknięciem pozorowanym

^b CSFT – grubość centralnej części siatkówki

Rycina 3 Średnia zmiana BCVA od wartości początkowych w miarę upływu czasu do miesiąca 12. (MINERVA)



* Obserwowana średnia BCVA może różnić się od średniej najmniejszych kwadratów BCVA (dotyczy tylko miesiąca 2)

Porównując ranibizumab z kontrolnym wstrzyknięciem pozorowanym w miesiącu 2. obserwowano konsekwentny wpływ leczenia zarówno w całej grupie, jak i w podgrupach o różnej etiologii zaburzeń na początku badania:

Tabela 4 Wynik leczenia: ogólnie i w poszczególnych podgrupach w zależności od wyjściowej etiologii zaburzeń

Ogółem i w zależności od wyjściowej etiologii zaburzeń	Wynik leczenia względem wstrzyknięć pozorowanych [litery]	Liczba pacjentów [n] (leczenie+wstrzyknięcie pozorowane)
Ogółem	9,9	178
Pasma naczyńniaste	14,6	27
Retinohoroidopatia pozapalna	6,5	28
Centralna surowicza retinopatia	5,0	23
Samoistna retinopatia	11,4	63
Różne etiologie ^a	10,6	37

^a obejmuje różne etiologie o małej częstości występowania nieuwzględnione w innych podgrupach

W badaniu rejestracyjnym G2301 (MINERVA) pięciu nastoletnich pacjentów w wieku 12 do 17 lat z zaburzeniami widzenia wtórnymi do CNV otrzymywało otwarte leczenie ranibizumabem w dawce 0,5 mg na początku badania, a następnie indywidualnie ustalony schemat leczenia jak dla populacji pacjentów dorosłych. BCVA uległa poprawie od wartości wyjściowych do miesiąca 12 u wszystkich pięciu pacjentów i wyniosła od 5 do 38 liter (średnio 16,6 liter). Poprawie widzenia towarzyszyła stabilizacja lub zmniejszenie grubości centralnej części siatkówki w okresie 12 miesięcy. Średnia liczba wstrzyknięć ranibizumabu do badanego oka w ciągu 12 miesięcy wyniosła 3 (zakres od 2 do 5). Ogółem, leczenie ranibizumabem było dobrze tolerowane.

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych przez DME

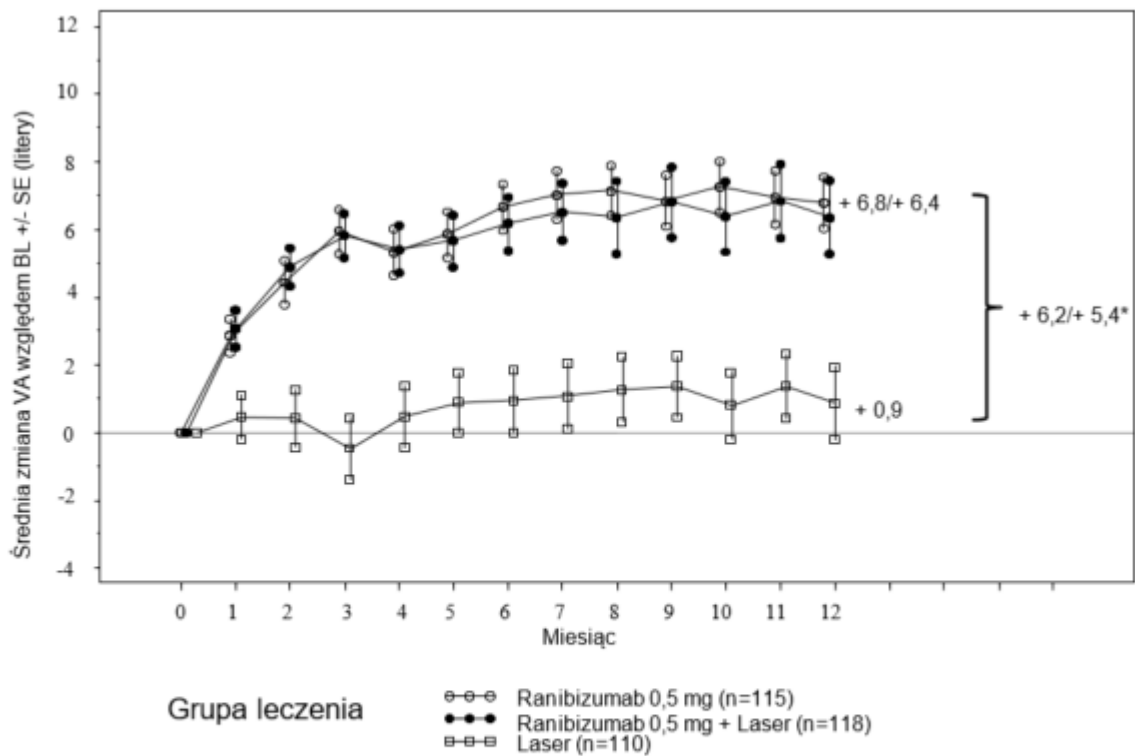
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Lucentis oceniano w trzech randomizowanych, kontrolowanych badaniach trwających przynajmniej 12 miesięcy. Do badań włączono w sumie 868 pacjentów (708 pacjentów w grupie aktywnego leczenia i 160 w grupie kontrolnej).

W badaniu II fazy D2201 (RESOLVE) 151 pacjentów było leczonych ranibizumabem (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) lub terapią pozorowaną (n=49), podawanymi w comiesięcznych wstrzyknięciach do ciała szklistego. Średnia zmiana BCVA od miesiąca 1. do miesiąca 12. w porównaniu ze stanem wyjściowym wyniosła +7,8 (±7,72) liter w zbiorczej grupie pacjentów leczonych ranibizumabem (n=102, w porównaniu ze zmianą o -0,1 (±9,77) liter u pacjentów otrzymujących leczenie pozorowane; średnia zmiana w BCVA w miesiącu 12. względem wartości początkowych wyniosła odpowiednio 10,3 (±9,1) litery w porównaniu z -1,4 (±14,2) literami (p<0,0001 dla różnic pomiędzy stosowanym leczeniem).

W badaniu III fazy D2301 (RESTORE) 345 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej monoterapię ranibizumabem w dawce 0,5 mg i pozorowaną fotokoagulację laserową lub leczenie skojarzone ranibizumabem w dawce 0,5 mg z fotokoagulacją laserową, lub pozorowane wstrzyknięcia leku i fotokoagulację laserową. 240 pacjentów, którzy wcześniej ukończyli 12-miesięczne badanie RESTORE zostało włączonych do otwartej, wielośrodkowej, 24-miesięcznej kontynuacji tego badania (kontynuacja badania RESTORE). Pacjentom podawano leczenie ranibizumabem w dawce 0,5 mg w razie potrzeby (PRN, łac. *pro re nata*) do tego samego oka, które zostało wybrane do oceny w badaniu głównym (D2301 RESTORE).

Najważniejsze wyniki przedstawiono w Tabeli 5 (badanie RESTORE i jego kontynuacja) oraz na Rycinie 4 (badanie RESTORE).

Rycina 4 Średnia zmiana ostrości wzroku w czasie, w porównaniu do stanu wyjściowego, w badaniu D2301 (RESTORE)



BL=stan wyjściowy; SE=błąd standardowy średniej

* Różnica w średnich najmniejszych kwadratów, $p < 0,0001/0,0004$ na podstawie dwustronnego stratyfikowanego testu Cochran-Mantel-Haenszela

Efekt obserwowany po 12 miesiącach był spójny w większości podgrup. Wydaje się jednak, że pacjenci z wyjściową BCVA >73 liter oraz obrzękiem płamki i grubością siatkówki centralnej <300 μm nie odnieśli korzyści z leczenia ranibizumabem w porównaniu z fotokoagulacją laserową.

Tabela 5 Wyniki po 12. miesiącu badania D2301 (RESTORE) oraz po 36. miesiącu badania D2301-E1 (kontynuacja badania RESTORE)

Wyniki po 12. miesiącu w porównaniu z wartościami wyjściowymi w badaniu D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	Laser n=110
Średnia zmiana w BCVA od miesiąca 1. do miesiąca 12. ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Średnia zmiana w BCVA po 12. miesiącu (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Zysk o ≥ 15 liter lub BCVA ≥ 84 litery po 12. miesiącu (%)	22,6	22,9	8,2
Średnia liczba wstrzyknień (miesiące 0-11)	7,0	6,8	7,3 (pozorowane)
Wyniki po 36. miesiącu w porównaniu z wartościami wyjściowymi w badaniu D2301 (RESTORE) w badaniu D2301-E1 (kontynuacja badania RESTORE)	Prior ranibizumab 0,5 mg n=83	Prior ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Prior laser n=74
Średnia zmiana w BCVA po 24. miesiącu (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Średnia zmiana w BCVA po 36. miesiącu (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Zysk o ≥ 15 liter lub BCVA ≥ 84 litery w miesiącu 36. (%)	27,7	30,1	21,6
Średnia liczba wstrzyknień (miesiące 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0,0001 dla porównań pomiędzy grupami ranibizumabu a grupą laseroterapii.

n w badaniu D2301-E1 (kontynuacja badania RESTORE) oznacza liczbę pacjentów, dla których uzyskano wartości pomiaru zarówno na początku badania D2301 (RESTORE) (miesiąc 0), jak i podczas wizyty w 36. miesiącu badania.

* Odsetek pacjentów w ogóle niewymagających leczenia ranibizumabem w fazie kontynuacji wyniósł 19%, 25% i 20% odpowiednio w grupach otrzymujących wcześniej ranibizumab, otrzymujących wcześniej ranibizumab + laseroterapię i otrzymujących wcześniej laseroterapię.

Statystycznie znamienne korzyści w zakresie funkcji związanych ze wzrokiem, zgłaszane przez pacjentów, obserwowano po zastosowaniu ranibizumabu (z laseroterapią lub bez) w porównaniu z grupą kontrolną, na podstawie pomiarów wykonanych za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. W przypadku innych podskal tego kwestionariusza nie można było ustalić żadnych różnic związanych z leczeniem.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu obserwowane w 24-miesięcznej kontynuacji badania jest spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lucentis.

W badaniu fazy IIIb o nazwie D2304 (RETAIN), 372 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących:

- 0,5 mg ranibizumabu z jednoczesnym zastosowaniem fotokoagulacji laserowej wg schematu „lecz i wydłużaj odstępy między dawkami” (TE, ang. *treat-and-extend*),
- 0,5 mg ranibizumabu w monoterapii wg schematu TE,
- 0,5 mg ranibizumabu w monoterapii, stosowanej w razie potrzeby.

We wszystkich grupach ranibizumab podawano raz na miesiąc, aż do uzyskania stabilnych wyników BCVA w co najmniej trzech kolejnych comiesięcznych badaniach. W schemacie TE, ranibizumab był podawany w odstępach co 2-3 miesiące. We wszystkich grupach comiesięczne wstrzyknięcia leku wznawiano po zmniejszeniu BCVA spowodowanym progresją DME i kontynuowano aż do ponownego osiągnięcia stabilnej wartości BCVA.

Liczba wyznaczonych wizyt z podaniem leku po 3 wstępnych wstrzyknięciach wynosiła 13 i 20, odpowiednio dla schematu TE i PRN. W obu schematach dawkowania TE ponad 70% pacjentów utrzymało swoją wartość BCVA przy przeciętnej częstotliwości wizyt ≥ 2 miesiące.

Najważniejsze wyniki przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6 Wyniki badania D2304 (RETAIN)

Wynik w porównaniu z wartościami początkowymi	Schemat TE 0,5 mg ranibizumabu + laser n=117	Schemat TE 0,5 mg ranibizumabu w monoterapii n=125	Dawkowanie w razie potrzeby 0,5 mg ranibizumabu n=117
Średnia zmiana w BCVA od miesiąca 1. do miesiąca 12.(SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Średnia zmiana w BCVA od miesiąca 1. do miesiąca 24. (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Średnia zmiana w BCVA po miesiącu 24.(SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Zysk o ≥ 15 liter lub BCVA ≥ 84 litery w miesiącu 24.(%)	25,6	28,0	30,8
Średnia liczba wstrzyknięć (miesiące 0-23)	12,4	12,8	10,7

^ap<0,0001 dla oceny czy schemat TE był nie gorszy od schematu PRN

W badaniach dotyczących DME poprawie BCVA towarzyszyło obniżenie średniej wartości CSFT w miarę upływu czasu, obserwowane we wszystkich leczonych grupach.

Leczenie PDR

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Lucentis u pacjentów z PDR były oceniane w Protokole S, w którym porównywano leczenie ranibizumabem w dawce 0,5 mg podawanej we wstrzyknięciach doszklistkowych z fotokoagulacją panretinalną (PRP). Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana ostrości widzenia po 2 latach. Ponadto, oceniano zmianę w nasileniu retinopatii cukrzycowej (DR) na podstawie zdjęć dna oka przy użyciu wyniku w skali zaawansowania DR (DRSS).

Protokół S był wielośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy typu “non-inferiority”, kontrolowanym aktywnym leczeniem i prowadzonym w układzie równoległym, do którego włączono 305 pacjentów (394 oczu badanych) z PDR z DME lub bez DME w momencie przystąpienia do badania. W badaniu porównywano ranibizumab w dawce 0,5 mg podawany we wstrzyknięciach doszklistkowych ze standardowym leczeniem za pomocą PRP. Do grupy otrzymującej ranibizumab w dawce 0,5 mg losowo przydzielono łącznie 191 oczu (48,5%), a 203 oczy (51,5%) zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej PRP. Łącznie w 88 oczach (22,3%) stwierdzono DME w momencie przystąpienia do badania: w 42 (22,0%) i 46 (22,7%) oczach odpowiednio w grupie leczonej ranibizumabem i w grupie otrzymującej PRP.

W tym badaniu średnia zmiana ostrości widzenia po 2 latach wyniosła +2,7 litery w grupie leczonej ranibizumabem w porównaniu z -0,7 litery w grupie PRP. Różnica średnich obliczanych metodą najmniejszych kwadratów wyniosła 3,5 litery (95% CI: [0,2 do 6,7]).

Po 1 roku w 41,8% oczach nastąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa w skali DRSS podczas leczenia ranibizumabem (n=189) w porównaniu z 14,6% oczu otrzymujących PRP (n=199). Szacunkowa różnica między ranibizumabem a laseroterapią wyniosła 27,4% (95% CI: [18,9; 35,9]).

Tabela 7 Poprawa lub pogorszenie w skali DRSS o ≥ 2 lub ≥ 3 stopnie po 1 roku w badaniu Protokół S (metoda z przeniesieniem dalej ostatniej obserwacji)

Kategoria zmiany względem wartości początkowych	Protokół S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Różnica w odsetku (%), CI
≥ 2 -stopniowa poprawa			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 -stopniowa poprawa			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 -stopniowe pogorszenie			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 -stopniowe pogorszenie			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = skala nasilenia retinopatii cukrzycowej, n = liczba pacjentów spełniających warunek podczas wizyty, N = całkowita liczba oczu badanych.			

Po upływie 1 roku w grupie leczonej ranibizumabem w badaniu Protokół S ≥ 2 -stopniowa poprawa w skali DRSS była spójna z wynikami uzyskanymi dla oczu bez DME (39,9%) i z wyjściową DME (48,8%).

Analiza danych z badania Protokół S po 2 latach wykazała, że u 42,3% (n=80) oczu w grupie leczonej ranibizumabem wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa w skali DRSS względem wartości początkowej w porównaniu z 23,1% (n=46) oczu z grupy otrzymującej PRP. W grupie leczonej ranibizumabem obserwowano ≥ 2 -stopniową poprawę w skali DRSS względem stanu wyjściowego w 58,5% (n=24) oczu z wyjściową DME i w 37,8% (n=56) oczu bez DME.

Wynik w skali zaawansowania retinopatii cukrzycowej (DRSS, ang. *diabetic retinopathy severity score*) oceniano także w trzech oddzielnych kontrolowanych badaniach III fazy z udziałem pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (ranibizumab 0,5 mg podawany w razie potrzeby w porównaniu z laseroterapią), w których uczestniczyło łącznie 875 pacjentów, z których około 75% było pochodzenia azjatyckiego. Meta-analiza tych badań wykazała, że u 48,4% z 315 pacjentów ze stopniowalnymi wynikami DRSS w podgrupie pacjentów z nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową (NPDR, ang. *non-proliferative diabetic retinopathy*) w stopniu umiarkowanie ciężkim lub gorszym przed rozpoczęciem leczenia wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa DRSS w miesiącu 12 w przypadku leczenia ranibizumabem (n=192) w porównaniu z 14,6% pacjentów poddanych laseroterapii (n=123). Szacunkowa różnica pomiędzy ranibizumabem a laseroterapią wyniosła 29,9% (95% CI: [20,0; 39,7]). W grupie 405 pacjentów ze stopniowalnymi wynikami DRSS, z NPDR o nasileniu umiarkowanym lub mniejszym, ≥ 2 -stopniową poprawę DRSS obserwowano u 1,4% i 0,9% pacjentów odpowiednio w grupie ranibizumabu i laseroterapii.

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem płamki wtórnym do RVO

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Lucentis u pacjentów z zaburzeniami widzenia, spowodowanymi obrzękiem płamki wtórnym do RVO oceniano w randomizowanych,

podwójnie maskowanych, kontrolowanych badaniach BRAVO i CRUISE, do których włączano odpowiednio pacjentów z BRVO (n=397) oraz CRVO (n=392). W obu badaniach pacjenci otrzymywali ranibizumab w dawce 0,3 mg lub 0,5 mg, lub wstrzyknięcia pozorowane. Po 6 miesiącach pacjenci z ramienia wstrzyknięć pozorowanych przechodzili do grupy otrzymującej ranibizumab w dawce 0,5 mg.

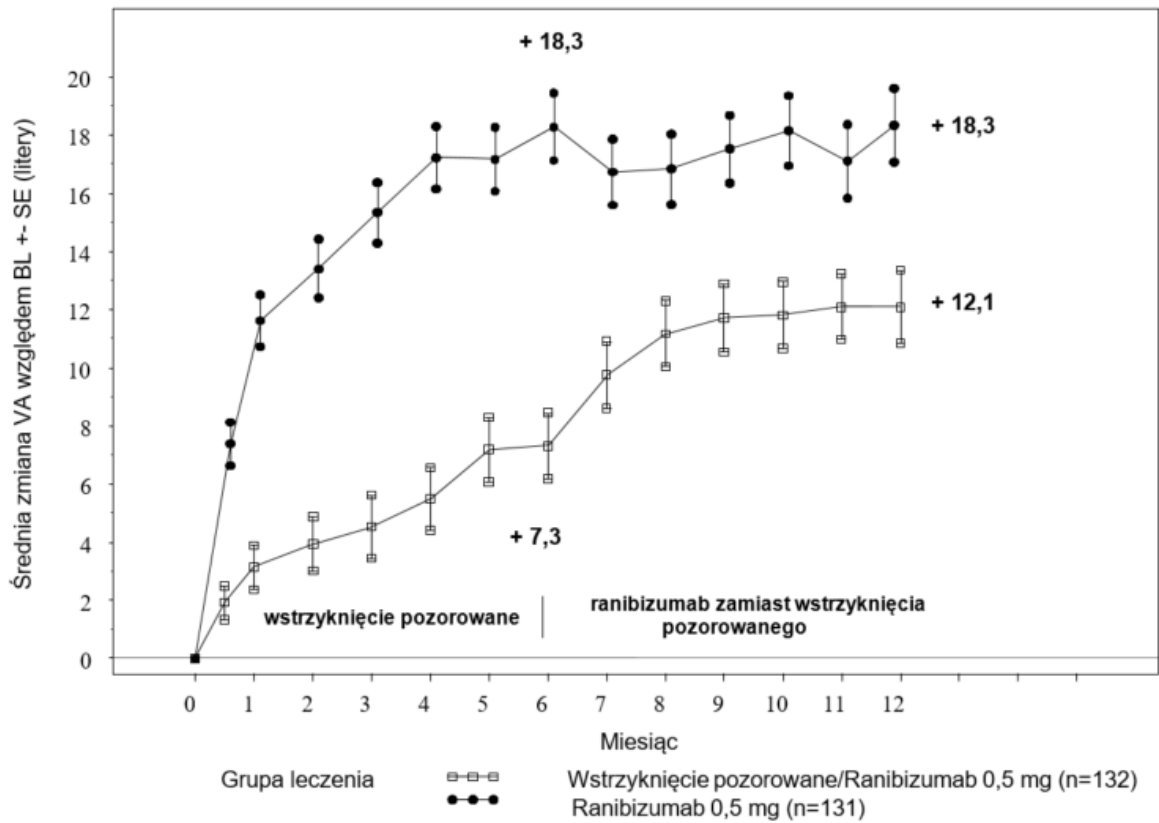
Kluczowe wyniki z badań BRAVO i CRUISE przedstawiono w Tabeli 8 oraz na Rycinach 5 i 6.

Tabela 8 Wyniki po 6 i 12 miesiącach (BRAVO i CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Wstrzyknięcie pozorowane/ Lucentis 0,5 mg (n=132)	Lucentis 0,5 mg (n=131)	Wstrzyknięcie pozorowane/ Lucentis 0,5 mg (n=130)	Lucentis 0,5 mg (n=130)
Średnia zmiana w ostrości wzroku w 6. ^a miesiącu (litery) (SD) (pierwszorzędowy punkt końcowy)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Średnia zmiana w BCVA w 12. miesiącu (litery) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Poprawa ostrości wzroku ≥ 15 liter w 6. ^a miesiącu (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Poprawa ostrości wzroku ≥ 15 liter w 12. miesiącu (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Odsetek (%), u których zastosowano laser jako postępowanie ratujące w ciągu 12 miesięcy	61,4	34,4	N/A	N/A

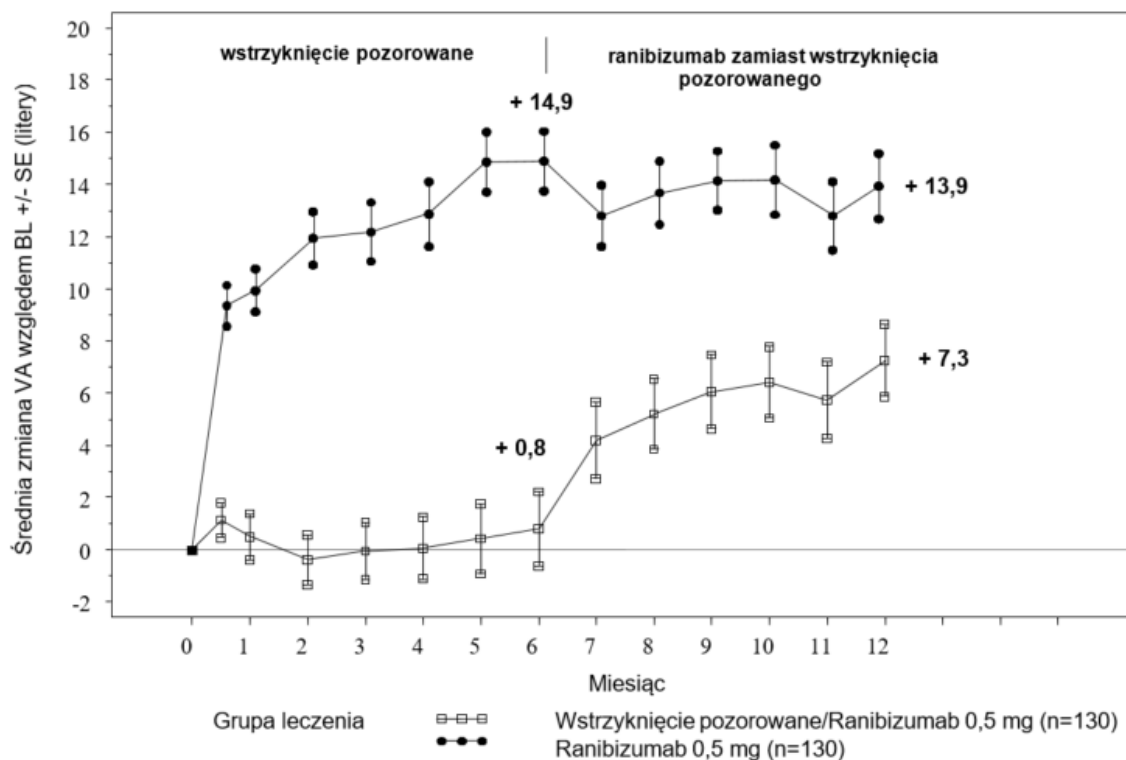
^ap<0,0001 w obu badaniach

Rycina 5 Średnia zmiana ostrości wzroku BCVA w czasie, w porównaniu do stanu wyjściowego, do 6. miesiąca oraz do 12. miesiąca (BRAVO)



BL=stan wyjściowy; SE=błąd standardowy średniej

Rycina 6 Średnia zmiana ostrości wzroku BCVA w czasie, w porównaniu do stanu wyjściowego, do 6. miesiąca oraz do 12. miesiąca (CRUISE)



BL=stan wyjściowy; SE=błąd standardowy średniej

W obu badaniach poprawie widzenia towarzyszyło znaczne i ciągłe zmniejszenie obrzęku w okolicy plamki, znajdujące odzwierciedlenie w grubości siatkówki centralnej.

Pacjenci z CRVO (badanie CRUISE oraz badanie extension HORIZON): Pacjenci otrzymujący wstrzyknięcia pozorowane w ciągu pierwszych 6 miesięcy, a następnie leczeni ranibizumabem nie osiągnęli porównywalnej poprawy w VA po 24 miesiącach (~6 liter) w porównaniu z pacjentami leczonymi ranibizumabem od początku badania (~12 liter).

U pacjentów leczonych ranibizumabem obserwowano statystycznie znamienne korzyści zgłaszane przez pacjentów w zakresie podskal związanych z widzeniem bliżej i dalej, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzone za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25.

Długotrwałe (24-miesięczne) bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną produktu leczniczego Lucentis u pacjentów z zaburzeniami wzroku, spowodowanymi obrzękiem plamki wtórnym do RVO oceniano w badaniu BRIGHTER (BRVO) i w badaniu CRYSTAL (CRVO). W obu badaniach pacjenci otrzymywali 0,5 mg ranibizumabu stosowanego w razie potrzeby, w zależności od indywidualnych kryteriów stabilizacji. Badanie BRIGHTER było 3-ramiennym, randomizowanym badaniem kontrolowanym substancją czynną, w którym porównywano ranibizumab podawany w dawce 0,5 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z fotokoagulacją laserową z samą fotokoagulacją laserową. Po 6 miesiącach pacjenci z grupy leczenia laserowego mogli otrzymywać ranibizumab w dawce 0,5 mg. Badanie CRYSTAL było badaniem z jedną grupą leczenia, otrzymującą monoterapię ranibizumabem w dawce 0,5 mg.

Tabela 9 przedstawia najważniejsze parametry oceniane w badaniach BRIGHTER i CRYSTAL.

Tabela 9 Parametry oceny w miesiącu 6. i 24. (badanie BRIGHTER i badanie CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg n=180	Lucentis 0,5 mg + Laser n=178	Laser* n=90	Lucentis 0,5 mg n=356
Średnia zmiana BCVA w miesiącu 6. ^a (litery) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Średnia zmiana BCVA w miesiącu 24. ^b (litery) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Zysk ≥ 15 liter w BCVA w miesiącu 24. (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Średnia liczba wstrzyknięć (SD) (miesiące 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	N/A	13,1 (6,39)
^a	p<0,0001 dla obu porównań w badaniu BRIGHTER w miesiącu 6.: Lucentis 0,5 mg w porównaniu (vs.) z fotokoagulacją laserową i Lucentis 0,5 mg + fotokoagulacja laserowa vs. fotokoagulacja laserowa.			
^b	p<0,0001 dla hipotezy zerowej w badaniu CRYSTAL, zgodnie z którą średnia zmiana w miesiącu 24. od wartości początkowych wynosi zero.			
*	Począwszy od miesiąca 6. możliwe było leczenie ranibizumabem 0,5 mg (24 pacjentów otrzymywało wyłącznie fotokoagulację laserową).			

W badaniu BRIGHTER ranibizumab w dawce 0,5 mg podawany łącznie z terapią laserową okazał się nie gorszy niż ranibizumab w monoterapii, od stanu początkowego do miesiąca 24. (95% CI -2,8; 1,4).

W obu badaniach obserwowano szybkie i statystycznie znamienne zmniejszenie grubości centralnej części siatkówki w miesiącu 1. Ten efekt utrzymywał się nawet do miesiąca 24.

Wpływ leczenia ranibizumabem był podobny, niezależnie od obecności niedokrwienia siatkówki. W badaniu BRIGHTER pacjenci z niedokrwieniem (n=46) lub brakiem niedokrwienia (n=133), otrzymujący monoterapię ranibizumabem uzyskali średnią zmianę względem wartości początkowych wynoszącą odpowiednio +15,3 i +15,6 liter w miesiącu 24. W badaniu CRYSTAL pacjenci z niedokrwieniem (n=53) lub brakiem niedokrwienia (n=300), otrzymujący monoterapię ranibizumabem uzyskali średnią zmianę odpowiednio o +15,0 i +11,5 liter względem wartości początkowych.

Wpływ leczenia na poprawę widzenia był obserwowany u wszystkich pacjentów otrzymujących monoterapię ranibizumabem w dawce 0,5 mg, niezależnie od czasu trwania choroby, zarówno w badaniu BRIGHTER, jak i CRYSTAL. U pacjentów z chorobą trwającą <3 miesiące obserwowano poprawę ostrości wzroku o 13,3 i 10,0 liter w miesiącu 1; oraz o 17,7 i 13,2 liter w miesiącu 24. odpowiednio w badaniu BRIGHTER i CRYSTAL. Analogiczny zysk dotyczący ostrości wzroku u pacjentów z chorobą trwającą ≥ 12 miesięcy wyniósł odpowiednio 8,6 i 8,4 liter w tych badaniach. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia w chwili ustalenia rozpoznania.

Profil długotrwałego bezpieczeństwa stosowania ranibizumabu obserwowany w badaniach trwających 24 miesiące jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lucentis.

Dzieci i młodzież

Leczenie ROP u wcześniaków

Kliniczną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lucentis w dawce 0,2 mg w leczeniu ROP u wcześniaków oceniano na podstawie danych z okresu 6 miesięcy zgromadzonych w badaniu H2301 (RAINBOW), będącym randomizowanym, otwartym badaniem typu superiority, prowadzonym w grupach równoległych z 3 grupami terapeutycznymi. Badanie miało na celu porównanie ranibizumabu podawanego w dawce 0,2 mg i 0,1 mg we wstrzyknięciach do ciała szklстого z laseroterapią. U pacjentów spełniających kryteria włączenia, w każdym oku stwierdzano jedno z następujących kryteriów dotyczących siatkówki:

- choroba w strefie I, stadium 1+, 2+, 3 lub 3+ lub
- choroba w strefie II, stadium 3+ lub
- agresywna tylna postać ROP (AP-ROP)

W tym badaniu 225 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej doszklstkowo ranibizumab w dawce 0,2 mg (n=74), ranibizumab w dawce 0,1 mg (n=77) lub laseroterapię (n=74).

Powodzenie leczenia, mierzone brakiem czynnej postaci ROP oraz brakiem niekorzystnych wyników anatomicznych w obu oczach po 24 tygodniach od pierwszego podania badanego leczenia było największe w grupie otrzymującej ranibizumab w dawce 0,2 mg (80%) w porównaniu z grupą otrzymującą laseroterapię (66,2%) (patrz Tabela 10). Większość pacjentów leczonych ranibizumabem w dawce 0,2 mg (78,1%) otrzymała pojedyncze wstrzyknięcie do każdego oka.

Tabela 10 Wyniki po 24 tygodniach (badanie RAINBOW)

Leczenie	Powodzenie leczenia		Porównanie	Iloraz szans (OR) ^a	95% CI	Wartość p ^b
	n/M (%)	95% CI				
Ranibizumab 0,2 mg (N=74)	56/70 (80,0)	(0,6873, 0,8861)	Ranibizumab 0,2 mg w porównaniu z laseroterapią	2,19	(0,9932, 4,8235)	0,0254
Laseroterapia (N=74)	45/68 (66,2)	(0,5368, 0,7721)				

CI = przedział ufności, M = łączna liczba pacjentów bez brakującej wartości pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności (w tym wartości imputowane), n = liczba pacjentów bez czynnej postaci ROP i bez niekorzystnych wyników anatomicznych w obu oczach po 24 tygodniach od pierwszego podania leczenia badanego (w tym wartości imputowane).
Jeśli pacjent zmarł lub zmienił badane leczenie przed lub w trakcie 24. tygodnia, wówczas uznaje się, że u tego pacjenta wystąpiła czynna postać ROP i niekorzystne wyniki anatomiczne w tygodniu 24.

^a Iloraz szans jest obliczany za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela, z podaniem wyjściowej strefy ROP (strefa I i II; wg CRF) jako czynnika stratyfikacji.

^b Wartość p dla porównania dokonywanego w parach jest jednostronna. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego określonego a priori poziomu istotności wartość p w teście jednostronnym wyniosła 0,025.

Podczas 24 tygodni badania mniej pacjentów z grupy otrzymującej ranibizumab w dawce 0,2 mg zmieniło leczenie z powodu braku odpowiedzi w porównaniu z grupą laseroterapii (14,9% w porównaniu z 24,3%). Niekorzystne wyniki anatomiczne były zgłaszane rzadziej po zastosowaniu ranibizumabu w dawce 0,2 mg (1 pacjent, 1,4%) w porównaniu z laseroterapią (7 pacjentów, 10,1%).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lucentis we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu neowaskularnej postaci

AMD, zaburzeń widzenia spowodowanych DME, zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem płamki wtórnym do RVO, zaburzeń widzenia spowodowanych przez CNV i retinopatii cukrzycowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2). Ponadto, Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lucentis w następujących podgrupach populacji dzieci i młodzieży dla ROP: noworodków urodzonych o czasie, niemowląt, dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po comiesięcznym podaniu produktu Lucentis do ciała szklistego pacjentom z wysiękową postacią AMD, stężenia ranibizumabu w surowicy były na ogół małe, a stężenia maksymalne (C_{max}) były zasadniczo mniejsze od stężeń niezbędnych dla zahamowania biologicznej aktywności VEGF o 50% (11-27 ng/ml, mierzone metodą proliferacji komórek *in vitro*). Wartości C_{max} były proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 0,05 do 1,0 mg/oko. Stężenia w surowicy u ograniczonej grupy pacjentów z DME wskazują, że nie można wykluczyć nieco zwiększonej ekspozycji w porównaniu do pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia płamki. Stężenia ranibizumabu w surowicy pacjentów z RVO były podobne lub nieco większe niż stężenia ranibizumabu w surowicy pacjentów z wysiękową postacią AMD.

W oparciu o farmakokinetykę populacji i eliminację ranibizumabu z surowicy pacjentów z wysiękową postacią AMD, leczonych dawką 0,5 mg, średni okres półtrwania eliminacji ranibizumabu z ciała szklistego wynosi około 9 dni. W schemacie comiesięcznego podawania produktu Lucentis 0,5 mg/oko do ciała szklistego, przewiduje się, że stężenie C_{max} ranibizumabu w surowicy osiągnie około 1 dnia po przyjęciu dawki leku wyniesie od 0,79 do 2,90 ng/ml, a C_{min} wyniesie na ogół od 0,07 do 0,49 ng/ml. Przewiduje się, że stężenia ranibizumabu w surowicy będą około 90 000 krotnie mniejsze niż stężenia ranibizumabu w cieple szklistym.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie przeprowadzono formalnych badań pozwalających przeanalizować farmakokinetykę produktu Lucentis u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie farmakokinetyki populacji pacjentów z wysiękową postacią AMD, u 68% pacjentów (136 z 200) wystąpiły zaburzenia czynności nerek (46,5% łagodne [50-80 ml/min], 20% umiarkowane [30-50 ml/min], i 1,5% ciężkie [<30 ml/min]). U pacjentów z RVO zaburzenia czynności nerek wystąpiły u 48,2% (253 z 525) pacjentów (u 36,4% łagodne, u 9,5% umiarkowane i u 2,3% ciężkie). Klirens ogólnoustrojowy był nieznacznie mniejszy, jednak fakt ten nie miał znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności wątroby: Nie przeprowadzono formalnych badań pozwalających przeanalizować farmakokinetykę produktu Lucentis u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Po doszkliskowym podaniu produktu leczniczego Lucentis wcześniakom z ROP w dawce 0,2 mg (na każde oko), stężenia ranibizumabu w surowicy były większe niż stężenia obserwowane u pacjentów dorosłych z neowaskularną postacią AMD otrzymujących dawkę 0,5 mg do jednego oka. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że różnice w C_{max} i AUC_{inf} były odpowiednio 16-krotnie i 12-krotnie większe. Pozorny układowy okres półtrwania wyniósł około 6 dni. Analiza właściwości farmakokinetycznych/farmakodynamicznych wykazała brak wyraźnego związku między układowymi stężeniami ranibizumabu a układowymi stężeniami VEGF.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obustronne podanie ranibizumabu do ciała szklistego małp cynomolgus w dawkach pomiędzy 0,25 mg/oko i 2,0 mg/oko raz na 2 tygodnie przez 26 tygodni dało zależne od dawki działania na oczy.

Wewnątrzgałkowo obserwowano zależne od dawki nasilenie odczynu zapalnego w komorze przedniej i wysięk z maksymalnym nasileniem 2 dni po wstrzyknięciu. Nasilenie reakcji zapalnej na ogół słabło po kolejnych wstrzyknięciach lub w czasie okresu zdrowienia. W odcinku tylnym występowały nacieki komórkowe i męty w cieple szklistym, które również miały tendencję do zależności od dawki i

na ogół utrzymywały się do końca okresu leczenia. W badaniu 26-tygodniowym, nasilenie stanu zapalnego w ciele szklistym wzrastało wraz ze zwiększeniem liczby wstrzykiwań. Jednak w okresie zdrowienia obserwowano dowody świadczące o odwracalności tych zmian. Charakterystyka i czas trwania zapalenia w odcinku tylnym sugeruje odpowiedź przeciwciał zależną od układu immunologicznego, która może mieć znaczenie kliniczne. Powstawanie zaćmy było wtórne do ciężkiego zapalenia. Po wstrzyknięciach do ciała szklistego, niezależnie od wielkości dawki obserwowano przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego po podaniu dawki.

Mikroskopijne zmiany w oku były związane ze stanem zapalnym i nie wskazywały na występowanie procesów zwyrodnieniowych. W tarczy nerwu wzrokowego niektórych oczu odnotowano ziarniniakowe zmiany zapalne. Te zmiany w odcinku tylnym słabły, a w niektórych przypadkach nawet ustąpiły zupełnie w okresie zdrowienia.

Po podaniu ranibizumabu do ciała szklistego nie odnotowano żadnych objawów toksyczności układowej. W podgrupie leczonych zwierząt odkryto przeciwciała na ranibizumab w surowicy i ciele szklistym.

Brak danych dotyczących działania rakotwórczego lub mutagennego.

U ciężarnych małą podanie ranibizumabu do ciała szklistego powodowało maksymalną ekspozycję układową, w najgorszym przypadku 0,9-7 krotnie większą niż ekspozycja kliniczna, nie powodując toksycznego wpływu na rozwój płodu, ani wpływu teratogennego oraz nie wpływało na masę i budowę łożyska, jednak na podstawie farmakologicznych działań ranibizumabu należy go traktować jako związek potencjalnie teratogeny i embrio/fetotoksyczny.

Brak wpływu ranibizumabu na rozwój zarodka i płodu ma prawdopodobnie związek z faktem, że fragment Fab nie przenika przez łożysko. Opisano jednak przypadek dużych stężeń ranibizumabu w surowicy matki oraz jego obecności w surowicy płodu, co sugeruje, że przeciwciała przeciwko ranibizumabowi odegrało rolę białka transportowego (zawierające region Fc) dla ranibizumabu, zmniejszając jego klirens z surowicy matki i umożliwiając przejście przez łożysko. Ponieważ badania nad rozwojem zarodka i płodu prowadzono na zdrowych ciężarnych samicach zwierząt, a obecność chorób (np. cukrzyca) może wpływać na przepuszczalność łożyska dla fragmentu Fab, badania należy interpretować z ostrożnością.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dwuwodzian α,α -trehalozy
Chlorowodorek histydyny, jednowodny
Histydyna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem, nieotwarta fiołka może być przechowywana w temperaturze pokojowej (25°C) do 24 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające tylko fiolkę

Jedna fiołka (szkło typu I) z korkiem (kauczuk chlorobutyłowy), zawierająca 0,23 ml jałowego roztworu.

Fiołka + igła z filtrem

Jedna fiołka (szkło typu I) z korkiem (kauczuk chlorobutyłowy), zawierająca 0,23 ml jałowego roztworu oraz 1 tępa igła z filtrem (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Opakowanie zawierające tylko fiolkę

Fiołka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Po wstrzyknięciu wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy wyrzucić. Nie wolno użyć fiołki wykazującej oznaki uszkodzenia lub sfałszowania. Jałowość może być zagwarantowana tylko w przypadku, jeśli zamknięcie opakowania pozostaje nienaruszone.

W celu przygotowania wstrzyknięcia do ciała szklistego potrzebne są następujące elementy zestawu do jednorazowego użytku:

- igła z filtrem 5 µm (18G)
- jałowa strzykawka o pojemności 1 ml (z oznaczoną dawką 0,05 ml) i igła iniekcyjna (30G x ½"), dla dorosłych pacjentów
- jałowa strzykawka o małej objętości i dużej precyzji wstrzyknięcia, dołączona wraz z igłą iniekcyjną (30G x ½") do zestawu VISISURE, dla wcześniaków

Opakowanie produktu leczniczego Lucentis nie zawiera wymienionych elementów.

Fiołka + igła z filtrem

Fiołka oraz igła z filtrem przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku. Powtórne użycie może prowadzić do zakażenia lub choroby, lub urazu. Wszystkie elementy zestawu są jałowe. Nie wolno używać żadnego elementu z opakowania, wykazującego oznaki uszkodzenia lub sfałszowania. Jałowość może być zagwarantowana tylko w przypadku, jeśli zamknięcie opakowania z elementami pozostaje nienaruszone.

W celu przygotowania wstrzyknięcia do ciała szklistego potrzebne są następujące elementy zestawu do jednorazowego użytku:

- igła z filtrem 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, dołączona do opakowania)
- jałowa strzykawka o pojemności 1 ml (z oznaczoną dawką 0,05 ml, niedołączona do opakowania produktu leczniczego Lucentis) oraz igła iniekcyjna (30G x ½" niedołączona do opakowania produktu leczniczego Lucentis) dla dorosłych pacjentów
- jałowa strzykawka o małej objętości i dużej precyzji wstrzyknięcia, dołączona wraz z igłą iniekcyjną (30G x ½") do zestawu VISISURE (niedołączone do opakowania produktu leczniczego Lucentis) dla wcześniaków

Aby przygotować produkt leczniczy Lucentis do podania do ciała szklistego **pacjentom dorosłym**,

należy postępować według poniższej instrukcji:

1. Przed pobraniem leku do strzykawki należy zdezynfekować zewnętrzną gumową zatyczkę fiolki.
2. Strzykawkę o pojemności 1 ml należy połączyć z igłą z filtrem 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm), zachowując ich jałowość. Igłą z filtrem przebić sam środek gumowej zatyczki i wprowadzić ją do fiolki tak głęboko, by koniec igły sięgał dna fiolki.
3. Należy pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki, trzymając fiolkę w pozycji pionowej, nieznacznie przechyloną, co ułatwia pobranie całego płynu.
4. Podczas opróżniania fiolki należy upewnić się, że tłok strzykawki jest wystarczająco odciągnięty, dzięki czemu także igła z filtrem zostanie opróżniona z leku.
5. Odłączyć strzykawkę, pozostawiając igłę z filtrem w fiolce. Po pobraniu zawartości fiolki igłę z filtrem należy wyrzucić. Nie należy używać igły z filtrem do podawania leku do ciała szklistego.
6. Następnie należy szczelnie połączyć strzykawkę z jałową igłą iniekcyjną (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).
7. Należy ostrożnie zdjąć nakładkę ochronną z igły, starając się, by nie doszło do rozłączenia igły ze strzykawką.

Uwaga: Podczas zdejmowania nakładki należy przytrzymać palcami trzonek igły.

8. Należy ostrożnie usunąć powietrze wraz z nadmiarem roztworu i ustawić dawkę 0,05 ml oznaczoną na strzykawce. Strzykawka jest gotowa do podania leku.

Uwaga: Nie przecierać igły iniekcyjnej. Nie odciągać tłoka strzykawki.

Po zakończeniu wstrzyknięcia nie należy zakładać nakładki z powrotem na igłę ani odłączać igły od strzykawki. Zużyta strzykawkę razem z igłą należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady lub usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Aby przygotować produkt leczniczy Lucentis do podania do ciała szklistego **wcześniakom**, należy postępować według instrukcji dołączonej do zestawu VISISURE.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/374/002

EU/1/06/374/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 stycznia 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 listopada 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>