

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vislyfa 10 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg ranibizumabu*. Jedna injekční lahvička obsahuje 2,3 mg ranibizumabu v 0,23 ml roztoku. To zajišťuje použitelné množství k podání jednorázové dávky 0,05 ml obsahující 0,5 mg ranibizumabu dospělým pacientům.

*Ranibizumab je fragment humanizované monoklonální protilátky produkovaný buňkami *Escherichia coli* rekombinantní DNA technologií.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,1 mg polysorbátu 20.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý až lehce opalizující, bezbarvý až nahnědlý sterilní vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vislyfa je indikován u dospělých:

- k léčbě neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (AMD),
- k léčbě poškození zraku způsobeného diabetickým makulárním edémem (DME),
- k léčbě proliferativní diabetické retinopatie (PDR),
- k léčbě poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku okluze retinální vény [uzávěr větve centrální retinální vény (BRVO) a uzavěr centrální retinální vény (CRVO)],
- k léčbě poškození zraku způsobeného choroidální neovaskularizací (CNV).

4.2 Dávkování a způsob podání

Vislyfa musí být aplikován kvalifikovaným oftalmologem se zkušenostmi s aplikací intravitreální injekce.

Dávkování

Doporučená dávka ranibizumabu u dospělých je 0,5 mg podávaných jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml. Interval mezi dvěma dávkami podávanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny.

Léčba se u dospělých zahajuje podáním jedné injekce za měsíc do dosažení maximální zrakové

ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění, tj. žádná změna zrakové ostrosti a ostatních známek a příznaků onemocnění při probíhající léčbě. U pacientů s vlhkou formou AMD, DME, PDR a RVO mohou být zpočátku potřeba tři nebo více po sobě jdoucích injekcí podávaných jednou za měsíc.

Následně mají být lékařem určeny intervaly sledování a léčby a mají být stanoveny na základě aktivity onemocnění vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů.

Pokud zrakové a anatomické parametry ukazují na základě vyjádření lékaře, že pokračující léčba pacienta není přínosná, je třeba léčbu přípravkem Vislyfa ukončit.

Sledování aktivity onemocnění může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherenční tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Pokud jsou pacienti léčeni podle režimu „treat-and-extend“, pak po dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivity onemocnění mohou být léčebné intervaly postupně prodlouženy až do opětovného objevení se příznaků aktivity onemocnění nebo zhoršení zraku. Léčebný interval má být prodloužen maximálně o dva týdny najednou u vlhké formy AMD a může být prodloužen až o jeden měsíc najednou u DME. Při PDR a uzavěru retinální vény mohou být léčebné intervaly také postupně prodlužovány, ale nejsou dostupná dostatečná data dokládající délku těchto intervalů. Pokud se aktivita onemocnění znovu objeví, léčebný interval má být příslušně zkrácen.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV má být stanovena individuálně podle aktivity onemocnění. Někteří pacienti mohou potřebovat pouze jednu injekci během prvních 12 měsíců, zatímco jiní pacienti mohou vyžadovat častější léčbu zahrnující jednu injekci měsíčně. U CNV sekundární k patologické myopii (PM) může mnoho pacientů potřebovat pouze jednu nebo dvě injekce během prvního roku (viz bod 5.1).

Ranibizumab a laserová fotokoagulace u DME a makulárního edému v důsledku BRVO

Existuje určitá zkušenost s podáním ranibizumabu společně s laserovou fotokoagulací (viz bod 5.1). Při podání ve stejný den má být ranibizumab podán alespoň 30 minut po laserové fotokoagulaci. Ranibizumab může být podán pacientům, kteří byli léčeni předchozí laserovou fotokoagulací.

Ranibizumab a fotodynamická léčba verteporfinem u CNV sekundární k PM

Se souběžným podáváním ranibizumabu s verteporfinem nejsou žádné zkušenosti.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Účinky ranibizumabu u pacientů s poruchou funkce jater nebyly hodnoceny. Pro tuto populaci však nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s DME starších 75 let jsou omezené zkušenosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vislyfa u dětí a dospívajících pod 18 let nebyly dosud stanoveny. Údaje dostupné od dospívajících pacientů ve věku 12–17 let s poškozením zraku způsobeným CNV jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Injekční lahvička k jednorázovému použití, pouze k intravitreálnímu podání.

Jelikož objem roztoku obsažený v lahvičce (0,23 ml) je větší, než doporučená dávka (0,05 ml pro dospělé), musí být před podáním část roztoku z lahvičky zlikvidována.

Před aplikací je nutno přípravek Vislyfa vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo není změněna jeho barva.

Přípravek musí být injikován za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické dezinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilního oděvu, sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady) a dostupnost sterilní paracentézy (je-li potřeba). Před intravitreální aplikací injekce je nutný pečlivý odběr anamnézy z hlediska hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.4). Před aplikací injekce musí být podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální mikrobicidní přípravek k dezinfekci pokožky kolem očí, očního víčka a povrchu oka, v souladu s lokální praxí.

U dospělých se injekční jehla zasune 3,5 – 4,0 mm posteriorně od limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Poté se aplikuje objem injekce 0,05 ml. Následující injekci je nutné aplikovat v jiném místě skléry.

Návod k přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s aktivní nebo suspektní oční nebo periokulární infekcí.

Pacienti s aktivním těžkým nitroočním zánětem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce po podání intravitreální injekce

Intravitreální podání, včetně těch s ranibizumabem, byla spojována s endoftalmitidou, intraokulárním zánětem, rhegmatogenním odchlípením sítnice, trhlinami sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktou (viz bod 4.8). Při aplikaci ranibizumabu musí být vždy dodržena přísná pravidla asepse.

V následujícím týdnu po aplikaci injekce musejí být pacienti sledováni z hlediska případného výskytu infekce, aby bylo možné zahájit včas adekvátní léčbu. Pacienty je nutno upozornit, že musejí ihned hlásit všechny příznaky možné endoftalmitidy nebo jiných výše popsanych komplikací.

Zvýšení nitroočního tlaku

Během 60 minut po injekci ranibizumabu bylo u dospělých pozorováno přechodné zvýšení nitroočního tlaku (IOP). Trvalá zvýšení IOP byla také zjištěna (viz bod 4.8). Je nutné monitorovat a náležitě ošetřit jak nitrooční tlak, tak i perfuzi papily očního nervu.

Pacienti mají být informováni o symptomech těchto potenciálních nežádoucích účinků a poučeni, že mají informovat svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky, jako jsou bolest oka nebo zvýšený oční diskomfort, zhoršující se zarudnutí oka, rozmazané nebo snížené vidění, zvýšený počet malých částic v zorném poli nebo zvýšená fotosenzitivita (viz bod 4.8).

Bilaterální léčba

Omezená data o bilaterálním použití ranibizumabu (včetně podání ve stejný den) nenaznačují zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků v porovnání s jednostrannou léčbou.

Imunogenita

U ranibizumabu existuje možnost vzniku imunogenity. Vzhledem k tomu, že existuje možnost zvýšené systémové expozice u pacientů s DME, zvýšené riziko hypersenzitivity u této patientské populace nelze vyloučit. Pacienti mají být také poučeni, aby hlásili zhoršení nitroočního zánětu, protože se může jednat o klinický příznak charakteristický pro tvorbu nitroočních protilátek.

Současné použití jiných léčivých přípravků s anti-VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)

Ranibizumab se nemá podávat zároveň s jinými anti-VEGF léčivými přípravky (systémovými nebo očními).

Vynechání dávky ranibizumabu u dospělých

Dávku je nutno vynechat a v léčbě se nemá pokračovat dříve, než je plánována další dávka v následujících případech:

- snížení nejlépe korigované ostrosti zraku (best-corrected visual acuity BCVA) o ≥ 30 písmen ve srovnání s předchozím měřením ostrosti zraku;
- nitrooční tlak ≥ 30 mmHg;
- poškození sítnice;
- subretinální krvácení zahrnující střed fovey, nebo je-li velikost hemoragie ≥ 50 % celkové plochy léze;
- provedený nebo plánovaný oční chirurgický výkon během uplynulých nebo následujících 28 dnů.

Trhlina pigmentového epitelu sítnice

Rizikové faktory spojené s vývojem trhliny pigmentového epitelu sítnice po podání anti-VEGF léčby u vlhké formy AMD a potenciálně i dalších forem CNV zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhlin pigmentového epitelu sítnice je třeba dbát opatrnosti při zahajování léčby ranibizumabem.

Rhegmatogenní odchlípení sítnice nebo makulární díry u dospělých

Léčbu je nutno přerušit u subjektů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo u makulárních děr stupně 3 nebo 4.

Populace s omezenými daty

Existují pouze omezené zkušenosti s léčbou u pacientů s DME způsobeným diabetem mellitem I. typu. Ranibizumab nebyl studován u pacientů, kterým byla dříve podána intravitreální injekce, u pacientů s aktivními systémovými infekcemi nebo u pacientů se souběžnými stavy oka jako například odchlípení sítnice nebo makulární díra. Omezené zkušenosti jsou s léčbou ranibizumabem u diabetických pacientů s HbA1c nad 108 mmol/mol (12 %) a nejsou zkušenosti u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Tento nedostatek informací má být lékařem zvážen při léčbě takových pacientů.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje k posouzení účinnosti ranibizumabu u pacientů s RVO projevujícím se ireverzibilní ztrátou zraku v důsledku ischemie.

U pacientů s PM, kteří v minulosti podstoupili neúspěšnou fotodynamickou léčbu verteporfinem (vPDT), jsou k dispozici limitovaná data o účinku ranibizumabu. Rovněž zatímco byl pozorován odpovídající účinek u subjektů se subfoveálními a juxtafoveálními lézemi, jsou data k vyvození závěru o účinku ranibizumabu u subjektů s patologickou myopií s extrafoveálními lézemi nedostatečná.

Systémové účinky po intravitreálním podání

Po injekční intravitreální aplikaci VEGF inhibitorů byly hlášeny systémové nežádoucí účinky včetně

mimoočních krvácení a arteriálních tromboembolických příhod.

Data o bezpečnosti při léčbě pacientů s DME, makulárním edémem způsobeným RVO a CNV sekundární k patologické myopii (PM) u pacientů s mozkovou cévní příhodou nebo přechodnými ischemickými příhodami v anamnéze jsou omezená. U těchto pacientů je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.8).

Vislyfa obsahuje polysorbát 20

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,005 mg polysorbátu 20 v jedné 0,05ml podané dávce, což odpovídá 0,1 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí.

Současné použití vPDT a ranibizumabu u vlhké formy AMD a PM, viz bod 5.1.

Současné použití ranibizumabu s laserovou fotokoagulací u DME a BRVO, viz body 4.2 a 5.1.

V klinických studiích zaměřených na léčbu poškození zraku způsobeného DME nebyl výsledek s ohledem na zrakovou ostrost nebo tloušťku centrální části sítnice (CSFT) u pacientů léčených ranibizumabem ovlivněn současnou léčbou thiazolidindiony.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Žádné údaje o podávání ranibizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie u makaka jávského nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství nebo embryonální/fetální vývoj (viz bod 5.3). Po očním podání je nízká systémová expozice ranibizumabu, ale vzhledem k jeho mechanismu účinku je nutno ranibizumab považovat za potenciálně teratogenní a embryo-/fetotoxický. Z tohoto důvodu nesmí být ranibizumab používán během těhotenství, aniž by očekávaný přínos převážil možné riziko pro plod. Ženám, které chtějí otěhotnět a které byly léčeny ranibizumabem, je doporučeno vyčkat nejméně 3 měsíce po poslední dávce ranibizumabu před početím dítěte.

Kojení

Na základě velmi omezených údajů může být ranibizumab v malém množství vylučován do mateřského mléka. Účinek ranibizumabu na kojené dítě není znám. Z preventivních důvodů se během léčby ranibizumabem kojení nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje vztahující se k fertilitě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Léčba může vyvolat dočasné zhoršení zraku, což může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se tyto příznaky vyskytnou, nesmějí řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tyto poruchy zraku neustoupí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků hlášených po podání ranibizumabu se týká postupu podání intravitreální injekce.

Nejčastěji hlášené oční nežádoucí účinky po podání injekce ranibizumabu jsou: bolest oka, oční hyperemie, zvýšený nitrooční tlak, vitritida, odchlípení sklivce, retinální hemoragie, poruchy zraku, sklivcové vločky, konjunktivální hemoragie, podráždění oka, pocit cizího tělesa, zvýšené slzení, blefaritida, suchost oka a svědění oka.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky mimo oko jsou: bolest hlavy, nazofaryngitida a artralgie.

Méně často hlášené, ale závažnější nežádoucí účinky zahrnují: endoftalmitidu, slepotu, odchlípení sítnice, trhlinu sítnice a iatrogení traumatickou kataraktu (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky, které se objevily po podání ranibizumabu v klinických studiích, jsou uvedeny v tabulce níže.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků[#]

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Velmi časté

Nazofaryngitida

Časté

Infekce močových cest*

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté

Anemie

Poruchy imunitního systému

Časté

Hypersenzitivita

Psychiatrické poruchy

Časté

Úzkost

Poruchy nervového systému

Velmi časté

Bolest hlavy

Poruchy oka

Velmi časté

Vitritida, odloučení sklivce, retinální hemoragie, poruchy zraku, bolest oka, sklivcové vločky, konjunktivální hemoragie, podráždění oka, pocit cizího tělesa, zvýšené slzení, blefaritida, suchost oka, oční hyperemie, svědění oka.

Časté

Degenerace sítnice, poškození sítnice, odloučení sítnice, trhliny sítnice, odloučení pigmentového epitelu sítnice, trhliny v pigmentovém epitelu sítnice, snížení ostrosti zraku, hemoragie sklivce, poškození sklivce, uveitida, iriditida, iridocyklitida, katarakta, subkapsulární katarakta, opacifikace zadního pouzdra, keratitis punctata, abraze rohovky, zarudnutí v přední části komory, rozmazané vidění, hemoragie v místě injekce, oční hemoragie, konjunktivitida, alergický zánět spojivky, výtok z oka, fotopsie, fotofobie, oční diskomfort, otok víčka, bolestivost víčka, překrvení spojivek.

Méně časté

Slepotu, endoftalmitida, hypopyon, krvácení do přední komory oka,

keratopatie, adheze duhovky, korneální depozita, edém rohovky, strie rohovky, bolestivost v místě injekce, podráždění v místě injekce, abnormální pocit v oku, podráždění očního víčka.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté Kašel

Gastrointestinální poruchy

Časté Nauzea

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté Alergické reakce (vyrážka, kopřivka, pruritus, erytém)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté Artralgie

Vyšetření

Velmi časté Zvýšení nitroočního tlaku

Nežádoucí účinky byly definovány jako nežádoucí příhody (u nejméně 0,5 procentních bodů pacientů), které se objevily ve vyšší míře (alespoň 2 procentní body) u pacientů léčených ranibizumabem v dávce 0,5 mg než u těch, kteří byli léčeni v kontrolním rameni (simulovanou léčbou nebo fotodynamickou léčbou verteporfinem).

* pozorované pouze u populace s DME

Skupinové nežádoucí účinky ranibizumabu

Ve studiích fáze III s vlhkou formou AMD se mírně zvýšil celkový výskyt mimoočních krvácení u pacientů léčených ranibizumabem, což je nežádoucí účinek, který potenciálně souvisí se systémovou inhibicí VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). Nicméně, jednotlivá krvácení neměla shodný charakter. Po intravitreálním podání VEGF inhibitorů existuje teoretické riziko arteriální tromboembolické příhody, včetně mozkové cévní příhody a infarktu myokardu. V klinických studiích s ranibizumabem byla u pacientů s AMD, DME, PDR, RVO a CNV pozorována nízká incidence arteriálních tromboembolických příhod a mezi skupinami léčenými ranibizumabem nebyly ve srovnání s kontrolou významné rozdíly.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Případy předávkování byly hlášeny z klinických studií s vlhkou formou AMD a z postmarketingových údajů. Nejčastěji hlášené případy nežádoucích účinků byly zvýšení nitroočního tlaku, přechodná slepota, snížená zraková ostrost, otok rohovky, bolest rohovky a bolest oka. Dojde-li k předávkování, je nutno monitorovat nitrooční tlak a v závislosti na rozhodnutí ošetřujícího lékaře případně nasadit odpovídající terapii k normalizaci nitroočního tlaku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, antineovaskularizační látky, ATC kód: S01LA04

Vislyfa je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k

dispozici na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky
<https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Ranibizumab je fragment humanizované monoklonální protilátky proti lidskému cévnímu endoteliálnímu růstovému faktoru A (VEGF-A). Váže se se silnou afinitou na VEGF-A isoformy (např. VEGF110, VEGF121 a VEGF165) a tím brání vazbě VEGF-A na receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Vazba VEGF-A na jeho receptory vede k proliferaci endoteliálních buněk a neovaskularizaci, jakož i k propustnosti cév. O všech těchto účincích se uvažuje jako o faktorech přispívajících k progresi neovaskulárních forem věkem podmíněné makulární degenerace, patologické myopie a CNV nebo k poškození zraku způsobeného buď diabetickým makulárním edémem, anebo makulárním edémem v důsledku RVO u dospělých.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba vlhké formy AMD

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu byly u vlhké formy AMD stanoveny ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených studiích po dobu 24 měsíců se simulovanou injekcí nebo aktivním komparátorem u pacientů s neovaskulární AMD. Do dvou studií bylo zařazeno celkem 1 323 pacientů (879 na aktivní léčbě, 444 v kontrolní skupině).

Ve studii FVF2598g (MARINA) bylo 716 pacientů s minimálně klasickými nebo okultními lézemi randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali měsíčně injekce ranibizumabu v dávkách 0,3 mg, injekce ranibizumabu v dávkách 0,5 mg nebo simulovanou léčbu.

Ve studii FVF2587g (ANCHOR) bylo 423 pacientů s převážně klasickou CNV lézí randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali ranibizumab v dávkách 0,3 mg měsíčně, ranibizumab v dávkách 0,5 mg měsíčně nebo PDT s verteporfinem (při zahájení léčby a potom každé 3 měsíce, pokud fluoresceinová angiografie prokázala přetrvávání nebo rekurenci cévního prosakování).

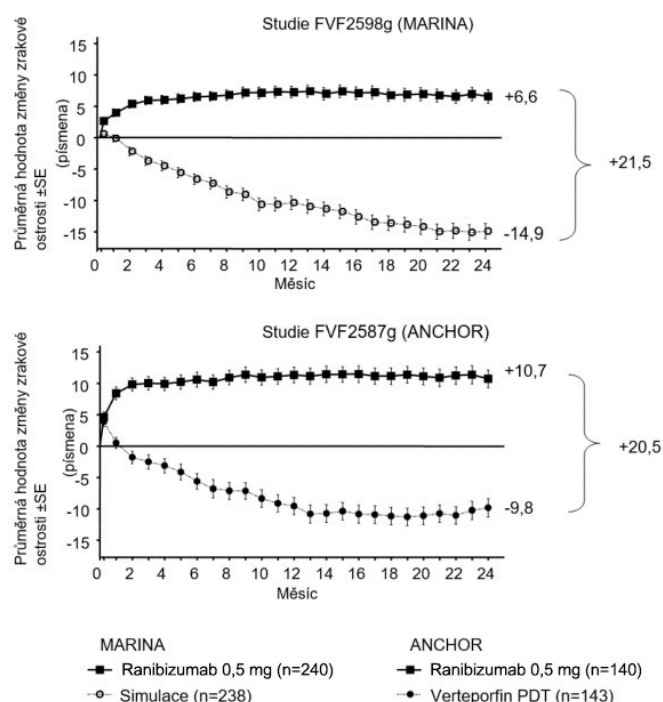
Nejdůležitější výsledky měření jsou shrnuty v tabulce 1 a na obrázku 1.

Tabulka 1 Výsledky ve 12. a 24. měsíci studie FVF2598g (MARINA) a FVF2587g (ANCHOR)

Měřený parametr	Měsíc	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Simulovaná léčba (n = 238)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 140)
Ztráta < 15 písmen zrakové ostrosti (%) ^a (zachování zraku, primární cíl)	12. měsíc	62 %	95 %	64 %	96 %
	24. měsíc	53 %	90 %	66 %	90 %
Nárůst ≥ 15 písmen zrakové ostrosti (%) ^a	12. měsíc	5 %	34 %	6 %	40 %
	24. měsíc	4 %	33 %	6 %	41 %
Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti (písmena) (SD) ^a	12. měsíc	-10,5 (16,6)	+ 7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. měsíc	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

Obrázek 1 Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti od výchozího stavu do 24. měsíce ve studii FVF2598g (MARINA) a ve studii FVF2587g (ANCHOR)



Výsledky obou klinických hodnocení naznačují, že kontinuální léčba ranibizumabem může být také přínosem u pacientů, kteří v prvním roce léčby ztratili ≥ 15 písmen z nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA).

Statisticky významná zlepšení zrakových funkcí, hlášená pacienty, byla pozorována v obou studiích MARINA i ANCHOR při léčbě ranibizumabem oproti kontrolní skupině měřeno pomocí NEI VFQ-25.

Ve studii FVF192g (PIER) bylo 184 pacientů se všemi formami neovaskulární AMD randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali ranibizumab v dávce 0,3 mg, ranibizumab v dávce 0,5 mg nebo simulovanou léčbu v injekci jednou měsíčně po první 3 měsíce a dále dávku podávanou každý 3. měsíc. Od 14. měsíce této studie bylo pacientům se simulovanou léčbou povoleno používat ranibizumab a od 19. měsíce byla možná častější aplikace. V průměru obdrželi pacienti léčení ranibizumabem ve studii PIER 10 aplikací.

Po počátečním nárůstu zrakové ostrosti (při dávkování jednou měsíčně) poklesla zraková ostrost u pacientů, kteří dostávali ranibizumab jednou za tři měsíce, a vracela se ve 12. měsíci v průměru k počátečnímu stavu; tento účinek byl udržován ve 24. měsíci u většiny pacientů léčených ranibizumabem (82 %). Omezené údaje od osob se simulovanou léčbou, které později dostávaly ranibizumab, naznačují, že předčasné zahájení léčby může být spojováno s lepším zachováním zrakové ostrosti.

Data ze dvou studií (MONT BLANC, BPD952A2308 a DENALI, BPD952A2309) provedených po registraci přípravku obsahujícího ranibizumab potvrdila jeho účinnost, ale neprokázala dodatečný účinek kombinovaného podávání verteporfinu (Visudyne PDT) a ranibizumabu v porovnání s monoterapií ranibizumabem.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV sekundární k PM

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s poškozením zraku způsobeným CNV u PM byly hodnoceny na základě 12měsíčních dat z dvojité maskované, kontrolované pivotní studie F2301 (RADIANCE). V této studii bylo 277 pacientů randomizováno v poměru 2:2:1 do následujících ramen:

- Skupina I (ranibizumab v dávce 0,5 mg, dávkovací schéma řízené kritérii „stability“, definovanými jako žádná změna BCVA v porovnání se dvěma předchozími měsíčními vyhodnoceními).
- Skupina II (ranibizumab v dávce 0,5 mg, dávkovací schéma řízené kritérii „aktivity onemocnění“, definovanými jako poškození zraku způsobené intra nebo subretinální tekutinou nebo aktivním prosakováním v důsledku CNV léze, jak bylo zjištěno při vyšetření optickou koherentní tomografií a/nebo fluorescenční angiografií).
- Skupina III (vPDT – pacientům bylo povoleno používat léčbu ranibizumabem od 3. měsíce studie).

Ve skupině II, což je doporučené dávkovací schéma (viz bod 4.2), vyžadovalo 50,9 % pacientů 1 nebo 2 injekce; 34,5 % pacientů 3 až 5 injekcí a 14,7 % vyžadovalo 6 až 12 injekcí po dobu 12 měsíců trvání studie. 62,9 % pacientů ze skupiny II nevyžadovalo injekce ve druhé polovině trvání studie.

Důležité výstupy ze studie RADIANCE jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázku 2.

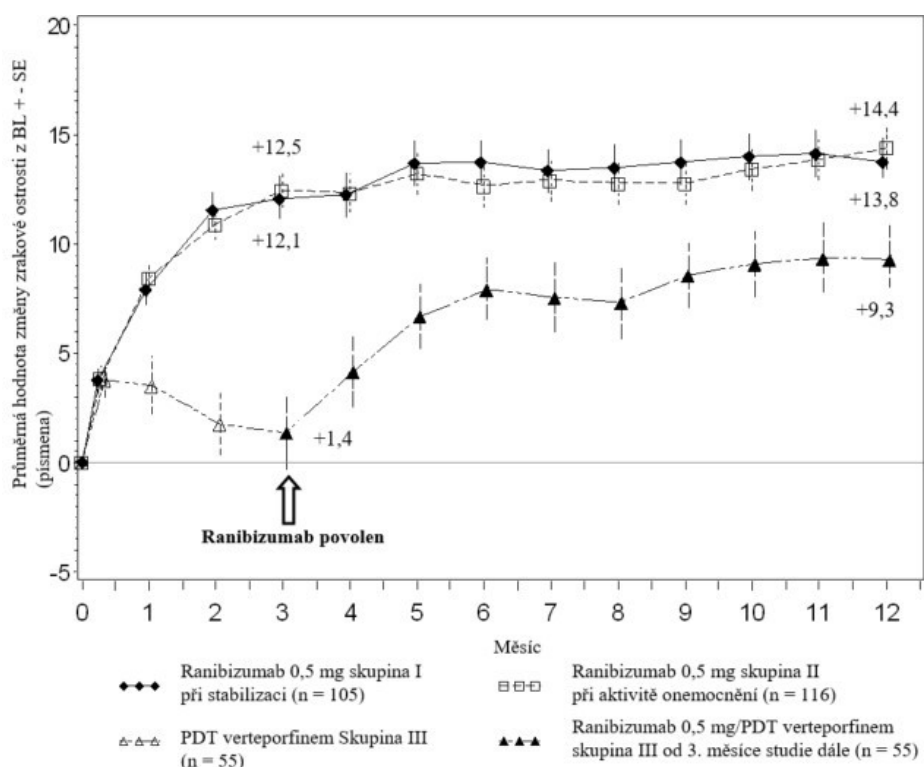
Tabulka 2 Výsledky ve 3. a 12. měsíci studie (RADIANCE)

	Skupina I Ranibizumab 0,5 mg „stabilizace vidění“ (n = 105)	Skupina II Ranibizumab 0,5 mg „aktivita onemocnění“ (n = 116)	Skupina III vPDT ^b (n = 55)
3. měsíc			
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 3. měsíce studie v porovnání se základním stavem (písmena)	+10,5	+10,6	+2,2
Podíl pacientů, kteří dosáhli: ≥ 15 písmen, nebo dosáhli ≥ 84 písmen BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
12. měsíc			
Počet injekcí až do 12. měsíce:			
Průměrná hodnota	4,6	3,5	N/A
Medián	4,0	2,5	N/A
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 12. měsíce v porovnání se základním stavem (písmena)	+12,8	+12,5	N/A
Podíl pacientů, kteří dosáhli: ≥ 15 písmen, nebo dosáhli ≥ 84 písmen BCVA	53,3 %	51,7 %	N/A

^a $p < 0,00001$ porovnání s kontrolní skupinou vPDT

^b Srovnávací kontrola až do 3. měsíce studie. Pacientům randomizovaným do skupiny s vPDT bylo povoleno dostávat léčbu ranibizumabem od 3. měsíce studie (ve skupině III dostávalo ranibizumab 38 pacientů od 3. měsíce studie)

Obrázek 2 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 12. měsíce (RADIANCE)



Zlepšení zraku bylo doprovázeno redukcí tloušťky centrální části sítnice.

Prospěch hlášený pacientem byl pozorován v léčebných ramenech s ranibizumabem oproti vPDT (hodnota $p < 0,05$) na základě zlepšení kombinovaného skóre a několika subškál (všeobecné vidění, vidění na blízko, duševní zdraví a závislost) v NEI VFQ-25.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV (jiné než sekundární k PM a vlhké AMD)

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s poškozením zraku způsobeným CNV byly hodnoceny na základě 12měsíčních dat z dvojité maskované, plovotní studie se simulovanou kontrolou G2301 (MINERVA). V této studii bylo 178 pacientů randomizováno v poměru 2:1 k podání:

- ranibizumabu v dávce 0,5 mg při zahájení léčby následovaného individualizovaným dávkovacím schématem řízeným aktivitou onemocnění vyhodnocenou podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů (tj. snížení zrakové ostrosti, intra nebo subretinální tekutina, hemoragie nebo prosakování);
- simulované injekce při zahájení léčby následované individualizovaným dávkovacím schématem řízeným aktivitou onemocnění.

Ve 2. měsíci dostávali všichni pacienti otevřenou léčbu ranibizumabem podle potřeby.

Důležité výstupy ze studie MINERVA jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 3. Zlepšení zraku v průběhu 12 měsíců bylo spojeno s redukcí tloušťky centrální části sítnice.

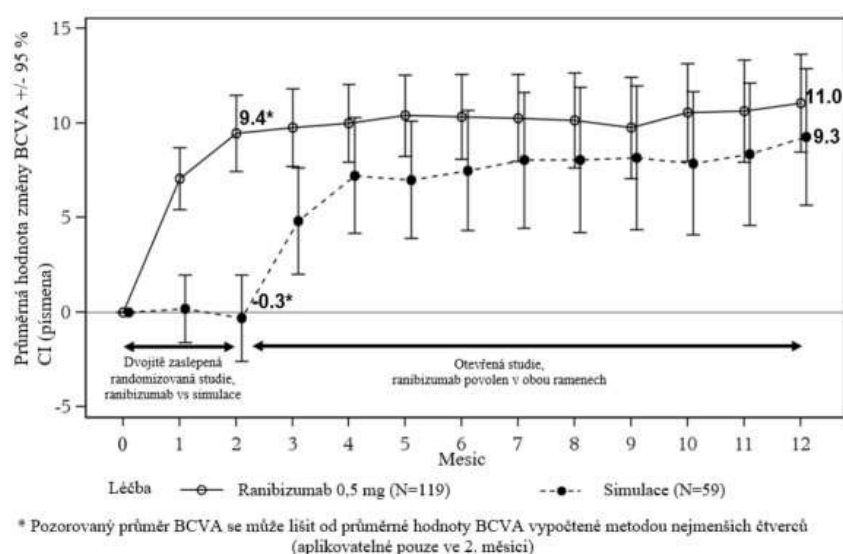
Průměrný počet injekcí podaných během 12 měsíců byl 5,8 ve skupině s ranibizumabem oproti 5,4 ve skupině pacientů se simulovanou léčbou, kteří mohli dostávat ranibizumab od 2. měsíce dále. Během 12 měsíců trvání studie neobdrželo žádnou léčbu ranibizumabem do sledovaného oka 7 pacientů z 59 pacientů ve skupině se simulovanou léčbou.

Tabulka 3 Výsledky ve 2. měsíci (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	Simulovaná léčba (n = 59)
Průměrná hodnota změny BCVA od zahájení léčby do 2. měsíce ^a	9,5 písmen	-0,4 písmen
Pacienti, kteří dosáhli zisku ≥ 15 písmen od zahájení léčby, nebo dosáhli 84 písmen ve 2. měsíci	31,4 %	12,3 %
Pacienti, kteří neztratili > 15 písmen od zahájení léčby do 2. měsíce	99,2 %	94,7 %
Redukce CSFT b od zahájení léčby do 2. měsíce ^a	77 μ m	-9,8 μ m

^a jednostranné $p < 0,001$ srovnání s kontrolní simulovanou léčbou

^b CSFT – tloušťka centrální části sítnice

Obrázek 3 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 12. měsíce (MINERVA)

Při srovnání ranibizumabu se simulovanou léčbou ve 2. měsíci byl pozorován konzistentní účinek léčby jak celkem, tak napříč skupinami podle základní etiologie:

Tabulka 4 Účinek léčby celkem a napříč skupinami podle základní etiologie

Celkem a podle základní etiologie	Účinnost léčby oproti simulované injekci [písmena]	Počet pacientů [n] (léčba + simulace)
Celkem	9,9	178
Angioidní pruhy	14,6	27
Pozánětlivá retinohoroidopatie	6,5	28
Centrální serózní chorioretinopatie	5,0	23
Idiopatická chorioretinopatie	11,4	63
Onemocnění různé etiologie ^a	10,6	37

^a zahrnuje různé etiologie nízkého výskytu neobsažené v dalších skupinách

V pivotalní studii G2301 (MINERVA) dostalo při zahájení léčby pět dospívajících pacientů ve věku 12–17 let s poškozením zraku sekundárně k CNV otevřenou léčbu ranibizumabem v dávce 0,5 mg následovanou individualizovaným dávkovacím schématem jako pro dospělé pacienty. Od počátku léčby do 12. měsíce došlo u všech pěti pacientů k zlepšení BCVA v rozmezí 5–38 písmen (průměr 16,6 písmen). Zlepšení zraku v průběhu 12 měsíců bylo spojeno se stabilizací nebo redukcí tloušťky centrální části sítnice. Průměrný počet injekcí podaných během 12 měsíců byl 3 (rozmezí od 2 do 5).

Celkově byla léčba ranibizumabem dobře tolerována.

Léčba poškození zraku způsobeného DME

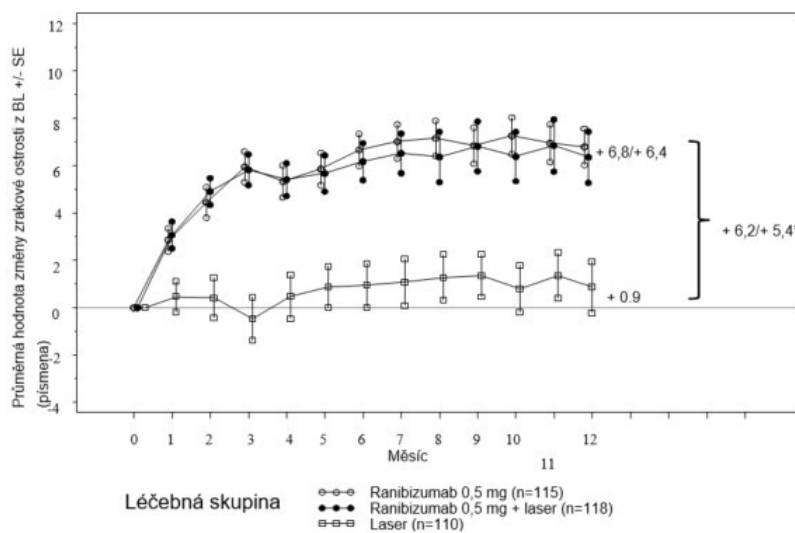
Bezpečnost a účinnost ranibizumabu byly hodnoceny ve třech randomizovaných kontrolovaných studiích po dobu alespoň 12 měsíců. Celkem 868 pacientů (708 aktivních a 160 kontrol) bylo zařazeno v těchto studiích.

Ve studii 2. fáze D2201 (RESOLVE) bylo léčeno 151 pacientů ranibizumabem (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) nebo simulovanou léčbou (n = 49) intravitreální injekcí jednou měsíčně. Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 12. měsíce byl v porovnání se stavem na počátku léčby +7,8 ($\pm 7,72$) písmen u shromážděných pacientů léčených ranibizumabem (n = 102), v porovnání s -0,1 ($\pm 9,77$) písmen u pacientů se simulovanou léčbou a průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci od počátečního stavu byla 10,3 ($\pm 9,1$) písmen v porovnání s -1,4 ($\pm 14,2$) písmen, v tomto pořadí ($p < 0,0001$ pro léčebný rozdíl).

Ve fázi III studie D2301 (RESTORE) bylo 345 pacientů randomizováno v poměru 1:1:1 do skupiny užívající ranibizumab v dávce 0,5 mg v monoterapii a simulovanou laserovou fotokoagulaci, kombinaci ranibizumabu v dávce 0,5 mg a laserové fotokoagulace nebo simulovanou injekci a laserovou fotokoagulaci. 240 pacientů, kteří předtím dokončili 12měsíční studii RESTORE, bylo zařazeno do otevřené, multicentrické 24měsíční extenze studie (extenze studie RESTORE). Pacienti byli léčeni podáním ranibizumabu v dávce 0,5 mg *pro re nata* (PRN) do stejného oka jako v základní studii (D2301 RESTORE).

Nejdůležitější výsledky měření jsou uvedeny v tabulce 5 (RESTORE a extenze studie) a na obrázku 4 (RESTORE).

Obrázek 4 Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti v době od zahájení léčby ve studii D2301 (RESTORE)



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru

* Rozdíl v průměrech nejmenších čtverců, $p < 0,0001/0,0004$ na základě dvoustranného stratifikovaného Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu

Účinek po 12 měsících byl konzistentní ve většině podskupin. Avšak u subjektů s hodnotou BCVA > 73 písmen na počátku léčby a makulárním edémem s centrální retinální tloušťkou < 300 μm na počátku léčby se nezdálo, že by profitovaly z léčby ranibizumabem v porovnání s laserovou fotokoagulací.

Tabulka 5 Výsledky ve 12. měsíci ve studii D2301 (RESTORE) a ve 36. měsíci ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE)

Výsledky měření ve 12. měsíci v porovnání se stavem na počátku léčby ve studii D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n = 118	laser n = 110
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 12. měsíce ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Nárůst o ≥ 15 písmen nebo BCVA ≥ 84 písmen ve 12. měsíci (%)	22,6	22,9	8,2
Průměrný počet injekcí (0.-11. měsíc)	7,0	6,8	7,3 (simulovaný)
Výsledky měření ve 36. měsíci ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE) v porovnání se stavem na počátku léčby ve studii D2301 (RESTORE)	Před ranibizumabem 0,5 mg n = 83	Před ranibizumabem 0,5 mg + laser n = 83	Před laserem n = 74
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 36. měsíci (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Nárůst o ≥ 15 písmen nebo BCVA ≥ 84 písmen ve 36. měsíci (%)	27,7	30,1	21,6
Průměrný počet injekcí (12.-35. měsíc)*	6,8	6,0	6,5

^ap < 0,0001 pro porovnání ramen s ranibizumabem vs. rameno s laserem.

n je ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE) počet pacientů s hodnotou ve studii D2301 (RESTORE) na počátku léčby (měsíc 0) a při návštěvě ve 36. měsíci.

* Podíl pacientů, kteří nevyžadovali léčbu ranibizumabem během fáze prodloužení studie, byl 19 % ve skupině před podáním ranibizumabu, 25 % ve skupině před podáním ranibizumabu + laseru a 20 % ve skupině před aplikací laseru.

Statisticky signifikantní přínosy pro většinu funkcí spojených se zrakem, hlášené pacienty, byly pozorovány u léčby ranibizumabem (s nebo bez laseru) oproti kontrolní skupině, měřeno pomocí NEI VFQ-25. Pro ostatní podškály tohoto dotazníku nemohly být stanoveny žádné léčebné rozdíly.

Dlouhodobý bezpečnostní profil ranibizumabu pozorovaný ve 24měsíční extenzi studie je konzistentní se známým bezpečnostním profilem ranibizumabu.

Ve fázi IIIb studie D2304 (RETAIN) bylo 372 pacientů randomizováno v poměru 1:1:1 k podávání:

- ranibizumabu v dávce 0,5 mg se současnou laserovou fotokoagulací v režimu „treat-and-extend“ (TE),
- ranibizumabu v dávce 0,5 mg v monoterapii v režimu TE,
- ranibizumabu v dávce 0,5 mg v monoterapii v režimu PRN.

Ve všech skupinách byl ranibizumab podáván jednou měsíčně, dokud BCVA nebyla stabilní po alespoň tři po sobě jdoucí měsíční vyšetření. V režimu TE byl podán ranibizumab v léčebných intervalech 2–3 měsíce. Ve všech skupinách byla měsíční léčba znovu zahájena na základě snížení BCVA způsobeném progresí DME a pokračovala, dokud nebylo opět dosaženo stabilní BCVA.

Počet plánovaných léčebných návštěv po 3 počátečních injekcích byl 13 v režimu TE a 20 v režimu PRN. V obou TE režimech bylo více než 70 % pacientů schopných zachovat svou BCVA při průměrné frekvenci návštěv ≥ 2 měsíce.

Nejdůležitější výsledky měření jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6 Výsledky ve studii D2304 (RETAIN)

Výsledek měření porovnaný s výchozím stavem	Ranibizumab 0,5 mg + laser v režimu TE n = 117	Ranibizumab 0,5 mg samotný v režimu TE n = 125	Ranibizumab 0,5 mg v režimu PRN n = 117
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 12. měsíce (SD)	5,9 (5,5) a	6,1 (5,7) a	6,2 (6,0)
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 24. měsíce (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Nárůst o ≥ 15 písmen nebo BCVA ≥ 84 písmen ve 24. měsíci (%)	25,6	28,0	30,8
Průměrný počet injekcí (0. – 23. měsíc)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001 pro hodnocení non-inferiority k PRN

Ve studiích zaměřených na DME bylo zlepšení BCVA doprovázeno redukcí průměrné CSFT v průběhu času ve všech léčebných skupinách.

Léčba PDR

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s PDR byly hodnoceny ve studii Protocol S, která srovnávala intravitreální injekce ranibizumabu v dávce 0,5 mg s panretinální fotokoagulací (PRP). Primárním parametrem účinnosti byla průměrná hodnota změny zrakové ostrosti po dvou letech. Navíc byla na základě fotografií očního pozadí hodnocena změna v pokročilosti diabetické retinopatie (DR) pomocí skóre pokročilosti DR (DRSS).

Protocol S byla multicentrická, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, paralelní, non-inferiorní studie fáze III, do které bylo zařazeno 305 pacientů (394 studovaných očí) s PDR s nebo bez DME při zahájení léčby. Studie srovnávala intravitreální injekce ranibizumabu v dávce 0,5 mg se standardní léčbou PRP. Celkem 191 očí (48,5 %) bylo randomizováno do skupiny léčené ranibizumabem v dávce 0,5 mg a 203 očí (51,5 %) bylo randomizováno do skupiny léčené PRP. DME byl při zahájení léčby přítomen u celkem 88 očí (22,3 %): 42 (22,0 %) ve skupině léčené ranibizumabem a 46 (22,7 %) ve skupině léčené PRP.

V této studii byla po dvou letech průměrná hodnota změny zrakové ostrosti +2,7 písmene ve skupině léčené ranibizumabem ve srovnání s $\square$ 0,7 písmene ve skupině léčené PRP. Rozdíl v průměrech nejmenších čtverců byl 3,5 písmene (95% CI: [0,2 až 6,7]).

Po jednom roce vykazovalo 41,8 % očí léčených ranibizumabem (n = 189) ≥ 2 stupňové zlepšení DRSS ve srovnání se 14,6 % očí léčených PRP (n = 199). Odhadovaný rozdíl mezi ranibizumabem a laserem byl 27,4 % (95 % CI: [18,9; 35,9]).

Tabulka 7 Zlepšení nebo zhoršení DRSS o ≥ 2 nebo ≥ 3 stupně po jednom roce ve studii Protocol S (LOCF metoda)

Kategorizovaná změna od zahájení léčby	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	PRP (N = 199)	Rozdíl v procentech (%), CI
≥ 2 stupňové zlepšení			

n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥3stupňové zlepšení			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥2stupňové zhoršení			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥3stupňové zhoršení			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = skóre pokročilosti diabetické retinopatie, n = počet pacientů, kteří při kontrole splnili podmínku, N = celkový počet studovaných očí			

Zlepšení DRSS o ≥ 2 stupně po jednom roce ve skupině léčené ranibizumabem ve studii Protocol S bylo konzistentní u očí bez DME (39,9 %) i u očí s DME při zahájení léčby (48,8 %).

Analýza dat po dvou letech ze studie Protocol S prokázala, že 42,3 % (n = 80) očí ve skupině léčené ranibizumabem dosáhlo ≥ 2 stupňového zlepšení DRSS od zahájení léčby ve srovnání s 23,1 % (n = 46) očí ve skupině léčené PRP. Ve skupině léčené ranibizumabem bylo ≥ 2 stupňové zlepšení DRSS od zahájení léčby pozorováno u 58,5 % (n = 24) očí s DME a 37,8 % (n = 56) očí bez DME při zahájení léčby.

Skóre pokročilosti diabetické retinopatie (DRSS) bylo také hodnoceno ve třech samostatných aktivně kontrolovaných studiích fáze III zaměřených na DME (ranibizumab 0,5 mg v režimu PRN vs laser) u celkem 875 pacientů, ze kterých přibližně 75 % bylo asijského původu. V metaanalýze těchto studií vykazovalo 48,4 % z 315 pacientů se skóre hodnoceným na začátku léčby jako středně pokročilá nebo horší neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR) ve 12. měsíci ≥ 2 stupňové zlepšení DRSS při léčbě ranibizumabem (n = 192) oproti 14,6 % pacientů léčených laserem (n = 123). Odhadovaný rozdíl mezi ranibizumabem a laserem byl 29,9 % (95% CI: [20,0; 39,7]). Ve skupině 405 pacientů se skóre hodnoceným jako středně pokročilá nebo lepší NPDR bylo ≥ 2 stupňové zlepšení DRSS pozorováno u 1,4 % pacientů ve skupině s ranibizumabem a u 0,9 % pacientů ve skupině s laserem.

Léčba poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku RVO

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s poškozením zraku způsobeným makulárním edémem v důsledku RVO byly hodnoceny v randomizovaných dvojité maskovaných kontrolovaných studiích BRAVO a CRUISE, ve kterých byly zařazeny subjekty s BRVO (n = 397) a CRVO (n = 392). V obou studiích dostávaly subjekty buď 0,3 mg nebo 0,5 mg ranibizumabu nebo injekce simulované léčby. Pacienti v kontrolním rameni se simulovanou léčbou byli po 6 měsících přearženi do ramene s ranibizumabem v dávce 0,5 mg.

Nejdůležitější výsledky měření ze studií BRAVO a CRUISE jsou shrnuty v tabulce 8 a na obrázcích 5 a 6.

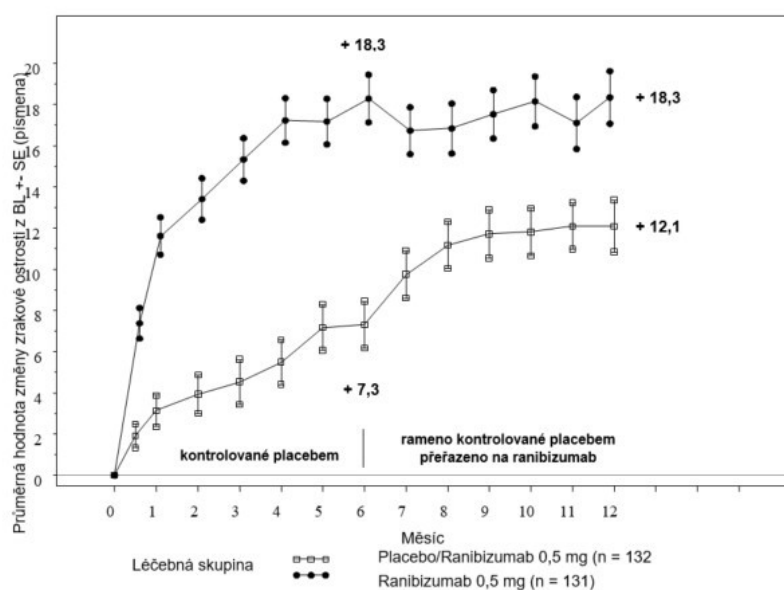
Tabulka 8 Výsledky v 6. a 12. měsíci (BRAVO a CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Simulovaná léčba / Ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)	Simulovaná léčba / Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)
Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti v 6. měsíci ^a (písmena) (SD) (primární cíl)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)

(písmena) (SD)				
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti v 6. měsíci ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti ve 12. měsíci (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Podíl (%) pacientů léčených laserovou záchrannou terapií po 12 měsících	61,4	34,4	NA	NA

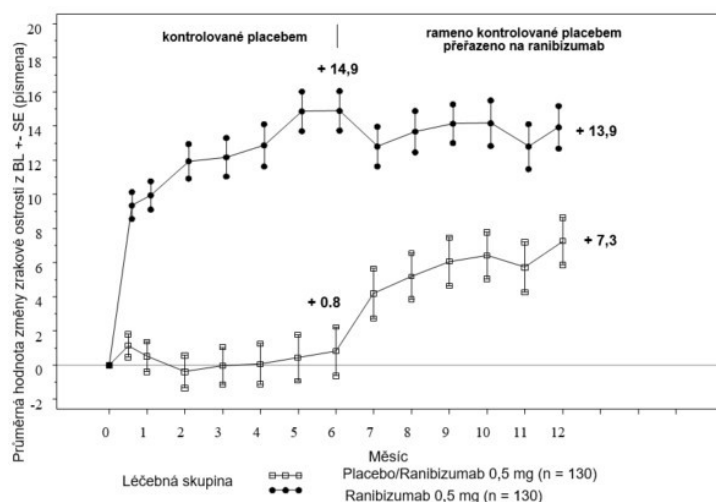
^ap < 0,0001 v obou studiích

Obrázek 5 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 6. a 12. měsíce (BRAVO)



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru

Obrázek 6 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 6. a 12. měsíce (CRUISE)



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru

V obou studiích bylo zlepšení zraku spojeno s kontinuální a významnou redukcí makulárního edému, což bylo posuzováno podle tloušťky středu sítnice.

U pacientů s CRVO (CRUISE a extenze studie HORIZON): Subjekty léčené simulovanou léčbou v prvních 6 měsících, které následně dostávaly ranibizumab, nedosáhly srovnatelných nárůstů VA do 24. měsíce (~6 písmen) v porovnání se subjekty léčenými ranibizumabem od začátku studie (~12 písmen).

Statisticky významná zlepšení v subškálách spojená s viděním na blízko a na dálku, hlášená pacienty, byla pozorována při léčbě ranibizumabem oproti kontrolní skupině, měřeno pomocí NEI VFQ-25.

Dlouhodobá (24měsíční) klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s poškozením zraku způsobeného sekundárně makulárním edémem v důsledku RVO byly hodnoceny ve studiích BRIGHTER (BRVO) a CRYSTAL (CRVO). V obou studiích bylo subjektům podáváno 0,5 mg ranibizumabu v režimu PRN řízeného individualizovanými kritérii stabilizace zrakové ostrosti. BRIGHTER byla 3ramenná randomizovaná aktivně kontrolovaná studie, která porovnávala 0,5 mg ranibizumabu podávaného v monoterapii nebo v kombinaci s adjuvantní laserovou fotokoagulací oproti samotné laserové fotokoagulaci. Subjektům v laserovém rameni mohl být po 6 měsících podán ranibizumab v dávce 0,5 mg. CRYSTAL byla jednoramenná studie s 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii.

Důležité výstupy ze studií BRIGHTER a CRYSTAL jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9 Výsledky v 6. a 24. měsíci studie (BRIGHTER a CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg n = 180	Ranibizumab 0,5 mg + laser n = 178	Laser* n = 90	Ranibizumab 0,5 mg n = 356
Průměrná hodnota změny BCVA v 6. měsíci ^a (písmena) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci ^b (písmena) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Zisk ≥ 15 písmen BCVA ve 24. měsíci (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Průměrný počet injekcí (SD) (měsíc 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a p< 0,0001 pro obě porovnání ve studii BRIGHTER v 6. měsíci: 0,5 mg ranibizumabu vs laser a 0,5 mg ranibizumabu + laser vs laser.				
^b p< 0,0001 pro nulovou hypotézu ve studii CRYSTAL, že průměrná hodnota změny ve 24. měsíci od výchozího stavu je nula.				
* Od 6. měsíce byla umožněna léčba 0,5 mg ranibizumabu (24 pacientů bylo léčeno pouze laserem).				

Ve studii BRIGHTER byla prokázána non-inferiorita 0,5 mg ranibizumabu s podpůrnou laserovou terapií ve srovnání s ranibizumabem v monoterapii od výchozího stavu do 24. měsíce (95 % CI -2,8; 1,4).

V obou studiích byla v 1. měsíci pozorována rychlá a statisticky významná redukce tloušťky centrální části sítnice od výchozího stavu. Tento účinek přetrval až do 24. měsíce.

Účinek léčby ranibizumabem byl podobný bez ohledu na přítomnost retinální ischemie. Ve studii BRIGHTER u pacientů s ischemií (n = 46) nebo bez ischemie (n = 133) léčených ranibizumabem v monoterapii byla průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci od výchozího stavu +15,3; resp. +15,6 písmen. Ve studii CRYSTAL u pacientů s ischemií (n = 53) nebo bez ischemie (n = 300) léčených ranibizumabem v monoterapii byla průměrná hodnota změny BCVA od výchozího stavu +15,0; resp. +11,5 písmen.

V obou studiích BRIGHTER a CRYSTAL byl účinek na zlepšení zraku pozorován u všech pacientů léčených 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii bez ohledu na délku trvání onemocnění. U pacientů s délkou trvání onemocnění < 3 měsíce byl pozorován nárůst zrakové ostrosti o 13,3; resp. 10,0 písmen v 1. měsíci a o 17,7; resp. 13,2 písmen ve 24. měsíci ve studiích BRIGHTER a CRYSTAL. Odpovídající zisk zrakové ostrosti u pacientů s délkou trvání onemocnění ≥ 12 měsíců byl v těchto studiích 8,6; resp. 8,4 písmen. Je třeba zvážit zahájení léčby v čase stanovení diagnózy. Dlouhodobý bezpečnostní profil ranibizumabu pozorovaný ve 24měsíčních studiích je konzistentní se známým bezpečnostním profilem ranibizumabu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky upustila od povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím ranibizumab ve všech podskupinách pediatrické populace u neovaskulární AMD, poškození zraku v důsledku DME, poškození zraku v důsledku makulárního edému sekundárního k RVO, poškození zraku v důsledku CNV a diabetické retinopatie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po měsíčních intravitreálních aplikacích ranibizumabu jedincům s neovaskulární AMD byly koncentrace ranibizumabu v séru obvykle nízké. Maximální koncentrace ($C_{\max}$) ranibizumabu byly obecně nižší než koncentrace ranibizumabu nutné k inhibici biologické aktivity VEGF o 50 % (11–27 ng/ml, stanoveno *in vitro* titrací buněčné proliferace). $C_{\max}$ byla závislá na dávce v dávkovém rozmezí 0,05 až 1,0 mg/oko. Sérové koncentrace u limitovaného počtu pacientů s DME ukazují, že lehce vyšší systémová expozice nemůže být vyloučena ve srovnání se sérovými koncentracemi zjištěnými u pacientů s neovaskulární AMD. Sérové koncentrace ranibizumabu u pacientů s RVO byly podobné nebo lehce vyšší v porovnání s koncentracemi pozorovanými u pacientů s neovaskulární AMD.

Na základě analýz populační farmakokinetiky a vymizení ranibizumabu ze séra pacientů s neovaskulární AMD léčených dávkou 0,5 mg byl průměrný poločas eliminace ranibizumabu ze sklivce stanoven na přibližně 9 dnů. Při aplikaci ranibizumabu v dávce 0,5 mg/oko jednou měsíčně je dosaženo sérové $C_{\max}$ ranibizumabu, jejíž předpokládané rozmezí je mezi 0,79 a 2,90 ng/ml přibližně za 1 den po aplikaci. $C_{\min}$ se předpokládá v rozmezí mezi 0,07 a 0,49 ng/l. Sérové koncentrace ranibizumabu se předpokládají přibližně 90 000násobně nižší než koncentrace ranibizumabu ve sklivci.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Žádné cílené studie, které by hodnotily farmakokinetiku ranibizumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin, nebyly provedeny. Šedesát osm procent (136 ze 200) pacientů s neovaskulární AMD mělo v populační farmakokinetické analýze poruchu funkce ledvin (46,5 % lehkou [50–80 ml/min], 20 % středně těžkou [30–50 ml/min] a 1,5 % těžkou [< 30 ml/min]). 48,2 % (253 z 525) pacientů s RVO mělo poruchu funkce ledvin (36,4 % lehkou, 9,5 % středně těžkou a 2,3 % těžkou). Systémová clearance byla lehce snížena, ale tento nálezn byl bez klinického významu.

Porucha funkce jater: Žádné cílené studie, které by hodnotily farmakokinetiku u pacientů s poruchou funkce jater léčených ranibizumabem, nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oboustranná intravitreální aplikace ranibizumabu makakům jávským v dávkách 0,25 mg/oko a 2,0 mg/oko jednou za dva týdny po dobu 26 týdnů vyvolala účinky na očích závislé na dávce.

Nitrooční aplikace vyvolala na dávce závislé zvýšené zarudnutí přední komory a zvýšení počtu buněk, největší za 2 dny po injekci. Závažnost zánětlivé odpovědi se obvykle zmenšila po následujících injekcích nebo během zotavení. V zadním segmentu byla pozorována infiltrace sklivce buňkami a sklivcovými vložkami, u které byla také tendence k závislosti na dávce a obvykle přetrvávala až do konce léčby. Ve 26týdenní studii se intenzita zánětu sklivce zvyšovala s počtem injekcí. Průkaz reverzibility byl však pozorován po zotavení. Povaha a načasování zánětu zadního segmentu naznačují, že se jedná o imunologicky zprostředkovanou protilátkovou odpověď, která by mohla být klinicky irelevantní. U některých zvířat byla po relativně dlouhém období intenzivního zánětu pozorována tvorba katarakty naznačující, že změny čočky byly sekundární, vyvolané silným zánětem. Bylo pozorováno přechodné zvýšení nitroočního tlaku po intravitreálním podání bez ohledu na dávku.

Mikroskopické změny pozorované v oční tkáni souvisely se zánětem a nenasvědčovaly degenerativním procesům. U některých očí byly pozorovány granulomatózní zánětlivé změny na očním disku. Tyto změny zadního segmentu slábly, a v některých případech kompletně vymizely, během rekonvalescence.

Po intravitreálním podání nebyly zjištěny žádné známky systémové toxicity. U některých zvířat byly nalezeny protilátky proti ranibizumabu v séru i sklivci.

Nejsou dostupné žádné údaje o karcinogenitě nebo mutagenitě.

U březích opic nevyvolala léčba ranibizumabem aplikovaná intravitreálně, mající za následek maximální systémové expozice 0,9 – 7krát nejhorší případ klinické expozice, vývojovou toxicitu ani teratogenitu, a neměla žádný vliv na hmotnost nebo strukturu placenty, i když na základě svého farmakologického účinku by měl být ranibizumab považován za potenciálně teratogenní a embryo-/fetotoxický.

Chybění účinků zprostředkovaných ranibizumabem na embryofetální vývoj se pravděpodobně týká hlavně neschopnosti Fab-fragmentu procházet placentou. Přesto byl popsán případ s vysokými mateřskými sérovými hladinami ranibizumabu a přítomností ranibizumabu ve fetálním séru, nasvědčující tomu, že protilátky proti ranibizumabu působily jako proteinový nosič (obsahující Fc část) pro ranibizumab, a tím snižovaly jeho mateřskou sérovou clearance a umožňovaly prostup placentou. Protože embryofetální vývojová vyšetření byla prováděna u zdravých březích zvířat a onemocnění (jako například diabetes) mohou modifikovat prostupnost placenty pro Fab-fragment, má být studie interpretována s opatrností.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát trehalosy
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Histidin
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Před použitím může být neotevřený obal ponechán při pokojové teplotě (25 °C) po dobu 24 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička

Jedna injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž) obsahující 0,23 ml sterilního injekčního roztoku

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvička

Injekční lahvička je k jednorázovému použití. Po podání injekce musí být veškerý nepoužitý léčivý přípravek zlikvidován. Jakákoliv injekční lahvička vykazující známky poškození nebo manipulace nesmí být použita. Sterilita nemůže být zaručena, pokud nezůstane uzávěr obalu neporušený.

K přípravě a podání intravitreální injekce jsou potřebné následující zdravotnické prostředky určené k jednorázovému použití:

jehla s 5µm filtrem (18G)

1 ml sterilní injekční stříkačka (s vyznačením 0,05 ml) a injekční jehla (30G × ½ palce), pro dospělé pacienty

Tyto zdravotnické prostředky nejsou obsaženy v tomto balení.

Při přípravě přípravku Vislyfa k intravitreálnímu podání **dospělým pacientům** dbejte, prosím, následujících pokynů:

Před natažením tekutiny sundejte ochranný kryt lahvičky a očistěte septum lahvičky (např. tamponem se 70% obsahem alkoholu).

Jehlu s 5µm filtrem (18G x 1½ palce; 1,2 mm x 40 mm) nasadte na 1 ml injekční stříkačku za použití aseptického postupu. Zasuňte jehlu s filtrem do středu zátky lahvičky, dokud se jehla nedotkne dna injekční lahvičky.

Natáhněte veškerou tekutinu z injekční lahvičky držené ve svislé, lehce nakloněné poloze pro snadnější úplné natažení.

Ujistěte se, že píst je při vyprazdňování injekční lahvičky vytažen dostatečně daleko tak, aby jehla s filtrem byla úplně vyprázdněna.

Jehlu s filtrem ponechte v lahvičce a stříkačku od ní odpojte. Jehla s filtrem má být po natažení veškerého obsahu lahvičky zlikvidována a nesmí být použita k vlastní intravitreální aplikaci.

Asepticky a pevně nasadte injekční jehlu (30G x ½ palce; 0,3 mm x 13 mm) na injekční stříkačku.

Opatrně odstraňte uzávěr z injekční jehly, aniž byste injekční jehlu odpojil(a) od injekční stříkačky.

Poznámka: Při odstraňování uzávěru pevně uchopte část injekční jehly.

Pečlivě vytlačte vzduch spolu s nadbytečným roztokem ze stříkačky a upravte dávku ke značce

0,05 ml uvedené na injekční stříkačce. Nyní je injekční stříkačka připravena k aplikaci.

Poznámka: Neotírejte injekční jehlu. Nevytahujte píst zpět.

Po podání injekce nenasazujte zpět uzávěr jehly ani jehlu neoddělujte od injekční stříkačky. Zlikvidujte použitou injekční stříkačku společně s jehlou vyhozením do nádoby na ostré předměty nebo v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2047/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15.7.2026
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vislyfa 10 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg ranibizumabu*. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,165 ml roztoku, což odpovídá 1,65 mg ranibizumabu. Extrahovatelný objem jedné předplněné injekční stříkačky je 0,1 ml. To zajišťuje použitelné množství k podání jednorázové dávky 0,05 ml obsahující 0,5 mg ranibizumabu.

*Ranibizumab je fragment humanizované monoklonální protilátky produkovaný buňkami *Escherichia coli* rekombinantní DNA technologií.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,1 mg polysorbátu 20.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý až lehce opalescentní, bezbarvý až světle hnědavý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vislyfa je indikován u dospělých:

- k léčbě neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (AMD),
- k léčbě poškození zraku způsobeného diabetickým makulárním edémem (DME),
- k léčbě proliferativní diabetické retinopatie (PDR),
- k léčbě poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku okluze retinální vény [uzávěr větve centrální retinální vény (BRVO) a uzavěr centrální retinální vény (CRVO)],
- k léčbě poškození zraku způsobeného choroidální neovaskularizací (CNV).

4.2 Dávkování a způsob podání

Vislyfa musí být aplikován kvalifikovaným oftalmologem se zkušenostmi s aplikací intravitreální injekce.

Dávkování

Doporučená dávka ranibizumabu je 0,5 mg podávaných jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml. Interval mezi dvěma dávkami podávanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny.

Léčba se u dospělých zahajuje podáním jedné injekce za měsíc do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění, tj. žádná změna zrakové ostrosti a ostatních známek a příznaků onemocnění při probíhající léčbě. U pacientů s vlhkou formou AMD, DME, PDR a RVO mohou být zpočátku potřeba tři nebo více po sobě jdoucích injekcí podávaných jednou za měsíc.

Následně mají být lékařem určeny intervaly sledování a léčby a mají být stanoveny na základě aktivity onemocnění vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů.

Pokud zrakové a anatomické parametry ukazují na základě vyjádření lékaře, že pokračující léčba pacienta není přínosná, je třeba léčbu přípravkem Vislyfa ukončit.

Sledování aktivity onemocnění může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherenční tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Pokud jsou pacienti léčeni podle režimu „treat-and-extend“, pak po dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivity onemocnění mohou být léčebné intervaly postupně prodlouženy až do opětovného objevení se příznaků aktivity onemocnění nebo zhoršení zraku. Léčebný interval má být prodloužen maximálně o dva týdny najednou u vlhké formy AMD a může být prodloužen až o jeden měsíc najednou u DME. Při PDR a uzávěru retinální vény mohou být léčebné intervaly také postupně prodlužovány, ale nejsou dostupná dostatečná data dokládající délku těchto intervalů. Pokud se aktivita onemocnění znovu objeví, léčebný interval má být příslušně zkrácen.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV má být stanovena individuálně podle aktivity onemocnění. Někteří pacienti mohou potřebovat pouze jednu injekci během prvních 12 měsíců, zatímco jiní pacienti mohou vyžadovat častější léčbu zahrnující jednu injekci měsíčně. U CNV sekundární k patologické myopii (PM) může mnoho pacientů potřebovat pouze jednu nebo dvě injekce během prvního roku (viz bod 5.1).

Ranibizumab a laserová fotokoagulace u DME a makulárního edému v důsledku BRVO

Existuje určitá zkušenost s podáním ranibizumabu společně s laserovou fotokoagulací (viz bod 5.1). Při podání ve stejný den má být ranibizumab podán alespoň 30 minut po laserové fotokoagulaci. Ranibizumab může být podán pacientům, kteří byli léčeni předchozí laserovou fotokoagulací.

Ranibizumab a fotodynamická léčba verteporfinem u CNV sekundární k PM

Se souběžným podáváním ranibizumabu s verteporfinem nejsou žádné zkušenosti.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Účinky ranibizumabu u pacientů s poruchou funkce jater nebyly hodnoceny. Pro tuto populaci však nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s DME starších 75 let jsou omezené zkušenosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vislyfa u dětí a dospívajících pod 18 let nebyly dosud stanoveny. Údaje dostupné od dospívajících pacientů ve věku 12–17 let s poškozením zraku způsobeným CNV jsou uvedeny v bodě 5.1.

Způsob podání

Předplněná injekční stříkačka k jednorázovému použití, pouze k intravitreálnímu podání. Předplněná

injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 0,5 mg. Extrahovatelný objem předplněné injekční stříkačky (0,1 ml) není určen k podání celého objemu. Nadbytečný objem je třeba před podáním injekce vytlačit. Při podání celého objemu předplněné injekční stříkačky by mohlo dojít k předávkování. K vytlačení vzduchové bubliny spolu s nadbytečným léčivým přípravkem pomalu tlačte píst, dokud okraj pod vyklenutím pryžové zátky není zarovnan s černou dávkovací značkou na předplněné injekční stříkačce (ekvivalentní 0,05 ml, tj. 0,5 mg ranibizumabu).

Před aplikací je nutno přípravek Vislyfa vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo není změněna jeho barva.

Přípravek musí být injikován za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické dezinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilního oděvu, sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady) a dostupnost sterilní paracentézy (je-li potřeba). Před intravitreální aplikací injekce je nutný pečlivý odběr anamnézy z hlediska hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.4). Před aplikací injekce musí být podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální mikrobicidní přípravek k dezinfekci pokožky kolem očí, očního víčka a povrchu oka, v souladu s lokální praxí.

Injekční jehla se zasune 3,5 – 4,0 mm posteriorně od limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Poté se aplikuje objem injekce 0,05 ml. Následující injekci je nutné aplikovat v jiném místě sklery. Předplněnou injekční stříkačku je třeba použít k léčbě pouze jednoho oka.

Návod k přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s aktivní nebo suspektní oční nebo periokulární infekcí.

Pacienti s aktivním těžkým nitroočním zánětem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce po podání intravitreální injekce

Intravitreální podání, včetně těch s ranibizumabem, byla spojována s endoftalmitidou, intraokulárním zánětem, rhytmogenním odchlípením sítnice, trhlinami sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktou (viz bod 4.8). Při aplikaci ranibizumabu musí být vždy dodržena přísná pravidla aseptiky.

V následujícím týdnu po aplikaci injekce musejí být pacienti sledováni z hlediska případného výskytu infekce, aby bylo možné zahájit včas adekvátní léčbu. Pacienty je nutno upozornit, že musejí ihned hlásit všechny příznaky možné endoftalmitidy nebo jiných výše popsanych komplikací.

Zvýšení nitroočního tlaku

Během 60 minut po injekci ranibizumabu bylo pozorováno přechodné zvýšení nitroočního tlaku (IOP). Trvalá zvýšení IOP byla také zjištěna (viz bod 4.8). Je nutné monitorovat a náležitě ošetřit jak nitrooční tlak, tak i perfuzi papily očního nervu. Pacienti mají být informováni o symptomech těchto potenciálních nežádoucích účinků a poučeni, že mají informovat svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky, jako jsou bolest oka nebo zvýšený oční diskomfort, zhoršující se zarudnutí oka, rozmazané nebo snížené vidění, zvýšený počet malých částic v zorném poli nebo zvýšená fotosenzitivita (viz bod 4.8).

Bilaterální léčba

Omezená data o bilaterálním použití ranibizumabu (včetně podání ve stejný den) nenaznačují zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků v porovnání s jednostrannou léčbou.

Imunogenita

U ranibizumabu existuje možnost vzniku imunogenity. Vzhledem k tomu, že existuje možnost zvýšené systémové expozice u pacientů s DME, zvýšené riziko hypersenzitivity u této patientské populace nelze vyloučit. Pacienti mají být také poučeni, aby hlásili zhoršení nitroočního zánětu, protože se může jednat o klinický příznak charakteristický pro tvorbu nitroočních protilátek.

Současné použití jiných léčivých přípravků s anti-VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)

Ranibizumab se nemá podávat zároveň s jinými anti-VEGF léčivými přípravky (systémovými nebo očními).

Vynechání dávky ranibizumabu

Dávku je nutno vynechat a v léčbě se nemá pokračovat dříve, než je plánována další dávka v následujících případech:

- snížení nejlépe korigované ostrosti zraku (best-corrected visual acuity BCVA) o ≥ 30 písmen ve srovnání s předchozím měřením ostrosti zraku;
- nitrooční tlak ≥ 30 mmHg;
- poškození sítnice;
- subretinální krvácení zahrnující střed fovey, nebo je-li velikost hemoragie ≥ 50 % celkové plochy léze;
- provedený nebo plánovaný oční chirurgický výkon během uplynulých nebo následujících 28 dnů.

Trhlina pigmentového epitelu sítnice

Rizikové faktory spojené s vývojem trhliny pigmentového epitelu sítnice po podání anti-VEGF léčby u vlhké formy AMD a potenciálně i dalších forem CNV zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhlín pigmentového epitelu sítnice je třeba dbát opatrnosti při zahajování léčby ranibizumabem.

Rhegmatogenní odchlípení sítnice nebo makulární díry

Léčbu je nutno přerušit u subjektů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo u makulárních děr stupně 3 nebo 4.

Populace s omezenými daty

Existují pouze omezené zkušenosti s léčbou u pacientů s DME způsobeným diabetem mellitem I. typu. Ranibizumab nebyl studován u pacientů, kterým byla dříve podána intravitreální injekce, u pacientů s aktivními systémovými infekcemi nebo u pacientů se souběžnými stavy oka jako například odchlípení sítnice nebo makulární díra. Omezené zkušenosti jsou s léčbou ranibizumabem u diabetických pacientů s HbA1c nad 108 mmol/mol (12 %) a nejsou zkušenosti u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Tento nedostatek informací má být lékařem zvážen při léčbě takových pacientů.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje k posouzení účinnosti ranibizumabu u pacientů s RVO projevujícím se ireverzibilní ztrátou zraku v důsledku ischemie.

U pacientů s PM, kteří v minulosti podstoupili neúspěšnou fotodynamickou léčbu verteporfinem (vPDT), jsou k dispozici limitovaná data o účinku ranibizumabu. Rovněž zatímco byl pozorován odpovídající účinek u subjektů se subfoveálními a juxtafoveálními lézemi, jsou data k vyvození závěru o účinku ranibizumabu u subjektů s patologickou myopií s extrafoveálními lézemi nedostatečná.

Systémové účinky po intravitreálním podání

Po injekční intravitreální aplikaci VEGF inhibitorů byly hlášeny systémové nežádoucí účinky včetně mimoočních krvácení a arteriálních tromboembolických příhod.

Data o bezpečnosti při léčbě pacientů s DME, makulárním edémem způsobeným RVO a CNV sekundární k patologické myopii (PM) u pacientů s mozkovou cévní příhodou nebo přechodnými ischemickými příhodami v anamnéze jsou omezená. U těchto pacientů je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.8).

Vislyfa obsahuje polysorbát 20

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,005 mg polysorbátu 20 v jedné 0,05ml podané dávce, což odpovídá 0,1 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí.

Současné použití vPDT a ranibizumabu u vlhké formy AMD a PM, viz bod 5.1.

Současné použití ranibizumabu s laserovou fotokoagulací u DME a BRVO, viz body 4.2 a 5.1.

V klinických studiích zaměřených na léčbu poškození zraku způsobeného DME nebyl výsledek s ohledem na zrakovou ostrost nebo tloušťku centrální části sítnice (CSFT) u pacientů léčených ranibizumabem ovlivněn současnou léčbou thiazolidindiony.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Žádné údaje o podávání ranibizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie u makaka jávského nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství nebo embryonální/fetální vývoj (viz bod 5.3). Po očním podání je nízká systémová expozice ranibizumabu, ale vzhledem k jeho mechanismu účinku je nutno ranibizumab považovat za potenciálně teratogenní a embryo-/fetotoxický. Z tohoto důvodu nesmí být ranibizumab používán během těhotenství, aniž by očekávaný přínos převážil možné riziko pro plod. Ženám, které chtějí otěhotnět a které byly léčeny ranibizumabem, je doporučeno vyčkat nejméně 3 měsíce po poslední dávce ranibizumabu před početím dítěte.

Kojení

Na základě velmi omezených údajů může být ranibizumab v malém množství vylučován do mateřského mléka. Účinek ranibizumabu na kojené dítě není znám. Z preventivních důvodů se během léčby ranibizumabem kojení nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje vztahující se k fertilitě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Léčba může vyvolat dočasné zhoršení zraku, což může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje

(viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se tyto příznaky vyskytnou, nesmějí řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tyto poruchy zraku neustoupí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků hlášených po podání ranibizumabu se týká postupu podání intravitreální injekce.

Nejčastěji hlášené oční nežádoucí účinky po podání injekce ranibizumabu jsou: bolest oka, oční hyperemie, zvýšený nitrooční tlak, vitritida, odchlípení sklivce, retinální hemoragie, poruchy zraku, sklivcové vločky, konjunktivální hemoragie, podráždění oka, pocit cizího tělesa, zvýšené slzení, blefaritida, suchost oka a svědění oka.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky mimo oko jsou: bolest hlavy, nazofaryngitida a artralgie.

Méně často hlášené, ale závažnější nežádoucí účinky zahrnují: endoftalmitidu, slepotu, odchlípení sítnice, trhlinu sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktu (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky, které se objevily po podání ranibizumabu v klinických studiích, jsou uvedeny v tabulce níže.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků[#]

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Velmi časté

Nazofaryngitida

Časté

Infekce močových cest*

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté

Anemie

Poruchy imunitního systému

Časté

Hypersenzitivita

Psychiatrické poruchy

Časté

Úzkost

Poruchy nervového systému

Velmi časté

Bolest hlavy

Poruchy oka

Velmi časté

Vitritida, odloučení sklivce, retinální hemoragie, poruchy zraku, bolest oka, sklivcové vločky, konjunktivální hemoragie, podráždění oka, pocit cizího tělesa, zvýšené slzení, blefaritida, suchost oka, oční hyperemie, svědění oka.

Časté

Degenerace sítnice, poškození sítnice, odloučení sítnice, trhliny sítnice, odloučení pigmentového epitelu sítnice, trhliny v pigmentovém epitelu sítnice, snížení ostrosti zraku, hemoragie sklivce, poškození sklivce, uveitida, iriditida, iridocyklitida, katarakta, subkapsulární katarakta, opacifikace zadního pouzdra, keratitis punctata, abraze rohovky, zarudnutí v přední části komory, rozmazané

vidění, hemoragie v místě injekce, oční hemoragie, konjunktivitida, alergický zánět spojivky, výtok z oka, fotopsie, fotofobie, oční diskomfort, otok víčka, bolestivost víčka, překrvení spojivek. Slepota, endoftalmitida, hypopyon, krvácení do přední komory oka, keratopatie, adheze duhovky, korneální depozita, edém rohovky, strie rohovky, bolestivost v místě injekce, podráždění v místě injekce, abnormální pocit v oku, podráždění očního víčka.

Kašel

Nauzea

Časté Alergické reakce (vyrážka, kopřivka, pruritus, erytém)

Artralgie

Velmi časté Zvýšení nitroočního tlaku

Nežádoucí účinky byly definovány jako nežádoucí příhody (u nejméně 0,5 procentních bodů pacientů), které se objevily ve vyšší míře (alespoň 2 procentní body) u pacientů léčených ranibizumabem v dávce 0,5 mg než u těch, kteří byli léčeni v kontrolním rameni (simulovanou léčbou nebo fotodynamickou léčbou verteporfinem).

* pozorované pouze u populace s DME

Skupinové nežádoucí účinky ranibizumabu

Ve studiích fáze III s vlhkou formou AMD se mírně zvýšil celkový výskyt mimoočních krvácení u pacientů léčených ranibizumabem, což je nežádoucí účinek, který potenciálně souvisí se systémovou inhibicí VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). Nicméně, jednotlivá krvácení neměla shodný charakter. Po intravitreálním podání VEGF inhibitorů existuje teoretické riziko arteriální tromboembolické příhody, včetně mozkové cévní příhody a infarktu myokardu. V klinických studiích s ranibizumabem byla u pacientů s AMD, DME, PDR, RVO a CNV pozorována nízká incidence arteriálních tromboembolických příhod a mezi skupinami léčenými ranibizumabem nebyly ve srovnání s kontrolou významné rozdíly.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Případy předávkování byly hlášeny z klinických studií s vlhkou formou AMD a z postmarketingových údajů. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly zvýšení nitroočního tlaku, přechodná slepota, snížená zraková ostrost, otok rohovky, bolest rohovky a bolest oka. Dojde-li k předávkování, je nutno monitorovat nitrooční tlak a v závislosti na rozhodnutí ošetřujícího lékaře případně nasadit odpovídající terapii k normalizaci nitroočního tlaku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, antineovaskularizační látky, ATC kód: S01LA04

Vislyfa je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Ranibizumab je fragment humanizované monoklonální protilátky proti lidskému cévnímu endoteliálnímu růstovému faktoru A (VEGF-A). Váže se se silnou afinitou na VEGF-A isoformy (např. VEGF110, VEGF121 a VEGF165) a tím brání vazbě VEGF-A na receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Vazba VEGF-A na jeho receptory vede k proliferaci endoteliálních buněk a neovaskularizaci, jakož i k propustnosti cév. O všech těchto účincích se uvažuje jako o faktorech přispívajících k progresi neovaskulárních forem věkem podmíněné makulární degenerace, patologické myopie a CNV nebo k poškození zraku způsobeného buď diabetickým makulárním edémem, anebo makulárním edémem v důsledku RVO u dospělých.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba vlhké formy AMD

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu byly u vlhké formy AMD stanoveny ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích po dobu 24 měsíců se simulovanou injekcí nebo aktivním komparátorem u pacientů s neovaskulární AMD. Do dvou studií bylo zařazeno celkem 1 323 pacientů (879 na aktivní léčbě, 444 v kontrolní skupině).

Ve studii FVF2598g (MARINA) bylo 716 pacientů s minimálně klasickými nebo okultními lézemi randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali měsíčně injekce ranibizumabu v dávkách 0,3 mg, injekce ranibizumabu v dávkách 0,5 mg nebo simulovanou léčbu.

Ve studii FVF2587g (ANCHOR) bylo 423 pacientů s převážně klasickou CNV lézí randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali ranibizumab v dávkách 0,3 mg měsíčně, ranibizumab v dávkách 0,5 mg měsíčně nebo PDT s verteporfinem (při zahájení léčby a potom každé 3 měsíce, pokud fluoresceinová angiografie prokázala přetrvávání nebo rekurenci cévního prosakování).

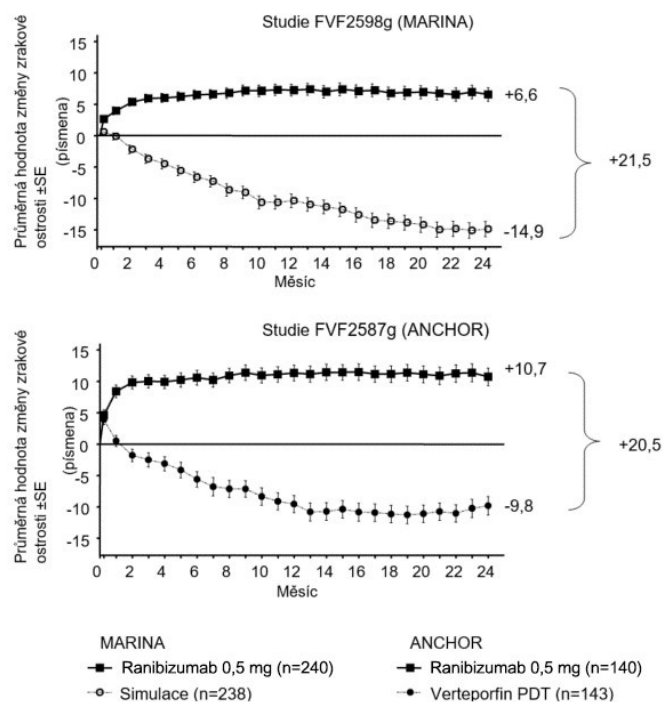
Nejdůležitější výsledky měření jsou shrnuty v tabulce 1 a na obrázku 1.

Tabulka 1 Výsledky ve 12. a 24. měsíci studie FVF2598g (MARINA) a FVF2587g (ANCHOR)

Měřený parametr	Měsíc	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Simulovaná léčba (n = 238)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 140)
Ztráta < 15 písmen zrakové ostrosti (%) ^a (zachování zraku, primární cíl)	12. měsíc	62 %	95 %	64 %	96 %
	24. měsíc	53 %	90 %	66 %	90 %
Nárůst ≥ 15 písmen zrakové ostrosti (%) ^a	12. měsíc	5 %	34 %	6 %	40 %
	24. měsíc	4 %	33 %	6 %	41 %
Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti (písmena) (SD) ^a	12. měsíc	-10,5 (16,6)	+ 7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. měsíc	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

Obrázek 1 Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti od výchozího stavu do 24. měsíce ve studii FVF2598g (MARINA) a ve studii FVF2587g (ANCHOR)



Výsledky obou studií naznačují, že kontinuální léčba ranibizumabem může být také přínosem u pacientů, kteří v prvním roce léčby ztratili ≥ 15 písmen z nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA).

Statisticky významná zlepšení zrakových funkcí, hlášená pacienty, byla pozorována v obou studiích MARINA i ANCHOR při léčbě ranibizumabem oproti kontrolní skupině měřeno pomocí NEI VFQ-25.

Ve studii FVF192g (PIER) bylo 184 pacientů se všemi formami neovaskulární AMD randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali ranibizumab v dávce 0,3 mg, ranibizumab v dávce 0,5 mg nebo simulovanou léčbu v injekci jednou měsíčně po první 3 měsíce a dále dávku podávanou každý 3. měsíc. Od 14. měsíce této studie bylo pacientům se simulovanou léčbou povoleno používat ranibizumab a od 19. měsíce byla možná častější aplikace. V průměru obdrželi pacienti léčení ranibizumabem ve studii PIER 10 aplikací.

Po počátečním nárůstu zrakové ostrosti (při dávkování jednou měsíčně) poklesla zraková ostrost u pacientů, kteří dostávali ranibizumab jednou za tři měsíce, a vracela se ve 12. měsíci v průměru k počátečnímu stavu; tento účinek byl udržován ve 24. měsíci u většiny pacientů léčených ranibizumabem (82 %). Omezené údaje od osob se simulovanou léčbou, které později dostávaly ranibizumab, naznačují, že předčasné zahájení léčby může být spojováno s lepším zachováním zrakové ostrosti.

Data ze dvou studií (MONT BLANC, BPD952A2308 a DENALI, BPD952A2309) provedených po registraci přípravku obsahujícího ranibizumab potvrdila jeho účinnost, ale neprokázala dodatečný účinek kombinovaného podávání verteporfinu (Visudyne PDT) a ranibizumabu v porovnání s monoterapií ranibizumabem.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV sekundární k PM

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s poškozením zraku způsobeným CNV u PM byly hodnoceny na základě 12měsíčních dat z dvojité maskované, kontrolované pivotní studie F2301 (RADIANCE). V této studii bylo 277 pacientů randomizováno v poměru 2:2:1 do následujících ramen:

- Skupina I (ranibizumab v dávce 0,5 mg, dávkovací schéma řízené kritérii „stability“, definovanými jako žádná změna BCVA v porovnání se dvěma předchozími měsíčními vyhodnoceními).
- Skupina II (ranibizumab v dávce 0,5 mg, dávkovací schéma řízené kritérii „aktivity onemocnění“, definovanými jako poškození zraku způsobené intra nebo subretinální tekutinou nebo aktivním prosakováním v důsledku CNV léze, jak bylo zjištěno při vyšetření optickou koherentní tomografií a/nebo fluorescenční angiografií).
- Skupina III (vPDT – pacientům bylo povoleno používat léčbu ranibizumabem od 3. měsíce studie).

Ve skupině II, což je doporučené dávkovací schéma (viz bod 4.2), vyžadovalo 50,9 % pacientů 1 nebo 2 injekce; 34,5 % pacientů 3 až 5 injekcí a 14,7 % vyžadovalo 6 až 12 injekcí po dobu 12 měsíců trvání studie. 62,9 % pacientů ze skupiny II nevyžadovalo injekce ve druhé polovině trvání studie.

Důležité výstupy ze studie RADIANCE jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázku 2.

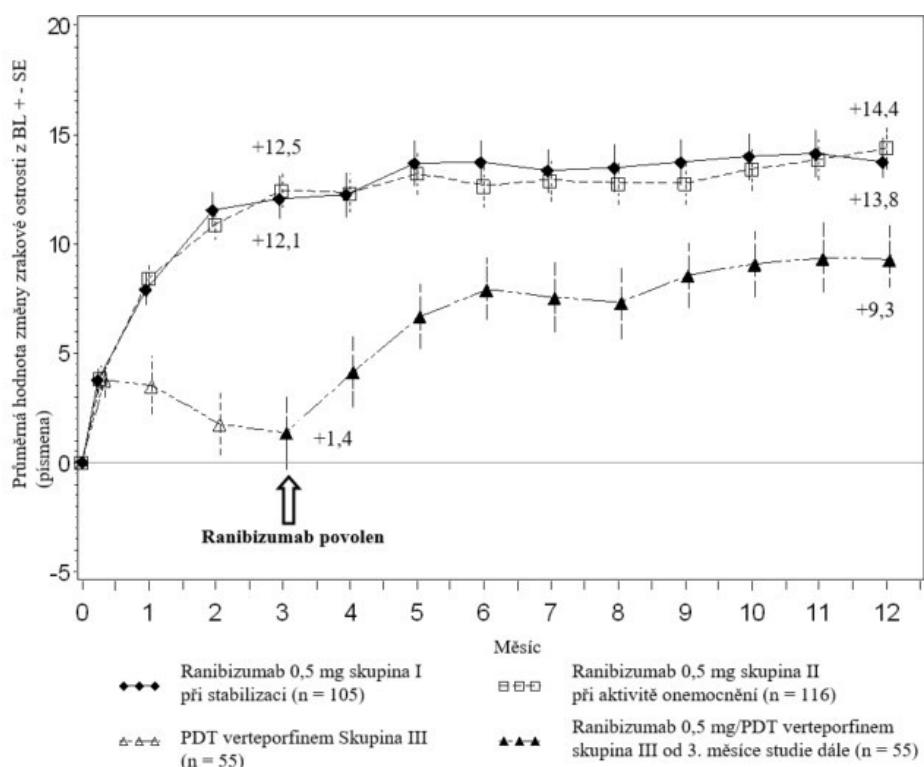
Tabulka 2 Výsledky ve 3. a 12. měsíci studie (RADIANCE)

	Skupina I Ranibizumab 0,5 mg „stabilizace vidění“ (n = 105)	Skupina II Ranibizumab 0,5 mg „aktivita onemocnění“ (n = 116)	Skupina III vPDT ^b (n = 55)
3. měsíc			
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 3. měsíce studie v porovnání se základním stavem (písmena)	+10,5	+10,6	+2,2
Podíl pacientů, kteří dosáhli: ≥ 15 písmen, nebo dosáhli ≥ 84 písmen BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
12. měsíc			
Počet injekcí až do 12. měsíce:			
Průměrná hodnota	4,6	3,5	N/A
Medián	4,0	2,5	N/A
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 12. měsíce v porovnání se základním stavem (písmena)	+12,8	+12,5	N/A
Podíl pacientů, kteří dosáhli: ≥ 15 písmen, nebo dosáhli ≥ 84 písmen BCVA	53,3 %	51,7 %	N/A

^a $p < 0,00001$ porovnání s kontrolní skupinou vPDT

^b Srovnávací kontrola až do 3. měsíce studie. Pacientům randomizovaným do skupiny s vPDT bylo povoleno dostávat léčbu ranibizumabem od 3. měsíce studie (ve skupině III dostávalo ranibizumab 38 pacientů od 3. měsíce studie)

Obrázek 2 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 12. měsíce (RADIANCE)



Zlepšení zraku bylo doprovázeno redukcí tloušťky centrální části sítnice.

Prospěch hlášený pacientem byl pozorován v léčebných ramenech s ranibizumabem oproti vPDT (hodnota $p < 0,05$) na základě zlepšení kombinovaného skóre a několika subškál (všeobecné vidění, vidění na blízko, duševní zdraví a závislost) v NEI VFQ-25.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV (jiné než sekundární k PM a vlhké AMD)

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s poškozením zraku způsobeným CNV byly hodnoceny na základě 12měsíčních dat z dvojité maskované, plovotní studie se simulovanou kontrolou G2301 (MINERVA). V této studii bylo 178 pacientů randomizováno v poměru 2:1 k podání:

- ranibizumabu v dávce 0,5 mg při zahájení léčby následovaného individualizovaným dávkovacím schématem řízeným aktivitou onemocnění vyhodnocenou podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů (tj. snížení zrakové ostrosti, intra nebo subretinální tekutina, hemoragie nebo prosakování);
- simulované injekce při zahájení léčby následované individualizovaným dávkovacím schématem řízeným aktivitou onemocnění.

Ve 2. měsíci dostávali všichni pacienti otevřenou léčbu ranibizumabem podle potřeby.

Důležité výstupy ze studie MINERVA jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 3. Zlepšení zraku v průběhu 12 měsíců bylo spojeno s redukcí tloušťky centrální části sítnice.

Průměrný počet injekcí podaných během 12 měsíců byl 5,8 ve skupině s ranibizumabem oproti 5,4 ve skupině pacientů se simulovanou léčbou, kteří mohli dostávat ranibizumab od 2. měsíce dále. Během 12 měsíců trvání studie neobdrželo žádnou léčbu ranibizumabem do sledovaného oka 7 pacientů z 59 pacientů ve skupině se simulovanou léčbou.

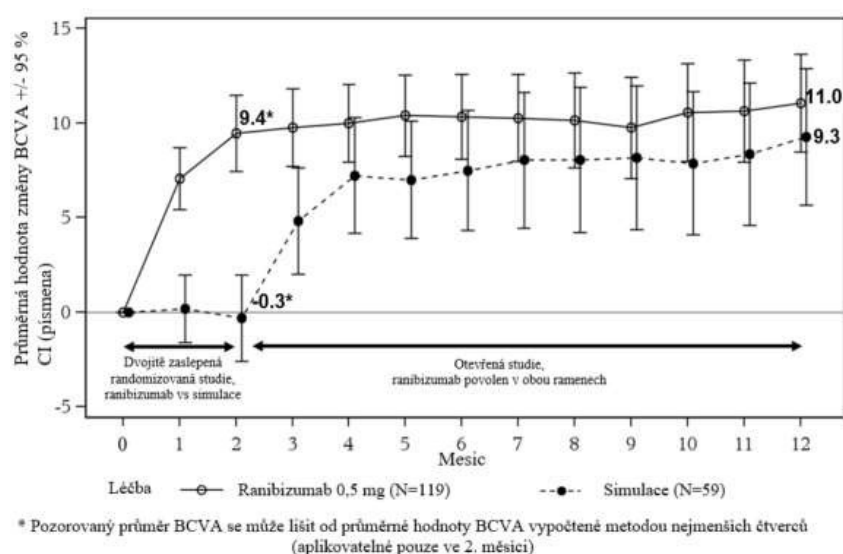
Tabulka 3 Výsledky ve 2. měsíci (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	Simulovaná léčba (n = 59)
Průměrná hodnota změny BCVA od zahájení léčby do 2. měsíce ^a	9,5 písmen	-0,4 písmen
Pacienti, kteří dosáhli zisku ≥ 15 písmen od zahájení léčby, nebo dosáhli 84 písmen ve 2. měsíci	31,4 %	12,3 %
Pacienti, kteří neztratili > 15 písmen od zahájení léčby do 2. měsíce	99,2 %	94,7 %
Redukce CSFT b od zahájení léčby do 2. měsíce ^a	77 μ m	-9,8 μ m

^a jednostranné $p < 0,001$ srovnání s kontrolní simulovanou léčbou

^b CSFT – tloušťka centrální části sítnice

Obrázek 3 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 12. měsíce (MINERVA)



* Pozorovaný průměr BCVA se může lišit od průměrné hodnoty BCVA vypočtené metodou nejmenších čtverců (aplikovatelné pouze ve 2. měsíci)

Při srovnání ranibizumabu se simulovanou léčbou ve 2. měsíci byl pozorován konzistentní účinek léčby jak celkem, tak napříč skupinami podle základní etiologie:

Tabulka 4 Účinek léčby celkem a napříč skupinami podle základní etiologie

Celkem a podle základní etiologie	Účinnost léčby oproti simulované injekci [písmena]	Počet pacientů [n] (léčba + simulace)
Celkem	9,9	178
Angioidní pruhy	14,6	27
Pozánětlivá retinohoroidopatie	6,5	28
Centrální serózní chorioretinopatie	5,0	23
Idiopatická chorioretinopatie	11,4	63
Onemocnění různé etiologie ^a	10,6	37

^a zahrnuje různé etiologie nízkého výskytu neobsažené v dalších skupinách

V pivotalní studii G2301 (MINERVA) dostalo při zahájení léčby pět dospívajících pacientů ve věku 12–17 let s poškozením zraku sekundárně k CNV otevřenou léčbu ranibizumabem v dávce 0,5 mg následovanou individualizovaným dávkovacím schématem jako pro dospělé pacienty. Od počátku léčby do 12. měsíce došlo u všech pěti pacientů k zlepšení BCVA v rozmezí 5–38 písmen (průměr 16,6 písmen). Zlepšení zraku v průběhu 12 měsíců bylo spojeno se stabilizací nebo redukcí tloušťky centrální části sítnice. Průměrný počet injekcí podaných během 12 měsíců byl 3 (rozmezí od 2 do 5).

Celkově byla léčba ranibizumabem dobře tolerována.

Léčba poškození zraku způsobeného DME

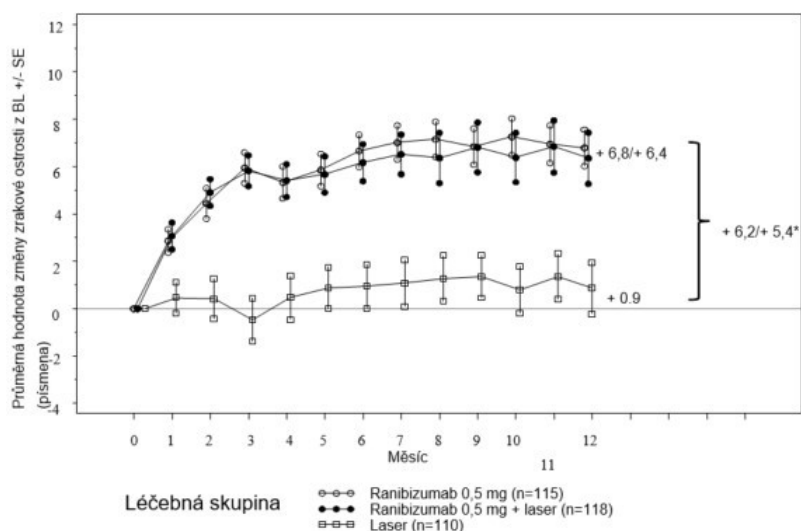
Bezpečnost a účinnost ranibizumabu byly hodnoceny ve třech randomizovaných kontrolovaných studiích po dobu alespoň 12 měsíců. Celkem 868 pacientů (708 aktivních a 160 kontrol) bylo zařazeno v těchto studiích.

Ve studii 2. fáze D2201 (RESOLVE) bylo léčeno 151 pacientů ranibizumabem (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) nebo simulovanou léčbou (n = 49) intravitreální injekcí jednou měsíčně. Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 12. měsíce byl v porovnání se stavem na počátku léčby +7,8 ($\pm 7,72$) písmen u shromážděných pacientů léčených ranibizumabem (n = 102), v porovnání s -0,1 ($\pm 9,77$) písmen u pacientů se simulovanou léčbou a průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci od počátečního stavu byla 10,3 ($\pm 9,1$) písmen v porovnání s -1,4 ($\pm 14,2$) písmen, v tomto pořadí (p < 0,0001 pro léčebný rozdíl).

Ve fázi III studie D2301 (RESTORE) bylo 345 pacientů randomizováno v poměru 1:1:1 do skupiny užívající ranibizumab v dávce 0,5 mg v monoterapii a simulovanou laserovou fotokoagulaci, kombinaci ranibizumabu v dávce 0,5 mg a laserové fotokoagulace nebo simulovanou injekci a laserovou fotokoagulaci. 240 pacientů, kteří předtím dokončili 12měsíční studii RESTORE, bylo zařazeno do otevřené, multicentrické 24měsíční extenze studie (extenze studie RESTORE). Pacienti byli léčeni podáním ranibizumabu v dávce 0,5 mg *pro re nata* (PRN) do stejného oka jako v základní studii (D2301 RESTORE).

Nejdůležitější výsledky měření jsou uvedeny v tabulce 5 (RESTORE a extenze studie) a na obrázku 4 (RESTORE).

Obrázek 4 Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti v době od zahájení léčby ve studii D2301 (RESTORE)



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru

* Rozdíl v průměrech nejmenších čtverců, p < 0,0001/0,0004 na základě dvoustranného stratifikovaného Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu

Účinek po 12 měsících byl konzistentní ve většině podskupin. Avšak u subjektů s hodnotou BCVA > 73 písmen na počátku léčby a makulárním edémem s centrální retinální tloušťkou < 300 μ m na počátku léčby se nezdálo, že by profitovaly z léčby ranibizumabem v porovnání s laserovou fotokoagulací.

Tabulka 5 Výsledky ve 12. měsíci ve studii D2301 (RESTORE) a ve 36. měsíci ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE)

Výsledky měření ve 12. měsíci v porovnání se stavem na počátku léčby ve studii D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n = 118	laser n = 110
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 12. měsíce ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Nárůst o ≥ 15 písmen nebo BCVA ≥ 84 písmen ve 12. měsíci (%)	22,6	22,9	8,2
Průměrný počet injekcí (0.-11. měsíc)	7,0	6,8	7,3 (simulovaný)
Výsledky měření ve 36. měsíci ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE) v porovnání se stavem na počátku léčby ve studii D2301 (RESTORE)	Před ranibizumabem 0,5 mg n = 83	Před ranibizumabem 0,5 mg + laser n = 83	Před laserem n = 74
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 36. měsíci (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Nárůst o ≥ 15 písmen nebo BCVA ≥ 84 písmen ve 36. měsíci (%)	27,7	30,1	21,6
Průměrný počet injekcí (12.-35. měsíc)*	6,8	6,0	6,5

^ap < 0,0001 pro porovnání ramen s ranibizumabem vs. rameno s laserem.

n je ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE) počet pacientů s hodnotou ve studii D2301 (RESTORE) na počátku léčby (měsíc 0) a při návštěvě ve 36. měsíci.

* Podíl pacientů, kteří nevyžadovali léčbu ranibizumabem během fáze prodloužení studie, byl 19 % ve skupině před podáním ranibizumabu, 25 % ve skupině před podáním ranibizumabu + laseru a 20 % ve skupině před aplikací laseru.

Statisticky signifikantní přínosy pro většinu funkcí spojených se zrakem, hlášené pacienty, byly pozorovány u léčby ranibizumabem (s nebo bez laseru) oproti kontrolní skupině, měřeno pomocí NEI VFQ-25. Pro ostatní podškály tohoto dotazníku nemohly být stanoveny žádné léčebné rozdíly.

Dlouhodobý bezpečnostní profil ranibizumabu pozorovaný ve 24měsíční extenzi studie je konzistentní se známým bezpečnostním profilem ranibizumabu.

Ve fázi IIIb studie D2304 (RETAIN) bylo 372 pacientů randomizováno v poměru 1:1:1 k podávání:

- ranibizumabu v dávce 0,5 mg se současnou laserovou fotokoagulací v režimu „treat-and-extend“ (TE),
- ranibizumabu v dávce 0,5 mg v monoterapii v režimu TE,
- ranibizumabu v dávce 0,5 mg v monoterapii v režimu PRN.

Ve všech skupinách byl ranibizumab podáván jednou měsíčně, dokud BCVA nebyla stabilní po alespoň tři po sobě jdoucí měsíční vyšetření. V režimu TE byl podán ranibizumab v léčebných intervalech 2–3 měsíce. Ve všech skupinách byla měsíční léčba znovu zahájena na základě snížení BCVA způsobeném progresí DME a pokračovala, dokud nebylo opět dosaženo stabilní BCVA.

Počet plánovaných léčebných návštěv po 3 počátečních injekcích byl 13 v režimu TE a 20 v režimu PRN. V obou TE režimech bylo více než 70 % pacientů schopných zachovat svou BCVA při průměrné frekvenci návštěv ≥ 2 měsíce.

Nejdůležitější výsledky měření jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6 Výsledky ve studii D2304 (RETAIN)

Výsledek měření porovnaný s výchozím stavem	Ranibizumab 0,5 mg + laser v režimu TE n = 117	Ranibizumab 0,5 mg samotný v režimu TE n = 125	Ranibizumab 0,5 mg v režimu PRN n = 117
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 12. měsíce (SD)	5,9 (5,5) a	6,1 (5,7) a	6,2 (6,0)
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 24. měsíce (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Nárůst o ≥ 15 písmen nebo BCVA ≥ 84 písmen ve 24. měsíci (%)	25,6	28,0	30,8
Průměrný počet injekcí (0. – 23. měsíc)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001 pro hodnocení non-inferiority k PRN

Ve studiích zaměřených na DME bylo zlepšení BCVA doprovázeno redukcí průměrné CSFT v průběhu času ve všech léčebných skupinách.

Léčba PDR

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s PDR byly hodnoceny ve studii Protocol S, která srovnávala intravitreální injekce ranibizumabu v dávce 0,5 mg s panretinální fotokoagulací (PRP). Primárním parametrem účinnosti byla průměrná hodnota změny zrakové ostrosti po dvou letech. Navíc byla na základě fotografií očního pozadí hodnocena změna v pokročilosti diabetické retinopatie (DR) pomocí skóre pokročilosti DR (DRSS).

Protocol S byla multicentrická, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, paralelní, non-inferiorní studie fáze III, do které bylo zařazeno 305 pacientů (394 studovaných očí) s PDR s nebo bez DME při zahájení léčby. Studie srovnávala intravitreální injekce ranibizumabu v dávce 0,5 mg se standardní léčbou PRP. Celkem 191 očí (48,5 %) bylo randomizováno do skupiny léčené ranibizumabem v dávce 0,5 mg a 203 očí (51,5 %) bylo randomizováno do skupiny léčené PRP. DME byl při zahájení léčby přítomen u celkem 88 očí (22,3 %): 42 (22,0 %) ve skupině léčené ranibizumabem a 46 (22,7 %) ve skupině léčené PRP.

V této studii byla po dvou letech průměrná hodnota změny zrakové ostrosti +2,7 písmene ve skupině léčené ranibizumabem ve srovnání s +0,7 písmene ve skupině léčené PRP. Rozdíl v průměrech nejmenších čtverců byl 3,5 písmene (95% CI: [0,2 až 6,7]).

Po jednom roce vykazovalo 41,8 % očí léčených ranibizumabem (n = 189) ≥ 2 stupňové zlepšení DRSS ve srovnání se 14,6 % očí léčených PRP (n = 199). Odhadovaný rozdíl mezi ranibizumabem a laserem byl 27,4 % (95 % CI: [18,9; 35,9]).

Tabulka 7 Zlepšení nebo zhoršení DRSS o ≥ 2 nebo ≥ 3 stupně po jednom roce ve studii Protocol S (LOCF metoda)

Kategorizovaná změna od zahájení léčby	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	PRP (N = 199)	Rozdíl v procentech (%), CI
≥ 2 stupňové zlepšení			

n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥3stupňové zlepšení			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥2stupňové zhoršení			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥3stupňové zhoršení			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = skóre pokročilosti diabetické retinopatie, n = počet pacientů, kteří při kontrole splnili podmínku, N = celkový počet studovaných očí			

Zlepšení DRSS o ≥ 2 stupně po jednom roce ve skupině léčené ranibizumabem ve studii Protocol S bylo konzistentní u očí bez DME (39,9 %) i u očí s DME při zahájení léčby (48,8 %).

Analýza dat po dvou letech ze studie Protocol S prokázala, že 42,3 % (n = 80) očí ve skupině léčené ranibizumabem dosáhlo ≥ 2 stupňového zlepšení DRSS od zahájení léčby ve srovnání s 23,1 % (n = 46) očí ve skupině léčené PRP. Ve skupině léčené ranibizumabem bylo ≥ 2 stupňové zlepšení DRSS od zahájení léčby pozorováno u 58,5 % (n = 24) očí s DME a 37,8 % (n = 56) očí bez DME při zahájení léčby.

Skóre pokročilosti diabetické retinopatie (DRSS) bylo také hodnoceno ve třech samostatných aktivně kontrolovaných studiích fáze III zaměřených na DME (ranibizumab 0,5 mg v režimu PRN vs laser) u celkem 875 pacientů, ze kterých přibližně 75 % bylo asijského původu. V metaanalýze těchto studií vykazovalo 48,4 % z 315 pacientů se skóre hodnoceným na začátku léčby jako středně pokročilá nebo horší neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR) ve 12. měsíci ≥ 2 stupňové zlepšení DRSS při léčbě ranibizumabem (n = 192) oproti 14,6 % pacientů léčených laserem (n = 123). Odhadovaný rozdíl mezi ranibizumabem a laserem byl 29,9 % (95% CI: [20,0; 39,7]). Ve skupině 405 pacientů se skóre hodnoceným jako středně pokročilá nebo lepší NPDR bylo ≥ 2 stupňové zlepšení DRSS pozorováno u 1,4 % pacientů ve skupině s ranibizumabem a u 0,9 % pacientů ve skupině s laserem.

Léčba poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku RVO

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s poškozením zraku způsobeným makulárním edémem v důsledku RVO byly hodnoceny v randomizovaných dvojité maskovaných kontrolovaných studiích BRAVO a CRUISE, ve kterých byly zařazeny subjekty s BRVO (n = 397) a CRVO (n = 392). V obou studiích dostávaly subjekty buď 0,3 mg nebo 0,5 mg ranibizumabu nebo injekce simulované léčby. Pacienti v kontrolním rameni se simulovanou léčbou byli po 6 měsících přerazeni do ramene s ranibizumabem v dávce 0,5 mg.

Nejdůležitější výsledky měření ze studií BRAVO a CRUISE jsou shrnuty v tabulce 8 a na obrázcích 5 a 6.

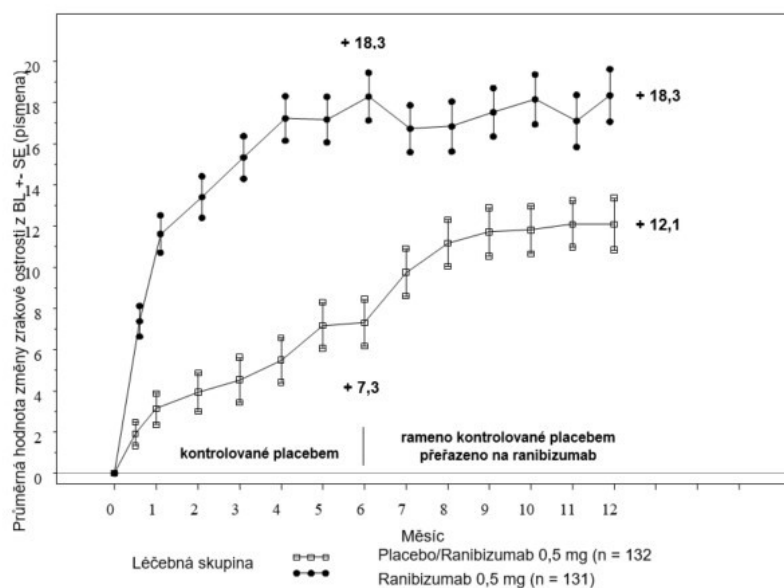
Tabulka 8 Výsledky v 6. a 12. měsíci (BRAVO a CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Simulovaná léčba / Ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)	Simulovaná léčba / Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)
Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti v 6. měsíci ^a (písmena) (SD) (primární cíl)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)

(písmena) (SD)				
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti v 6. měsíci ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti ve 12. měsíci (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Podíl (%) pacientů léčených laserovou záchrannou terapií po 12 měsících	61,4	34,4	NA	NA

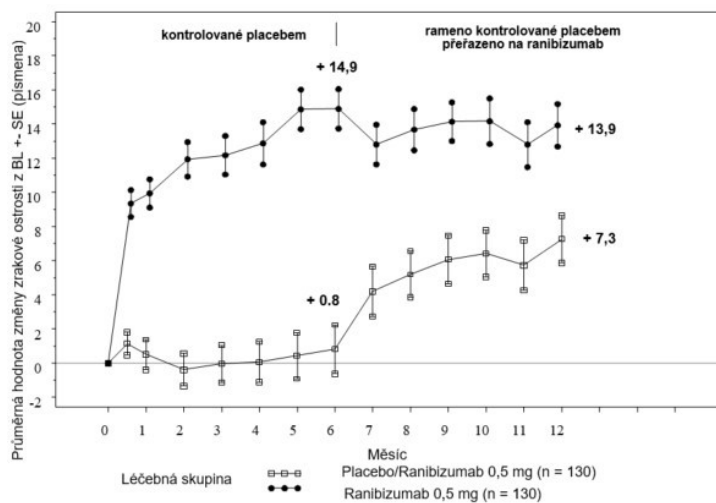
^ap < 0,0001 v obou studiích

Obrázek 5 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 6. a 12. měsíce (BRAVO)



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru

Obrázek 6 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 6. a 12. měsíce (CRUISE)



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru

V obou studiích bylo zlepšení zraku spojeno s kontinuální a významnou redukcí makulárního edému, což bylo posuzováno podle tloušťky středu sítnice.

U pacientů s CRVO (CRUISE a extenze studie HORIZON): Subjekty léčené simulovanou léčbou v prvních 6 měsících, které následně dostávaly ranibizumab, nedosáhly srovnatelných nárůstů zrakové ostrosti do 24. měsíce (~6 písmen) v porovnání se subjekty léčenými ranibizumabem od začátku studie (~12 písmen).

Statisticky významná zlepšení v subškálách spojená s viděním na blízko a na dálku, hlášená pacienty, byla pozorována při léčbě ranibizumabem oproti kontrolní skupině, měřeno pomocí NEI VFQ-25.

Dlouhodobá (24měsíční) klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s poškozením zraku způsobeného sekundárně makulárním edémem v důsledku RVO byly hodnoceny ve studiích BRIGHTER (BRVO) a CRYSTAL (CRVO). V obou studiích bylo subjektům podáváno 0,5 mg ranibizumabu v režimu PRN řízeného individualizovanými kritérii stabilizace zrakové ostrosti. BRIGHTER byla 3ramenná randomizovaná aktivně kontrolovaná studie, která porovnávala 0,5 mg ranibizumabu podávaného v monoterapii nebo v kombinaci s adjuvantní laserovou fotokoagulací oproti samotné laserové fotokoagulaci. Subjektům v laserovém rameni mohl být po 6 měsících podán ranibizumab v dávce 0,5 mg. CRYSTAL byla jednoramenná studie s 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii.

Důležité výstupy ze studií BRIGHTER a CRYSTAL jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9 Výsledky v 6. a 24. měsíci studie (BRIGHTER a CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg n = 180	Ranibizumab 0,5 mg + laser n = 178	Laser* n = 90	Ranibizumab 0,5 mg n = 356
Průměrná hodnota změny BCVA v 6. měsíci ^a (písmena) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci ^b (písmena) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Zisk ≥ 15 písmen BCVA ve 24. měsíci (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Průměrný počet injekcí (SD) (měsíc 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a p< 0,0001 pro obě porovnání ve studii BRIGHTER v 6. měsíci: 0,5 mg ranibizumabu vs laser a 0,5 mg ranibizumabu + laser vs laser.				
^b p< 0,0001 pro nulovou hypotézu ve studii CRYSTAL, že průměrná hodnota změny ve 24. měsíci od výchozího stavu je nula.				
* Od 6. měsíce byla umožněna léčba 0,5 mg ranibizumabu (24 pacientů bylo léčeno pouze laserem).				

Ve studii BRIGHTER byla prokázána non-inferiorita 0,5 mg ranibizumabu s podpůrnou laserovou terapií ve srovnání s ranibizumabem v monoterapii od výchozího stavu do 24. měsíce (95 % CI -2,8; 1,4).

V obou studiích byla v 1. měsíci pozorována rychlá a statisticky významná redukce tloušťky centrální

části sítnice od výchozího stavu. Tento účinek přetrval až do 24. měsíce.

Účinek léčby ranibizumabem byl podobný bez ohledu na přítomnost retinální ischemie. Ve studii BRIGHTER u pacientů s ischemií ($n = 46$) nebo bez ischemie ($n = 133$) léčených ranibizumabem v monoterapii byla průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci od výchozího stavu +15,3; resp. +15,6 písmen. Ve studii CRYSTAL u pacientů s ischemií ($n = 53$) nebo bez ischemie ($n = 300$) léčených ranibizumabem v monoterapii byla průměrná hodnota změny BCVA od výchozího stavu +15,0; resp. +11,5 písmen.

V obou studiích BRIGHTER a CRYSTAL byl účinek na zlepšení zraku pozorován u všech pacientů léčených 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii bez ohledu na délku trvání onemocnění. U pacientů s délkou trvání onemocnění < 3 měsíce byl pozorován nárůst zrakové ostrosti o 13,3; resp. 10,0 písmen v 1. měsíci a o 17,7; resp. 13,2 písmen ve 24. měsíci ve studiích BRIGHTER a CRYSTAL. Odpovídající zisk zrakové ostrosti u pacientů s délkou trvání onemocnění ≥ 12 měsíců byl v těchto studiích 8,6; resp. 8,4 písmen. Je třeba zvážit zahájení léčby v čase stanovení diagnózy. Dlouhodobý bezpečnostní profil ranibizumabu pozorovaný ve 24měsíčních studiích je konzistentní se známým bezpečnostním profilem ranibizumabu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost 0,5 mg ranibizumabu v předplněné injekční stříkačce nebyly u pediatrických pacientů studovány.

Evropská agentura pro léčivé přípravky upustila od povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím ranibizumab ve všech podskupinách pediatrické populace u neovaskulární AMD, poškození zraku v důsledku DME, poškození zraku v důsledku makulárního edému sekundárního k RVO, poškození zraku v důsledku CNV a diabetické retinopatie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po měsíčních intravitreálních aplikacích ranibizumabu jedincům s neovaskulární AMD byly koncentrace ranibizumabu v séru obvykle nízké. Maximální koncentrace ($C_{\max}$) ranibizumabu byly obecně nižší než koncentrace ranibizumabu nutné k inhibici biologické aktivity VEGF o 50 % (11–27 ng/ml, stanoveno *in vitro* titrací buněčné proliferace). $C_{\max}$ byla závislá na dávce v dávkovém rozmezí 0,05 až 1,0 mg/oko. Sérové koncentrace u limitovaného počtu pacientů s DME ukazují, že lehce vyšší systémová expozice nemůže být vyloučena ve srovnání se sérovými koncentracemi zjištěnými u pacientů s neovaskulární AMD. Sérové koncentrace ranibizumabu u pacientů s RVO byly podobné nebo lehce vyšší v porovnání s koncentracemi pozorovanými u pacientů s neovaskulární AMD.

Na základě analýz populační farmakokinetiky a vymizení ranibizumabu ze séra pacientů s neovaskulární AMD léčených dávkou 0,5 mg byl průměrný poločas eliminace ranibizumabu ze sklivce stanoven na přibližně 9 dnů. Při aplikaci ranibizumabu v dávce 0,5 mg/oko jednou měsíčně je dosaženo sérové $C_{\max}$ ranibizumabu, jejíž předpokládané rozmezí je mezi 0,79 a 2,90 ng/ml přibližně za 1 den po aplikaci. $C_{\min}$ se předpokládá v rozmezí mezi 0,07 a 0,49 ng/l. Sérové koncentrace ranibizumabu se předpokládají přibližně 90 000násobně nižší než koncentrace ranibizumabu ve sklivci.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Žádné cílené studie, které by hodnotily farmakokinetiku ranibizumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin, nebyly provedeny. Šedesát osm procent (136 ze 200) pacientů s neovaskulární AMD mělo v populační farmakokinetické analýze poruchu funkce ledvin (46,5 % lehkou [50–80 ml/min], 20 % středně těžkou [30–50 ml/min] a 1,5 % těžkou [< 30 ml/min]). 48,2 % (253 z 525) pacientů s RVO mělo poruchu funkce ledvin (36,4 % lehkou, 9,5 % středně těžkou a 2,3 % těžkou). Systémová clearance byla lehce snížena, ale tento náález byl bez klinického významu.

Porucha funkce jater: Žádné cílené studie, které by hodnotily farmakokinetiku u pacientů s poruchou funkce jater léčených ranibizumabem, nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oboustranná intravitreální aplikace ranibizumabu makakům jávským v dávkách 0,25 mg/oko a 2,0 mg/oko jednou za dva týdny po dobu 26 týdnů vyvolala účinky na očích závislé na dávce.

Nitrooční aplikace vyvolala na dávce závislé zvýšené zarudnutí přední komory a zvýšení počtu buněk, největší za 2 dny po injekci. Závažnost zánětlivé odpovědi se obvykle zmenšila po následujících injekcích nebo během zotavení. V zadním segmentu byla pozorována infiltrace sklivce buňkami a sklivcovými vložkami, u které byla také tendence k závislosti na dávce a obvykle přetrvávala až do konce léčby. Ve 26týdenní studii se intenzita zánětu sklivce zvyšovala s počtem injekcí. Průkaz reverzibility byl však pozorován po zotavení. Povahy a načasování zánětu zadního segmentu naznačují, že se jedná o imunologicky zprostředkovanou protilátkovou odpověď, která by mohla být klinicky irelevantní. U některých zvířat byla po relativně dlouhém období intenzivního zánětu pozorována tvorba katarakty naznačující, že změny čočky byly sekundární, vyvolané silným zánětem. Bylo pozorováno přechodné zvýšení nitroočního tlaku po intravitreálním podání bez ohledu na dávku.

Mikroskopické změny pozorované v oční tkáni souvisely se zánětem a nenasvědčovaly degenerativním procesům. U některých očí byly pozorovány granulomatózní zánětlivé změny na očním disku. Tyto změny zadního segmentu slábly, a v některých případech kompletně vymizely, během rekonvalescence.

Po intravitreálním podání nebyly zjištěny žádné známky systémové toxicity. U některých zvířat byly nalezeny protilátky proti ranibizumabu v séru i sklivci.

Nejsou dostupné žádné údaje o karcinogenitě nebo mutagenitě.

U březích opic nevyvolala léčba ranibizumabem aplikovaná intravitreálně, mající za následek maximální systémové expozice 0,9 – 7krát nejhorší případ klinické expozice, vývojovou toxicitu ani teratogenitu, a neměla žádný vliv na hmotnost nebo strukturu placenty, i když na základě svého farmakologického účinku by měl být ranibizumab považován za potenciálně teratogenní a embryotoxický.

Chybění účinků zprostředkovaných ranibizumabem na embryofetální vývoj se pravděpodobně týká hlavně neschopnosti Fab-fragmentu procházet placentou. Přesto byl popsán případ s vysokými mateřskými sérovými hladinami ranibizumabu a přítomností ranibizumabu ve fetálním séru, nasvědčující tomu, že protilátky proti ranibizumabu působily jako proteinový nosič (obsahující Fc část) pro ranibizumab, a tím snižovaly jeho mateřskou sérovou clearance a umožňovaly přístup placentou. Protože embryofetální vývojová vyšetření byla prováděna u zdravých březích zvířat a onemocnění (jako například diabetes) mohou modifikovat prostupnost placenty pro Fab-fragment, má být studie interpretována s opatrností.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát trehalosy

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Histidin

Polysorbát 20

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v jejím zataveném obalu v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Před použitím může být neotevřený obal ponechán při pokojové teplotě (25 °C) po dobu 24 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sterilní roztok o objemu 0,165 ml v předplněné injekční stříkačce (cykloolefinpolymer) s těsněním pístu z chlorbutylové pryže potažené silikonem (i-coating™) a uzávěrem stříkačky tvořeným průsvitným, tvrdým těsněním zajištěným proti manipulaci a opatřeným koncovkou z chlorbutylové pryže včetně adaptéru typu luer lock. Předplněná injekční stříkačka má píst a opěrka pro prsty, a je zabalena v zataveném obalu.

Balení o velikosti jedné předplněné injekční stříkačky.

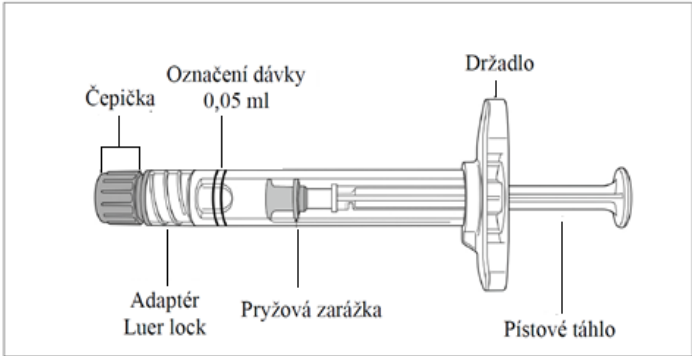
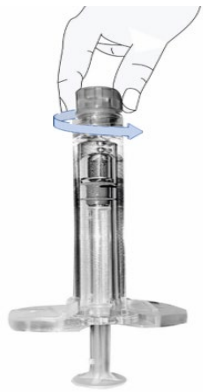
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

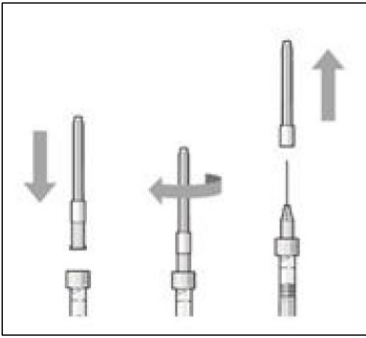
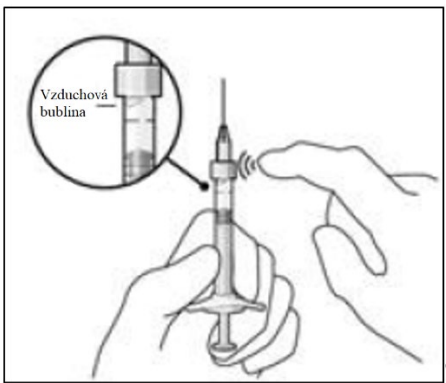
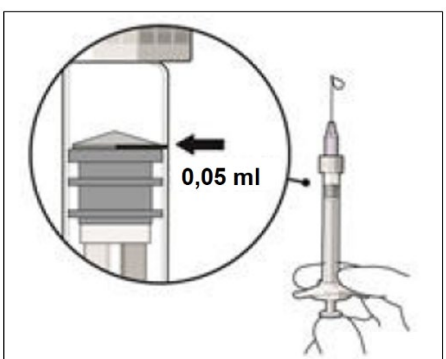
Předplněná injekční stříkačka je pouze k jednorázovému použití. Předplněná injekční stříkačka je sterilní. Přípravek nepoužívejte, pokud je balení poškozeno. Sterilita předplněné injekční stříkačky nemůže být zaručena, pokud nezůstane obal zatavený. Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud má roztok změněnou barvu, je zakalený nebo obsahuje částice.

Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 0,5 mg. Extrahovatelný objem předplněné injekční stříkačky (0,1 ml) není určen k podání celého objemu. Nadbytečný objem je třeba před podáním injekce vytlačit. Při podání celého objemu předplněné injekční stříkačky by mohlo dojít k předávkování. K vytlačení vzduchové bubliny spolu s nadbytečným léčivým přípravkem pomalu tlačte píst, dokud okraj pod vyklenutím pryžové zátky není zarovnaný s černou dávkovací značkou na injekční stříkačce (ekvivalentní 0,05 ml, tj. 0,5 mg ranibizumabu).

K intravitreálnímu podání je třeba použít sterilní injekční jehlu 30 G x ½".

Při přípravě přípravku Vislyfa k intravitreálnímu podání dbejte, prosím, pokynů k použití:

Úvod	1. Předplněná stříkačka je sterilní a určena pouze na jednu dávku. Pokud je obal poškozený nebo došlo k manipulaci s ním, přípravek nepoužívejte. 2. Při přípravě přípravku Vislyfa k intravitreálnímu podání dodržujte následující pokyny. Před použitím předplněné stříkačky si pečlivě přečtěte všechny instrukce. 3. Otevření zataveného obalu a všechny následující kroky musí být provedeny za aseptických podmínek. 4. K intravitreální injekci má být použita sterilní injekční jehla (30 G × ½ palce) (není součástí balení). Poznámka: dávka musí být nastavena na 0,05 ml.
Popis předplněné stříkačky	 Obrázek 1 Předplněná stříkačka s přípravkem Vislyfa
Krok 1	PŘÍPRAVA: Ujistěte se, že balení obsahuje sterilní předplněnou injekční stříkačku v zataveném obalu. Sloupněte víčko zataveného obalu injekční stříkačky a za použití aseptické techniky vyjměte injekční stříkačku.
Krok 2	ZKONTROLUJTE INJEKČNÍ STRÍKAČKU: 1. RANIBIZUMAB má být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až světle hnědý. 2. Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud: - Uzávěr stříkačky je oddělen od konektoru luer. - Stříkačka je poškozená. - Jsou viditelné částice, zakalenost nebo zabarvení. 3. Pokud některý údaj uvedený výše nesouhlasí, zlikvidujte předplněnou injekční stříkačku a použijte novou. Poznámka: Nezatahujte píst zpět, aby nedošlo k narušení sterility přípravku.  Obrázek 2: Vislyfa 0,5 mg předplněná stříkačka s bílou opěrkou pro prsty.
Krok 3	SEJMĚTE UZÁVĚR STRÍKAČKY: Sejměte uzávěr stříkačky otáčením proti směru hodinových ručiček (viz obr. 3). Poznámka: Uzávěr stříkačky odstraňte, až budete připraveni k podání injekce. Po odstranění víčka už jej nenasazujte; pokud 

	k podání injekce nejste připraveni, stříkačku zlikvidujte.	Obrázek 3 Odstranění uzávěru se závitem
Krok 4	NASAĎTE JEHLU: 1. Pevně nasadíte sterilní injekční jehlu 30G x ½" na injekční stříkačku a pevně ji našroubujete na adaptér luer lock (viz obrázek 4). 2. Opatrně odstraňte uzávěr jehly tím, že za něj zatáhnete v přímém směru. Poznámka: Jehlu nikdy neotírejte.	 Obrázek 4 Připevnění jehly
Krok 5	ODVZDUŠNĚTE STŘÍKAČKU 1. Podržte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala vzhůru. 2. Pokud jsou přítomny vzduchové bubliny, jemně poklepejte prstem na injekční stříkačku, dokud bubliny stoupají nahoru (viz obrázek 5).	 Obrázek 5 Odvzdušnění stříkačky
Krok 6	VYTLAČTE VZDUCH A UPRAVTE DÁVKU LÉČIVA. 1. Držte injekční stříkačku v úrovni očí a opatrně tlačte píst, dokud není okraj pod vyklenutím pryžové zátky zarovnaný s 0,05ml značkou dávky (viz obrázek 6). Poznámka: Dřík pístu je připevněn k pryžovému těsnění; nezatahujte píst zpět, aby nedošlo k zachycení vzduchu.	 Obrázek 6 Úprava dávky
Krok 7	APLIKUJTE: 1. Postup podání injekce má být proveden za aseptických podmínek. 2. Injekční jehla se zasune 3,5–4,0 mm posteriorně k limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. 3. Injekci podávejte pomalu, dokud pryžová zátka nedosáhne dna injekční stříkačky, aby byl podán objem 0,05 ml. 4. Po podání injekce nenasazujte zpět uzávěr jehly ani jehlu neoddělujte od injekční stříkačky. Zlikvidujte použitou injekční stříkačku společně s jehlou vyhozením do nádoby na ostré předměty nebo v souladu s místními požadavky.	

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143

60314 Frankfurt
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2047/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15.7.2026

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Lupin Limited (Biotech Division)
Gat No. 1156-1160, Village: Ghotawade,
Taluka Mulshi, District: Pune - 412 115,
Maharashtra
Indie

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) je povinen odsouhlasit konečný edukační materiál s národní kompetentní autoritou před uvedením přípravku na trh v každém členském státě.

MAH má zajistit, aby následně po diskusích a schváleních národními kompetentními autoritami v každém členském státě, kde je Vislyfa na trhu, byl všem oftalmologickým klinikám, kde se předpokládá použití Vislyfau, při uvedení na trh a po uvedení na trh, poskytnut aktualizovaný soubor

informací pro pacienta.

Soubor informací pro pacienta má být zajištěn v obou formách, jako informační brožury pro pacienta a jako audio-CD, a obsahuje následující klíčové prvky:

- Příbalová informace pro pacienta
- Jak se připravit na léčbu přípravkem Vislyfa
- Jaké jsou kroky, které následují po podání přípravku Vislyfa
- Hlavní známky a příznaky závažných nežádoucích účinků léčby, zahrnující zvýšený nitrooční tlak, intraokulární zánět, odchlípení sítnice a trhlinu sítnice a infekční endoftalmitidu
- Kdy vyhledat okamžitou pomoc u poskytovatele zdravotní péče.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vislyfa 10 mg/ml injekční roztok
ranibizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg ranibizumabu. Jedna injekční lahvička obsahuje 2,3 mg ranibizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát trehalosy, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 x injekční lahvička 0,23 ml
Jednorázová dávka pro dospělé: 0,5 mg/0,05 ml. Nadbytečný objem je nutno vytlačit.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravitreální podání.
Injekční lahvička pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2047/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Vislyfa 10 mg/ml injekční roztok
ranibizumab
intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,3 mg/0,23 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vislyfa 10 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ranibizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,165 ml roztoku obsahuje 1,65 mg ranibizumabu (10 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát trehalosy, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka s 0,165 ml. Jednorázová dávka 0,5 mg/0,05 ml.
Nadbytečný objem je třeba před podáním injekce vytlačit.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití. Od otevření zataveného obalu postupujte za aseptických podmínek.
Nastavte dávku na značku dávky 0,05 ml.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravitreální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v jejím zataveném obalu v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2047/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**FOLIE BLISTRU PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Vislyfa 10 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ranibizumab
intravitreální podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lupin Europe GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

0,165 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Vislyfa 10 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ranibizumab
intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,165 ml

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vislyfa 10 mg/ml injekční roztok ranibizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vislyfa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Vislyfa podán
3. Jak se přípravek Vislyfa podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vislyfa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vislyfa k čemu se používá

Co je přípravek Vislyfa

Vislyfa je roztok, který se aplikuje injekcí do oka. Přípravek Vislyfa patří do skupiny léků nazvané antineovaskularizační látky (látky zabraňující abnormální tvorbu cév). Obsahuje léčivou látku zvanou ranibizumab.

K čemu se přípravek Vislyfa používá

Vislyfa se používá u dospělých k léčbě několika očních onemocnění způsobujících poškození zraku.

Tato onemocnění jsou výsledkem poškození sítnice (na světlo citlivé vrstvy v zadní části oka), způsobeným:

- růstem propustných, abnormálních krevních cév. Toto je pozorováno u onemocnění jako je věkem podmíněná makulární degenerace (AMD) a proliferativní diabetické retinopatie (PDR, onemocnění způsobené cukrovkou). To může být doprovázeno choroidální neovaskularizací (CNV) v důsledku patologické myopie (krátkozrakost, PM), angiodinálních pruhů (cévám podobné pruhy pozorovatelné na očním pozadí), centrální serózní chorioretinopatie (onemocnění sítnice a cévnatky) nebo zánětlivé CNV.
- makulárním edémem (otokem centrální části sítnice). Tento otok může být způsoben cukrovkou (onemocnění zvané diabetický makulární edém (DME)) nebo bloádou sítnicových žil (onemocnění zvané okluze retinální vény, RVO)).

Jak přípravek Vislyfa působí

Vislyfa specificky rozpoznává a váže se na bílkovinu zvanou lidský růstový faktor cévního endotelu A (VEGF-A), přítomnou v oku. VEGF-A způsobuje navíc abnormální růst krevních cév a otok v oku, který může vést k poškození zraku u onemocnění, jako jsou AMD, DME, PDR, RVO, PM a CNV. Vislyfa může vazbou na VEGF-A blokovat jeho funkce a předcházet tomuto abnormálnímu růstu a otoku.

U těchto onemocnění může Vislyfa pomoci stabilizovat a v mnoha případech zlepšit Váš zrak.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vislyfa používat

Přípravek Vislyfa Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na ranibizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte infekci v oku nebo kolem očí.
- jestliže Vás bolí oči nebo je máte zarudlé (těžký nitrooční zánět).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Vislyfa se poraďte se svým lékařem.

- Přípravek Vislyfa je podáván jako injekce do oka. Po léčbě přípravkem Vislyfa se může někdy vyvinout infekce vnitřní části oka, bolest oka nebo zarudnutí (zánět), odchlípení nebo natržení jedné z vrstev v zadní části oka (odchlípení nebo natržení sítnice a odchlípení nebo natržení pigmentového epitelu sítnice), šedý zákal čočky (katarakta). Je důležité rozeznat a léčit tuto infekci nebo odchlípení sítnice co možná nejdříve. Informujte, prosím, svého lékaře ihned, pokud se u Vás vyskytnou příznaky jako bolest v oku, nepříjemný pocit v oku, zhoršení zarudnutí, rozmazané nebo snížené vidění. Informujte také neprodleně svého lékaře, pokud máte pocit, že před okem vidíte zvýšený počet malých částic (teček) nebo pokud se u Vás vyskytne zvýšená citlivost na světlo.
- U některých pacientů může dojít vzápětí po injekci ke krátkodobému zvýšení nitroočního tlaku. Zvýšení nitroočního tlaku se u Vás nemusí projevit žádnými příznaky, ošetřující lékař však může nitrooční tlak po každé injekci kontrolovat.
- Informujte svého lékaře, jestliže jste někdy v minulosti měl(a) onemocnění oka nebo podstoupil(a) léčbu oka, nebo prodělal(a) mozkovou cévní příhodu nebo přechodné příznaky mozkové cévní příhody (slabost nebo ochrnutí končetin nebo obličeje, potíže při mluvení nebo porozumění). Tato informace bude brána v úvahu při zhodnocení, zda je Vislyfa pro Vás vhodnou léčbou.

Podrobnější informace o nežádoucích účincích, které se mohou objevit při léčbě přípravkem Vislyfa, jsou uvedeny v bodě 4. Možné nežádoucí účinky.

Děti a dospívající (ve věku do 18 let)

Použití ranibizumabu u dětí a dospívajících nebylo stanoveno, a proto se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Vislyfa

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

- Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a ještě nejméně tři měsíce po poslední aplikaci přípravku Vislyfa používat účinnou antikoncepci.
- S použitím přípravku Vislyfa u těhotných žen nejsou zkušenosti. Vislyfa nemají používat během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem před léčbou přípravkem Vislyfa.
- Malé množství ranibizumabu se může vylučovat do mateřského mléka, proto se nedoporučuje podávat přípravek Vislyfa v období kojení. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem před léčbou přípravkem Vislyfa.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po aplikaci přípravku Vislyfa můžete mít dočasné problémy s viděním. Pokud se Vám toto stane, neřídte nebo neobsluhujte stroje, dokud poruchy zraku nevymizí.

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 20

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,005 mg polysorbátu 20 v v jedné 0,05ml dávce, což odpovídá 0,1 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Vislyfa podává

Přípravek Vislyfa je podáván v místním znecitlivění jako injekce do oka očním lékařem. Obvyklá dávka v jedné injekci je 0,05 ml (které obsahují 0,5 mg ranibizumabu). Interval mezi dvěma dávkami podanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny. Všechny injekce Vám vždy bude aplikovat oční lékař.

Lékař Vám před injekcí oko pečlivě vypláchne, aby zabránil infekci. Dostanete také odpovídající místní anestetikum k znecitlivění, aby se zmenšila případná bolest oka při injekci nebo se jí předešlo.

Léčba se zahajuje podáním jedné injekce přípravku Vislyfa za měsíc. Lékař bude sledovat stav Vašeho oka a podle odpovědi na léčbu rozhodne, zda a kdy potřebujete dostat další léčbu.

Podrobné pokyny pro používání jsou uvedeny na konci příbalové informace pod „Jak připravit a jak aplikovat přípravek Vislyfa“.

Starší pacienti (věk 65 let a více)

Přípravek Vislyfa může být použit u osob ve věku 65 let a starších bez úpravy dávkování.

Před ukončením léčby přípravkem Vislyfa

Jestliže uvažujete o ukončení léčby přípravkem Vislyfa, jděte na další návštěvu a poraďte se se svým lékařem. Lékař Vám poradí a rozhodne, jak dlouho budete přípravkem Vislyfa léčen(a).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky spojené s podáním Vislyfa jsou způsobené buď vlastním přípravkem nebo podáním injekce a většinou postihují oko.

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou popsány níže:

Časté závažné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob): odchlípení nebo trhлина vrstvy v zadní části oka (odchlípení sítnice nebo trhлина), vedoucí k zábleskům světla se sklivcovými vločkami a postupující do přechodné ztráty zraku nebo zakalení čočky (katarakta).

Méně časté závažné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 osob): slepota, infekce oční bulvy (endofthalmitida) se zánětem vnitřní strany oka.

Příznaky, které se u Vás mohou objevit, jsou bolest v oku, nepříjemný pocit v oku, zhoršení zarudnutí oka, rozmazané nebo snížené vidění, zvýšený počet malých částic v zorném poli nebo zvýšená citlivost na světlo. **Sdělte, prosím, ihned svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto nežádoucích účinků.**

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny níže:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

Oční nežádoucí účinky zahrnují: zánět oka, krvácení v zadní části oka (krvácení do sítnice), poruchy vidění, bolestivost oka, vidění malých částic nebo bodů (vloček), krvavé body v oku, dráždění oka a pocit cizího tělesa v oku, zvýšené slzení, zánět nebo infekce okrajů očního víčka, suchost oka, zarudnutí nebo svědění oka a zvýšení nitroočního tlaku.

Nežádoucí účinky mimo oko zahrnují: bolest v krku, zduření nosní sliznice, rýma, bolest hlavy a bolest kloubů.

Ostatní nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout po léčbě Vislyfaem jsou popsány níže:

Časté nežádoucí účinky

Oční nežádoucí účinky zahrnují: snížení zrakové ostrosti, otoky některých částí oka (cévnatky, rohovky), zánět rohovky (přední část oka), malé tečky na povrchu oka, rozmazané vidění, krvácení v místě podání injekce, krvácení do oka, výtok z oka se svěděním, zarudnutí a otok (zánět spojivek), světloplachost, nepříjemný pocit v oku, otok očního víčka, bolestivost očního víčka.

Nežádoucí účinky mimo oko zahrnují: infekce močových cest, nízký počet červených krvinek (s příznaky jako jsou únava, ztížené dýchání, závrať, bledá kůže), pocit úzkosti, kašel, pocit na zvracení, alergické reakce jako vyrážka, kopřivka, svědění a zarudnutí kůže.

Méně časté nežádoucí účinky

Oční nežádoucí účinky zahrnují: zánět a krvácení v přední části oka, hnisavý váček na oku, změny ve střední části povrchu oka, bolest nebo podráždění v místě injekce, abnormální citlivost oka, dráždění očního víčka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Vislyfa uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Před použitím může být neotevřená injekční lahvička ponechána při pokojové teplotě (25 °C) po dobu 24 hodin.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nepoužívejte žádné balení, které je poškozeno.

6. Obsah balení a další informace

Co Vislyfa obsahuje

- Léčivou látkou je ranibizumab. Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg ranibizumabu. Jedna injekční lahvička obsahuje 2,3 mg ranibizumabu v 0,23 ml roztoku. To zajišťuje použitelné množství k podání jednorázové dávky 0,05 ml, obsahující 0,5 mg ranibizumabu.
- Dalšími složkami jsou dihydrát trehalosy, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, voda pro injekci.

Jak Vislyfa vypadá a co obsahuje toto balení

Vislyfa je injekční roztok dodávaný v injekční lahvičce (0,23 ml). Roztok je čirý až lehce opalizující, bezbarvý až světle nahnědlý a vodný roztok.

Vislyfa je dodáván v balení s jednou skleněnou injekční lahvičkou obsahující roztok ranibizumabu s chlorbutylovou pryžovou zátkou. Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití.

Držitel rozhodnutí o registraci

Lupin Europe GmbH

Hanauer Landstraße 139-143

60314 Frankfurt
Německo

Výrobce

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**AT, BE, BG, CZ, CY, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR
HR, IE, IS, IT, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, SI, SK, SE**

Lupin Europe GmbH
Tel: +49 69 96759087

Laboratoires Biogaran
Tel: +33 (0) 800 970 109

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

NÁSLEDUJÍCÍ INFORMACE JSOU URČENY POUZE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY:

Viz také bod 3. „Jak se přípravek Vislyfa podává“.

Jak připravit a jak aplikovat přípravek Vislyfa

Injekční lahvička k jednorázovému intravitreální podání.

Vislyfa musí být aplikován kvalifikovaným oftalmologem se zkušenostmi s podáváním intravitreální injekce.

U vlhké formy AMD, u CNV, u PDR a u poškození zraku kvůli DME nebo pro makulární edém v důsledku RVO je doporučená dávka přípravku Vislyfa 0,5 mg, podávaná jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml. Interval mezi dvěma dávkami podávanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny.

Léčba se zahajuje podáním jedné injekce za měsíc do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění, tj. žádná změna zrakové ostrosti a ostatních příznaků a projevů onemocnění při probíhající léčbě. U pacientů s vlhkou formou AMD, DME, PDR a RVO mohou být zpočátku potřeba tři nebo více po sobě jdoucích injekce podávané jednou za měsíc.

Následně mají být lékařem určeny intervaly sledování a léčby a mají být stanoveny na základě aktivity onemocnění, vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů.

Pokud zrakové a anatomické parametry ukazují na základě vyjádření lékaře, že pokračující léčba pacienta není přínosná, je třeba léčbu přípravkem Vislyfa ukončit.

Sledování aktivity onemocnění může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherenční tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Pokud jsou pacienti léčeni podle režimu „treat-and-extend“, pak po dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivity onemocnění mohou být léčebné intervaly postupně prodlouženy až do opětovného objevení se příznaků aktivity onemocnění nebo zhoršení zraku. Léčebný interval má být prodloužen maximálně o dva týdny najednou u vlhké formy AMD a může být prodloužen až o jeden měsíc najednou u DME. Při PDR a uzávěru retinální vény mohou být léčebné intervaly také postupně prodlužovány, ale nejsou dostupná dostatečná data dokládající délku těchto intervalů. Pokud se aktivita onemocnění znovu objeví, léčebný interval má být příslušně zkrácen.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV má být stanovena individuálně podle aktivity onemocnění. Někteří pacienti mohou potřebovat pouze jednu injekci během prvních 12 měsíců, zatímco jiní pacienti mohou vyžadovat častější léčbu zahrnující jednu injekci měsíčně. U CNV sekundární k patologické myopii (PM) může mnoho pacientů potřebovat pouze jednu nebo dvě injekce během prvního roku.

Ranibizumab a laserová fotokoagulace u DME a makulárního edému v důsledku BRVO

Existuje určitá zkušenost s podáním ranibizumabu společně s laserovou fotokoagulací. Při podání ve stejný den má být ranibizumab podán alespoň 30 minut po laserové fotokoagulaci. Ranibizumab může být podán pacientům, kteří byli léčeni předchozí laserovou fotokoagulací.

Ranibizumab a fotodynamická léčba verteporfinem u CNV sekundární k PM

Se souběžným podáváním ranibizumabu s verteporfinem nejsou žádné zkušenosti.

Vislyfa je nutno před aplikací vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo není změněna jeho barva.

Injekce se musí podávat za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické dezinfekce rukou,

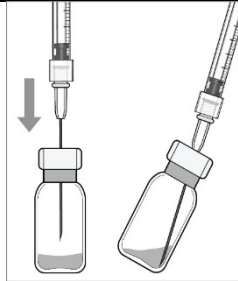
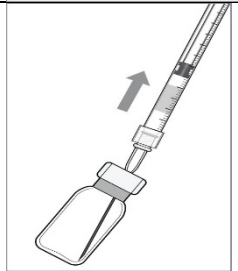
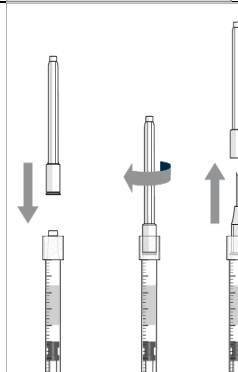
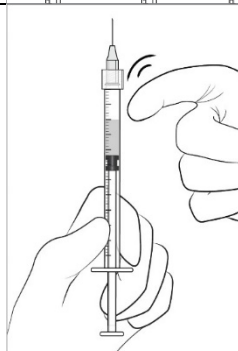
sterilních rukavic, sterilního oděvu, sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady) a dostupnost sterilní paracentézy (je-li potřeba). Před intravitreální aplikací injekce je nutný pečlivý odběr anamnézy z hlediska hypersenzitivních reakcí. Před aplikací injekce musí být podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální mikrobicidní přípravek k dezinfekci pokožky v okolí oka, očního víčka a povrchu oka, v souladu s lokální praxí.

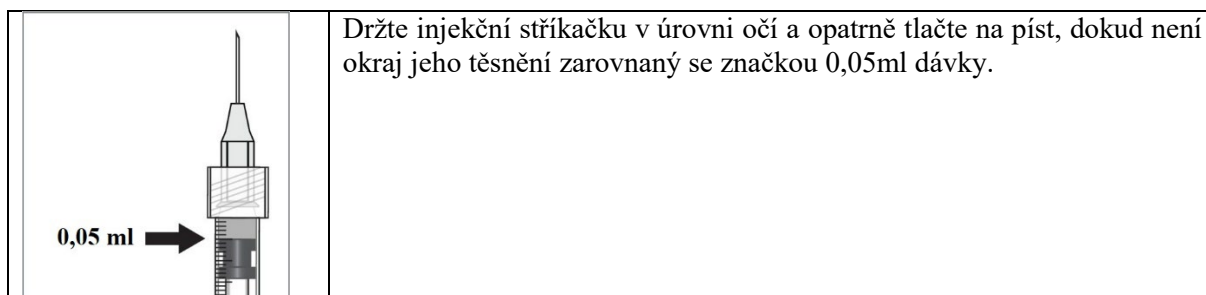
Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití. Po podání injekce musí být veškerý nepoužitý léčivý přípravek zlikvidován. Jakákoliv injekční lahvička vykazující známky poškození nebo manipulace nesmí být použita. Sterilita nemůže být zaručena, pokud je uzávěr garantující neporušenost obalu porušen. K přípravě a podání intravitreální injekce jsou potřebné následující zdravotnické prostředky určené k jednorázovému použití:

- jehla s 5µm filtrem (18G x 1,5 palce; 1,2 mm x 40 mm)
- 1 ml sterilní injekční stříkačka (s vyznačením 0,005 ml)
- injekční jehla (30G x ½ palce).

Tyto zdravotnické prostředky nejsou obsaženy v balení přípravku Vislyfa.

Při přípravě přípravku Vislyfa k intravitreálnímu podání dospělým pacientům dbejte, prosím, následujících pokynů:

	Před natažením tekutiny vydezinfikujte vnější část pryžové zátky na injekční lahvičce. Na 1ml injekční stříkačku s adaptérem luer lock asepticky nasadíte 5µm jehlu (18 G × 1-1/2 palce) s filtrem. Zavádějte jehlu do středu zátky, dokud se nedotkne dna injekční lahvičky. Natáhněte veškerou tekutinu z lahvičky; aby to bylo snadnější, držte ji ve vzpřímené a mírně nakloněné poloze.
	Vytáhněte píst dostatečně daleko, abyste natáhli i obsah jehly. Jehlu s filtrem je po natažení celého obsahu lahvičky nutné zlikvidovat, nelze ji použít k vlastní intravitální aplikaci.
	Na stříkačku nasadíte sterilní injekční jehlu (30 G × 1/2 palce) a pevně ji našroubujete na adaptér luer lock. Přímým tahem opatrně sejměte uzávěr jehly. Jehlu nikdy neotírejte. Poznámka: Při snímání uzávěru držte jehlu za její hrdlo.
	Podržte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala vzhůru. Pokud jsou přítomny vzduchové bublinky, jemným poklepáváním prstem na stříkačku je dostaňte nahoru. Poznámka: Neotírejte injekční jehlu. Nevytahujte píst.



Injekční jehla se zasune 3,5–4,0 mm posteriorně od limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Poté se aplikuje objem injekce 0,05 ml. Následující injekci je nutné aplikovat v jiném místě skléry.

Po podání injekce nenasazujte zpět uzávěr jehly ani jehlu neoddělujte od injekční stříkačky. Zlikvidujte použitou injekční stříkačku společně s jehlou vyhozením do nádoby na ostré předměty nebo v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vislyfa 10 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce ranibizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vislyfa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Vislyfa podán
3. Jak se přípravek Vislyfa podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vislyfa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vislyfa k čemu se používá

Co je přípravek Vislyfa

Vislyfa je roztok, který se aplikuje injekcí do oka. Přípravek Vislyfa patří do skupiny léků nazvané antineovaskularizační látky (látky zabráňující abnormální tvorbě cév). Obsahuje léčivou látku zvanou ranibizumab.

K čemu se přípravek Vislyfa používá

Vislyfa se používá u dospělých k léčbě několika očních onemocnění způsobujících poškození zraku.

Tato onemocnění jsou výsledkem poškození sítnice (na světlo citlivé vrstvy v zadní části oka), způsobeným:

- růstem propustných, abnormálních krevních cév. Toto je pozorováno u onemocnění jako je věkem podmíněná makulární degenerace (AMD) a proliferativní diabetické retinopatie (PDR, onemocnění způsobené cukrovkou). To může být doprovázeno choroidální neovaskularizací (CNV) v důsledku patologické myopie (krátkozrakost, PM), angiodinálních pruhů (cévám podobné pruhy pozorovatelné na očním pozadí), centrální serózní chorioretinopatie (onemocnění sítnice a cévnatky) nebo zánětlivé CNV.
- makulárním edémem (otokem centrální části sítnice). Tento otok může být způsoben cukrovkou (onemocnění zvané diabetický makulární edém (DME)) nebo bloádou sítnicových žil (onemocnění zvané okluze retinální vény, RVO)).

Jak přípravek Vislyfa působí

Vislyfa specificky rozpoznává a váže se na bílkovinu zvanou lidský růstový faktor cévního endotelu A (VEGF-A), přítomnou v oku. VEGF-A způsobuje navíc abnormální růst krevních cév a otok v oku, který může vést k poškození zraku u onemocnění, jako jsou AMD, DME, PDR, RVO, PM a CNV. Vislyfa může vazbou na VEGF-A blokovat jeho funkce a předcházet tomuto abnormálnímu růstu a otoku.

U těchto onemocnění může Vislyfa pomoci stabilizovat a v mnoha případech zlepšit Váš zrak.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vislyfa používat

Přípravek Vislyfa Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na ranibizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte infekci v oku nebo kolem očí.
- jestliže Vás bolí oči nebo je máte zarudlé (těžký nitrooční zánět).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Vislyfa se poraďte se svým lékařem.

- Přípravek Vislyfa je podáván jako injekce do oka. Po léčbě přípravkem Vislyfa se může někdy vyvinout infekce vnitřní části oka, bolest oka nebo zarudnutí (zánět), odchlípení nebo natržení jedné z vrstev v zadní části oka (odchlípení nebo natržení sítnice a odchlípení nebo natržení pigmentového epitelu sítnice), šedý zákal čočky (katarakta). Je důležité rozeznat a léčit tuto infekci nebo odchlípení sítnice co možná nejdříve. Informujte, prosím, svého lékaře ihned, pokud se u Vás vyskytnou příznaky jako bolest v oku, nepříjemný pocit v oku, zhoršení zarudnutí, rozmazané nebo snížené vidění. Informujte také neprodleně svého lékaře, pokud máte pocit, že před okem vidíte zvýšený počet malých částic (teček) nebo pokud se u Vás vyskytne zvýšená citlivost na světlo.
- U některých pacientů může dojít vzápětí po injekci ke krátkodobému zvýšení nitroočního tlaku. Zvýšení nitroočního tlaku se u Vás nemusí projevit žádnými příznaky, ošetřující lékař však může nitrooční tlak po každé injekci kontrolovat.
- Informujte svého lékaře, jestliže jste někdy v minulosti měl(a) onemocnění oka nebo podstoupil(a) léčbu oka, nebo prodělal(a) mozkovou cévní příhodu nebo přechodné příznaky mozkové cévní příhody (slabost nebo ochrnutí končetin nebo obličeje, potíže při mluvení nebo porozumění). Tato informace bude brána v úvahu při zhodnocení, zda je Vislyfa pro Vás vhodnou léčbou.

Podrobnější informace o nežádoucích účincích, které se mohou objevit při léčbě přípravkem Vislyfa, jsou uvedeny v bodě 4. Možné nežádoucí účinky.

Děti a dospívající (ve věku do 18 let)

Použití ranibizumabu u dětí a dospívajících nebylo stanoveno, a proto se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Vislyfa

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

- Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a ještě nejméně tři měsíce po poslední aplikaci přípravku Vislyfa používat účinnou antikoncepci.
- S použitím přípravku Vislyfa u těhotných žen nejsou zkušenosti. Vislyfa nemají používat během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem před léčbou přípravkem Vislyfa.
- Malé množství přípravku Vislyfa se může vylučovat do mateřského mléka, proto se nedoporučuje podávat přípravek Vislyfa v období kojení. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem před léčbou přípravkem Vislyfa.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po aplikaci přípravku Vislyfa můžete mít dočasné problémy s viděním. Pokud se Vám toto stane, neřidte nebo neobsluhujte stroje, dokud poruchy zraku nevymizí.

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 20

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,005 mg polysorbátu 20 v v jedné 0,05ml dávce, což odpovídá 0,1 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Vislyfa podává

Přípravek Vislyfa je podáván v místním znecitlivění jako injekce do oka očním lékařem. Obvyklá dávka v jedné injekci je 0,05 ml (které obsahují 0,5 mg ranibizumabu). Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 0,5 mg. Extrahovatelný objem není určen k podání celého objemu. Nadbytečný objem je třeba před podáním injekce vytlačit. Při podání celého objemu předplněné injekční stříkačky by mohlo dojít k předávkování.

Interval mezi dvěma dávkami podanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny. Všechny injekce Vám vždy bude aplikovat oční lékař.

Lékař Vám před injekcí oko pečlivě vypláchne, aby zabránil infekci. Dostanete také odpovídající místní anestetikum k znecitlivění, aby se zmenšila případná bolest oka při injekci nebo se jí předešlo.

Léčba se zahajuje podáním jedné injekce přípravku Vislyfa za měsíc. Lékař bude sledovat stav Vašeho oka a podle odpovědi na léčbu rozhodne, zda a kdy potřebujete dostat další léčbu.

Podrobné pokyny pro používání jsou uvedeny na konci příbalové informace pod „Jak připravit a jak aplikovat přípravek Vislyfa“.

Starší pacienti (věk 65 let a více)

Přípravek Vislyfa může být použit u osob ve věku 65 let a starších bez úpravy dávkování.

Před ukončením léčby přípravkem Vislyfa

Jestliže uvažujete o ukončení léčby přípravkem Vislyfa, jděte na další návštěvu a poraďte se se svým lékařem. Lékař Vám poradí a rozhodne, jak dlouho budete přípravkem Vislyfa léčen(a).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky spojené s podáním Vislyfau jsou způsobené buď vlastním přípravkem nebo podáním injekce a většinou postihují oko.

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou popsány níže:

Časté závažné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob): odchlípení nebo trhлина vrstvy v zadní části oka (odchlípení sítnice nebo trhлина), vedoucí k zábleskům světla se sklivcovými vložkami a postupující do přechodné ztráty zraku nebo zakalení čočky (katarakta).

Méně časté závažné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 osob): slepota, infekce oční bulvy (endoftalmitida) se zánětem vnitřní strany oka.

Príznaky, které se u Vás mohou objevit, jsou bolest v oku, nepříjemný pocit v oku, zhoršení zarudnutí oka, rozmazané nebo snížené vidění, zvýšený počet malých částic v zorném poli nebo zvýšená citlivost na světlo. **Sdělte, prosím, ihned svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto nežádoucích účinků.**

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny níže:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

Oční nežádoucí účinky zahrnují: zánět oka, krvácení v zadní části oka (krvácení do sítnice), poruchy vidění, bolestivost oka, vidění malých částic nebo bodů (vloček), krvavé body v oku, dráždění oka a pocit cizího tělesa v oku, zvýšené slzení, zánět nebo infekce okrajů očního víčka, suchost oka, zarudnutí nebo svědění oka a zvýšení nitroočního tlaku.

Nežádoucí účinky mimo oko zahrnují: bolest v krku, zduření nosní sliznice, rýma, bolest hlavy a bolest kloubů.

Ostatní nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout po léčbě Vislyfaem jsou popsány níže:

Časté nežádoucí účinky

Oční nežádoucí účinky zahrnují: snížení zrakové ostrosti, otoky některých částí oka (cévnatky, rohovky), zánět rohovky (přední část oka), malé tečky na povrchu oka, rozmazané vidění, krvácení v místě podání injekce, krvácení do oka, výtok z oka se svěděním, zarudnutí a otok (zánět spojivek), světloplachost, nepříjemný pocit v oku, otok očního víčka, bolestivost očního víčka.

Nežádoucí účinky mimo oko zahrnují: infekce močových cest, nízký počet červených krvinek (s příznaky jako jsou únava, ztížené dýchání, závrať, bledá kůže), pocit úzkosti, kašel, pocit na zvracení, alergické reakce jako vyrážka, kopřivka, svědění a zarudnutí kůže.

Méně časté nežádoucí účinky

Oční nežádoucí účinky zahrnují: zánět a krvácení v přední části oka, hnisavý váček na oku, změny ve střední části povrchu oka, bolest nebo podráždění v místě injekce, abnormální citlivost oka, dráždění očního víčka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Vislyfa uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku předplněné injekční stříkačky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Před použitím může být zatavený obal ponechán při pokojové teplotě (25 °C) po dobu 24 hodin.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v jejím neotevřeném obalu v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nepoužívejte žádné balení, které je poškozeno.

6. Obsah balení a další informace

Co Vislyfa obsahuje

- Léčivou látkou je ranibizumab. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,165 ml, což odpovídá 1,65 mg ranibizumabu. To zajišťuje použitelné množství k podání jednorázové dávky 0,05 ml obsahující 0,5 mg ranibizumabu.
- Dalšími složkami jsou dihydrát trehalosy, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, voda pro injekci.

Jak Vislyfa vypadá a co obsahuje toto balení

Vislyfa je injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,165 ml sterilního, čirého až lehce opalescentního, bezbarvého až světle hnědavého vodného roztoku. Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 0,5 mg. Extrahovatelný objem není určen k podání celého objemu. Nadbytečný objem je třeba před podáním injekce vytlačit. Při podání celého objemu předplněné injekční stříkačky by mohlo dojít k předávkování.

Velikost balení: jedna předplněná injekční stříkačka, zabalená v zataveném obalu. Předplněná injekční stříkačka je pouze k jednorázovému použití.

Držitel rozhodnutí o registraci

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Německo

Výrobce

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**AT, BE, BG, CZ, CY, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR
HR, IE, IS, IT, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, SI, SK, SE**

Lupin Europe GmbH
Tel: +49 69 96759087

Laboratoires Biogaran
Tel: +33 (0) 800 970 109

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

NÁSLEDUJÍCÍ INFORMACE JSOU URČENY POUZE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY:

Viz také bod 3. „Jak se přípravek Vislyfa podává“.

Jak připravit a jak aplikovat přípravek Vislyfa

Předplněná injekční stříkačka pouze k jednorázovému intravitreálnímu podání.

Vislyfa musí být aplikován kvalifikovaným oftalmologem se zkušenostmi s podáváním intravitreální injekce.

U vlhké formy AMD, u CNV, u PDR a u poškození zraku kvůli DME nebo pro makulární edém v důsledku RVO je doporučená dávka přípravku Vislyfa 0,5 mg, podávaná jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml. Interval mezi dvěma dávkami podávanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny.

Léčba se zahajuje podáním jedné injekce za měsíc do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění, tj. žádná změna zrakové ostrosti a ostatních příznaků a projevů onemocnění při probíhající léčbě. U pacientů s vlhkou formou AMD, DME, PDR a RVO mohou být zpočátku potřeba tři nebo více po sobě jdoucích injekcí podávaných jednou za měsíc.

Následně mají být lékařem určeny intervaly sledování a léčby a mají být stanoveny na základě aktivity onemocnění, vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů.

Pokud zrakové a anatomické parametry ukazují na základě vyjádření lékaře, že pokračující léčba pacienta není přínosná, je třeba léčbu přípravkem Vislyfa ukončit.

Sledování aktivity onemocnění může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherenční tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Pokud jsou pacienti léčeni podle režimu „treat-and-extend“, pak po dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivity onemocnění mohou být léčebné intervaly postupně prodlouženy až do opětovného objevení se příznaků aktivity onemocnění nebo zhoršení zraku. Léčebný interval má být prodloužen maximálně o dva týdny najednou u vlhké formy AMD a může být prodloužen až o jeden měsíc najednou u DME. Při PDR a uzávěru retinální vény mohou být léčebné intervaly také postupně prodlužovány, ale nejsou dostupná dostatečná data dokládající délku těchto intervalů. Pokud se aktivita onemocnění znovu objeví, léčebný interval má být příslušně zkrácen.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV má být stanovena individuálně podle aktivity onemocnění. Někteří pacienti mohou potřebovat pouze jednu injekci během prvních 12 měsíců, zatímco jiní pacienti mohou vyžadovat častější léčbu zahrnující jednu injekci měsíčně. U CNV sekundární k patologické myopii (PM) může mnoho pacientů potřebovat pouze jednu nebo dvě injekce během prvního roku.

Ranibizumab a laserová fotokoagulace u DME a makulárního edému v důsledku BRVO

Existuje určitá zkušenost s podáním ranibizumabu společně s laserovou fotokoagulací. Při podání ve stejný den má být ranibizumab podán alespoň 30 minut po laserové fotokoagulaci. Ranibizumab může být podán pacientům, kteří byli léčeni předchozí laserovou fotokoagulací.

Ranibizumab a fotodynamická léčba verteporfinem u CNV sekundární k PM

Se souběžným podáváním ranibizumabu s verteporfinem nejsou žádné zkušenosti.

Vislyfa je nutno před aplikací vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo není změněna jeho barva.

Injekce se musí podávat za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické dezinfekce rukou,

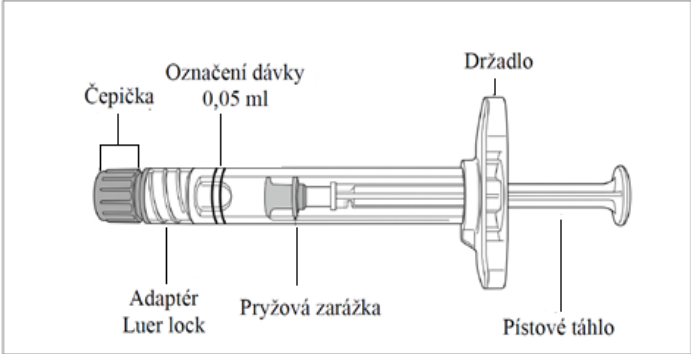
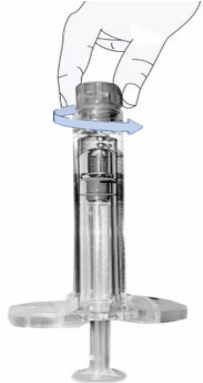
sterilních rukavic, sterilního oděvu, sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady) a dostupnost sterilní paracentézy (je-li potřeba). Před intravitreální aplikací injekce je nutný pečlivý odběr anamnézy z hlediska hypersenzitivních reakcí. Před aplikací injekce musí být podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální mikrobicidní přípravek k dezinfekci pokožky v okolí oka, očního víčka a povrchu oka, v souladu s lokální praxí.

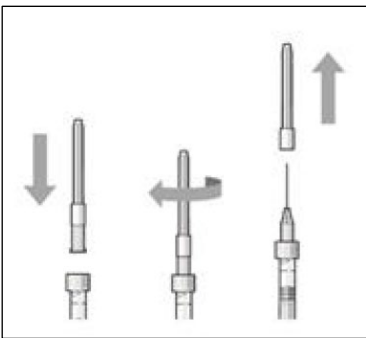
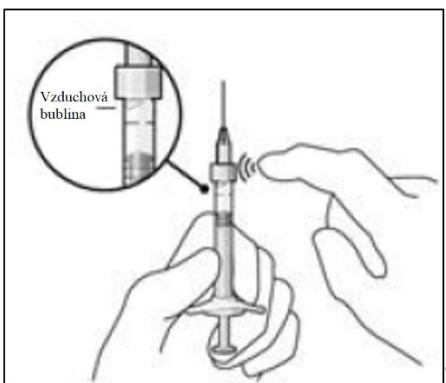
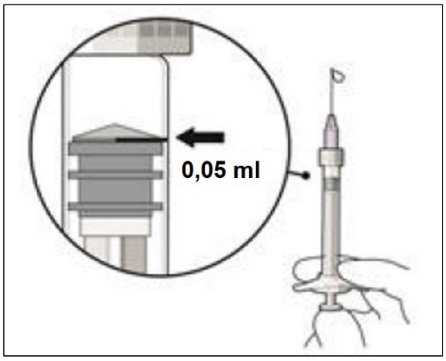
Předplněná injekční stříkačka je pouze k jednorázovému použití. Předplněná injekční stříkačka je sterilní. Přípravek nepoužívejte, pokud je balení poškozeno. Sterilita předplněné injekční stříkačky nemůže být zaručena, pokud nezůstane obal zatavený. Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud má roztok změněnou barvu, je zakalený nebo obsahuje částice.

Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 0,5 mg. Extrahovatelný objem předplněné injekční stříkačky (0,1 ml) není určen k podání celého objemu. Nadbytečný objem je třeba před podáním injekce vytlačit. Při podání celého objemu předplněné injekční stříkačky by mohlo dojít k předávkování. K vytlačení vzduchové bubliny spolu s nadbytečným léčivým přípravkem pomalu tlačte píst, dokud okraj pod vyklenutím pryžové zátky není vyrovnán s černou dávkovací značkou na injekční stříkačce (ekvivalentní 0,05 ml, tj. 0,5 mg ranibizumabu).

K intravitreálnímu podání je třeba použít sterilní injekční jehlu 30 G x 1/2" .

Při přípravě přípravku Vislyfa k intravitreálnímu podání dbejte, prosím, pokynů k použití:

Úvod	1. Předplněná stříkačka je sterilní a určena pouze na jednu dávku. Pokud je obal poškozený nebo došlo k manipulaci s ním, přípravek nepoužívejte. 2. Při přípravě přípravku Vislyfa k intravitreálnímu podání dodržujte následující pokyny. Před použitím předplněné stříkačky si pečlivě přečtěte všechny instrukce. 3. Otevření zataveného obalu a všechny následující kroky musí být provedeny za aseptických podmínek. 4. K intravitreální injekci má být použita sterilní injekční jehla (30 G × ½ palce) (není součástí balení). Poznámka: dávka musí být nastavena na 0,05 ml.
Popis předplněné stříkačky	 Obrázek 1 Předplněná stříkačka s přípravkem Vislyfa
Krok 1	PŘÍPRAVA: Ujistěte se, že balení obsahuje sterilní předplněnou injekční stříkačku v zataveném obalu. Sloupněte víčko zataveného obalu injekční stříkačky a za použití aseptické techniky vyjměte injekční stříkačku.
Krok 2	ZKONTROLUJTE INJEKČNÍ STŘÍKAČKU: 1. RANIBIZUMAB má být čirý až mírně opalescentní. 2. Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud: - Uzávěr stříkačky je oddělen od konektoru luer. - Stříkačka je poškozená. - Jsou viditelné částice, zakalenost nebo zabarvení. 3. Pokud některý údaj uvedený výše nesouhlasí, zlikvidujte předplněnou injekční stříkačku a použijte novou. Poznámka: Nezatahujte píst zpět, aby nedošlo k narušení sterility přípravku.  Obrázek 2: Vislyfa 0,5 mg předplněná stříkačka s bílou opěrkou pro prsty.
Krok 3	SEJMĚTE UZÁVĚR STŘÍKAČKY: Sejměte uzávěr stříkačky otáčením proti směru hodinových ručiček (viz obr. 3). Poznámka: Uzávěr stříkačky odstraňte, až budete připraveni k podání injekce. Po odstranění víčka už jej nenasazujte; pokud k podání injekce nejste  Obrázek 3 Odstranění uzávěru se závitem

	přípravení, stříkačku zlikvidujte.	
Krok 4	NASAĎTE JEHLU: 1. Pevně nasadíte sterilní injekční jehlu 30G x ½" na injekční stříkačku a pevně ji našroubujete na adaptér luer lock (viz obrázek 4). 2. Opatrně odstraňte uzávěr jehly tím, že za něj zatáhnete v přímém směru. Poznámka: Jehlu nikdy neotírejte.	 Obrázek 4 Připevnění jehly
Krok 5	ODVZDUŠNĚTE STŘÍKAČKU 1. Podržte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala vzhůru. 2. Pokud jsou přítomny vzduchové bubliny, jemně poklepejte prstem na injekční stříkačku, dokud bubliny stoupají nahoru (viz obrázek 5).	 Obrázek 5 Odvzdušnění stříkačky
Krok 6	VYTLAČTE VZDUCH A UPRAVTE DÁVKU LÉČIVA. 1. Držte injekční stříkačku v úrovni očí a opatrně tlačte píst, dokud není okraj pod vyklenutím pryžové zátky zarovnaný s 0,05ml značkou dávky (viz obrázek 6). Poznámka: Dřík pístu je připevněn k pryžovému těsnění; nezatahujte píst zpět, aby nedošlo k zachycení vzduchu.	 Obrázek 6 Úprava dávky
Krok 7	APLIKUJTE: 1. Postup podání injekce má být proveden za aseptických podmínek. 2. Zaved'te jehlu do místa aplikace. 3. Injekci podávejte pomalu, dokud pryžová zátky nedosáhne dna injekční stříkačky, aby byl podán objem 0,05 ml. 4. Po podání injekce nenasazujte zpět uzávěr jehly ani jehlu neoddělujte od injekční stříkačky. Zlikvidujte použitou injekční stříkačku společně s jehlou vyhozením do nádoby na ostré předměty nebo v souladu s místními požadavky.	