

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lucentis 10 mg/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg ranibitsumabia\*. Injektiopullon 0,23 ml liuosta sisältää 2,3 mg:aa ranibitsumabia. Tämä määrä riittää yhteen 0,05 ml:n, eli 0,5 mg ranibitsumabia sisältävään kerta-annokseen aikuispotilaalle tai yhteen 0,02 ml:n, eli 0,2 mg ranibitsumabia sisältävään kerta-annokseen ennenaikaisesti syntyneelle lapselle.

\*Ranibitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-ainefragmentti, joka on valmistettu *Escherichia coli* -soluissa rekombinaatio-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaalea ruskeankeltainen vesiliuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lucentis on tarkoitettu aikuisten:

- ikään liittyvän neovaskulaarisen (kostean) verkkokalvon makulan rappeuman (AMD) hoitoon
- diabeettisen makulaturvotuksen (DME) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon
- proliferatiivisen diabeettisen retinopatian (PDR) hoitoon
- verkkokalvon laskimotukoksesta (verkkokalvon laskimohaara- tai keskuslaskimotukoksesta) johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon
- silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon.

Lucentis on tarkoitettu ennenaikaisesti syntyneiden lasten:

- vyöhykkeellä I (vaikeusaste 1+, 2+, 3 tai 3+) tai vyöhykkeellä II (vaikeusaste 3+) sijaitsevan keskosen retinopatian (ROP) tai aggressiivisen posteriorisen keskosen retinopatian (AP-ROP) hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Lucentis-valmisteen antavalla silmälääkärillä on oltava kokemusta lasiaiseen annettavista injektioista.

#### Annostus

##### Aikuiset

Suositeltu Lucentis-annos aikuisille on 0,5 mg silmän lasiaiseen annettuna kertainjektiona. Tämä vastaa injektioilavuutta 0,05 ml. Kahden samaan silmään annettavan pistoksen antovälin tulee olla vähintään neljä viikkoa.

Aikuisten hoito aloitetaan antamalla yksi pistos kerran kuukaudessa kunnes maksimaalinen näöntarkkuus on saavutettu ja/tai silmässä ei ole havaittavissa tautiaktiivisuuden merkkejä, eli näöntarkkuudessa ei todeta muutoksia eikä potilaalla havaita muutoksia muissa sairauden merkeissä tai oireissa jatkuvan hoidon aikana. Potilaille, joilla on ikään liittyvä kostea verkkokalvon makulan

rappeuma, diabeettinen makulaturvotus, proliferatiivinen diabeettinen retinopatia tai verkkokalvon laskimotukos, voi aluksi olla tarpeen antaa peräkkäisiä kuukausittaisia injektioita kolme tai useampia.

Tämän jälkeen lääkäri määrittää sopivat seuranta- ja hoitovälit sairauden aktiivisuuden mukaan, mikä arvioidaan näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella.

Jos visuaaliset ja anatomiset parametrit lääkärin arvion mukaan osoittavat, että potilas ei hyödy hoidon jatkamisesta, Lucentis-hoito tulee lopettaa.

Sairauden aktiivisuuden seurantaan voivat kuulua kliininen tutkiminen, toiminnalliset kokeet tai kuvaustekniikat (esim. valokerroskuvaus tai fluoreseiiniangiografia).

Kun maksimaalinen näöntarkkuus on saavutettu ja/tai tautiaktiivisuuden merkkejä tai oireita ei ole havaittavissa, voidaan pistosten antoväliä asteittain pidentää, jos potilaan hoito noudattaa annosteluohjelmaa, jossa hoitovälejä voidaan pidentää (TE, treat-and extend). Hoitovälien pidentämistä voidaan jatkaa, kunnes merkkejä tautiaktiivisuudesta tai näkökyvyn heikkenemistä jälleen ilmenee. Ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman (AMD) hoidossa ei hoitoväliä saa pidentää kerralla kahta viikkoa enempää. Diabeettisen makulaturvotuksen (DME) hoidossa hoitoväliä saa pidentää enintään kuukauden verran kerrallaan. Proliferatiivisen diabeettisen retinopatian ja verkkokalvon laskimotukoksen hoidossa hoitoväliä voidaan myös asteittain pidentää, mutta hoitovälien pituuden määrittämiseksi ei ole saatavilla riittäviä tietoja. Jos tauti jälleen muuttuu aktiiviseksi, on hoitovälejä lyhennettävä sen mukaisesti.

Silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito on määriteltävä yksilöllisesti, taudin aktiivisuusasteen perusteella. Joillekin potilaille yksi pistos ensimmäisten 12 kuukauden aikana voi riittää, kun toiset puolestaan saattavat tarvita tiheämmin toistuvaa hoitoa, mukaan lukien kerran kuukaudessa annettavat pistokset. Patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa moni potilas voi tarvita vain yhden tai kaksi pistosta ensimmäisen hoitovuotensa aikana (ks. kohta 5.1).

#### *Lucentis ja laserkoagulaatio diabeettisen makulaturvotuksen sekä verkkokalvon laskimohaaratukoksen (BRVO) aiheuttaman makulaturvotuksen hoidossa*

Lucentis-valmisteen samanaikaisesta käytöstä laserkoagulaation kanssa on jonkin verran kokemusta (ks. kohta 5.1). Jos nämä hoidot annetaan samana päivänä, on Lucentis-hoito annettava aikaisintaan 30 minuuttia laserkoagulaation jälkeen. Lucentis-valmistetta voidaan antaa potilaille, jotka aiemmin ovat saaneet laserkoagulaatiohoitoa.

#### *Lucentis-valmisteen ja verteporfiinilla toteutetun fotodynaamisen hoidon käyttö patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon*

Kokemusta Lucentisin ja verteporfiinin samanaikaisesta käytöstä ei ole.

#### *Ennenaikaisesti syntyneet lapset*

Suosittelut Lucentis-annos ennenaikaisesti syntyneille lapsille on 0,2 mg silmän lasiaiseen annettuna kertainjektiona. Tämä vastaa injektioilavuutta 0,02 ml. Ennenaikaisesti syntyneiden lasten keskosen retinopatian (ROP) hoito aloitetaan yhdellä injektioilla silmää kohti. Hoito voidaan antaa molempiin silmiin samana päivänä. Yhteensä voidaan antaa korkeintaan kolme injektioita silmää kohti kuuden kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, jos taudin aktiivisuudesta ilmaantuu merkkejä. 24 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (RAINBOW) useimmat potilaat (78 %) saivat yhden injektion silmää kohti. Tässä kliinisessä tutkimuksessa 0,2 mg:n annoksella hoidetut potilaat eivät tarvineet uutta hoitoa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa, jossa potilaiden tilaa seurattiin viiden vuoden ikään saakka (ks. kohta 5.1). Useamman kuin kolmen injektion antamista silmää kohti ei ole tutkittu. Annosväli kahden samaan silmään injektoitavan annoksen välillä on oltava vähintään neljä viikkoa.

### Erityispotilasryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lucentis-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta erityistoimenpiteet eivät ole tarpeen.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Läkkäät henkilöt*

Läkkäiden henkilöiden annoksia ei tarvitse muuttaa. Yli 75-vuotiaista diabeettista makulaturvotusta sairastavista potilaista on rajallisesti tietoa.

#### *Pediatriset potilaat*

Lucentis-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa muussa kuin keskosen retinopatian käyttöaiheessa ei ole varmistettu. Nuorten, 12 - 17-vuotiaiden potilaiden silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidosta saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Kertakäyttöinen injektiopullo. Tarkoitettu annettavaksi vain silmän lasiaiseen.

Koska injektiopullon (0,23 ml) sisältämä tilavuus on suositeltua annosta (0,05 ml aikuisille ja 0,02 ml ennenaikaisesti syntyneille lapsille) suurempi, osa injektiopullon sisältämästä liuostilavuudesta on hävitettävä ennen lääkkeen antoa.

Lucentis-valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä mahdollisten hiukkasten tai värimuutoksien havaitsemiseksi.

Lisätietoja Lucentis-injektionesteen käyttövalmiiksi saattamisesta, ks. kohta 6.6.

Injektio on annettava aseptisissa olosuhteissa, mikä tarkoittaa kirurgista käsien desinfiointia, steriilien käsineiden, steriilien suojavaatteiden ja steriilin luomilevittimen (tai vastaavan) käyttöä ja tarvittaessa mahdollisuutta steriiliin parasenteisiin. Potilaan aiemmat yliherkkyyssreaktiot on selvitettävä tarkoin ennen intravitreaalista toimenpidettä (ks. kohta 4.4). Ennen injektiota silmää ympäröivä iho, silmäluomi ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella paikallisella mikrobisidilla sekä annetaan riittävä puudutus paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

#### *Aikuiset*

Aikuisia hoidettaessa injektioneula pistetään 3,5-4,0 mm limbuksesta posteriorisesti lasiaiseen, vältetään horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskikohtaan. Annettava 0,05 ml:n määrä injisoidaan. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavissa injektioissa.

#### *Pediatriset potilaat*

Ennenaikaisesti syntyneiden lasten hoidossa tulisi käyttää pienen tilavuuden ja suuren tarkkuuden ruiskua, joka toimitetaan injektioneulan (30G x ½") kanssa VISISURE-pakkauksessa (ks. myös kohta 6.6).

Ennenaikaisesti syntyneitä lapsia hoidettaessa injektioneula pistetään 1,0-2,0 mm limbuksesta posteriorisesti siten, että neula osoittaa näköhermon suuntaan. Annettava 0,02 ml:n määrä injisoidaan.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Okulaarinen tai periokulaarinen infektio tai sen epäily.

Vakava silmän sisäinen tulehdus.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Intravitreaalisen injektion antoon liittyvät reaktiot

Intravitreaali-injektioiden, myös Lucentis-injektioiden, yhteydessä on esiintynyt endoftalmiittia, silmänsisäistä tulehdusta, regmatogeenistä verkkokalvon irtaamaa ja repeytymää sekä hoidosta johtuvaa traumaattista kaihia (ks. kohta 4.8). Asianmukaista aseptista injektiotekniikkaa on käytettävä aina, kun Lucentis-valmistetta annetaan. Lisäksi tilannetta tulee seurata viikon ajan injektion jälkeen, jotta mahdollisen infektion hoito voidaan aloittaa ajoissa. Potilaita neuvotaan ilmoittamaan viipymättä endoftalmiittiin tai muihin edellä mainittuihin viittaavista oireista.

#### Silmänsisäisen paineen nousu

Aikuisilla on havaittu ohimenevää silmänpaineen (IOP) nousua 60 minuutin kuluessa Lucentis-injektion annosta. Silmänpaineen jatkuvaa koholla pysymistä on myös havaittu (ks. kohta 4.8). Sekä silmänpainetta että näköhermon perfuusiota on tarkkailtava ja tarvittaessa hoidettava asianmukaisesti.

Potilaille on kerrottava näiden mahdollisten haittavaikutusten oireista, ja heidät on ohjeistettava kertomaan lääkärilleen, jos heillä ilmenee oireita, kuten silmäkipua tai lisääntynyttä epämukavuuden tunnetta silmässä, pahenevaa silmän punoitusta, näön hämärtymistä tai heikkenemistä, pienten hiukkasten määrän lisääntymistä näkökentässä tai lisääntynyttä silmän valoherkkyttä (ks. kohta 4.8).

#### Molempien silmien samanaikainen hoito

Rajoitettu tieto molempien silmien samanaikaisesta Lucentis-hoidosta (sisältäen annostelun saman päivän aikana) ei viittaa systeemisten haittavaikutusten riskin suurenemiseen verrattuna yhden silmän hoitoon.

#### Immunogeenisuus

Lucentis-valmisteseen voi liittyä immunogeenisuutta. Systeeminen altistus saattaa olla korkeampi diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla, joten tavallista suurempi riski yliherkkyysreaktioiden kehittymiselle tässä potilaspopulaatiossa ei ole poissuljettu. Potilaita on myös kehoitettava ilmoittamaan, jos silmänsisäinen tulehdus pahenee, koska se voi olla kliininen merkki silmänsisäisten vasta-aineiden muodostumisesta.

#### Muiden anti-VEGF-lääkkeiden (endoteelikasvutekijän estäjien) samanaikainen käyttö

Lucentis-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti muiden anti-VEGF-lääkevalmisteiden (systeemisten tai silmälääkevalmisteiden) kanssa.

### Tilanteet, jolloin Lucentis-annosta ei tule antaa aikuisille

Lääkeannosta ei saa antaa eikä hoitoa jatkaa ennen seuraavaa lääkkeenottoajankohtaa, jos jokin seuraavista ilmenee:

- parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (best-corrected visual acuity, BCVA) heikkeneminen 30 kirjainta tai enemmän verrattuna edelliseen näöntarkkuuden tarkastukseen;
- silmänpaine  $\geq 30$  mmHg;
- verkkokalvoviereikä;
- verkkokalvonalainen verenvuoto, joka ulottuu verkkokalvon keskikuoppaan (fovea) tai jos verenvuodon laajuus on  $\geq 50$  % leesio-alueesta;
- suunniteltu tai tehty silmäleikkaus edeltävien tai seuraavien 28 vuorokauden aikana.

### Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymä

Hoidettaessa kosteaa ikärappeumaa ja mahdollisesti myös muita silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) muotoja, VEGF-hoidon jälkeiseen verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymän kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä ovat laaja-alainen ja/tai korkea verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma. Aloitettaessa ranibitsumabihoitoa, varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden kohdalla, joilla on näitä verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymän riskitekijöitä.

### Regmatogeeninen verkkokalvon repeytymä tai makulan reikä aikuisilla

Hoito on lopetettava, jos potilaalla on regmatogeeninen verkkokalvon repeytymä tai makulan 3. tai 4. asteen reikä.

### Pediatriset potilaat

Aikuisia koskevat varoitukset ja varotoimet koskevat myös ennenaikaisesti syntyneitä lapsia, joilla on keskosen retinopatia (ROP). Pitkäaikaisturvallisuutta ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla, joilla on keskosen retinopatia, on tutkittu RAINBOW-jatkotutkimuksessa viiden vuoden ikään saakka. Ranibitsumabin (0,2 mg) turvallisuusprofiili jatkotutkimuksessa oli vastaava kuin alkuperäisessä tutkimuksessa 24 viikon kohdalla (ks. kohta 4.8).

### Potilasryhmät, joiden hoidosta on vain rajallisesti kokemusta

Tyypin I diabeteksen aiheuttaman makulaturvotuksen hoidosta on vain rajallisesti kokemusta. Lucentis-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet intravitreaali-injektioita; potilailla, joilla on jokin aktiivisessa vaiheessa oleva yleisinfektio; tai potilailla, joilla on muita samanaikaisia silmäsairauksia, kuten verkkokalvon irtauma tai reikä makulassa. Lucentisin käytöstä on rajallisesti kokemusta sellaisten diabeetikkojen hoidossa, joiden HbA1c on yli 108 mmol/mol (12 %), eikä kokemusta ole sellaisten potilaiden hoidosta, joilla on kontrolloimaton hypertensio. Tällaisia potilaita hoitavien lääkäreiden on harkittava puuttuvien tietojen merkitystä.

Tietoja ei ole riittävästi johtopäätösten tekemiseen Lucentis-hoidon tehosta potilailla, joilla on verkkokalvon laskimotukos ja kliinisiä merkkejä palautumattomasta iskeemisestä näön menetyksestä.

Tiedot Lucentis-valmisteen tehosta ovat rajalliset sellaisten patologisesta likitaitoisuudesta (PM) kärsivien potilaiden osalta, joiden aikaisempi verteporfiinilla suoritettu fotodynaaminen (vPDT) hoito on epäonnistunut. Tehon todettiin olevan yhtä hyvä potilailla, joilla oli fovean alla tai sen vieressä sijaitsevia leesioita. Tiedot sellaisten patologisesta likitaitoisuudesta (PM) kärsivien potilaiden osalta, joilla on fovean ulkopuolella sijaitsevia leesioita, ovat liian puutteelliset päätelmien tekemiseen Lucentis-hoidon tehosta näiden potilaiden hoidossa.

## Systeemisiä haittavaikutuksia silmän lasiaiseen tapahtuneen annon jälkeen

Systeemisiä haittavaikutuksia, mukaan lukien verenvuototapahtumia muualla kuin silmässä ja valtimotromboembolisia tapahtumia, on raportoitu VEGF-estäjien silmän lasiaiseen tapahtuneen annon jälkeen.

Tietoja tämän hoidon turvallisuudesta diabeettista makulaturvotusta, verkkokalvon laskimotukoksesta (RVO) johtuvaa makulaturvotusta ja patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvaa silmän suonikalvon uudissuonittumista (CNV) sairastavilla potilailla, joilla on aiemmin ollut aivohalvaus tai ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä, on vain rajallisesti. Varovaisuutta noudatettava tällaisia potilaita hoidettaessa (ks. kohta 4.8).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Verteporfiinilla tehostetun fotodynaamisen hoidon (PDT) ja Lucentis-valmisteen käyttö liitännäislääkityksenä ikään liittyvän verkkokalvon kostean makulan rappeuman ja patologisen likitaittoisuuden (PM) hoitoon, ks. kohta 5.1.

Laserkoagulaation ja Lucentis-valmisteen käyttö liitännäishoitona diabeettisessä makulaturvotuksessa ja verkkokalvon laskimohaaratukoksessa, ks. kohdat 4.2 ja 5.1.

Diabeettisen makulaturvotuksen (DME) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa samanaikainen tiatsolidinedionihoito ei vaikuttanut Lucentis-hoitoa saaneiden potilaiden näöntarkkuutta tai keskeisen makulan paksuutta (CSFT) koskeviin tuloksiin.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

#### Raskaus

Ranibitsumabilille altistuneista raskauksista ei ole kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa cynomolgus-apinoilla ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3). Systeeminen altistuminen ranibitsumabilille on vähäistä intraokulaarisen annon jälkeen, mutta ranibitsumabin vaikutusmekanismin perusteella se voi olla teratogeeninen ja alkio-/sikiötoksinen. Sen vuoksi ranibitsumabia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei odotettavissa oleva hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva haitta. Ranibitsumabihoitoa saaneiden, raskautta toivovien naisten suositellaan odottavan ainakin 3 kuukautta viimeisen ranibitsumabiannoksen jälkeen ennen kuin he yrittävät tulla raskaaksi.

#### Imetys

Saatavilla olevien hyvin vähäisten tietojen perusteella pieniä määriä ranibitsumabia saattaa erittyä ihmisen rintamaitoon. Ei ole tietoja ranibitsumabin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Varotoimena Lucentis-hoidon aikana ei ole suositeltavaa imettää.

#### Hedelmällisyys

Tiedot mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen puuttuvat.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hoitotoimenpide voi aiheuttaa tilapäisiä näköhäiriöitä, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on tilapäisten näköhäiriöiden merkkejä, hän ei saa ajaa eikä käyttää koneita ennen kuin ne häviävät.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suurin osa Lucentis-valmisteen annon jälkeen raportoiduista haittavaikutuksista liittyy intravitrealisen injektion antoon.

Kaikista yleisimmin Lucentis-injektion jälkeen raportoidut silmään liittyvät haittavaikutukset ovat: silmäkipu, silmän verekyys, kohonnut silmänsisäinen paine, lasiaisen tulehdus, lasiaisirtauma, verkkokalvoverenvuoto, näköhäiriöt, lasiaiskellujat, sidekalvon verenvuoto, silmä-ärsytys, vierasesineen tunne silmässä, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, luomitulehdus, kuivasilmäisyys ja silmän kutina.

Kaikista yleisimmät raportoidut silmään liittymättömät haittavaikutukset ovat päänsärky, nenänielutulehdus ja nivelkivut.

Harvemmin raportoituja, mutta vakavampia haittavaikutuksia ovat endoftalmiitti, sokeutuminen, verkkokalvon irtauma ja repeytymä sekä hoidosta johtuva traumaattinen kaihi (ks. kohta 4.4).

Yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa Lucentis-valmisteen annon jälkeen esiintyneistä haittavaikutuksista on esitetty alla olevassa taulukossa.

##### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista<sup>#</sup>

Haittavaikutukset on lueteltu elinluokan ja esiintyvyyden mukaan seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.



|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektiot<br><i>Hyvin yleiset</i><br><i>Yleiset</i>        | Nasofaryngiitti<br>Virtsatieinfektio*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Veri ja imukudos<br><i>Yleiset</i>                         | Anemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Immuunijärjestelmä<br><i>Yleiset</i>                       | Yliherkkyys                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Psyykkiset häiriöt<br><i>Yleiset</i>                       | Ahdistuneisuus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Hermosto<br><i>Hyvin yleiset</i>                           | Päänsärky                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Silmät<br><i>Hyvin yleiset</i>                             | Vitreiitti, lasiaisirtauma, verkkokalvon verenvuoto, näköhäiriöt, silmäkipu, lasiaissamentumat, sidekalvon verenvuoto, silmän ärsytys, roskan tunne silmässä, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, luomitulehdus, silmien kuivuminen, silmän verekkyyys, silmien kutina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Yleiset</i>                                             | Verkkokalvon rappeuma, verkkokalvon sairaudet, verkkokalvon irtauma, verkkokalvon repeytymä, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen, verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymä, näöntarkkuuden heikkeneminen, lasiaisen verenvuoto, lasiaissairaudet, uveiitti, iriitti, iridosykliitti, harmaakaihi, kapselinalainen kaihi, takakapselin samentuma, pilkukas sarveiskalvontulehdus, sarveiskalvon naarmut, etukammion valotie, näön sumeneminen, injektiokohdan verenvuoto, silmän verenvuoto, sidekalvotulehdus, allerginen sidekalvotulehdus, silmien rähiminen, fotopsia, valonarkuus, silmävaivat, silmäluomen turvotus, silmäluomen kipu, sidekalvon verekkyyys. |
| <i>Melko harvinaiset</i>                                   | Sokeutuminen, endoftalmiitti, etukammion märkäsakka, etukammioverenvuoto, keratopatia, värikalvon kiinnitakertuminen, sarveiskalvon saostumat, sarveiskalvon turvotus, sarveiskalvon arpijuovat, injektiokohdan kipu, injektiokohdan ärsytys, poikkeavat tuntemukset silmässä, silmäluomen ärsytys.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina<br><i>Yleiset</i> | Yskä                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ruoansulatuselimistö<br><i>Yleiset</i>                     | Pahoinvointi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Iho ja ihonalainen kudos<br><i>Yleiset</i>                 | Allergiset reaktiot (ihottuma, nokkosihottuma, kutina, punoitus)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Luusto, lihakset ja sidekudos<br><i>Hyvin yleiset</i>      | Nivelkipu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## Tutkimukset

### *Hyvin yleiset*

### Kohonnut silmänpaine

# Haittavaikutuksiksi määriteltiin sellaiset haittatapahtumat (vähintään 0,5 prosenttiyksiköllä potilaista), joita ilmeni useammin (vähintään 2 prosenttiyksikköä) potilailla, jotka saivat 0,5 mg:aa Lucentista kuin potilailla, jotka saivat vertailuhoitoa (PDT-hoito lumelääkkeellä tai verteporfiinilla).

\* havaittu vain diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla

### Lääkeaineryhmään liittyvät haittavaikutukset

Ikään liittyvää verkkokalvon kosteaa makulan rappeumaa koskevissa vaiheen III tutkimuksissa silmään liittymättömän verenvuodon (haittavaikutuksen, joka mahdollisesti liittyy systeemiseen VEGF:n estoon) kokonaisesiintyvyys oli hieman kohonnut ranibitsumabia saaneilla potilailla. Kuitenkaan johdonmukaisuutta erityyppisten verenvuotojen välillä ei löytynyt. VEGF-estäjien intravitreaaliseen antoon liittyy valtimotromboemolian, myös aivohalvauksen ja sydäninfarktin, teoreettinen vaara. Valtimoiden tromboemboliatapahtumia havaittiin Lucentis-valmisteella tehdyissä, ikään liittyvää makulan rappeumaa, diabeettista makulaturvotusta, proliferatiivista diabeettista retinopatiaa, verkkokalvon laskimotukosta ja silmän suonikalvon uudissuonittumista koskevissa kliinisissä lääketutkimuksissa vähän, eikä ranibitsumabia ja kontrollivalmistetta saaneiden ryhmien välillä havaittu merkittäviä eroja.

### Pediatriset potilaat

Lucentis 0,2 mg:n annoksen turvallisuutta tutkittiin kuusi kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (RAINBOW). Tutkimukseen osallistunutta 73:a ennenaikaisesti syntynyttä lasta, joilla oli keskosen retinopatia (ROP), hoidettiin 0,2 mg:n ranibitsumabiannoksella (ks. kohta 5.1). Useammalla kuin yhdellä 0,2 mg:n ranibitsumabihoitoa saaneella potilaalla ilmoitetut silmään liittyvät haittavaikutukset olivat verkkokalvon verenvuoto ja sidekalvon verenvuoto. Useammalla kuin yhdellä 0,2 mg:n ranibitsumabihoitoa saaneella potilaalla ilmoitetut silmään liittymättömät haittavaikutukset olivat nasofaryngiitti, anemia, yskä, virtsatieinfektio ja allergiset reaktiot. Aikuisten käyttöaiheissa todennettujen haittavaikutusten katsotaan koskevan myös ennenaikaisesti syntyneitä lapsia, joilla on keskosen retinopatia (ROP), vaikka kaikkia niitä ei ilmaantunutkaan RAINBOW-tutkimuksessa.

Pitkäaikaisturvallisuutta ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla, joilla on keskosen retinopatia, on tutkittu viiden vuoden ikään saakka RAINBOW-jatkotutkimuksessa eikä uusia turvallisuussignaaleja ole havaittu. Ranibitsumabin (0,2 mg) turvallisuusprofiili jatkotutkimuksessa oli vastaava kuin alkuperäisessä tutkimuksessa 24 viikon kohdalla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Ikään liittyvää kosteaa verkkokalvon makulan rappeumaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa on raportoitu vahingossa tapahtuneita yliannostustapauksia. Näihin raportoituihin tapauksiin liittyneitä haittavaikutuksia olivat silmänpaineen kohoaminen, ohimenevä sokeutuminen, näöntarkkuuden heikkeneminen, sarveiskalvon turvotus, sarveiskalvon kipu ja silmäkipu. Jos yliannostustapauksia ilmenee, silmänpainetta on tarkkailtava ja hoidettava, mikäli hoitava lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, uudissuonittumisen estoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: S01LA04.

#### Vaikutusmekanismi

Ranibitsumabi on humanisoitu rekombinantti monoklonaalinen vasta-ainefragmentti, jonka kohteena on ihmisen vaskulaarinen endoteelikasvutekijä A (VEGF-A). Sillä on suuri taipumus sitoutua VEGF-A-isoformeihin (esim. VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> ja VEGF<sub>165</sub>), jolloin se estää VEGF-A:n sitoutumisen sen omiin reseptoreihin VEGFR-1 ja VEGFR-2. VEGF-A:n sitoutuminen sen omiin reseptoreihin johtaa endoteelisolujen lisääntymiseen ja uudissuonittumiseen samoin kuin uudissuonivuotoihin. Näiden kaikkien uskotaan edistävän aikuisilla ikään liittyvän neovaskulaarisen (kostean) verkkokalvon makulan rappeuman, patologisen likitaitoisuuden sekä silmän suonikalvon uudissuonittumisen etenemistä tai edistävän näön heikentymistä, joka johtuu diabeettisesta makulaturvotuksesta tai verkkokalvon laskimotukoksen aiheuttamasta makulaturvoksesta, ja ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla keskosien retinopatiaa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman hoito*

Lucentis-valmisteen kliininen teho ja turvallisuus ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman hoitoon on arvioitu kolmessa satunnaistetussa lumelääke- tai vaikuttavaan aineeseen vertailevassa, 24 kuukautta kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa, jotka tehtiin neovaskulaarista AMD:tä sairastavilla potilailla. Kaikkiaan 1 323 potilasta (879 vaikuttavaa lääkeainetta ja 444 lumelääkettä saanutta potilasta) oli mukana tutkimuksissa.

Tutkimuksessa FVF2598g (MARINA) 716 potilasta, joilla oli minimaalisesti klassinen tai piilevä ei-klassinen leesio satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan kerran kuukaudessa annettavat 0,3 mg:n tai 0,5 mg:n Lucentis-injektiot tai lumelääkeinjektiot.

Tutkimuksessa FVF2587g (ANCHOR) 423 potilasta, joilla oli pääasiassa klassinen CNV-leesio, satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan kuukausittaiset 0,3 mg:n tai 0,5 mg:n Lucentis-injektiot tai PDT-hoidot verteporfiinilla (lähtötasossa ja sen jälkeen joka kolmas kuukausi, jos fluoresseiniangiografiassa näkyi pysyvä tai uusiutuva uudissuonivuoto).

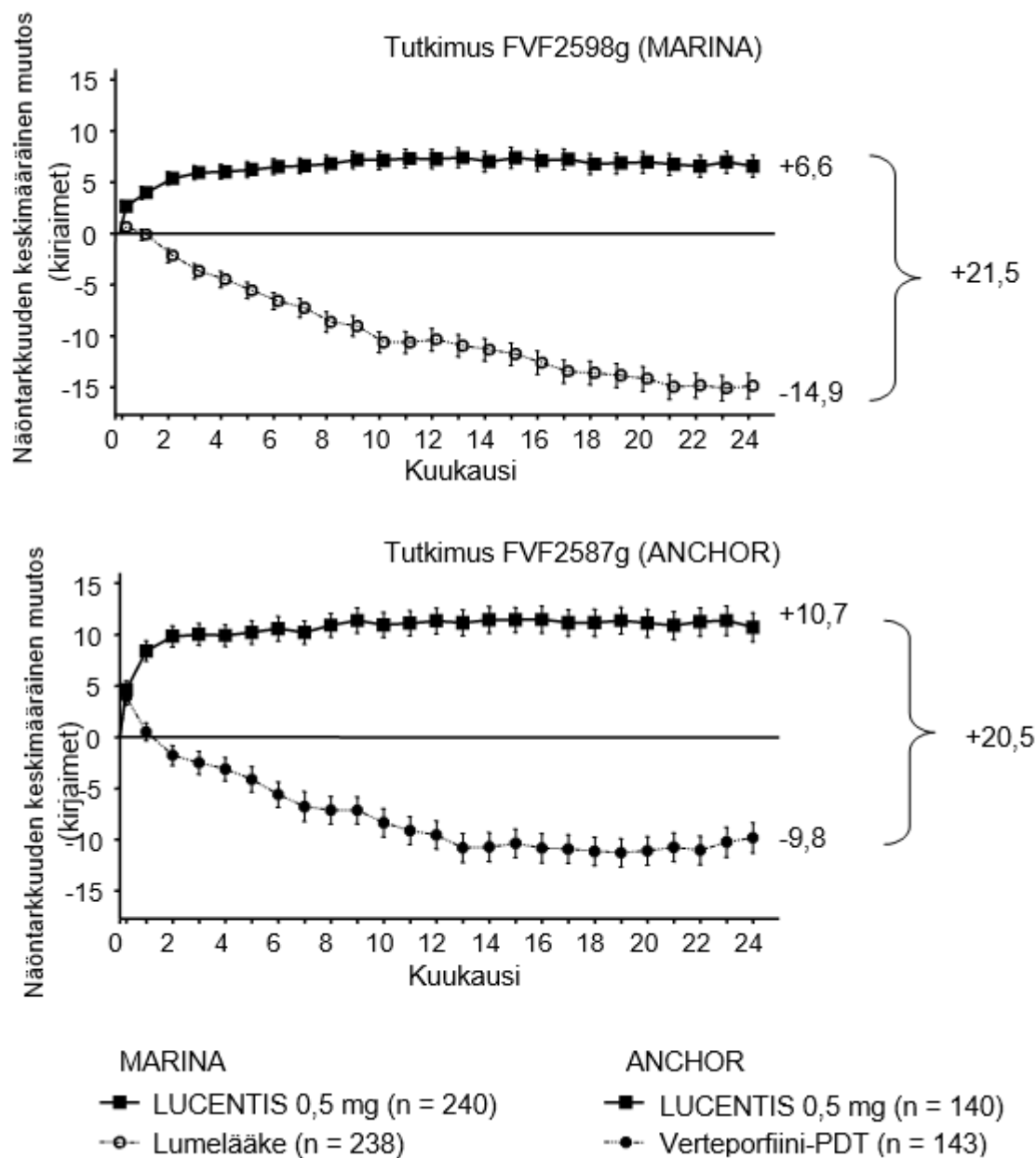
Tutkimusten olennaisimmat tulokset on esitetty taulukossa 1 ja kuvassa 1.

**Taulukko 1 Tutkimusten FVF2598g (MARINA) ja FVF2587g (ANCHOR) 12kk:n ja 24kk:n tulokset**

| Tuloksen mittaust                                                                                                         | Kuukausi     | FVF2598g (MARINA)      |                                 | FVF2587g (ANCHOR)                  |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                           |              | Lumelääke<br>(n = 238) | Lucentis<br>0,5 mg<br>(n = 240) | Verteporfiini-<br>PDT<br>(n = 143) | Lucentis<br>0,5 mg<br>(n = 140) |
| < 15 kirjaimen<br>menetys<br>näöntarkkuudesta<br>(%) <sup>a</sup><br>(näön säilyminen,<br>ensisijainen<br>päätetapahtuma) | 12. kuukausi | 62 %                   | 95 %                            | 64 %                               | 96 %                            |
|                                                                                                                           | 24. kuukausi | 53 %                   | 90 %                            | 66 %                               | 90 %                            |
| ≥ 15 kirjaimen<br>lisäys<br>näöntarkkuuteen<br>(%) <sup>a</sup>                                                           | 12. kuukausi | 5 %                    | 34 %                            | 6 %                                | 40 %                            |
|                                                                                                                           | 24. kuukausi | 4 %                    | 33 %                            | 6 %                                | 41 %                            |
| Näöntarkkuuden<br>keskimääräinen<br>muutos<br>(kirjaimet) (SD) <sup>a</sup>                                               | 12. kuukausi | -10,5 (16,6)           | +7,2 (14,4)                     | -9,5 (16,4)                        | +11,3 (14,6)                    |
|                                                                                                                           | 24. kuukausi | -14,9 (18,7)           | +6,6 (16,5)                     | -9,8 (17,6)                        | +10,7 (16,5)                    |

<sup>a</sup> p < 0,01

**Kuva 1 Näöntarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 24. kk:n loppuun tutkimuksessa FVF2598g (MARINA) ja tutkimuksessa FVF2587g (ANCHOR)**



Kummastakin tutkimuksesta saadut tulokset viittaavat siihen, että myös ne potilaat, jotka menettivät parhaasta lasikorjatusasta näöntarkkuudestaan (BCVA) vähintään 15 kirjainta ensimmäisen hoitovuoden aikana, saattavat hyötyä ranibitsumabihoiton jatkamisesta.

Potilaiden itsensä raportoimaa, tilastollisesti merkitsevää näkökyvyn toimintaan kohdistuvaa etua todettiin ranibitsumabihoitoa saaneiden ryhmissä verrattuna vertailuryhmiin sekä MARINA- että ANCHOR-tutkimuksissa, kun tulokset mitattiin NEI VFQ-25 -kyselyn avulla.

Tutkimuksessa FVF3192g (PIER) 184 potilasta, joilla oli kaikkia eri neovaskulaarisen AMD:n muotoja, satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 0,3 mg:n, tai 0,5 mg:n Lucentis-injektioita tai lumelääkeinjektioita kerran kuukaudessa kolmen peräkkäisen kuukauden ajan, minkä jälkeen he saivat annoksen kerran kolmessa kuukaudessa. Lumelääkehoitoa saaneilla potilailla oli 14. tutkimuskuukauden jälkeen mahdollisuus saada ranibitsumabihoitoa, ja 19. tutkimuskuukaudesta

lähtien tiheämmin tapahtuvat hoidot olivat mahdollisia. PIER-tutkimuksessa Lucentis-potilaat saivat keskimäärin kymmenen hoitoa.

Alun näöntarkkuuden paranemisen jälkeen (kerran kuukaudessa annostelun jälkeen) potilaiden näöntarkkuus keskimäärin huononi, kun lääkettä annettiin neljännesvuosittain, ja näöntarkkuus palasi lähtötasolle kuukaudella 12, ja vaikutus säilyi useimmilla ranibitsumabihoitoa saaneilla potilailla (82 %:lla) 24 kuukauden ajan. Rajalliset tiedot lumelääkettä saaneesta tutkimuspotilasjoukosta, joka myöhemmin sai ranibitsumabia, viittaavat siihen, että hoidon aloittaminen varhaisessa vaiheessa saattaa olla yhteydessä näöntarkkuuden säilymiseen parempana.

Kahden myyntiluvan jälkeen suoritettujen tutkimusten (MONT BLANC, BPD952A2308 ja DENALI, BPD952A2309) tulokset vahvistivat Lucentis-valmisteen tehon, mutta niissä ei nähty lisätehoa potilailla, jotka saivat verteporfiinia (Visudyne PDT) yhdessä Lucentis-valmisteen kanssa verrattuna potilaisiin, jotka saivat Lucentis-valmistetta monoterapiana.

*Patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito*

Lucentis-valmisteen kliinistä tehoa ja turvallisuutta patologisesta likitaittoisuudesta johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa on arvioitu 12 kuukautta kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa F2301 (RADIANCE). Tässä tutkimuksessa 227 potilasta satunnaistettiin seuraaviin tutkimushaaroihin suhteessa 2:2:1:

- Ryhmä I (0,5 mg ranibitsumabia; antotiheys määriteltiin ”vakaa”-kriteerin perusteella, jonka mukaan parhaassa lasikorjatussa näöntarkkuudessa (BCVA) ei saanut esiintyä muutoksia kahteen edelliseen kuukaussittaiseen arvioon verrattuna.).
- Ryhmä II (0,5 mg ranibitsumabia; antotiheys määriteltiin ”tautiaktiivisuus”-kriteerin perusteella, jonka määritelmänä oli näön heikkeneminen johtuen uudissuonittumisen (CNV) aiheuttamasta ja OCT:llä ja/tai FA:lla havaitusta verkkokalvon alaisesta tai verkkokalvon sisäisestä vuodosta tai uudissuonileesion aktiivisesta vuodosta).
- Ryhmä III (vPDT - potilaille sallittiin ranibitsumabihoito kuukaudesta 3 lähtien).

Ryhmän II potilaista, joiden annostusohjelma vastasi suositeltua annostusta (ks. kohta 4.2), 50,9 % tarvitsivat 1 - 2 pistosta; 34,5 % tarvitsi 3 - 5 pistosta ja 14,7 % tarvitsi 6 - 12 pistosta 12 kuukautta kestäneen tutkimusjakson aikana. Ryhmään II kuuluneista potilaista 62,9 % ei tarvinnut lainkaan pistoksia tutkimusjakson jälkimmäisten 6 kuukauden aikana.

RADIANCE-tutkimuksen keskeisimmät tulokset on esitetty taulukossa 2 ja kuvassa 2.

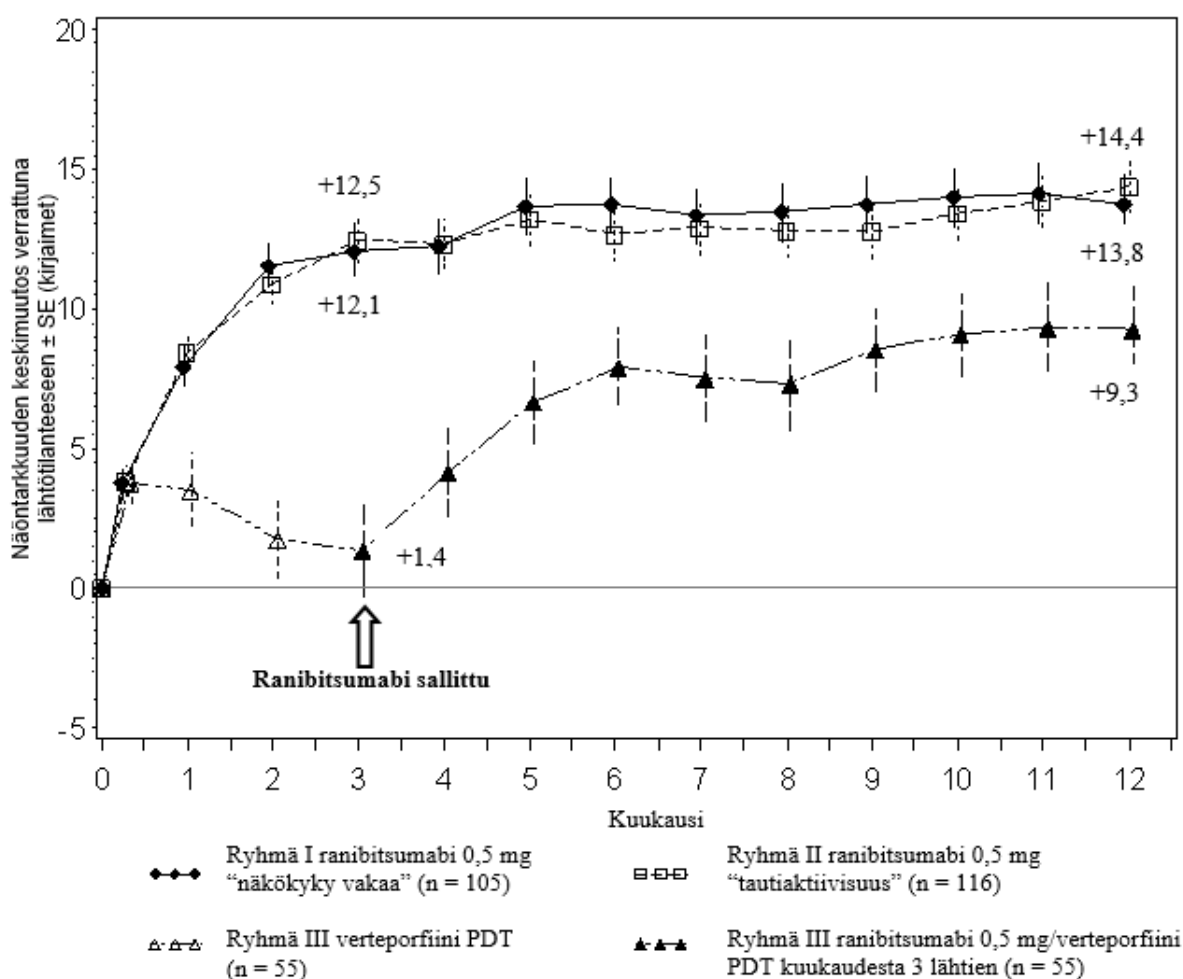
**Taulukko 2 Tutkimustulokset kuukausina 3 ja 12 (RADIANCE)**

|                                                                                                                                             | <b>Ryhmä I<br/>Ranibitsumabi<br/>0,5 mg<br/>”näkökyky<br/>vakaa”<br/>(n = 105)</b> | <b>Ryhmä II<br/>Ranibitsumabi<br/>0,5 mg<br/>”tautiaktiivisuus”<br/>(n = 116)</b> | <b>Ryhmä III<br/>vPDT<sup>b</sup><br/>(n = 55)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Kuukausi 3</b>                                                                                                                           |                                                                                    |                                                                                   |                                                    |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 3 verrattuna lähtötasoon <sup>a</sup> (kirjaimet) | +10,5                                                                              | +10,6                                                                             | +2,2                                               |
| Osuus potilaista, jotka saavuttivat näöntarkkuuden paranemisen: $\geq 15$ kirjainta, tai saavuttivat $\geq 84$ kirjainta BCVA:ssa           | 38,1 %                                                                             | 43,1 %                                                                            | 14,5 %                                             |
| <b>Kuukausi 12</b>                                                                                                                          |                                                                                    |                                                                                   |                                                    |
| Pistosten lukumäärä kuukauteen 12 mennessä:                                                                                                 |                                                                                    |                                                                                   |                                                    |
| Keskiarvo                                                                                                                                   | 4,6                                                                                | 3,5                                                                               | N/A                                                |
| Mediaani                                                                                                                                    | 4,0                                                                                | 2,5                                                                               | N/A                                                |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 12 verrattuna lähtötasoon (kirjaimet)             | +12,8                                                                              | +12,5                                                                             | N/A                                                |
| Osuus potilaista, jotka saavuttivat näöntarkkuuden paranemisen: $\geq 15$ kirjainta, tai saavuttivat $\geq 84$ kirjainta BCVA:ssa           | 53,3 %                                                                             | 51,7 %                                                                            | N/A                                                |

<sup>a</sup>  $p < 0,00001$  verrattuna vPDT-ryhmään

<sup>b</sup> Vertaileva kontrolli oli käytössä kuukauteen 3 saakka. Visudynellä suoritettavaan fotodynaamiseen hoitoon (vPDT) satunnaistetuille potilaille sallittiin ranibitsumabihoito kuukaudesta 3 alkaen (38 ryhmän III potilaista saivat ranibitsumabia kuukaudesta 3 lähtien).

**Kuva 2 Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimuutos lähtötilanteesta 12. tutkimuskuukauteen mennessä (RADIANCE)**



Näkökyvyn paranemiseen liittyi verkkokalvon keskiosan paksuuden vähenemistä.

Potilaiden raportoimia, ranibitsumabilla saavutettuja hyötyjä suhteessa vPDT-hoitoon ( $p$ -arvo  $< 0,05$ ) todettiin yhteenlaskettujen pisteiden ja useampien osa-alueiden tulosten (yleinen näkökyky, lähinäkö, mielenterveys ja riippuvuus muiden ihmisten avusta) osalta, kun näitä mitattiin the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) -kyselyn pisteiden avulla.

Silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito (kun tämä ei ole sekundaarista patologiselle likitaitoisuudelle eikä ikään liittyvälle kostealle verkkokalvon makulan rappeumalle)

Lucentis-valmisteen kliinistä turvallisuutta ja tehoa hoidettaessa potilaita, joilla on silmän suonikalvon uudissuonittumisesta aiheutuvaa näkökyvyn heikkenemistä, on arvioitu 12 kuukautta kestäneen, kaksoissokkoutetun, lumelääkekontrolloidun päätutkimuksen G2301 (MINERVA) tulosten perusteella. Kyseistä tutkimusta varten 178 aikuista potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan jompaakumpaa seuraavista hoidoista:

- 0,5 mg ranibitsumabia lähtötasossa, jonka jälkeen yksilöllinen, näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella määritellyn taudin aktiivisuuden (esim. näöntarkkuuden heikkeneminen, verkkokalvon sisäinen/alainen neste, verenvuoto tai tihkuminen) mukaan säädetty hoito-ohjelma
- lumelääkepistos tutkimuksen lähtötasossa, jonka jälkeen yksilöllinen, taudin aktiivisuuden mukaan määriteltä hoito-ohjelma.

Kuukaudesta 2 alkaen kaikki potilaat saivat avointa ranibitsumabihoitoa tarpeensa mukaan.



MINERVA-tutkimuksen keskeisimmät tulokset on esitetty taulukossa 3 ja kuvassa 3. Näkökyvyn paranemista, johon liittyi keskeisen makulan paksuuden vähenemistä, todettiin koko 12 kk:n jakson ajan.

Keskimääräinen pistosten lukumäärä 12 kuukauden aikana oli 5,8 ranibitsumabiryhmässä ja 5,4 niillä potilailla, jotka kuuluivat lumelääkeryhmään ja jotka soveltuivat saamaan ranibitsumabihoitoa kuukaudesta 2 eteenpäin. Lumelääkeryhmän yhteensä 59 potilaasta 7 potilasta ei saanut lainkaan ranibitsumabihoitoa tutkittavaan silmään koko 12 kuukauden jakson aikana.

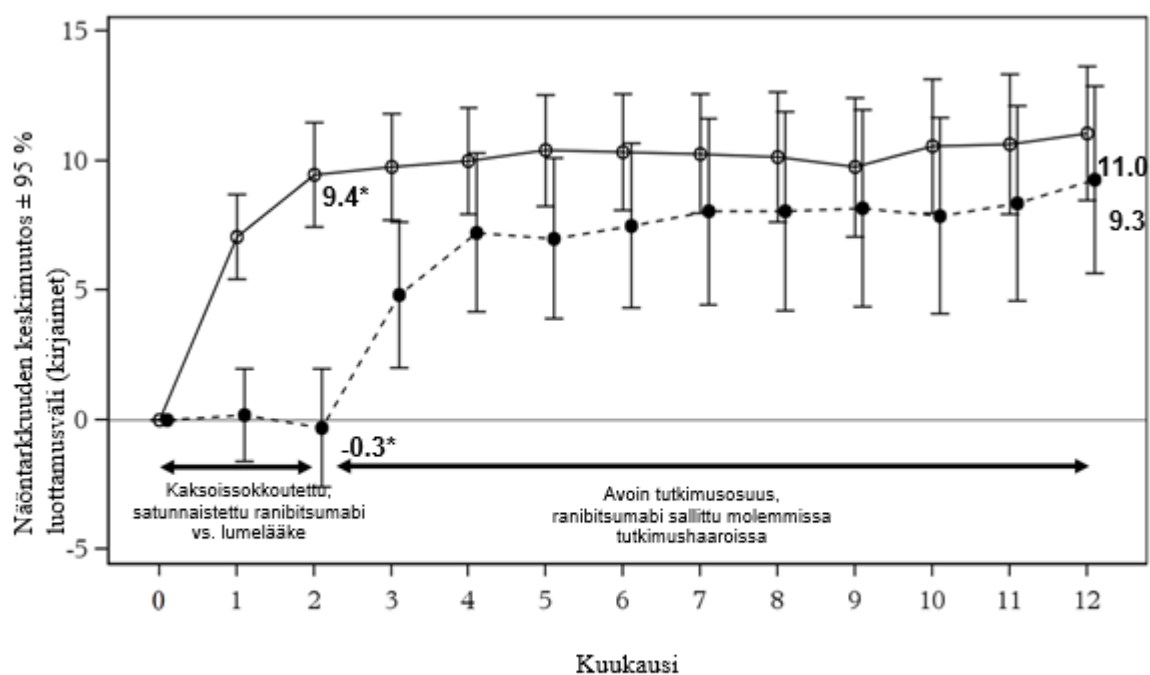
**Taulukko 3 Tutkimustulokset kuukautena 2 (MINERVA)**

|                                                                                                                                                                               | <b>Ranibitsumabi 0,5 mg<br/>(n = 119)</b> | <b>Lumelääke<br/>(n = 59)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos lähtötasosta kuukauteen 2 mennessä <sup>a</sup>                                                              | 9,5 kirjainta                             | -0,4 kirjainta                |
| Osuus potilaista, jotka olivat saavuttaneet näöntarkkuuden paranemisen: $\geq 15$ kirjainta, tai jotka olivat saavuttaneet $\geq 84$ kirjainta BCVA:ssa kuukauteen 2 mennessä | 31,4 %                                    | 12,3 %                        |
| Osuus potilaista, jotka eivät olleet menettäneet $> 15$ kirjainta lähtötasosta kuukauteen 2 mennessä <sup>a</sup>                                                             | 99,2 %                                    | 94,7 %                        |
| CSFT:n <sup>b</sup> väheneminen lähtötasosta kuukauteen 2 mennessä <sup>a</sup>                                                                                               | 77 $\mu$ m                                | -9,8 $\mu$ m                  |

<sup>a</sup> Yhdensuuntainen p < 0,001 verrattuna lumelääkekontrolliin

<sup>b</sup> CSFT - keskeisen makulan paksuus

**Kuva 3 Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimuutos lähtötilanteesta 12. tutkimuskuukauteen mennessä (MINERVA)**



Hoito: —○— Ranibitsumabi 0,5 mg (n = 119)      -●- Lumelääke (n = 59)  
 \* Havaitut BVCA:n keskiarvot saattavat erota pienimpien neliösummien (Least Squares Mean) BVCA-arvojen keskiarvoista (sovellettavissa vain 2 kk:n kohdalla)

Kun ranibitsumabia verrattiin lumelääkekontrolliin tutkimuskuukauden 2 kohdalla, havaittiin yhdenmukainen teho sekä kaiken kaikkiaan että kaikkien lähtötason etiologisten alaryhmien osalta.

**Taulukko 4 Hoidon kokonaisteho sekä teho eri lähtötason etiologisten alaryhmien osalta**

| Kokonaistulos ja tulokset eri etiologisten ryhmien osalta         | Hoitoteho lumelääkkeeseen nähden (kirjaimet) | Potilaiden lukumäärä (n) (hoito + lumelääke) |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Kaikki osallistujat                                               | 9,9                                          | 178                                          |
| Verisuonia muistuttavat juosteet silmänpohjassa (Angioid Streaks) | 14,6                                         | 27                                           |
| Tulehduksen jälkeinen retinokoroidopatia                          | 6,5                                          | 28                                           |
| Keskeinen, seroosi korioretinopatia                               | 5,0                                          | 23                                           |
| Idiopaattinen korioretinopatia                                    | 11,4                                         | 63                                           |
| Sekalaiset etiologiat <sup>a</sup>                                | 10,6                                         | 37                                           |

<sup>a</sup> Käsittää erilaisia etiologioita, joiden esiintyvyys oli alhainen ja jotka eivät kuuluneet muihin alaryhmiin

Päätutkimuksessa G2301 (MINERVA) viisi nuorta, 12 - 17-vuotiasta potilasta, joilla ilmeni silmän suonikalvon uudissuonittumisesta johtuvaa näkökyvyn heikkenemistä, saivat tutkimuksen lähtötasossa avointa ranibitsumabihoitoa (0,5 mg) ja sen jälkeen samalla tavalla yksilöllisesti säädettyä hoitoa kuin aikuisten tutkimuksessa. Paras lasikorjattu näöntarkkuus (BCVA) parani kaikilla viidellä potilaalla lähtötasosta kuukauteen 12 mennessä yhteensä 5 - 38 kirjainta (keskiarvo: 16,6 kirjainta). Näkökyvyn paranemiseen liittyi keskeisen makulan paksuuden vakautuminen tai väheneminen 12 kuukauden jakson aikana. Keskimääräinen ranibitsumabipistosten lukumäärä kaikkien osallistujien tutkittavaan silmään 12 kuukauden aikana oli 3 (vaihteluväli: 2 - 5). Kaiken kaikkiaan ranibitsumabihoito oli hyvin siedetty.

#### *Diabeettisesta makulaturvotuksesta aiheutuvan näöntarkkuuden heikkenemisen hoito*

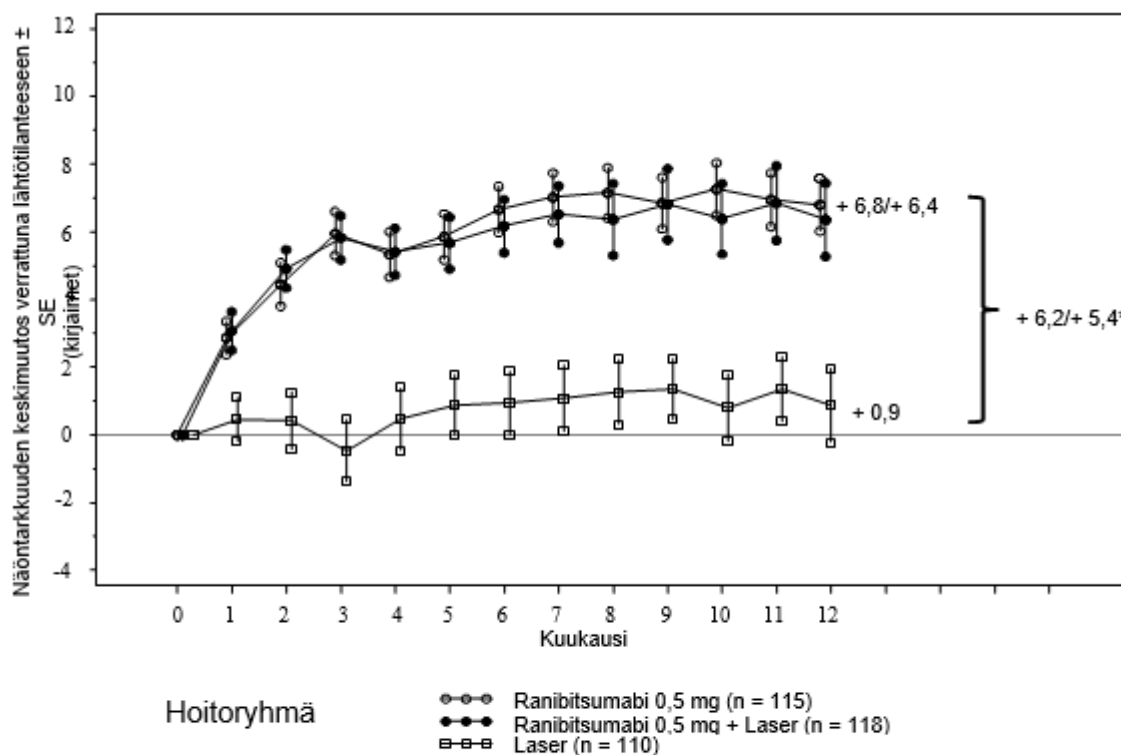
Lucentis-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kontrolloidussa, vähintään 12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa oli mukana yhteensä 868 potilasta (708 potilasta saivat vaikuttavaa ainetta ja 160 potilasta olivat kontrolliryhmissä).

Vaiheen II tutkimuksessa D2201 (RESOLVE), 151 potilaalle annettiin joko ranibitsumabia (6 mg/ml, n = 51; 10 mg/ml, n = 51) tai lumelääkettä (n = 49) kuukauden välein annettavina injektioina silmän lasiaiseen. Ranibitsumabihoitoa saaneiden potilaiden (n = 102) yhdistettyjen tulosten perusteella parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 12 verrattuna lähtötasoon oli +7,8 (± 7,72) kirjainta verrattuna -0,1 (± 9,77) kirjaimen muutokseen lumelääkettä saaneisiin; ja vastaavat keskimääräiset parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden muutokset lähtötasosta kuukauteen 12 mennessä olivat 10,3 (± 9,1) verrattuna -1,4 (± 14,2) kirjaimen (p < 0,0001 hoitojen erolle).

Vaiheen III tutkimuksessa D2301 (RESTORE) 345 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana yhdistettynä lumelaserkoagulaatioon, 0,5 mg ranibitsumabia yhdistettynä laserkoagulaatioon, tai lumelääkeinjektioita ja laserkoagulaatiohoitoon. 240 potilasta, jotka aiemmin olivat osallistuneet koko 12 kuukautta kestäneeseen RESTORE-tutkimukseen, otettiin mukaan avoimeen, 24 kuukautta kestäneeseen monikeskusjatkokutkimukseen (RESTORE Extension). Potilaat saivat 0,5 mg:n ranibitsumabiannokset *pro re nata* (PRN) -hoitona samaan silmään, johon pistokset oli annettu päätutkimuksen yhteydessä (D2301 RESTORE).

Yhteenveto tärkeimmistä tuloksista esitetään taulukossa 5 (RESTORE ja sen jatkotutkimus RESTORE Extension) sekä kuvassa 4 (RESTORE).

**Kuva 4 Näöntarkkuuden keskimuutos ajan mittaan lähtötilanteesta tutkimuksessa D2301 (RESTORE)**



SE = keskiarvon keskivirhe

\* pienimpien neliösummien keskiarvojen ero,  $p < 0,0001/0,0004$  perustuen kaksitahoiseen, ositettuun Cochran-Mantel-Haenszelin testiin

12. kuukauden kohdalla hoidon teho oli yhdenmukainen useimmissa alaryhmissä. Potilaat, joilla lähtötason paras lasikorjattu näöntarkkuus oli  $> 73$  kirjainta ja makulaturvotus, jossa verkkokalvon keskiosan paksuus oli  $< 300 \mu\text{m}$ , eivät kuitenkaan näyttäneet saavan suurempaa hyötyä ranibitsumabihoidosta verrattuna laserkoagulaatiohoitoon.

**Taulukko 5 Tulokset 12 kuukauden kohdalla tutkimuksessa D2301 (RESTORE) ja 36 kuukauden kohdalla tutkimuksessa D2301-E1 (RESTORE Extension - jatkotutkimus)**

| Hoitotulokset<br>12 kuukauden<br>kohdalla verrattuna<br>lähtötasoon<br>tutkimuksessa D2301<br>(RESTORE)                         | Ranibitsumabi<br>0,5 mg<br><br>n = 115 | Ranibitsumabi<br>0,5 mg +<br>laserkoagulaatiohoito<br>n = 118 | Laserkoagulaatiohoito<br><br>n = 110 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Parhaan lasikorjatun<br>näöntarkkuuden<br>keskimääräinen<br>muutos kuukaudesta 1<br>kuukauteen 12 <sup>a</sup> (±SD)            | 6,1 (6,4) <sup>a</sup>                 | 5,9 (7,9) <sup>a</sup>                                        | 0,8 (8,6)                            |
| Parhaan lasikorjatun<br>näöntarkkuuden<br>keskimääräinen<br>muutos kuukautena 12<br>(±SD)                                       | 6,8 (8,3) <sup>a</sup>                 | 6,4 (11,8) <sup>a</sup>                                       | 0,9 (11,4)                           |
| Näöntarkkuuden<br>paraneminen<br>≥ 15 kirjainta tai paras<br>lasikorjattu<br>näöntarkkuus<br>≥ 84 kirjainta<br>kuukautena 12(%) | 22,6                                   | 22,9                                                          | 8,2                                  |
| Keskimääräinen<br>pistosten lukumäärä<br>(kuukaudet 0 - 11)                                                                     | 7,0                                    | 6,8                                                           | 7,3 (lumelääke)                      |
|                                                                                                                                 |                                        |                                                               |                                      |

| Tutkimuksen D2301-E1 (RESTORE Extension) hoitotulokset kuukautena 36 verrattuna D2301 (RESTORE) -tutkimuksen lähtötasoon | Aikaisempi 0,5 mg:n ranibitsumabihoito<br>n = 83 | Aikaisempi 0,5 mg:n ranibitsumabihoito + laserkoagulaatiohoito<br>n = 83 | Aikaisempi laserkoagulaatiohoito<br>n = 74* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 24 (SD)                                             | 7,9 (9,0)                                        | 6,7 (7,9)                                                                | 5,4 (9,0)                                   |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 36 (SD)                                             | 8,0 (10,1)                                       | 6,7 (9,6)                                                                | 6,0 (9,4)                                   |
| Näöntarkkuuden paraneminen $\geq 15$ kirjainta tai paras lasikorjattu näöntarkkuus $\geq 84$ kirjainta kuukautena 36 (%) | 27,7                                             | 30,1                                                                     | 21,6                                        |
| Keskimääräinen pistosten lukumäärä (kuukaudet 12 - 35)                                                                   | 6,8                                              | 6,0                                                                      | 6,5                                         |

<sup>a</sup>p < 0,0001 ranibitsumabia ja laserkoagulaatiohoitoa saaneiden ryhmien vertailussa

Tutkimuksessa D2301-E1 (RESTORE Extension) n on se lukumäärä potilaita, joilta oli tiedossa olevat arvot sekä tutkimuksen D2301 (RESTORE) lähtötasossa (kuukausi 0) että kuukauden 36 käynnin yhteydessä.

\* Osuudet potilaista, jotka eivät saaneet yhtään ranibitsumabihoitoa jatkovaiheen aikana olivat 19 % aiemmin ranibitsumabiryhmään kuuluneista, 25 % aiemmin ranibitsumabia + laserkoagulaatiohoitoa saaneista sekä 20 % aiemmin laserkoagulaatiohoitoa saaneista potilaista.

Tilastollisesti merkitsevää, potilaiden itsensä raportoimaa etua, joka kohdistui useimpiin näköön liittyviin toimintoihin todettiin ranibitsumabilla (laserkoagulaatiohoidon kanssa tai ilman sitä) suhteessa vertailuryhmien tuloksiin, kun NEI VFQ-25 kyselyä käytettiin tulosten mittarina. Muiden tämän kyselytutkimuksen ala-asteikkojen osalta ei nähty eroja hoitojen välillä.

24 kuukautta kestäneen jatkotutkimuksen aikana todettu ranibitsumabin pitkäaikaishoidon turvallisuusprofiili on yhdenmukainen Lucentis-valmisteen aikaisemmin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Vaiheen IIIb tutkimuksessa D2304 (RETAIN) 372 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan jotakin alla mainituista hidoista:

- 0,5 mg ranibitsumabia yhdistettynä laserkoagulaatiohoitoon annostusohjelmassa, jossa hoitovälejä voidaan pidentää (TE, treat-and-extend)
- 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana annostusohjelmassa, jossa hoitovälejä voidaan pidentää (TE, treat-and-extend)
- 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana PRN-annostelun (*pro re nata*) mukaan.

Kaikissa ryhmissä ranibitsumabihoito annettiin kuukauden välein, kunnes paras lasikorjattu näöntarkkuus pysyi vakaana ainakin kolmen peräkkäisen kuukausittaisen arvioinnin yhteydessä. TE-hoidossa ranibitsumabia annettiin 2 - 3 kuukauden välein. Kaikissa hoitoryhmissä kuukausittaiset

hoidot aloitettiin uudestaan parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden alkaessa heikentyä diabeettisen makulaturvotuksen etenemisen vuoksi. Tällöin hoitoa jatkettiin kunnes vakaa tilanne parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden osalta jälleen saavutettiin.

Kolmen ensimmäisen pistoksen jälkeen suunniteltujen hoitokäyntien määrä oli TE-ryhmässä 13 ja PRN-ryhmässä 20. Molemmissa TE-ryhmissä yli 70 % potilaista säilytti parhaan lasikorjatun näöntarkkuutensa keskimäärin  $\geq 2$  kuukauden välein toteutetuin tutkimuskäynnein.

Yhteenvedo tärkeimmistä tuloksista esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6 Tutkimuksen D2304 (RETAIN) tulokset**

| Tulokset verrattuna lähtötasoon                                                                                         | TE-ranibitsumabihoito<br>0,5 mg +<br>laserkoagulaatio<br>n = 117 | TE-ranibitsumabihoito<br>0,5 mg yksinään<br>n = 125 | PRN-<br>ranibitsumabihoito<br>0,5 mg<br>n = 117 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 12 (SD)                              | 5,9 (5,5) <sup>a</sup>                                           | 6,1 (5,7) <sup>a</sup>                              | 6,2 (6,0)                                       |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 24 (SD)                              | 6,8 (6,0)                                                        | 6,6 (7,1)                                           | 7,0 (6,4)                                       |
| Lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 24 (SD)                                                    | 8,3 (8,1)                                                        | 6,5 (10,9)                                          | 8,1 (8,5)                                       |
| Näöntarkkuuden paraneminen $\geq 15$ kirjainta tai paras lasikorjattu näöntarkkuus $\geq 84$ kirjainta kuukautena 24(%) | 25,6                                                             | 28,0                                                | 30,8                                            |
| Keskimääräinen pistosten lukumäärä (kuukaudet 0 - 23)                                                                   | 12,4                                                             | 12,8                                                | 10,7                                            |

<sup>a</sup>p < 0,0001 arvioitaessa vertailukelpoisuutta (non-inferiority) PRN-hoitoa vastaan.

Diabeettista makulaturvotusta koskevissa tutkimuksissa parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden paranemiseen liittyi kaikissa hoitoryhmissä keskeisen makulan paksuuden (CSFT) väheneminen ajan kuluessa.

#### Proliferatiivisen diabeettisen retinopatian hoito

Lucentisin kliinistä turvallisuutta ja tehoa proliferatiivista diabeettista retinopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa arvioitiin Protocol S –tutkimuksessa, jossa verrattiin lasiaiseen annettuja 0,5 mg ranibitsumabi-injektioita ja panretinaalista valopolttohoitoa (PRP, panretinal photocoagulation). Ensisijaisena päätetapahtumana oli näöntarkkuuden keskimuutos 2 vuoden kohdalla. Lisäksi arvioitiin diabeettisen retinopatian vaikeusasteen muutosta silmänpohjan valokuvien perusteella DRSS-asteikkoa (Diabetic retinopathy severity score; diabeettisen retinopatian vaikeusasteikko) käyttäen.

Protocol S oli vaiheen III monikeskuksinen satunnaistettu, aktiivikontrolloitu, rinnakkaisryhmä-, vertailukelpoisuus (non inferiority) –tutkimus. Tutkimukseen otettiin 305 potilasta (394 tutkittavaa silmää), joilla oli proliferatiivinen diabeettinen retinopatia, johon lähtötilanteessa liittyi tai ei liittynyt diabeettista makulaturvotusta (DME). Tutkimuksessa verrattiin lasiaiseen annettuja 0,5 mg ranibitsumabi-injektioita ja standardihoitoa eli panretinaalista valopolttohoitoa (PRP). Yhteensä 191 silmää (48,5 %) satunnaistettiin saamaan 0,5 mg ranibitsumabihoitoa ja 203 silmää (51,5 %) saamaan panretinaalista valopolttohoitoa. Yhteensä 88 silmässä (22,3 %) oli lähtötilanteessa diabeettista makulaturvotusta: 42:ssa (22,0 %) ranibitsumabiryhmän ja 46:ssa (22,7 %) panretinaalisen valopolttohoitoryhmän silmässä.

Tässä tutkimuksessa näöntarkkuuden keskimuutos 2 vuoden kohdalla oli +2,7 kirjainta ranibitsumabiryhmässä ja -0,7 kirjainta panretinaalisen valopolttohoidon ryhmässä. Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero oli 3,5 kirjainta (95 % lv: [0,2; 6,7]).

1 vuoden kohdalla DRSS oli parantunut  $\geq 2$  astetta 41,8 %:lla ranibitsumabilla hoidetuista silmistä (n = 189) ja 14,6 %:lla panretinaalisella valohoidolla hoidetuista silmistä (n = 199). Ranibitsumabin ja laserhoidon arvioitu ero oli 27,4 % (95 % lv: [18,9; 35,9]).

**Taulukko 7 DRSS:n paraneminen tai huononeminen  $\geq 2$  tai  $\geq 3$  asteella 1 vuoden kohdalla Protocol S –tutkimuksessa (LOCF-menetelmä)**

| Muutoksen luokittelu lähtötilanteeseen verrattuna                                                                                                                                               | Protocol S                           |                                                 |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                                                                                                                                 | Ranibitsumabi<br>0,5 mg<br>(N = 189) | Panretinaalinen<br>valopolttohoito<br>(N = 199) | Osuuksien ero (%), lv |
| $\geq 2$ asteen paraneminen                                                                                                                                                                     |                                      |                                                 |                       |
| n (%)                                                                                                                                                                                           | 79<br>(41,8 %)                       | 29<br>(14,6 %)                                  | 27,4<br>(18,9; 35,9)  |
| $\geq 3$ asteen paraneminen                                                                                                                                                                     |                                      |                                                 |                       |
| n (%)                                                                                                                                                                                           | 54<br>(28,6 %)                       | 6<br>(3,0 %)                                    | 25,7<br>(18,9; 32,6)  |
| $\geq 2$ asteen huononeminen                                                                                                                                                                    |                                      |                                                 |                       |
| n (%)                                                                                                                                                                                           | 3<br>(1,6 %)                         | 23<br>(11,6 %)                                  | -9.9<br>(-14,7; -5,2) |
| $\geq 3$ asteen huononeminen                                                                                                                                                                    |                                      |                                                 |                       |
| n (%)                                                                                                                                                                                           | 1<br>(0,5 %)                         | 8<br>(4,0 %)                                    | -3.4<br>(-6,3; -0,5)  |
| DRSS = diabetic retinopathy severity score; diabeettisen retinopatian vaikeusasteikko, n = käynnillä määritelmän täyttäneiden potilaiden lukumäärä, N = tutkittavien silmien kokonaislukumäärä. |                                      |                                                 |                       |

1 vuoden kohdalla ranibitsumabihoitoa Protocol S –tutkimuksessa saaneessa ryhmässä DRSS-aste oli parantunut  $\geq 2$  asteella johdonmukaisesti sekä silmissä, joissa ei ollut diabeettista makulaturvotusta (39,9 %) että silmissä, joissa lähtötilanteessa oli diabeettista makulaturvotusta (48,8 %).

Protocol S –tutkimuksen 2 vuoden tietojen analyysi osoitti, että DRSS-aste parani  $\geq 2$  asteella lähtötilanteeseen verrattuna 42,3 %:ssa (n = 80) silmistä ranibitsumabihoitoa saaneessa ryhmässä ja 23,1 %:ssa (n = 46) silmistä panretinaalista valohoitoa saaneista silmistä. Ranibitsumabihoitoa saaneessa ryhmässä  $\geq 2$  asteen paraneminen DRSS-asteessa lähtötilanteeseen verrattuna havaittiin 58,5 %:ssa (n = 24) niistä silmistä, joissa lähtötilanteessa oli diabeettista makulaturvotusta, ja 37,8 %:ssa (n = 56) niistä silmistä, joissa diabeettista makulaturvotusta ei ollut.

Diabeettisen retinopatian vaikeusasteen muutosta arvioitiin DRSS-asteikon avulla myös kolmessa erillisessä diabeettista makulaturvotusta koskevassa aktiivikontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (ranibitsumabi 0,5 mg tarpeen mukaan verrattuna laserhoitoon). Tutkimuksiin osallistui yhteensä 875 potilasta, joista noin 75 % oli aasialaista alkuperää. Lähtötasoltaan keskivaikean tai sitä vaikeamman ei-proliferatiivisen DR:n (NPDR) alaryhmässä arvioitiin 315 potilaan DRSS-aste. Tutkimustulosten meta-analyysi osoitti, että 48,4 %:lla ranibitsumabihoitoa saaneista potilaista (n = 192) ja 14,6 %:lla laserhoitoa saaneista potilaista (n = 123) DRSS parantui  $\geq 2$  astetta

kuukauden 12 kohdalla. Ranibitsumabihoidon ja laserhoidon arvioitu ero oli 29,9 % (95 % lv: [20,0; 39,7]). Vaikeusasteeltaan kohtalaisen tai sitä lievemmän NPDR:n alaryhmässä arvioitiin 405 potilaan DRSS-aste. DRSS parantui  $\geq 2$  astetta 1,4 %:lla ranibitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 0,9 %:lla laserhoitoa saaneista potilaista.

*Verkkokalvon laskimotukoksesta johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito*

Lucentis-valmisteen tehoa ja turvallisuutta verkkokalvon laskimotukoksesta aiheutuneen makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa on arvioitu satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, kontrolloiduissa BRAVO- ja CRUISE-tutkimuksissa, joista ensimmäiseen osallistui verkkokalvon laskimohaaratukosta sairastavia (n = 397) ja toiseen verkkokalvon keskuslaskimotukosta sairastavia (n = 392) potilaita. Molemmissa tutkimuksissa potilaat saivat joko 0,3 mg:n tai 0,5 mg:n ranibitsumabi-injektiot tai lumelääkeinjektiot. Kuuden kuukauden jälkeen lumelääkettä saaneiden potilaiden lääkitys vaihdettiin 0,5 mg:aan ranibitsumabia.

BRAVO- ja CRUISE-tutkimusten keskeisimmät tulokset on esitetty taulukossa 8 sekä kuvissa 5 ja 6.

**Taulukko 8 Tutkimustulokset kuukausina 6 ja 12 (BRAVO ja CRUISE)**

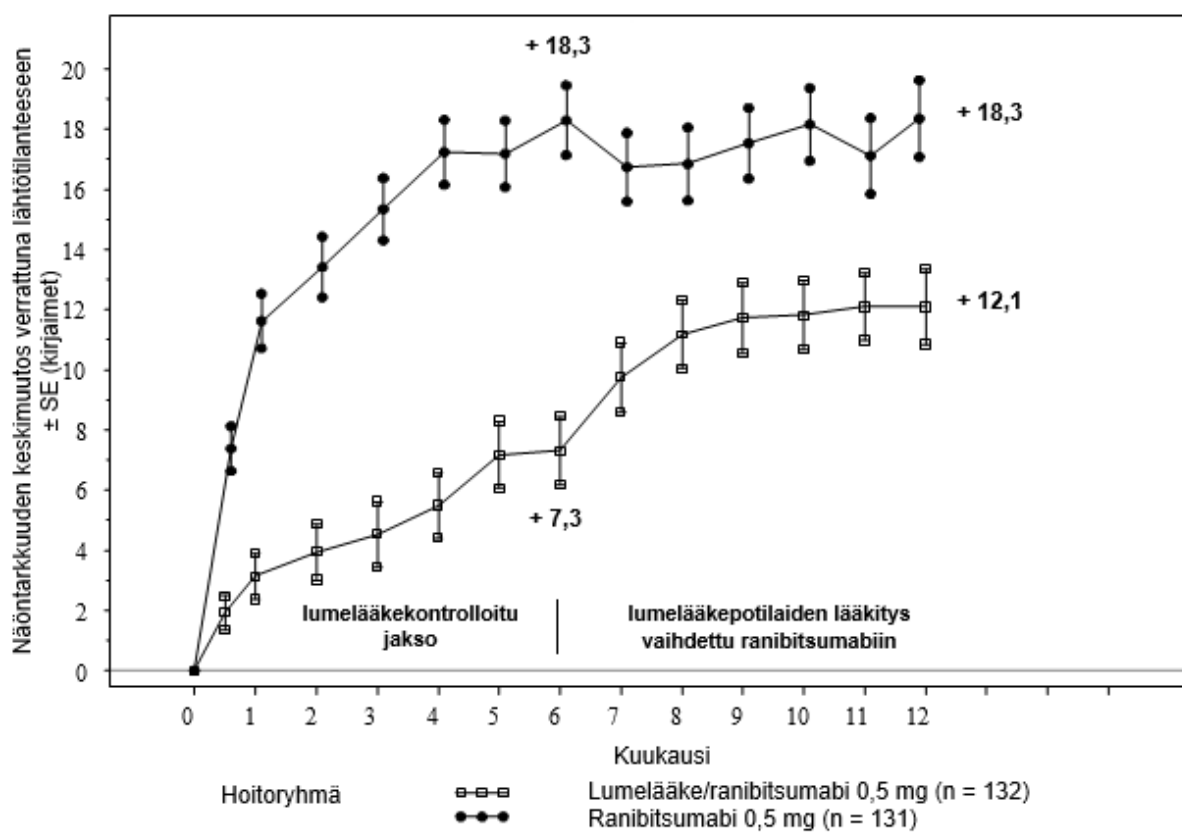
|                                                                                                               | <b>BRAVO</b>                                       |                                          | <b>CRUISE</b>                                      |                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                               | <b>Lumelääke/Lucentis<br/>0,5 mg<br/>(n = 132)</b> | <b>Lucentis<br/>0,5 mg<br/>(n = 131)</b> | <b>Lumelääke/Lucentis<br/>0,5 mg<br/>(n = 130)</b> | <b>Lucentis<br/>0,5 mg<br/>(n = 130)</b> |
| Näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 6 <sup>a</sup> (kirjaimet) (SD) (ensisijainen päätetapahtuma) | 7,3 (13,0)                                         | 18,3 (13,2)                              | 0,8 (16,2)                                         | 14,9 (13,2)                              |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos tutkimuskuukautena 12 (kirjaimet) (SD)              | 12,1 (14,4)                                        | 18,3 (14,6)                              | 7,3 (15,9)                                         | 13,9 (14,2)                              |
| Näöntarkkuuden paraneminen $\geq 15$ kirjainta kuukautena 6 <sup>a</sup> (%)                                  | 28,8                                               | 61,1                                     | 16,9                                               | 47,7                                     |
| Näöntarkkuuden paraneminen $\geq 15$ kirjainta kuukautena 12 (%)                                              | 43,9                                               | 60,3                                     | 33,1                                               | 50,8                                     |
| Laserkoagulaatiota hätätoimenpiteenä 12 kuukauden aikana saaneiden potilaiden osuus (%)                       | 61,4                                               | 34,4                                     | N/A                                                | N/A                                      |

<sup>a</sup> p < 0,0001 molemmissa tutkimuksissa

N/A = ei sovellettavissa.

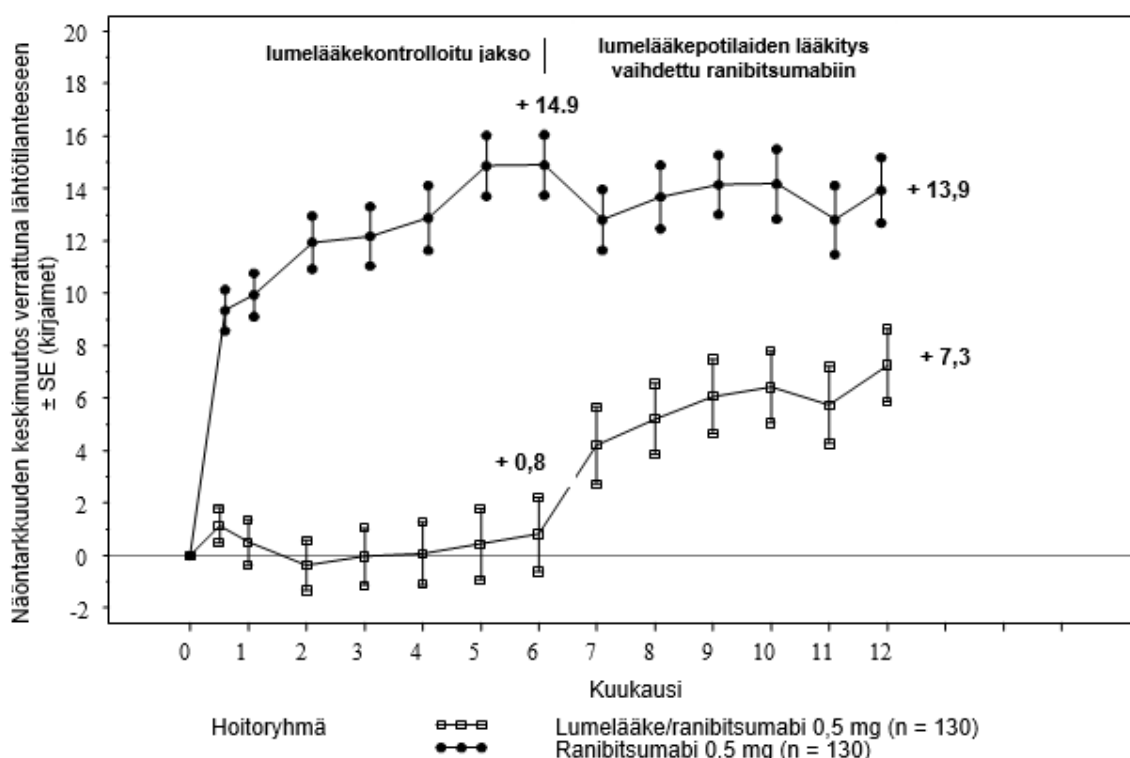


**Kuva 5 Parhaimman lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimuutos ajan mittaan lähtötilanteesta 6. sekä 12. tutkimuskuukauteen mennessä (BRAVO)**



SE = standard error of mean, eli keskiarvon keskivirhe

**Kuva 6 Parhaimman lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimuutos ajan mittaan lähtötilanteesta 6. sekä 12. tutkimuskuukauteen mennessä (CRUISE)**



SE = standard error of mean, eli keskiarvon keskivirhe

Molemmissa tutkimuksissa näkökyvyn paranemiseen liittyi jatkuva ja merkitsevä, verkkokalvon keskiosan paksuuden mittausten avulla todennettu makulaturvotuksen väheneminen.

Verkkokalvon keskuslaskimotukosta (CRVO) sairastavat potilaat (CRUISE-tutkimus ja jatkotutkimus HORIZON): Näöntarkkuuden paraneminen (noin 6 kirjainta) kuukautena 24 sellaisilla potilailla, jotka ensimmäisen kuuden kuukauden aikana saivat lumelääkettä ja sen jälkeen ranibitsumabia, ei ollut yhtä hyvä kuin tutkimuksen alusta asti ranibitsumabihoitoa saaneilla potilailla (noin 12 kirjainta).

Ranibitsumabilla todettiin tilastollisesti merkitsevää, potilaiden itsensä raportoimaa etua lähi- ja kaukonäköön liittyvissä osa-alueissa suhteessa kontrolliryhmään, kun tulosten mittarina käytettiin NEI VFQ-25 -kyselyä.

BRIGHTER (BRVO) ja CRYSTAL (CRVO) –tutkimuksissa arvioitiin Lucentis-hoidon pitkäaikaista (24 kuukautta) kliinistä turvallisuutta ja tehoa niiden potilaiden hoidossa, joiden näkökyky on heikentynyt verkkokalvon laskimotukoksen aiheuttaman makulaturvotuksen vuoksi. Molemmissa tutkimuksissa potilaat saivat 0,5 mg ranibitsumabia yksilöllisten vakauttamiskriteerien perusteella määritellyn PRN-annosteluohjelman mukaisesti. BRIGHTER oli kolmen tutkimushaaran satunnaistettu aktiivikontrolloitu tutkimus, jossa 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana tai yhdistettynä laserkoagulaatiohoitoon verrattiin pelkkään laserkoagulaatiohoitoon. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen laser-tutkimushaaran potilaille sallittiin 0,5 mg:n ranibitsumabiannos. CRYSTAL-tutkimuksessa potilaat saivat 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana.

BRIGHTER ja CRYSTAL –tutkimusten keskeisimmät tulokset on esitetty taulukossa 9.

**Taulukko 9 Tutkimustulokset kuukausina 6 ja 24 (BRIGHTER and CRYSTAL)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>BRIGHTER</b>            |                                       |                  | <b>CRYSTAL</b>             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Lucentis 0,5 mg<br>n = 180 | Lucentis 0,5 mg<br>+ Laser<br>n = 178 | Laser*<br>n = 90 | Lucentis 0,5 mg<br>n = 356 |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 6 <sup>a</sup> (kirjaimet) (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | +14,8<br>(10,7)            | +14,8<br>(11,13)                      | +6,0<br>(14,27)  | +12,0<br>(13,95)           |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 24 <sup>b</sup> (kirjaimet) (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | +15,5<br>(13,91)           | +17,3<br>(12,61)                      | +11,6<br>(16,09) | +12,1<br>(18,60)           |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden paraneminen $\geq 15$ kirjainta kuukautena 24 (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 52,8                       | 59,6                                  | 43,3             | 49,2                       |
| Keskimääräinen injektioiden lukumäärä (SD) (kuukausina 0-23)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 11,4<br>(5,81)             | 11,3 (6,02)                           | N/A              | 13,1 (6,39)                |
| <sup>a</sup> p < 0,0001 molemmille vertailuille BRIGHTER-tutkimuksessa 6 kuukauden kohdalla: Lucentis 0,5 mg vs laser ja Lucentis 0,5 mg + laser vs pelkkä laser.<br><sup>b</sup> p < 0,0001 CRYSTAL-tutkimuksen nollahypoteesille, jossa keskimääräinen muutos 24 kuukauden kohdalla verrattuna lähtötilanteeseen olisi ollut 0.<br>* Kuukaudesta 6 lähtien ranibitsumabi 0,5 mg –hoito sallittiin (24 potilasta hoidettiin pelkällä laserilla). |                            |                                       |                  |                            |

BRIGHTER –tutkimuksessa 0,5 mg ranibitsumabin teho laserhoitoon yhdistettynä oli vertailukelpoinen (non-inferior) ranibitsumabimonoterapian kanssa lähtötilanteesta 24 kuukauteen saakka (95 % lv: [-2,8; 1,4]).

Molemmissa tutkimuksissa havaittiin nopeaa ja tilastollisesti merkitsevää pienenemistä keskeisen makulan paksuudessa hoitokuukautena 1. Tämä vaste säilyi kuukauteen 24 saakka.

Ranibitsumabi-hoidon vaste oli riippumaton verkkokalvon iskemiasta. BRIGHTER –tutkimuksessa ranibitsumabimonoterapialla hoidetuilla potilailla 24 kuukauden kohdalla keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna oli +15,3 kirjainta potilailla, joilla oli iskemiaa (n = 46) ja +15,6 kirjainta potilailla, joilla ei ollut iskemiaa (n = 133). CRYSTAL –tutkimuksessa ranibitsumabimonoterapialla hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna oli +15,0 kirjainta potilailla, joilla oli iskemiaa (n = 53) ja +11,5 kirjainta potilailla, joilla ei ollut iskemiaa (n = 300).

BRIGHTER ja CRYSTAL –tutkimuksissa näkökykyä parantava vaikutus saavutettiin kaikilla 0,5 mg ranibitsumabimonoterapialla hoidetuilla potilailla riippumatta sairauden kestosta. Potilailla, joiden sairaus oli kestänyt < 3 kuukautta havaittiin näöntarkkuuden parantuneen kuukautena 1 BRIGHTER –tutkimuksessa 13,3 ja CRYSTAL –tutkimuksessa 10,0 kirjainta, ja vastaavasti kuukautena 24 BRIGHTER –tutkimuksessa 17,7 ja CRYSTAL –tutkimuksessa 13,2 kirjainta. Vastaava

näöntarkkuuden paraneminen potilailla, joiden sairaus oli kestänyt  $\geq 12$  kuukautta, oli BRIGHTER – tutkimuksessa 8,6 ja CRYSTAL –tutkimuksessa 8,4 kirjainta. Hoidon aloittamista pitäisi harkita diagnoosihetkellä.

Ranibitsumabin 24 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa osoitettu pitkäaikaisturvallisuusprofiili on yhdenmukainen Lucentis-valmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

#### Pediatriset potilaat

##### Ennenaikaisesti syntyneiden lasten keskosen retinopatian (ROP) hoito

Lucentis 0,2 mg:n annoksen kliinisen turvallisuuden ja tehon arviointi ennenaikaisesti syntyneiden lasten keskosen retinopatian (ROP) hoidossa perustui kuuden kuukauden kohdalla saatuihin tietoihin H2301 (RAINBOW) tutkimuksesta. H2301 oli satunnaistettu, avoin, 3-haarainen, rinnakkaisryhmä-, paremmuustutkimus intravitreaalisten 0,2 mg ja 0,1 mg ranibitsumabiannosten ja laserhoidon vertaamiseksi. Tutkimukseen valituilla potilailla oli jokin seuraavista verkkokalvoon liittyvistä löydöksistä kummassakin silmässä:

- Vyöhykkeellä I sijaitseva vaikeusasteen 1+, 2+, 3 tai 3+ tauti, tai
- Vyöhykkeellä II sijaitseva vaikeusasteen 3+ tauti, tai
- Aggressiivinen posteriorinen keskosen retinopatia (AP-ROP)

Tässä tutkimuksessa 225 potilasta satunnaistettiin 1:1:1 suhteessa saamaan joko 0,2 mg (n = 74) tai 0,1 mg (n = 77) ranibitsumabia intravitreaalisesti, tai laserhoitoa (n = 74).

Hoidon onnistuminen osoitettiin aktiivisen keskosen retinopatian (ROP) ja epäsuotuisien rakenteellisten muutosten puuttumisella molemmista silmistä 24 viikkoa ensimmäisen tutkimuksessa annetun hoidon jälkeen. Hoidon onnistumisprosentti oli korkein 0,2 mg:n ranibitsumabiannoksella (80 %) verrattaessa laserhoitoon (66,2 %) (ks. taulukko 10). Suurimmalle osalle 0,2 mg ranibitsumabihoitoa saaneista potilaista (78,1 %) annettiin yksi injektio silmää kohti.

#### **Taulukko 10 Tulokset viikon 24 kohdalla (RAINBOW)**

| Hoito                         | Hoidon onnistumisprosentti |                  |                                |                                |                  |                     |
|-------------------------------|----------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|---------------------|
|                               | n/M (%)                    | 95 % lv          | Vertailu                       | Kerroinsuhde (OR) <sup>a</sup> | 95 % lv          | p-arvo <sup>b</sup> |
| Ranibitsumabi 0,2 mg (N = 74) | 56/70 (80,0)               | (0,6873; 0,8861) | Ranibitsumabi 0,2 mg vs. laser | 2,19                           | (0,9932; 4,8235) | 0,0254              |
| Laserhoito (N = 74)           | 45/68 (66,2)               | (0,5368; 0,7721) |                                |                                |                  |                     |

lv = luottamusväli, M = niiden potilaiden lukumäärä, joiden osalta ei puuttunut tietoa ensisijaisesta tehotuloksesta (sisältää imputoidut arvot), n = niiden potilaiden lukumäärä, joilla ei ollut aktiivisen keskosen retinopatian (ROP) merkkejä eikä epäsuotuisia rakenteellisia muutoksia kummassakaan silmässä 24 viikkoa ensimmäisen tutkimuksessa annetun hoidon jälkeen (sisältää imputoidut arvot). Jos potilas kuoli tai tutkimushoitoa vaihdettiin 24 viikon kohdalla tai aiemmin, merkittiin potilaalla olleen aktiivisen keskosen retinopatian (ROP) merkkejä ja epäsuotuisia rakenteellisia muutoksia 24 viikon kohdalla.

<sup>a</sup> Kerroinsuhde (Odds Ratio, OR) laskettiin Cochran-Mantel-Haenszel –testillä, stratifiointitekijänä ROP:n sijaintivyöhyke lähtötilanteessa (vyöhyke I ja II; tietojenkeruulomakkeen mukaisesti).

<sup>b</sup> p-arvo parittaiselle vertailulle on yksisuuntainen. Ensisijaiselle päätetapahtumalle ennalta määritetty yksisuuntaisen p-arvon merkitsevyystaso oli 0,025.

24 tutkimusviikon aikana harvempi potilas siirtyi vasteen puuttumisen vuoksi toiseen hoitovaihtoehtoon ranibitsumabi 0,2 mg ryhmästä (14,9 %) kuin laserhoitoryhmästä (24,3 %). Epäsuotuisia rakenteellisia muutoksia ilmoitettiin harvemmin ranibitsumabi 0,2 mg ryhmässä (1 potilaalla; 1,4 %) kuin laserhoitoryhmässä (7 potilaalla; 10,1 %).

Ranibitsumabin (0,2 mg) pitkäaikaistehoa ja -turvallisuutta ennen aikaisesti syntyneiden lasten keskosen retinopatian (ROP) hoidossa arvioitiin RAINBOW-jatkotutkimuksessa H2301E1 (RAINBOW-tutkimuksen H2301 jatkotutkimus), jossa potilaiden tilaa seurattiin 5-vuotiaaksi saakka.

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli näön arviointi potilaan 5-vuotiskäynnillä. Näöntarkkuuden arvioinnissa käytettiin Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) -asteikkoa ja paremmin näkevän silmän (silman, jolla on korkeampi ETDRS-pistemäärä) kohdalla Lea symbols -optotyyppejä.

ETDRS-pistemäärä tallennettiin 0,2 mg ranibitsumabiryhmässä 83,3 %:lle (45/54) ja laserhoitoryhmässä 76,6 %:lle (36/47) niistä potilaista, jotka suorittivat 5-vuotiskäynnin. Pienimmän neliösumman menetelmällä (LS, least-squares) määritetty keskiarvo oli numeerisesti suurempi 0,2 mg ranibitsumabiryhmässä (66,8 [keskivirhe: 1,95]) kuin laserhoitoryhmässä (62,1 [2,18]) ja ETDRS-pistemäärien keskiarvojen ero oli 4,7 (95 % lv: [1,1; 10,5]). Paremmin näkevän silmän näöntarkkuustulokset eri kategorioissa potilaiden 5-vuotiskäynneillä esitetään taulukossa 11.

**Taulukko 11 Paremmin näkevän silmän<sup>1</sup> näöntarkkuustulokset potilaiden 5-vuotiskäynneillä**

| <b>Näöntarkkuuskategoria</b>                                                                                                                                                                                   | <b>Ranibitsumabi 0,2 mg<br/>N = 61<br/>n (%)</b> | <b>Laser<br/>N = 54<br/>n (%)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|
| ≥ 1 – ≤ 34 kirjainta                                                                                                                                                                                           | 1 (1,6)                                          | 2 (3,7)                           |
| ≥ 35 – ≤ 70 kirjainta                                                                                                                                                                                          | 24 (39,3)                                        | 23 (42,6)                         |
| ≥ 71 kirjainta                                                                                                                                                                                                 | 20 (32,8)                                        | 11 (20,4)                         |
| <sup>1</sup> Paremmin näkevä silmä on se, joka saa korkeamman ETDRS-pistemäärän 5-vuotiskäynnillä. Jos silmien ETDRS-pistemäärät ovat samat, niin oikeanpuoleinen silmä merkitään paremmin näkeväksi silmäksi. |                                                  |                                   |

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lucentis-valmisteen käytöstä neovaskulaarisen verkkokalvon makulan rappeuman (AMD), diabeettisen makulaturvotuksen (DME), verkkokalvon laskimotukoksesta (RVO) johtuvan makulaturvotuksen, tai silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen ja diabeettisen retinopatian hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa). Lisäksi Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lucentis-valmisteen käytöstä keskosen retinopatian (ROP) hoidossa seuraavissa pediatriassa potilasryhmissä: täysiaikaiset vastasyntyneet, vauvat, lapset ja nuoret.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kuukausittain annetun Lucentis-intravitreaalihoidon jälkeen neovaskulaarista AMD:tä sairastavien potilaiden seerumin ranibitsumabipitoisuudet olivat yleensä alhaiset ja huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) yleensä pienempi kuin ranibitsumabipitoisuus, joka tarvitaan estämään VEGF:n biologista aktiivisuutta 50 prosentilla (11-27 ng/ml, joka on määritetty soluproliferaatiokokeessa *in vitro*). Huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) oli annosriippuvainen annosvälillä 0,05-1,0 mg/silmä. Seerumin lääkepitoisuudet rajallisella määrällä diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla viittasivat siihen, että hieman suurempaa systeemistä altistusta ei voida sulkea pois verrattaessa neovaskulaarista AMD:tä sairastaviin potilaisiin. RVO-potilailla ranibitsumabipitoisuudet seerumissa olivat samankaltaiset tai hieman korkeammat kuin kosteaa AMD:tä sairastavilla potilailla.

Ranibitsumabin keskimääräinen puoliintumisaika oli lasiaisessa noin 9 vuorokautta tutkimuksen mukaan, joka perustui populaatiofarmakokinetiikkaan ja ranibitsumabin poistumiseen seerumista hoidettaessa neovaskulaarista AMD:tä sairastavia potilaita 0,5 mg annoksella. Kuukausittaisella intravitreaaliannoksella 0,5 mg/silmä ranibitsumabin huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) saavutettiin seerumissa noin vuorokauden kuluttua annosta. Huippupitoisuuden ennustetaan olevan yleensä 0,79-2,90 ng/ml ja pienimmän pitoisuuden ( $C_{\min}$ ) yleensä 0,07-0,49 ng/ml. Seerumin ranibitsumabipitoisuuden arvioidaan olevan noin 90 000 kertaa pienempi kuin lasiaisen ranibitsumabipitoisuus.

Munuaisten vajaatoiminta: Lucentis-valmisteen farmakokinetiikasta ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kosteaa AMD:tä sairastavilla potilailla suoritettussa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä 68 % (136 potilasta 200:sta) potilaista sairasti munuaisten vajaatoimintaa (46,5 % lievää [50-80 ml/min], 20 % kohtalaisen vaikeaa [30-50 ml/min] ja 1,5 % vakavaa [ $< 30$  ml/min]). RVO-potilaista 48,2 %:lla (253 potilaalla 525:stä) potilaista oli munuaisten vajaatoiminta (joista 36,4 %:lla lievä; 9,5 %:lla keskivaikea ja 2,3 %:lla vaikea). Systeeminen puhdistuma oli hieman pienempi, mutta ei kliinisesti merkittävästi.

Maksan vajaatoiminta: Lucentis-valmisteen farmakokinetiikasta ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### Pediatriset potilaat

Kun 0,2 mg annos (silmää kohden) Lucentis-valmistetta annettiin intravitreaalisesti ennen aikaisesta syntyneille lapsille, joilla oli keskosen retinopatia (ROP), nousivat seerumin ranibitsumabipitoisuudet korkeammiksi kuin neovaskulaarista AMD:tä sairastavilla aikuispotilailla havaitut pitoisuudet yhteen silmään annetun 0,5 mg annoksen jälkeen.  $C_{max}$  ja  $AUC_{inf}$  -arvot olivat populaatiofarmakokinetiikan analyysin mukaan vastaavasti noin 16- ja 12-kertaisia. Näennäinen systeeminen puoliintumisaika oli noin 6 päivää. Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan analyysi ei osoittanut selkeää yhteyttä systeemisen ranibitsumabipitoisuuden ja systeemisen VEGF-pitoisuuden välillä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kun ranibitsumabia annettiin makaki-apinoille molempiin silmiin intravitreaalisesti annoksina 0,25-2,0 mg/silmä joka toinen viikko enintään 26 viikon ajan, se aiheutti silmiin annosriippuvaisia vaikutuksia.

Intraokulaarisessa annossa etukammion valotie ja solut lisääntyivät annosriippuvaisesti, ja tämän lisääntymisen huippu oli kaksi päivää injektioista. Tulehdusvasteen voimakkuus lievenee yleensä seuraavien injektioiden myötä tai toipumisvaiheessa. Silmän takaosassa havaittiin lasiaissolujen infiltraatiota ja lasiaissamentumia, jotka näyttivät olevan annoksen suuruudesta riippuvaisia, ja joita yleensä esiintyi hoitojakson loppuun asti. Lasiaistulehdukset pahenivat 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa injektiomäärien myötä. Toipumisen jälkeen niiden havaittiin kuitenkin hävinneen. Silmän takaosan tulehduksen ajoitus ja luonne näyttäisi viittaavan immuunivälitteiseen vasta-ainevasteeseen, joka voi olla kliinisesti merkityksettömiä. Joillakin eläimillä havaittiin kaihin kehittymistä suhteellisen pitkään kestäneen vakavan tulehduksen jälkeen, mikä näyttäisi viittaavan siihen, että linssin muutokset olivat seurausta vakavasta tulehduksesta. Intravitreaalisen injektion jälkeen havaittiin annoksesta riippumatta ohimenevää silmänpaineen nousua.

Mikroskooppiset silmämuutokset liittyivät tulehdukseen, eivätkä viitanneet rappeuttaviin muutoksiin. Granulomatoottisia tulehdusmuutoksia havaittiin joidenkin silmien näköhermon nystyissä. Nämä silmän takaosan muutokset vähenivät ja joissain tapauksissa hävisivät kokonaan toipumisvaiheen aikana.

Intravitreaalisen annon jälkeen ei havaittu merkkejä systeemisestä toksisuudesta. Seerumissa ja lasiaisessa havaittiin ranibitsumabin vasta-aineita valmisteella hoidettujen eläinten alaryhmästä.

Karsinogeenisuuteen tai mutageenisuuteen liittyviä tietoja ei ole saatavilla.

Tiineille apinoille silmän lasiaiseen annettu ranibitsumabihoito, joka aiheutti 0,9-7 kertaisen maksimaalisen systeemisen altistuksen verrattuna suurimpaan kliiniseen altistukseen, ei aiheuttanut kehitystoksisuutta eikä teratogeenisuutta eikä se vaikuttanut istukan painoon tai rakenteeseen, vaikka ranibitsumabin tulisi farmakologisten vaikutustensa perusteella katsoa olevan mahdollisesti teratogeeninen tai alkio-/sikiötoksinen.

Ranibitsumabivälitteisiä vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen ei esiintynyt, ja se johtuu todennäköisesti lähinnä siitä, ettei Fab-fragmentti kyennyt läpäisemään istukkaa. Yksi tapaus kuitenkin kuvattiin, jossa emon seerumissa esiintyi suuria ranibitsumabipitoisuuksia ja ranibitsumabia oli havaittavissa sikiön seerumissa, mikä viittaa siihen, että ranibitsumabivasta-aine (Fc-osan sisältävä) toimi ranibitsumabin kantajaproteiinina ja pienensi siten emon seerumipuhdistumaa ja mahdollisti ranibitsumabin kulkeutumisen istukan läpi. Koska alkion ja sikiön kehitykseen liittyvät tutkimukset tehtiin terveillä tiineillä eläimillä, sairaus (esim. diabetes) saattaa muuttaa istukan läpäisevyyttä Fab-fragmentin osalta, joten tutkimus tulisi tulkita varauksella.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

$\alpha,\alpha$ -trehaloosidihydraatti  
Histidiinihydrokloridi, monohydraatti  
Histidiini  
Polysorbaatti 20  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).  
Ei saa jäätyä.  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Avaamaton injektiopullo voi olla huoneenlämmössä (25°C) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

#### Pelkän injektiopullon sisältävä pakkaus

Yksi injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (klorobutyylikumia), sisältää 0,23 ml steriiliä injektionestettä.

#### Pakkaus, jossa injektiopullo + suodatinneula

Yksi injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (klorobutyylikumia), sisältää 0,23 ml steriiliä injektionestettä ja tylppä suodatinneula (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

#### Pelkän injektiopullon sisältävä pakkaus

Injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Mahdollinen käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä injektion antamisen jälkeen. Jos injektiopullo on vioittunut tai siihen on kajottu, sitä ei tule käyttää. Steriiliyttä ei voida taata, jos pakkauksen sulkeva sinetti ei ole ehjä.

Silmän lasiaiseen annettavan pistoksen valmistelua ja antoa varten tarvitaan seuraavat kertakäyttöiset välineet:

- 5 µm:n suodatinneula (18G)
- 1 ml:n steriili ruisku (jossa 0,05 ml:n annosviiva) ja injektioneula (30G x ½”), aikuispotilaiden hoitoon
- pienen tilavuuden ja suuren tarkkuuden steriili ruisku, joka toimitetaan injektioneulan (30G x ½”) kanssa VISISURE-pakkauksessa, ennenaikaisesti syntyneiden lasten hoitoon

Nämä välineet eivät sisälly tähän pakkaukseen.

#### Pakkaus, jossa injektioipullo + suodatinneula

Injektioipullo ja suodatinneula on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Uudelleen käyttäminen voi aiheuttaa infektion tai muun sairauden/vamman. Kaikki komponentit ovat steriilejä. Jos pakkauksen jokin komponentti on vioittunut tai siihen on kajottu, ei sitä tule käyttää. Steriiliyttä ei voida taata, jos pakkauksen sulkeva sinetti ei ole ehjä.

Silmän lasiaiseen annettavan pistoksen valmistelua ja antoa varten tarvitaan seuraavat kertakäyttöiset välineet:

- 5 µm:n suodatinneula (18G x 1½”, 1,2 mm x 40 mm; pakkauksessa mukana)
- 1 ml:n steriili ruisku (jossa 0,05 ml:n annosviiva, ei sisälly tähän pakkaukseen) ja injektioneula (30G x ½”, ei sisälly tähän pakkaukseen), aikuispotilaiden hoitoon
- pienen tilavuuden ja suuren tarkkuuden steriili ruisku, joka toimitetaan injektioneulan (30G x ½”) kanssa VISISURE-pakkauksessa (ei sisälly tähän pakkaukseen), ennenaikaisesti syntyneiden lasten hoitoon

Noudata seuraavia ohjeita valmistellessasi Lucentis-valmistetta annettavaksi **aikuisille** silmän lasiaiseen.

1. Ennen kuin vedät valmistetta injektioipullostasi ruiskuun, poista injektioipullon korkki ja puhdistajainjektioipullon kalvo (esim. 70-prosenttista alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla).
2. Kiinnitä 5 µm:n suodatinneula (18G x 1½”, 1,2 mm x 40 mm) 1 ml:n ruiskuun aseptista tekniikkaa käyttäen. Paina tylppää suodatinneulaa injektioipullon kumitulpan keskikohtaan niin kauan, kunnes neula koskettaa injektioipullon pohjan kulmaa.
3. Vedä sitten injektioipullon koko sisältö ruiskuun. Pidä injektioipullosa pystyasennossa, hieman kallistettuna, jotta saat vedetyksi kaiken nesteen ruiskuun.
4. Varmista injektioipullosa tyhjentäessäsi, että vedät ruiskun mäntää riittävästi ulospäin, jotta suodatinneula tyhjenee kokonaan.
5. Jätä tylppä suodatinneula injektioipulloon ja irrota ruisku tylpistä suodatinneulasta. Suodatinneula hävitetään sen jälkeen, kun injektioipullon sisältö on vedetty ruiskuun, eikä sitä saa käyttää intravitreaali-injektion antamiseen.
6. Kiinnitä injektioneula (30G x ½”, 0,3 mm x 13 mm) aseptisesti ja tukevasti kiinni ruiskuun.
7. Irrota injektioneulan suojuksen varovasti irrottamatta kuitenkaan neulaa ruiskusta.

Huom! Ota kiinni injektioneulan kannasta, kun irrotat suojuksen.

8. Poista varovasti ilma ja ylimääräinen injektioneste ruiskusta, ja aseta annos ruiskun 0,05 ml:n merkiviivan mukaisesti. Ruisku on nyt valmis injektiota varten.

Huom! Älä pyyhi injektioneulaa. Älä vedä ruiskun mäntää ulospäin.



Kun injektio on annettu, neulansuojusta ei tule asettaa takaisin eikä neulaa irrottaa ruiskusta. Ruisku ja siinä oleva neula hävitetään heittämällä ne viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan tai paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### Käyttö pediatriisille potilaille

Noudata VISISURE-pakkauksen ohjeita valmistellessasi Lucentis-valmistetta annettavaksi **ennenaikaisesti syntyneille lapsille** silmän lasiaiseen.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. tammikuuta 2007  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. marraskuuta 2016

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lucentis 10 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg ranibitsumabia\*. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,165 ml liuosta, mikä vastaa 1,65 mg ranibitsumabia. Esitäytetystä ruiskusta saatava kokonaismäärä on 0,1 ml. Tästä saadaan tarvittava määrä 0,05 ml eli 0,5 mg ranibitsumabia sisältävän kerta-annoksen annosteluun.

\*Ranibitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-ainefragmentti, joka on valmistettu *Escherichia coli* -soluissa rekombinaatio-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaalea ruskeankeltainen vesiliuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lucentis on tarkoitettu aikuisten:

- ikään liittyvän neovaskulaarisen (kostean) verkkokalvon makulan rappeuman (AMD) hoitoon
- diabeettisen makulaturvotuksen (DME) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon
- proliferatiivisen diabeettisen retinopatian (PDR) hoitoon
- verkkokalvon laskimotukoksesta (verkkokalvon laskimohaara- tai keskuslaskimotukoksesta) johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon
- silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Lucentis-valmisteen antavalla silmälääkärillä on oltava kokemusta lasiaiseen annettavista injektioista.

#### Annostus

Suositeltu Lucentis-annos on 0,5 mg silmän lasiaiseen annettuna kertainjektiona. Tämä vastaa injektio-tilavuutta 0,05 ml. Kahden samaan silmään annettavan pistoksen antovälin tulee olla vähintään neljä viikkoa.

Hoito aloitetaan antamalla yksi pistos kerran kuukaudessa kunnes maksimaalinen näöntarkkuus on saavutettu ja/tai silmässä ei ole havaittavissa tautiaktiivisuuden merkkejä, eli näöntarkkuudessa ei todeta muutoksia eikä potilaalla havaita muutoksia muissa sairauden merkeissä tai oireissa jatkuvan hoidon aikana. Potilaille, joilla on ikään liittyvä kostea verkkokalvon makulan rappeuma, diabeettinen makulaturvotus, proliferatiivinen diabeettinen retinopatia tai verkkokalvon laskimotukos, voi aluksi olla tarpeen antaa peräkkäisiä kuukausittaisia injektioita kolme tai useampia.

Tämän jälkeen lääkäri määrittää sopivat seuranta- ja hoitovälit sairauden aktiivisuuden mukaan, mikä arvioidaan näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella.

Jos visuaaliset ja anatomiset parametrit lääkärin arvion mukaan osoittavat, että potilas ei hyödy hoidon jatkamisesta, Lucentis-hoito tulee lopettaa.

Sairauden aktiivisuuden seurantaan voivat kuulua kliininen tutkiminen, toiminnalliset kokeet tai kuvaustekniikat (esim. valokerroskuvaus tai fluoreseiiniangiografia).

Kun maksimaalinen näöntarkkuus on saavutettu ja/tai tautiaktiivisuuden merkkejä tai oireita ei ole havaittavissa, voidaan pistosten antoväliä asteittain pidentää, jos potilaan hoito noudattaa annosteluohjelmaa, jossa hoitovälejä voidaan pidentää (TE, treat-and extend). Hoitovälien pidentämistä voidaan jatkaa, kunnes merkkejä tautiaktiivisuudesta tai näkökyvyn heikkenemistä jälleen ilmenee. Ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman (AMD) hoidossa ei hoitoväliä saa pidentää kerralla kahta viikkoa enempää. Diabeettisen makulaturvotuksen (DME) hoidossa hoitoväliä saa pidentää enintään kuukauden verran kerrallaan. Proliferatiivisen diabeettisen retinopatian ja verkkokalvon laskimotukoksen hoidossa hoitoväliä voidaan myös asteittain pidentää, mutta hoitovälien pituuden määrittämiseksi ei ole saatavilla riittäviä tietoja. Jos tauti jälleen muuttuu aktiiviseksi, on hoitovälejä lyhennettävä sen mukaisesti.

Silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito on määriteltävä yksilöllisesti, taudin aktiivisuusasteen perusteella. Joillekin potilaille yksi pistos ensimmäisten 12 kuukauden aikana voi riittää, kun toiset puolestaan saattavat tarvita tiheämmin toistuvaa hoitoa, mukaan lukien kerran kuukaudessa annettavat pistokset. Patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa moni potilas voi tarvita vain yhden tai kaksi pistosta ensimmäisen hoitovuotensa aikana (ks. kohta 5.1).

*Lucentis ja laserkoagulaatio diabeettisen makulaturvotuksen sekä verkkokalvon laskimohaaratukoksen (BRVO) aiheuttaman makulaturvotuksen hoidossa*

Lucentis-valmisteen samanaikaisesta käytöstä laserkoagulaation kanssa on jonkin verran kokemusta (ks. kohta 5.1). Jos nämä hoidot annetaan samana päivänä, on Lucentis-hoito annettava aikaisintaan 30 minuuttia laserkoagulaation jälkeen. Lucentis-valmistetta voidaan antaa potilaille, jotka aiemmin ovat saaneet laserkoagulaatiohoitoa.

*Lucentis-valmisteen ja verteporfiinilla toteutetun fotodynaamisen hoidon käyttö patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon*

Kokemusta Lucentisin ja verteporfiinin samanaikaisesta käytöstä ei ole.

### Erityispotilasryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lucentis-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta erityistoimenpiteet eivät ole tarpeen.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Iäkkäät henkilöt*

Iäkkäiden henkilöiden annoksia ei tarvitse muuttaa. Yli 75-vuotiaista diabeettista makulaturvotusta sairastavista potilaista on rajallisesti tietoa.

#### *Pediatriset potilaat*

Lucentis-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Nuorten, 12 - 17-vuotiaiden potilaiden silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidosta käytettävissä olevat tiedot on kuvattu kohdassa 5.1.

### Antotapa

Kertakäyttöinen esitäytetty ruisku. Tarkoitettu annettavaksi vain silmän lasiaiseen. Esitäytetty ruisku sisältää enemmän lääkettä kuin 0,5 mg:n suositusannoksen. Esitäytetystä ruiskusta saatavaa

kokonaismäärää (0,1 ml) ei tule käyttää kokonaan. Liuosylimäärä on poistettava ennen annostelua. Esitäytetyn ruiskun kokonaismäärän injisointi silmään voi johtaa yliannostukseen. Poista ilmakuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti kunnes männän kuperan kärjen reuna on ruiskussa olevan mustan annosviivan kohdalla (vastaa 0,05 ml eli 0,5 mg ranibitsumabia).

Lucentis-valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä mahdollisten hiukkasten tai värimuutoksien havaitsemiseksi.

Injektio on annettava aseptisissa olosuhteissa, mikä tarkoittaa kirurgista käsien desinfiointia, steriilien käsineiden, steriilien suojavaatteiden ja steriilin luomilevittimen (tai vastaavan) käyttöä ja tarvittaessa mahdollisuutta steriiliin parasenteesiin. Potilaan aiemmat yliherkkyyssreaktiot on selvitettävä tarkoin ennen intravitreaalista toimenpidettä (ks. kohta 4.4). Ennen injektiota silmää ympäröivä iho, silmäluomi ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella paikallisella mikrobisidilla sekä annetaan riittävä puudutus paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

Lisätietoja Lucentis-injektionesteen käyttövalmiiksi saattamiseksi, ks. kohta 6.6.

Injektioneula pistetään 3,5-4,0 mm limbuksesta posteriorisesti lasiaiseen, vältetään horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskikohtaan. Annettava 0,05 ml:n määrä injisoidaan. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavissa injektioissa. Yhtä esitäytettyä ruiskua tulee käyttää vain yhden silmän hoitoon.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Okulaarinen tai periokulaarinen infektio tai sen epäily.

Vakava silmän sisäinen tulehdus.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Intravitreaalisen injektion antoon liittyvät reaktiot

Intravitreaali-injektoiden, myös Lucentis-injektoiden, yhteydessä on esiintynyt endoftalmiittia, silmänsisäistä tulehdusta, regmatogeenistä verkkokalvon irtaamaa ja repeytymää sekä hoidosta johtuvaa traumaattista kaihia (ks. kohta 4.8). Asianmukaista aseptista injektiotekniikkaa on käytettävä aina, kun Lucentis-valmistetta annetaan. Lisäksi tilannetta tulee seurata viikon ajan injektion jälkeen, jotta mahdollisen infektion hoito voidaan aloittaa ajoissa. Potilaita neuvotaan ilmoittamaan viipymättä endoftalmiittiin tai muihin edellä mainittuihin viittaavista oireista.

#### Silmänsisäisen paineen nousu

Ohimenevää silmänpaineen (IOP) nousua on havaittu 60 minuutin kuluessa Lucentis-injektion annosta. Silmänpaineen jatkuvaa koholla pysymistä on myös havaittu (ks. kohta 4.8). Sekä silmänpainetta että näköhermon perfuusiota on tarkkailtava ja tarvittaessa hoidettava asianmukaisesti.

Potilaille on kerrottava näiden mahdollisten haittavaikutusten oireista, ja heidät on ohjeistettava kertomaan lääkäriilleen, jos heillä ilmenee oireita, kuten silmäkipua tai lisääntynyttä epämukavuuden tunnetta silmässä, pahenevaa silmän punoitusta, näön hämärtymistä tai heikkenemistä, pienten hiukkasten määrän lisääntymistä näkökentässä tai lisääntynyttä silmän valoherkkyyttä (ks. kohta 4.8).

### Molempien silmien samanaikainen hoito

Rajoitettu tieto molempien silmien samanaikaisesta Lucentis-hoidosta (sisältäen annostelun saman päivän aikana) ei viittaa systeemisten haittavaikutusten riskin suurenemiseen verrattuna yhden silmän hoitoon.

### Immunogeenisuus

Lucentis-valmisteseen voi liittyä immunogeenisuutta. Systeeminen altistus saattaa olla korkeampi diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla, joten tavallista suurempi riski yliherkkyyksireaktioiden kehittymiselle tässä potilaspopulaatiossa ei ole poissuljettu. Potilaita on myös kehoitettava ilmoittamaan, jos silmänsisäinen tulehdus pahenee, koska se voi olla kliininen merkki silmänsisäisten vasta-aineiden muodostumisesta.

### Muiden anti-VEGF-lääkkeiden (endoteelikasvutekijän estäjien) samanaikainen käyttö

Lucentis-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti muiden anti-VEGF-lääkevalmisteiden (systeemisten tai silmälääkevalmisteiden) kanssa.

### Tilanteet, jolloin Lucentis-annosta ei tule antaa

Lääkeannosta ei saa antaa eikä hoitoa jatkaa ennen seuraavaa lääkkeenottoajankohtaa, jos jokin seuraavista ilmenee:

- parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (best-corrected visual acuity, BCVA) heikkeneminen 30 kirjainta tai enemmän verrattuna edelliseen näöntarkkuuden tarkastukseen;
- silmänpaine  $\geq 30$  mmHg;
- verkkokalvoreikä;
- verkkokalvonalainen verenvuoto, joka ulottuu verkkokalvon keskikuoppaan (fovea) tai jos verenvuodon laajuus on  $\geq 50$  % leesioon kokonaisalasta;
- suunniteltu tai tehty silmäleikkaus edeltävien tai seuraavien 28 vuorokauden aikana.

### Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymä

Hoidettaessa kosteaa ikärappeumaa ja mahdollisesti myös muita silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) muotoja, VEGF-hoidon jälkeiseen verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymän kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä ovat laaja-alainen ja/tai korkea verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma. Aloitettaessa ranibitsumabihoitoa, varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden kohdalla, joilla on näitä verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymän riskitekijöitä.

### Regmatogeeninen verkkokalvon repeytymä tai makulan reikä

Hoito on lopetettava, jos potilaalla on regmatogeeninen verkkokalvon repeytymä tai makulan 3. tai 4. asteen reikä.

### Potilasryhmät, joiden hoidosta on vain rajallisesti kokemusta

Tyypin I diabeteksen aiheuttaman makulaturvotuksen hoidosta on vain rajallisesti kokemusta. Lucentis-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet intravitreaali-injektioita; potilailla, joilla on jokin aktiivisessa vaiheessa oleva yleisinfektio; tai potilailla, joilla on muita samanaikaisia silmänsairauksia, kuten verkkokalvon irtauma tai reikä makulassa. Lucentisin käytöstä on rajallisesti kokemusta sellaisten diabeetikkojen hoidossa, joiden HbA<sub>1c</sub> on yli 108 mmol/mol (12 %), eikä kokemusta ole sellaisten potilaiden hoidosta, joilla on kontrolloimaton hypertensio. Tällaisia potilaita hoitavien lääkäreiden on harkittava puuttuvien tietojen merkitystä.

Tietoja ei ole riittävästi johtopäätösten tekemiseen Lucentis-hoidon tehosta potilailla, joilla on verkkokalvon laskimotukos ja kliinisiä merkkejä palautumattomasta iskeemisestä näön menetyksestä.

Tiedot Lucentis-valmisteen tehosta ovat rajalliset sellaisten patologisesta likitaittoisuudesta (PM) kärsivien potilaiden osalta, joiden aikaisempi verteporfiinilla suoritettu fotodynaaminen (vPDT) hoito on epäonnistunut. Tehon todettiin olevan yhtä hyvä potilailla, joilla oli fovean alla tai sen vieressä sijaitsevia leesioita. Tiedot sellaisten patologisesta likitaittoisuudesta (PM) kärsivien potilaiden osalta, joilla on fovean ulkopuolella sijaitsevia leesioita, ovat liian puutteelliset päätelmien tekemiseen Lucentis-hoidon tehosta näiden potilaiden hoidossa.

#### Systeemisiä haittavaikutuksia silmän lasiaiseen tapahtuneen annon jälkeen

Systeemisiä haittavaikutuksia, mukaan lukien verenvuototapahtumia muualla kuin silmässä ja valtimotromboembolisia tapahtumia, on raportoitu VEGF-estäjien silmän lasiaiseen tapahtuneen annon jälkeen.

Tietoja tämän hoidon turvallisuudesta diabeettista makulaturvotusta, verkkokalvon laskimotukoksesta (RVO) johtuvaa makulaturvotusta ja patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvaa silmän suonikalvon uudissuonittumista (CNV) sairastavilla potilailla, joilla on aiemmin ollut aivohalvaus tai ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä, on vain rajallisesti. Varovaisuutta noudatettava tällaisia potilaita hoidettaessa (ks. kohta 4.8).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Verteporfiinilla tehostetun fotodynaamisen hoidon (PDT) ja Lucentis-valmisteen käyttö liitännäislääkityksenä ikään liittyvän verkkokalvon kostean makulan rappeuman ja patologisen likitaittoisuuden (PM) hoitoon, ks. kohta 5.1.

Laserkoagulaation ja Lucentis-valmisteen käyttö liitännäishoitona diabeettisessä makulaturvotuksessa ja verkkokalvon laskimohaaratukoksessa, ks. kohdat 4.2 ja 5.1.

Diabeettisen makulaturvotuksen (DME) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa samanaikainen tiatsolidinedionihoito ei vaikuttanut Lucentis-hoitoa saaneiden potilaiden näöntarkkuutta tai keskeisen makulan paksuutta (CSFT) koskeviin tuloksiin.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

#### Raskaus

Ranibitsumabilille altistuneista raskauksista ei ole kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa cynomolgus-apinoilla ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3). Systeeminen altistuminen ranibitsumabilille on vähäistä intraokulaarisen annon jälkeen, mutta ranibitsumabin vaikutusmekanismin perusteella se voi olla teratogeeninen ja alkio-/sikiötoksinen. Sen vuoksi ranibitsumabia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei odotettavissa oleva hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva haitta. Ranibitsumabihoitoa saaneiden, raskautta toivovien naisten suositellaan odottavan ainakin 3 kuukautta viimeisen ranibitsumabiannoksen jälkeen ennen kuin he yrittävät tulla raskaaksi.

#### Imetys

Saatavilla olevien hyvin vähäisten tietojen perusteella pieniä määriä ranibitsumabia saattaa erittyä ihmisen rintamaitoon. Ei ole tietoja ranibitsumabin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Varotoimenä Lucentis-hoidon aikana ei ole suositeltavaa imettää.

## Hedelmällisyys

Tiedot mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen puuttuvat.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Hoitotoimenpide voi aiheuttaa tilapäisiä näköhäiriöitä, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on tilapäisten näköhäiriöiden merkkejä, hän ei saa ajaa eikä käyttää koneita ennen kuin ne häviävät.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suurin osa Lucentis-valmisteeseen annon jälkeen raportoiduista haittavaikutuksista liittyvät intravitrealisen injektion antoon.

Kaikista yleisimmin Lucentis-injektion jälkeen raportoidut silmään liittyvät haittavaikutukset ovat: silmäkipu, silmän verekyys, kohonnut silmänsisäinen paine, lasiaisen tulehdus, lasiaisirtauma, verkkokalvoverenvuoto, näköhäiriöt, lasiaiskellujat, sidekalvon verenvuoto, silmä-ärsytys, vierasesineen tunne silmässä, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, luomitulehdus, kuivasilmäisyys ja silmän kutina.

Kaikista yleisimmät raportoidut silmään liittymättömät haittavaikutukset ovat päänsärky, nenänielutulehdus ja nivelkivut.

Harvemmin raportoituja, mutta vakavampia haittavaikutuksia ovat endoftalmiitti, sokeutuminen, verkkokalvon irtauma ja repeytymä sekä hoidosta johtuva traumaattinen kaihi (ks. kohta 4.4).

Yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa Lucentis-valmisteeseen annon jälkeen esiintyneistä haittavaikutuksista on esitetty alla olevassa taulukossa.

#### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista<sup>#</sup>

Haittavaikutukset on lueteltu elinluokan ja esiintyvyyden mukaan seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektiot<br><i>Hyvin yleiset</i><br><i>Yleiset</i>        | Nasofaryngiitti<br>Virtsatieinfektio*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Veri ja imukudos<br><i>Yleiset</i>                         | Anemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Immuunijärjestelmä<br><i>Yleiset</i>                       | Yliherkkyys                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Psyykkiset häiriöt<br><i>Yleiset</i>                       | Ahdistuneisuus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Hermosto<br><i>Hyvin yleiset</i>                           | Päänsärky                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Silmät<br><i>Hyvin yleiset</i>                             | Vitreiitti, lasiaisirtauma, verkkokalvon verenvuoto, näköhäiriöt, silmäkipu, lasiaissamentumat, sidekalvon verenvuoto, silmän ärsytys, roskan tunne silmässä, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, luomitulehdus, silmien kuivuminen, silmän verekkyyys, silmien kutina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Yleiset</i>                                             | Verkkokalvon rappeuma, verkkokalvon sairaudet, verkkokalvon irtauma, verkkokalvon repeytymä, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen, verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymä, näöntarkkuuden heikkeneminen, lasiaisen verenvuoto, lasiaissairaudet, uveiitti, iriitti, iridosykliitti, harmaakaihi, kapselinalainen kaihi, takakapselin samentuma, pilkukas sarveiskalvontulehdus, sarveiskalvon naarmut, etukammion valotie, näön sumeneminen, injektiokohdan verenvuoto, silmän verenvuoto, sidekalvotulehdus, allerginen sidekalvotulehdus, silmien rähiminen, fotopsia, valonarkuus, silmävaivat, silmäluomen turvotus, silmäluomen kipu, sidekalvon verekkyyys. |
| <i>Melko harvinaiset</i>                                   | Sokeutuminen, endoftalmiitti, etukammion märkäsakka, etukammioverenvuoto, keratopatia, värikalvon kiinnitakertuminen, sarveiskalvon saostumat, sarveiskalvon turvotus, sarveiskalvon arpijuovat, injektiokohdan kipu, injektiokohdan ärsytys, poikkeavat tuntemukset silmässä, silmäluomen ärsytys.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina<br><i>Yleiset</i> | Yskä                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ruoansulatuselimistö<br><i>Yleiset</i>                     | Pahoinvointi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Iho ja ihonalainen kudos<br><i>Yleiset</i>                 | Allergiset reaktiot (ihottuma, nokkosihottuma, kutina, punoitus)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Luusto, lihakset ja sidekudos<br><i>Hyvin yleiset</i>      | Nivelkipu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



## Tutkimukset

### *Hyvin yleiset*

### Kohonnut silmänpaine

# Haittavaikutuksiksi määriteltiin sellaiset haittatapahtumat (vähintään 0,5 prosenttiyksiköllä potilaista), joita ilmeni useammin (vähintään 2 prosenttiyksikköä) potilailla, jotka saivat 0,5 mg:aa Lucentista kuin potilailla, jotka saivat vertailuhoitoa (PDT-hoito lumelääkkeellä tai verteporfiinilla).

\* havaittu vain diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla

### Lääkeaineryhmään liittyvät haittavaikutukset

Ikään liittyvää verkkokalvon kosteaa makulan rappeumaa koskevissa vaiheen III tutkimuksissa silmään liittymättömän verenvuodon (haittavaikutuksen, joka mahdollisesti liittyy systeemiseen VEGF:n estoon) kokonaisesiintyvyys oli hieman kohonnut ranibitsumabia saaneilla potilailla. Kuitenkaan johdonmukaisuutta erityyppisten verenvuotojen välillä ei löytynyt. VEGF-estäjien intravitreaaliseen antoon liittyy valtimotromboembolian, myös aivohalvauksen ja sydäninfarktin, teoreettinen vaara. Valtimoiden tromboemboliatapahtumia havaittiin Lucentis-valmisteella tehdyissä, ikään liittyvää makulan rappeumaa, diabeettista makulaturvotusta, proliferatiivista diabeettista retinopatiaa, verkkokalvon laskimotukosta ja silmän suonikalvon uudissuonittumista koskevissa kliinisissä lääketutkimuksissa vähän, eikä ranibitsumabia ja kontrollivalmistetta saaneiden ryhmien välillä havaittu merkittäviä eroja.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Ikään liittyvää kosteaa verkkokalvon makulan rappeumaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa on raportoitu vahingossa tapahtuneita yliannostustapauksia. Näihin raportoituuihin tapauksiin liittyneitä haittavaikutuksia olivat silmänpaineen kohoaminen, ohimenevä sokeutuminen, näöntarkkuuden heikkeneminen, sarveiskalvon turvotus, sarveiskalvon kipu ja silmäkipu. Jos yliannostustapauksia ilmenee, silmänpainetta on tarkkailtava ja hoidettava, mikäli hoitava lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, uudissuonittumisen estoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: S01LA04.

### Vaikutusmekanismi

Ranibitsumabi on humanisoitu rekombinantti monoklonaalinen vasta-ainefragmentti, jonka kohteena on ihmisen vaskulaarinen endoteelikasvutekijä A (VEGF-A). Sillä on suuri taipumus sitoutua VEGF-A-isoformeihin (esim. VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> ja VEGF<sub>165</sub>), jolloin se estää VEGF-A:n sitoutumisen sen omiin reseptoreihin VEGFR-1 ja VEGFR-2. VEGF-A:n sitoutuminen sen omiin reseptoreihin johtaa endoteelisolujen lisääntymiseen ja uudissuonittumiseen samoin kuin uudissuonivuotoihin. Näiden kaikkien uskotaan edistävän ikään liittyvän neovaskulaarisen (kostean) verkkokalvon makulan rappeuman, patologisen likitaitoisuuden sekä silmän suonikalvon uudissuonittumisen etenemistä tai edistävän näön heikentymistä, joka johtuu diabeettisesta makulaturvotuksesta tai verkkokalvon laskimotukoksen aiheuttamasta makulaturvotuksesta.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### Ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman hoito

Lucentis-valmisteen kliininen teho ja turvallisuus ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman hoitoon on arvioitu kolmessa satunnaistetussa lumelääke- tai vaikuttavaan aineeseen vertailevassa, 24 kuukautta kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa, jotka tehtiin neovaskulaarista AMD:tä sairastavilla potilailla. Kaikkiaan 1 323 potilasta (879 vaikuttavaa lääkeainetta ja 444 lumelääkettä saanutta potilasta) oli mukana tutkimuksissa.

Tutkimuksessa FVF2598g (MARINA) 716 potilasta, joilla oli minimaalisesti klassinen tai piilevä ei-klassinen leesio satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan kerran kuukaudessa annettavat 0,3 mg:n tai 0,5 mg:n Lucentis-injektiot tai lumelääkeinjektiot.

Tutkimuksessa FVF2587g (ANCHOR) 423 potilasta, joilla oli pääasiassa klassinen CNV-leesio, satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan kuukausittaiset 0,3 mg:n tai 0,5 mg:n Lucentis-injektiot tai PDT-hoidot verteporfiinilla (lähtötasossa ja sen jälkeen joka kolmas kuukausi, jos fluoreseiiniangiografiassa näkyi pysyvä tai uusiutuva uudissuonivuoto).

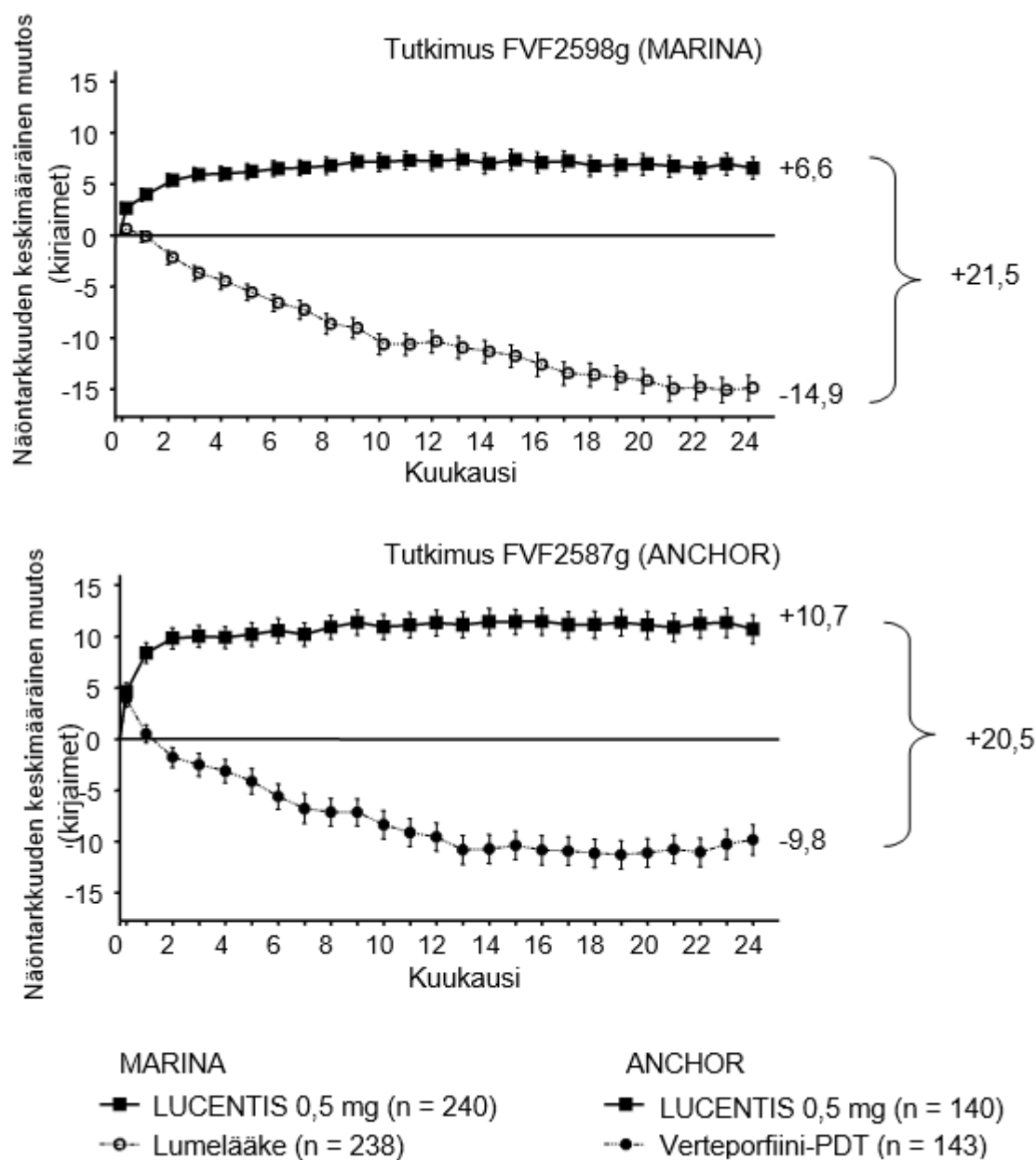
Tutkimusten olennaisimmat tulokset on esitetty taulukossa 1 ja kuvassa 1.

**Taulukko 1 Tutkimusten FVF2598g (MARINA) ja FVF2587g (ANCHOR) 12kk:n ja 24kk:n tulokset**

| Tuloksen mittaus                                                                                                          | Kuukausi     | FVF2598g (MARINA)      |                                 | FVF2587g (ANCHOR)                  |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                           |              | Lumelääke<br>(n = 238) | Lucentis<br>0,5 mg<br>(n = 240) | Verteporfiini-<br>PDT<br>(n = 143) | Lucentis<br>0,5 mg<br>(n = 140) |
| < 15 kirjaimen<br>menetys<br>näöntarkkuudesta<br>(%) <sup>a</sup><br>(näön säilyminen,<br>ensisijainen<br>päätetapahtuma) | 12. kuukausi | 62 %                   | 95 %                            | 64 %                               | 96 %                            |
|                                                                                                                           | 24. kuukausi | 53 %                   | 90 %                            | 66 %                               | 90 %                            |
| ≥ 15 kirjaimen<br>lisäys<br>näöntarkkuuteen<br>(%) <sup>a</sup>                                                           | 12. kuukausi | 5 %                    | 34 %                            | 6 %                                | 40 %                            |
|                                                                                                                           | 24. kuukausi | 4 %                    | 33 %                            | 6 %                                | 41 %                            |
| Näöntarkkuuden<br>keskimääräinen<br>muutos<br>(kirjaimet) (SD) <sup>a</sup>                                               | 12. kuukausi | -10,5 (16,6)           | +7,2 (14,4)                     | -9,5 (16,4)                        | +11,3 (14,6)                    |
|                                                                                                                           | 24. kuukausi | -14,9 (18,7)           | +6,6 (16,5)                     | -9,8 (17,6)                        | +10,7 (16,5)                    |

<sup>a</sup> p < 0,01

**Kuva 1 Näöntarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 24. kk:n loppuun tutkimuksessa FVF2598g (MARINA) ja tutkimuksessa FVF2587g (ANCHOR)**



Kummastakin tutkimuksesta saadut tulokset viittaavat siihen, että myös ne potilaat, jotka menettivät parhaasta lasikorjatusista näöntarkkuudestaan (BCVA) vähintään 15 kirjainta ensimmäisen hoitovuoden aikana, saattavat hyötyä ranibitsumabihoiton jatkamisesta.

Potilaiden itsensä raportoimaa, tilastollisesti merkitsevää näkökyvyn toimintaan kohdistuvaa etua todettiin ranibitsumabihoitoa saaneiden ryhmissä verrattuna vertailuryhmiin sekä MARINA- että ANCHOR-tutkimuksissa, kun tulokset mitattiin NEI VFQ-25 -kyselyn avulla.

Tutkimuksessa FVF3192g (PIER) 184 potilasta, joilla oli kaikkia eri neovaskulaarisen AMD:n muotoja, satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 0,3 mg:n, tai 0,5 mg:n Lucentis-injektioita tai lumelääkeinjektioita kerran kuukaudessa kolmen peräkkäisen kuukauden ajan, minkä jälkeen he saivat annoksen kerran kolmessa kuukaudessa. Lumelääkehoitoa saaneilla potilailla oli 14. tutkimuskuukauden jälkeen mahdollisuus saada ranibitsumabihoitoa, ja 19. tutkimuskuukaudesta

lähtien tiheämmin tapahtuvat hoidot olivat mahdollisia. PIER-tutkimuksessa Lucentis-potilaat saivat keskimäärin kymmenen hoitoa.

Alun näöntarkkuuden paranemisen jälkeen (kerran kuukaudessa annostelun jälkeen) potilaiden näöntarkkuus keskimäärin huononi, kun lääkettä annettiin neljännesvuosittain, ja näöntarkkuus palasi lähtötasolle kuukaudella 12, ja vaikutus säilyi useimmilla ranibitsumabihoitoa saaneilla potilailla (82 %:lla) 24 kuukauden ajan. Rajalliset tiedot lumelääkettä saaneesta tutkimuspotilasjoukosta, joka myöhemmin sai ranibitsumabia, viittaavat siihen, että hoidon aloittaminen varhaisessa vaiheessa saattaa olla yhteydessä näöntarkkuuden säilymiseen parempana.

Kahden myyntiluvan jälkeen suoritetun tutkimuksen (MONT BLANC, BPD952A2308 ja DENALI, BPD952A2309) tulokset vahvistivat Lucentis-valmisteen tehon, mutta niissä ei nähty lisätehoa potilailla, jotka saivat verteporfiinia (Visudyne PDT) yhdessä Lucentis-valmisteen kanssa verrattuna potilaisiin, jotka saivat Lucentis-valmistetta monoterapiana.

*Patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito*

Lucentis-valmisteen kliinistä tehoa ja turvallisuutta patologisesta likitaittoisuudesta johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa on arvioitu 12 kuukautta kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa F2301 (RADIANCE). Tässä tutkimuksessa 227 potilasta satunnaistettiin seuraaviin tutkimushaaroihin suhteessa 2:2:1:

- Ryhmä I (0,5 mg ranibitsumabia; antotiheys määriteltiin ”vakaa”-kriteerin perusteella, jonka mukaan parhaassa lasikorjatussa näöntarkkuudessa (BCVA) ei saanut esiintyä muutoksia kahteen edelliseen kuukausittaiseen arvioon verrattuna.).
- Ryhmä II (0,5 mg ranibitsumabia; antotiheys määriteltiin ”tautiaktiivisuus”-kriteerin perusteella, jonka määritelmänä oli näön heikkeneminen johtuen uudissuonittumisen (CNV) aiheuttamasta ja OCT:llä ja/tai FA:lla havaitusta verkkokalvon alaisesta tai verkkokalvon sisäisestä vuodosta tai uudissuonileesion aktiivisesta vuodosta).
- Ryhmä III (vPDT - potilaille sallittiin ranibitsumabihoito kuukaudesta 3 lähtien).

Ryhmän II potilaista, joiden annostusohjelma vastasi suositeltua annostusta (ks. kohta 4.2), 50,9 % tarvitsivat 1 - 2 pistosta; 34,5 % tarvitsi 3 - 5 pistosta ja 14,7 % tarvitsi 6 - 12 pistosta 12 kuukautta kestäneen tutkimusjakson aikana. Ryhmään II kuuluneista potilaista 62,9 % ei tarvinnut lainkaan pistoksia tutkimusjakson jälkimmäisten 6 kuukauden aikana.

RADIANCE-tutkimuksen keskeisimmät tulokset on esitetty taulukossa 2 ja kuvassa 2.

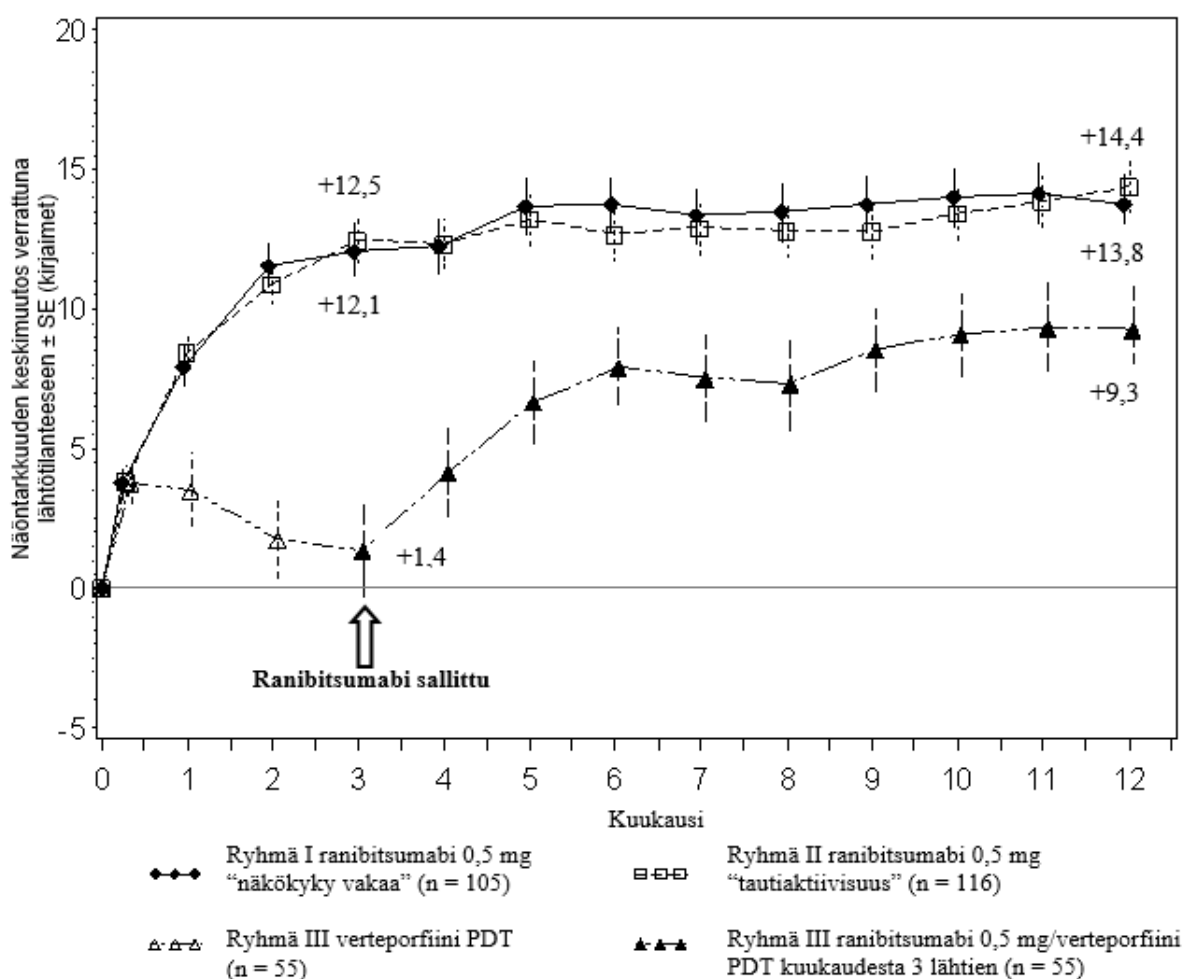
**Taulukko 2 Tutkimustulokset kuukausina 3 ja 12 (RADIANCE)**

|                                                                                                                                             | <b>Ryhmä I<br/>Ranibitsumabi<br/>0,5 mg<br/>”näkökyky<br/>vakaa”<br/>(n = 105)</b> | <b>Ryhmä II<br/>Ranibitsumabi<br/>0,5 mg<br/>”tautiaktiivisuus”<br/>(n = 116)</b> | <b>Ryhmä III<br/>vPDT<sup>b</sup><br/>(n = 55)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Kuukausi 3</b>                                                                                                                           |                                                                                    |                                                                                   |                                                    |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 3 verrattuna lähtötasoon <sup>a</sup> (kirjaimet) | +10,5                                                                              | +10,6                                                                             | +2,2                                               |
| Osuus potilaista, jotka saavuttivat näöntarkkuuden paranemisen: $\geq 15$ kirjainta, tai saavuttivat $\geq 84$ kirjainta BCVA:ssa           | 38,1 %                                                                             | 43,1 %                                                                            | 14,5 %                                             |
| <b>Kuukausi 12</b>                                                                                                                          |                                                                                    |                                                                                   |                                                    |
| Pistosten lukumäärä kuukauteen 12 mennessä:                                                                                                 |                                                                                    |                                                                                   |                                                    |
| Keskiarvo                                                                                                                                   | 4,6                                                                                | 3,5                                                                               | N/A                                                |
| Mediaani                                                                                                                                    | 4,0                                                                                | 2,5                                                                               | N/A                                                |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 12 verrattuna lähtötasoon (kirjaimet)             | +12,8                                                                              | +12,5                                                                             | N/A                                                |
| Osuus potilaista, jotka saavuttivat näöntarkkuuden paranemisen: $\geq 15$ kirjainta, tai saavuttivat $\geq 84$ kirjainta BCVA:ssa           | 53,3 %                                                                             | 51,7 %                                                                            | N/A                                                |

<sup>a</sup>  $p < 0,00001$  verrattuna vPDT-ryhmään

<sup>b</sup> Vertaileva kontrolli oli käytössä kuukauteen 3 saakka. Visudynellä suoritettavaan fotodynaamiseen hoitoon (vPDT) satunnaistetuille potilaille sallittiin ranibitsumabihoito kuukaudesta 3 alkaen (38 ryhmän III potilaista saivat ranibitsumabia kuukaudesta 3 lähtien).

**Kuva 2 Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimuutos lähtötilanteesta 12. tutkimuskuukauteen mennessä (RADIANCE)**



Näkökyvyn paranemiseen liittyi verkkokalvon keskiosan paksuuden vähenemistä.

Potilaiden raportoimia, ranibitsumabilla saavutettuja hyötyjä suhteessa vPDT-hoitoon ( $p$ -arvo  $< 0,05$ ) todettiin yhteenlaskettujen pisteiden ja useampien osa-alueiden tulosten (yleinen näkökyky, lähinäkö, mielenterveys ja riippuvuus muiden ihmisten avusta) osalta, kun näitä mitattiin the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) -kyselyn pisteiden avulla.

Silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito (kun tämä ei ole sekundaarista patologiselle likitaitoisuudelle eikä ikään liittyvälle kostealle verkkokalvon makulan rappeumalle)

Lucentis-valmisteen kliinistä turvallisuutta ja tehoa hoidettaessa potilaita, joilla on silmän suonikalvon uudissuonittumisesta aiheutuvaa näkökyvyn heikkenemistä, on arvioitu 12 kuukautta kestäneen, kaksoissokkoutetun, lumelääkekontrolloidun päätutkimuksen G2301 (MINERVA) tulosten perusteella. Kyseistä tutkimusta varten 178 aikuista potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan jompaakumpaa seuraavista hoidoista:

- 0,5 mg ranibitsumabia lähtötasossa, jonka jälkeen yksilöllinen, näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella määritellyn taudin aktiivisuuden (esim. näöntarkkuuden heikkeneminen, verkkokalvon sisäinen/alainen neste, verenvuoto tai tihkuminen) mukaan säädetty hoito-ohjelma
- lumelääkepistos tutkimuksen lähtötasossa, jonka jälkeen yksilöllinen, taudin aktiivisuuden mukaan määriteltä hoito-ohjelma.

Kuukaudesta 2 alkaen kaikki potilaat saivat avointa ranibitsumabihoitoa tarpeensa mukaan.

MINERVA-tutkimuksen keskeisimmät tulokset on esitetty taulukossa 3 ja kuvassa 3. Näkökyvyn paranemista, johon liittyi keskeisen makulan paksuuden vähenemistä, todettiin koko 12 kk:n jakson ajan.

Keskimääräinen pistosten lukumäärä 12 kuukauden aikana oli 5,8 ranibitsumabiryhmässä ja 5,4 niillä potilailla, jotka kuuluivat lumelääkeryhmään ja jotka soveltuivat saamaan ranibitsumabihoitoa kuukaudesta 2 eteenpäin. Lumelääkeryhmän yhteensä 59 potilaasta 7 potilasta ei saanut lainkaan ranibitsumabihoitoa tutkittavaan silmään koko 12 kuukauden jakson aikana.

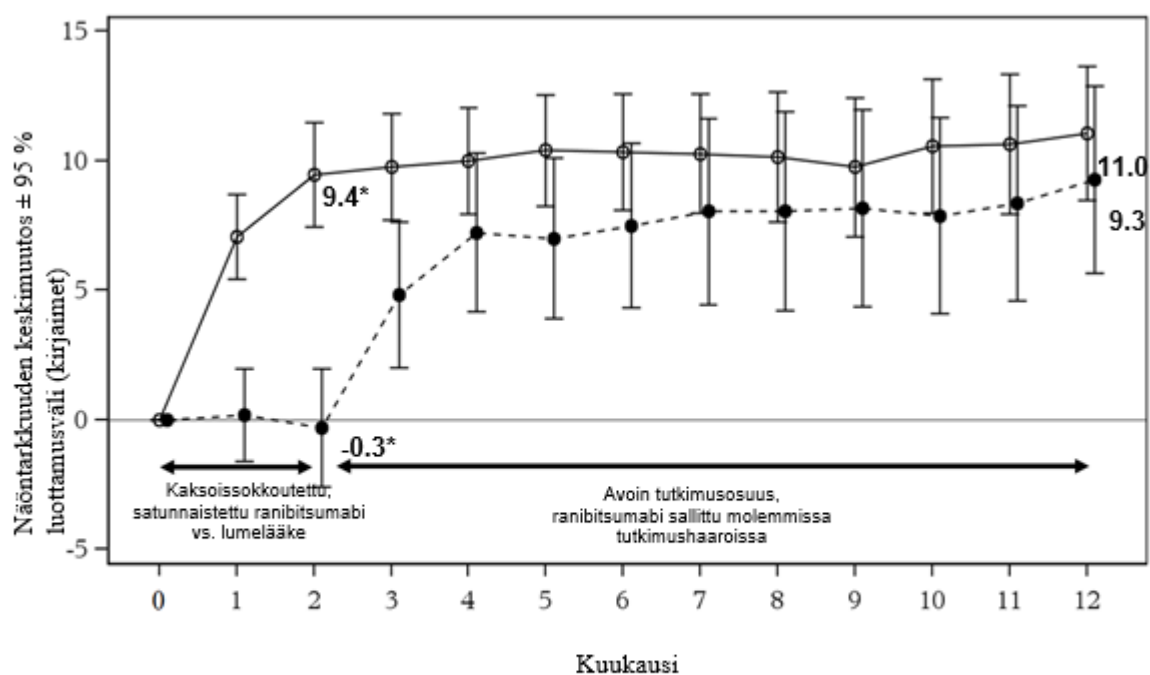
**Taulukko 3 Tutkimustulokset kuukautena 2 (MINERVA)**

|                                                                                                                                                                               | <b>Ranibitsumabi 0,5 mg<br/>(n = 119)</b> | <b>Lumelääke<br/>(n = 59)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos lähtötasosta kuukauteen 2 mennessä <sup>a</sup>                                                              | 9,5 kirjainta                             | -0,4 kirjainta                |
| Osuus potilaista, jotka olivat saavuttaneet näöntarkkuuden paranemisen: $\geq 15$ kirjainta, tai jotka olivat saavuttaneet $\geq 84$ kirjainta BCVA:ssa kuukauteen 2 mennessä | 31,4 %                                    | 12,3 %                        |
| Osuus potilaista, jotka eivät olleet menettäneet $> 15$ kirjainta lähtötasosta kuukauteen 2 mennessä <sup>a</sup>                                                             | 99,2 %                                    | 94,7 %                        |
| CSFT:n <sup>b</sup> väheneminen lähtötasosta kuukauteen 2 mennessä <sup>a</sup>                                                                                               | 77 $\mu$ m                                | -9,8 $\mu$ m                  |

<sup>a</sup> Yhdensuuntainen p < 0,001 verrattuna lumelääkekontrolliin

<sup>b</sup> CSFT - keskeisen makulan paksuus

**Kuva 3 Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimuutos lähtötilanteesta 12. tutkimuskuukauteen mennessä (MINERVA)**



Hoito: —○— Ranibitsumabi 0,5 mg (n = 119)      -●- Lumelääke (n = 59)  
 \* Havaitut BVCA:n keskiarvot saattavat erota pienimpien neliösummien (Least Squares Mean) BVCA-arvojen keskiarvoista (sovellettavissa vain 2 kk:n kohdalla)

Kun ranibitsumabia verrattiin lumelääkekontrolliin tutkimuskuukauden 2 kohdalla, havaittiin yhdenmukainen teho sekä kaiken kaikkiaan että kaikkien lähtötason etiologisten alaryhmien osalta.

**Taulukko 4 Hoidon kokonaisteho sekä teho eri lähtötason etiologisten alaryhmien osalta**

| Kokonaistulos ja tulokset eri etiologisten ryhmien osalta         | Hoitoteho lumelääkkeeseen nähden (kirjaimet) | Potilaiden lukumäärä (n) (hoito + lumelääke) |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Kaikki osallistujat                                               | 9,9                                          | 178                                          |
| Verisuonia muistuttavat juosteet silmänpohjassa (Angioid Streaks) | 14,6                                         | 27                                           |
| Tulehduksen jälkeinen retinokoroidopatia                          | 6,5                                          | 28                                           |
| Keskeinen, seroosi korioretinopatia                               | 5,0                                          | 23                                           |
| Idiopaattinen korioretinopatia                                    | 11,4                                         | 63                                           |
| Sekalaiset etiologiat <sup>a</sup>                                | 10,6                                         | 37                                           |

<sup>a</sup> Käsittää erilaisia etiologioita, joiden esiintyvyys oli alhainen ja jotka eivät kuuluneet muihin alaryhmiin

Päätutkimuksessa G2301 (MINERVA) viisi nuorta, 12 - 17-vuotiasta potilasta, joilla ilmeni silmän suonikalvon uudissuonittumisesta johtuvaa näkökyvyn heikkenemistä, saivat tutkimuksen lähtötasossa avointa ranibitsumabihoitoa (0,5 mg) ja sen jälkeen samalla tavalla yksilöllisesti säädettyä hoitoa kuin aikuisten tutkimuksessa. Paras lasikorjattu näöntarkkuus (BCVA) parani kaikilla viidellä potilaalla lähtötasosta kuukauteen 12 mennessä yhteensä 5 - 38 kirjainta (keskiarvo: 16,6 kirjainta). Näkökyvyn paranemiseen liittyi keskeisen makulan paksuuden vakautuminen tai väheneminen 12 kuukauden jakson aikana. Keskimääräinen ranibitsumabipistosten lukumäärä kaikkien osallistujien tutkittavaan silmään 12 kuukauden aikana oli 3 (vaihteluväli: 2 - 5). Kaiken kaikkiaan ranibitsumabihoito oli hyvin siedetty.

#### *Diabeettisesta makulaturvotuksesta aiheutuvan näöntarkkuuden heikkenemisen hoito*

Lucentis-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kontrolloidussa, vähintään 12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa oli mukana yhteensä 868 potilasta (708 potilasta saivat vaikuttavaa ainetta ja 160 potilasta olivat kontrolliryhmissä).

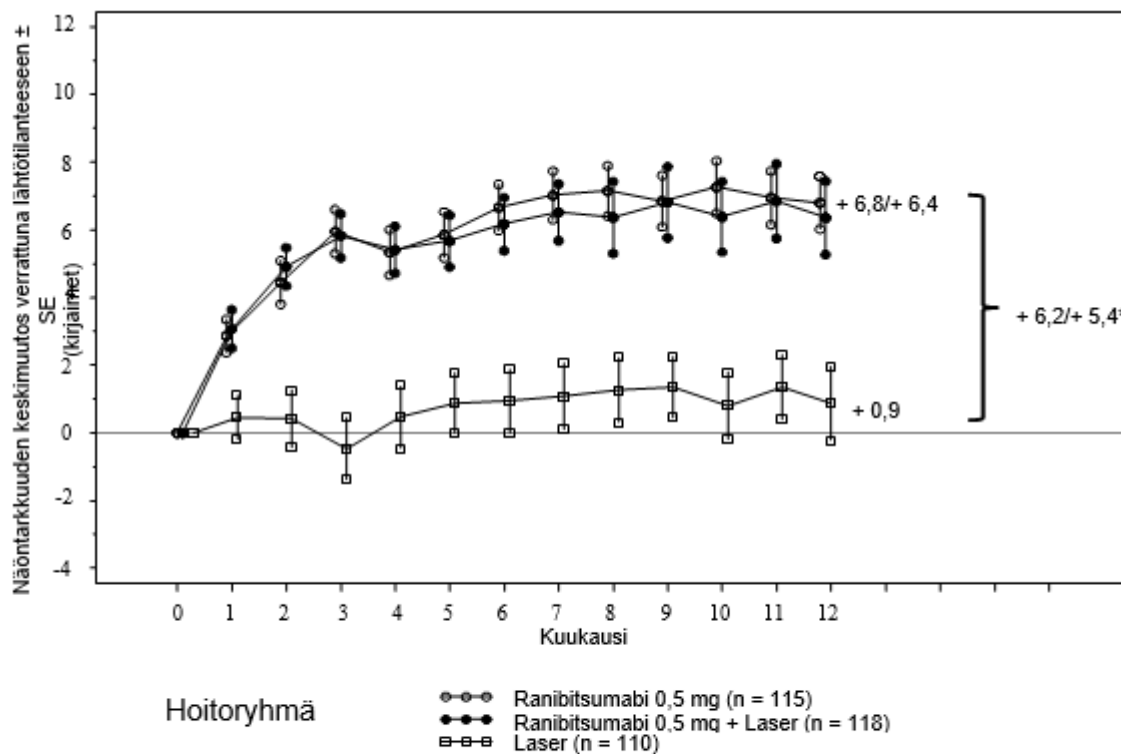
Vaiheen II tutkimuksessa D2201 (RESOLVE), 151 potilaalle annettiin joko ranibitsumabia (6 mg/ml, n = 51; 10 mg/ml, n = 51) tai lumelääkettä (n = 49) kuukauden välein annettavina injektioina silmän lasiaiseen. Ranibitsumabihoitoa saaneiden potilaiden (n = 102) yhdistettyjen tulosten perusteella parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 12 verrattuna lähtötasoon oli +7,8 (± 7,72) kirjainta verrattuna -0,1 (± 9,77) kirjaimen muutokseen lumelääkettä saaneisiin; ja vastaavat keskimääräiset parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden muutokset lähtötasosta kuukauteen 12 mennessä olivat 10,3 (± 9,1) verrattuna -1,4 (± 14,2) kirjaimen (p < 0,0001 hoitojen erolle).

Vaiheen III tutkimuksessa D2301 (RESTORE) 345 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana yhdistettynä lumelaserkoagulaatioon, 0,5 mg ranibitsumabia yhdistettynä laserkoagulaatioon, tai lumelääkeinjektiot ja laserkoagulaatiohoidon. 240 potilasta, jotka aiemmin olivat osallistuneet koko 12 kuukautta kestäneeseen RESTORE-tutkimukseen, otettiin mukaan avoimeen, 24 kuukautta kestäneeseen monikeskusjatkokutkimukseen (RESTORE Extension). Potilaat saivat 0,5 mg:n ranibitsumabiannokset *pro re nata* (PRN) -hoitona samaan silmään, johon pistokset oli annettu päätutkimuksen yhteydessä (D2301 RESTORE).



Yhteenveto tärkeimmistä tuloksista esitetään taulukossa 5 (RESTORE ja sen jatkotutkimus RESTORE Extension) sekä kuvassa 4 (RESTORE).

**Kuva 4 Näöntarkkuuden keskimuutos ajan mittaan lähtötilanteesta tutkimuksessa D2301 (RESTORE)**



SE = keskiarvon keskivirhe

\* pienimpien neliösummien keskiarvojen ero,  $p < 0,0001/0,0004$  perustuen kaksitahoiseen, ositettuun Cochran-Mantel-Haenszelin testiin

12. kuukauden kohdalla hoidon teho oli yhdenmukainen useimmissa alaryhmissä. Potilaat, joilla lähtötason paras lasikorjattu näöntarkkuus oli  $> 73$  kirjainta ja makulaturvotus, jossa verkkokalvon keskiosan paksuus oli  $< 300 \mu\text{m}$ , eivät kuitenkaan näyttäneet saavan suurempaa hyötyä ranibitsumabihoidosta verrattuna laserkoagulaatiohoitoon.

**Taulukko 5 Tulokset 12 kuukauden kohdalla tutkimuksessa D2301 (RESTORE) ja 36 kuukauden kohdalla tutkimuksessa D2301-E1 (RESTORE Extension - jatkotutkimus)**

| Hoitotulokset<br>12 kuukauden<br>kohdalla verrattuna<br>lähtötasoon<br>tutkimuksessa D2301<br>(RESTORE)                         | Ranibitsumabi<br>0,5 mg<br><br>n = 115 | Ranibitsumabi<br>0,5 mg +<br>laserkoagulaatiohoito<br>n = 118 | Laserkoagulaatiohoito<br><br>n = 110 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Parhaan lasikorjatun<br>näöntarkkuuden<br>keskimääräinen<br>muutos kuukaudesta 1<br>kuukauteen 12 <sup>a</sup> (±SD)            | 6,1 (6,4) <sup>a</sup>                 | 5,9 (7,9) <sup>a</sup>                                        | 0,8 (8,6)                            |
| Parhaan lasikorjatun<br>näöntarkkuuden<br>keskimääräinen<br>muutos kuukautena 12<br>(±SD)                                       | 6,8 (8,3) <sup>a</sup>                 | 6,4 (11,8) <sup>a</sup>                                       | 0,9 (11,4)                           |
| Näöntarkkuuden<br>paraneminen<br>≥ 15 kirjainta tai paras<br>lasikorjattu<br>näöntarkkuus<br>≥ 84 kirjainta<br>kuukautena 12(%) | 22,6                                   | 22,9                                                          | 8,2                                  |
| Keskimääräinen<br>pistosten lukumäärä<br>(kuukaudet 0 - 11)                                                                     | 7,0                                    | 6,8                                                           | 7,3 (lumelääke)                      |
|                                                                                                                                 |                                        |                                                               |                                      |

| Tutkimuksen D2301-E1 (RESTORE Extension) hoitotulokset kuukautena 36 verrattuna D2301 (RESTORE) -tutkimuksen lähtötasoon | Aikaisempi 0,5 mg:n ranibitsumabihoito<br>n = 83 | Aikaisempi 0,5 mg:n ranibitsumabihoito + laserkoagulaatiohoito<br>n = 83 | Aikaisempi laserkoagulaatiohoito<br>n = 74* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 24 (SD)                                             | 7,9 (9,0)                                        | 6,7 (7,9)                                                                | 5,4 (9,0)                                   |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 36 (SD)                                             | 8,0 (10,1)                                       | 6,7 (9,6)                                                                | 6,0 (9,4)                                   |
| Näöntarkkuuden paraneminen $\geq 15$ kirjainta tai paras lasikorjattu näöntarkkuus $\geq 84$ kirjainta kuukautena 36 (%) | 27,7                                             | 30,1                                                                     | 21,6                                        |
| Keskimääräinen pistosten lukumäärä (kuukaudet 12 - 35)                                                                   | 6,8                                              | 6,0                                                                      | 6,5                                         |

<sup>a</sup>p < 0,0001 ranibitsumabia ja laserkoagulaatiohoitoa saaneiden ryhmien vertailussa

Tutkimuksessa D2301-E1 (RESTORE Extension) n on se lukumäärä potilaita, joilta oli tiedossa olevat arvot sekä tutkimuksen D2301 (RESTORE) lähtötasossa (kuukausi 0) että kuukauden 36 käynnin yhteydessä.

\* Osuudet potilaista, jotka eivät saaneet yhtään ranibitsumabihoitoa jatkovaiheen aikana olivat 19 % aiemmin ranibitsumabiryhmään kuuluneista, 25 % aiemmin ranibitsumabia + laserkoagulaatiohoitoa saaneista sekä 20 % aiemmin laserkoagulaatiohoitoa saaneista potilaista.

Tilastollisesti merkitsevää, potilaiden itsensä raportoimaa etua, joka kohdistui useimpiin näköön liittyviin toimintoihin todettiin ranibitsumabilla (laserkoagulaatiohoidon kanssa tai ilman sitä) suhteessa vertailuryhmien tuloksiin, kun NEI VFQ-25 kyselyä käytettiin tulosten mittarina. Muiden tämän kyselytutkimuksen ala-asteikkojen osalta ei nähty eroja hoitojen välillä.

24 kuukautta kestäneen jatkotutkimuksen aikana todettu ranibitsumabin pitkäaikaishoidon turvallisuusprofiili on yhdenmukainen Lucentis-valmisteen aikaisemmin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Vaiheen IIIB tutkimuksessa D2304 (RETAIN) 372 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan jotakin alla mainituista hoidoista:

- 0,5 mg ranibitsumabia yhdistettynä laserkoagulaatiohoitoon annostusohjelmassa, jossa hoitovälejä voidaan pidentää (TE, treat-and-extend)
- 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana annostusohjelmassa, jossa hoitovälejä voidaan pidentää (TE, treat-and-extend)
- 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana PRN-annostelun (*pro re nata*) mukaan.

Kaikissa ryhmissä ranibitsumabihoito annettiin kuukauden välein, kunnes paras lasikorjattu näöntarkkuus pysyi vakaana ainakin kolmen peräkkäisen kuukausittaisen arvioinnin yhteydessä. TE-

hoidossa ranibitsumabia annettiin 2 - 3 kuukauden välein. Kaikissa hoitoryhmissä kuukausittaiset hoidot aloitettiin uudestaan parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden alkaessa heikentyä diabeettisen makulaturvotuksen etenemisen vuoksi. Tällöin hoitoa jatkettiin kunnes vakaa tilanne parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden osalta jälleen saavutettiin.

Kolmen ensimmäisen pistoksen jälkeen suunniteltujen hoitokäyntien määrä oli TE-ryhmässä 13 ja PRN-ryhmässä 20. Molemmissa TE-ryhmissä yli 70 % potilaista säilytti parhaan lasikorjatun näöntarkkuutensa keskimäärin  $\geq 2$  kuukauden välein toteutetuin tutkimuskäynnein.

Yhteenveto tärkeimmistä tuloksista esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6 Tutkimuksen D2304 (RETAIN) tulokset**

| Tulokset verrattuna lähtötasoon                                                                                         | TE-ranibitsumabihoito<br>0,5 mg +<br>laserkoagulaatio<br>n = 117 | TE-ranibitsumabihoito<br>0,5 mg yksinään<br>n = 125 | PRN-ranibitsumabihoito<br>0,5 mg<br>n = 117 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 12 (SD)                              | 5,9 (5,5) <sup>a</sup>                                           | 6,1 (5,7) <sup>a</sup>                              | 6,2 (6,0)                                   |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 24 (SD)                              | 6,8 (6,0)                                                        | 6,6 (7,1)                                           | 7,0 (6,4)                                   |
| Lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 24 (SD)                                                    | 8,3 (8,1)                                                        | 6,5 (10,9)                                          | 8,1 (8,5)                                   |
| Näöntarkkuuden paraneminen $\geq 15$ kirjainta tai paras lasikorjattu näöntarkkuus $\geq 84$ kirjainta kuukautena 24(%) | 25,6                                                             | 28,0                                                | 30,8                                        |
| Keskimääräinen pistosten lukumäärä (kuukaudet 0 - 23)                                                                   | 12,4                                                             | 12,8                                                | 10,7                                        |

<sup>a</sup>p < 0,0001 arvioitaessa vertailukelpoisuutta (non-inferiority) PRN-hoitoa vastaan.

Diabeettista makulaturvotusta koskevissa tutkimuksissa parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden paranemiseen liittyi kaikissa hoitoryhmissä keskeisen makulan paksuuden (CSFT) väheneminen ajan kuluessa.

#### Proliferatiivisen diabeettisen retinopatian hoito

Lucentisin kliinistä turvallisuutta ja tehoa proliferatiivista diabeettista retinopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa arvioitiin Protocol S –tutkimuksessa, jossa verrattiin lasiaiseen annettuja 0,5 mg ranibitsumabi-injektioita ja panretinaalista valopolttohoitoa (PRP, panretinal photocoagulation). Ensisijaisena päätetapahtumana oli näöntarkkuuden keskimuutos 2 vuoden kohdalla. Lisäksi arvioitiin diabeettisen retinopatian vaikeusasteen muutosta silmänpohjan valokuvien perusteella DRSS-asteikkoa (Diabetic retinopathy severity score; diabeettisen retinopatian vaikeusasteikko) käyttäen.

Protocol S oli vaiheen III monikeskuksinen satunnaistettu, aktiivikontrolloitu, rinnakkaisryhmä-, vertailukelpoisuus (non inferiority) –tutkimus. Tutkimukseen otettiin 305 potilasta (394 tutkittavaa silmää), joilla oli proliferatiivinen diabeettinen retinopatia, johon lähtötilanteessa liittyi tai ei liittynyt diabeettista makulaturvotusta (DME). Tutkimuksessa verrattiin lasiaiseen annettuja 0,5 mg ranibitsumabi-injektioita ja standardihoitoa eli panretinaalista valopolttohoitoa (PRP). Yhteensä 191 silmää (48,5 %) satunnaistettiin saamaan 0,5 mg ranibitsumabihoitoa ja 203 silmää (51,5 %) saamaan panretinaalista valopolttohoitoa. Yhteensä 88 silmässä (22,3 %) oli lähtötilanteessa diabeettista makulaturvotusta: 42:ssa (22,0 %) ranibitsumabiryhmän ja 46:ssa (22,7 %) panretinaalisen valopolttohoitoryhmän silmässä.

Tässä tutkimuksessa näöntarkkuuden keskimuutos 2 vuoden kohdalla oli +2,7 kirjainta ranibitsumabiryhmässä ja -0,7 kirjainta panretinaalisen valopolttohoidon ryhmässä. Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero oli 3,5 kirjainta (95 % lv: [0,2; 6,7]).

1 vuoden kohdalla DRSS oli parantunut  $\geq 2$  astetta 41,8 %:lla ranibitsumabilla hoidetuista silmistä (n = 189) ja 14,6 %:lla panretinaalisella valohoidolla hoidetuista silmistä (n = 199). Ranibitsumabin ja laserhoidon arvioitu ero oli 27,4 % (95 % lv: [18,9; 35,9]).

**Taulukko 7 DRSS:n paraneminen tai huononeminen  $\geq 2$  tai  $\geq 3$  asteella 1 vuoden kohdalla Protocol S –tutkimuksessa (LOCF-menetelmä)**

| Muutoksen luokittelu lähtötilanteeseen verrattuna                                                                                                                                               | Protocol S                           |                                                 |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                                                                                                                                 | Ranibitsumabi<br>0,5 mg<br>(N = 189) | Panretinaalinen<br>valopolttohoito<br>(N = 199) | Osuuksien ero (%), lv |
| $\geq 2$ asteen paraneminen                                                                                                                                                                     |                                      |                                                 |                       |
| n (%)                                                                                                                                                                                           | 79<br>(41,8 %)                       | 29<br>(14,6 %)                                  | 27,4<br>(18,9; 35,9)  |
| $\geq 3$ asteen paraneminen                                                                                                                                                                     |                                      |                                                 |                       |
| n (%)                                                                                                                                                                                           | 54<br>(28,6 %)                       | 6<br>(3,0 %)                                    | 25,7<br>(18,9; 32,6)  |
| $\geq 2$ asteen huononeminen                                                                                                                                                                    |                                      |                                                 |                       |
| n (%)                                                                                                                                                                                           | 3<br>(1,6 %)                         | 23<br>(11,6 %)                                  | -9.9<br>(-14,7; -5,2) |
| $\geq 3$ asteen huononeminen                                                                                                                                                                    |                                      |                                                 |                       |
| n (%)                                                                                                                                                                                           | 1<br>(0,5 %)                         | 8<br>(4,0 %)                                    | -3.4<br>(-6,3; -0,5)  |
| DRSS = diabetic retinopathy severity score; diabeettisen retinopatian vaikeusasteikko, n = käynnillä määritelmän täyttäneiden potilaiden lukumäärä, N = tutkittavien silmien kokonaislukumäärä. |                                      |                                                 |                       |

1 vuoden kohdalla ranibitsumabihoitoa Protocol S –tutkimuksessa saaneessa ryhmässä DRSS-aste oli parantunut  $\geq 2$  asteella johdonmukaisesti sekä silmissä, joissa ei ollut diabeettista makulaturvotusta (39,9 %) että silmissä, joissa lähtötilanteessa oli diabeettista makulaturvotusta (48,8 %).

Protocol S –tutkimuksen 2 vuoden tietojen analyysi osoitti, että DRSS-aste parani  $\geq 2$  asteella lähtötilanteeseen verrattuna 42,3 %:ssa (n = 80) silmistä ranibitsumabihoitoa saaneessa ryhmässä ja 23,1 %:ssa (n = 46) silmistä panretinaalisesta valohoitoa saaneista silmistä. Ranibitsumabihoitoa saaneessa ryhmässä  $\geq 2$  asteen paraneminen DRSS-asteessa lähtötilanteeseen verrattuna havaittiin 58,5 %:ssa (n = 24) niistä silmistä, joissa lähtötilanteessa oli diabeettista makulaturvotusta, ja 37,8 %:ssa (n = 56) niistä silmistä, joissa diabeettista makulaturvotusta ei ollut.

Diabeettisen retinopatian vaikeusasteen muutosta arvioitiin DRSS-asteikon avulla myös kolmessa erillisessä diabeettista makulaturvotusta koskevassa aktiivikontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (ranibitsumabi 0,5 mg tarpeen mukaan verrattuna laserhoitoon). Tutkimuksiin osallistui yhteensä 875 potilasta, joista noin 75 % oli aasialaista alkuperää. Lähtötasoltaan keskivaikean tai sitä vaikeamman ei-proliferatiivisen DR:n (NPDR) alaryhmässä arvioitiin 315 potilaan DRSS-aste. Tutkimustulosten meta-analyysi osoitti, että 48,4 %:lla ranibitsumabihoitoa saaneista potilaista (n = 192) ja 14,6 %:lla laserhoitoa saaneista potilaista (n = 123) DRSS parantui  $\geq 2$  astetta

kuukauden 12 kohdalla. Ranibitsumabihoitoon ja laserhoitoon arvioitu ero oli 29,9 % (95 % lv: [20,0; 39,7]). Vaikeusasteeltaan kohtalaisen tai sitä lievemmän NPDR:n alaryhmässä arvioitiin 405 potilaan DRSS-aste. DRSS parantui  $\geq 2$  astetta 1,4 %:lla ranibitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 0,9 %:lla laserhoitoa saaneista potilaista.

#### Verkkokalvon laskimotukoksesta johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito

Lucentis-valmisteen tehoa ja turvallisuutta verkkokalvon laskimotukoksesta aiheutuneen makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa on arvioitu satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, kontrolloiduissa BRAVO- ja CRUISE-tutkimuksissa, joista ensimmäiseen osallistui verkkokalvon laskimohaaratukosta sairastavia (n = 397) ja toiseen verkkokalvon keskuslaskimotukosta sairastavia (n = 392) potilaita. Molemmissa tutkimuksissa potilaat saivat joko 0,3 mg:n tai 0,5 mg:n ranibitsumabi-injektiot tai lumelääkeinjektiot. Kuuden kuukauden jälkeen lumelääkettä saaneiden potilaiden lääkitys vaihdettiin 0,5 mg:aan ranibitsumabia.

BRAVO- ja CRUISE-tutkimusten keskeisimmät tulokset on esitetty taulukossa 8 sekä kuvissa 5 ja 6.

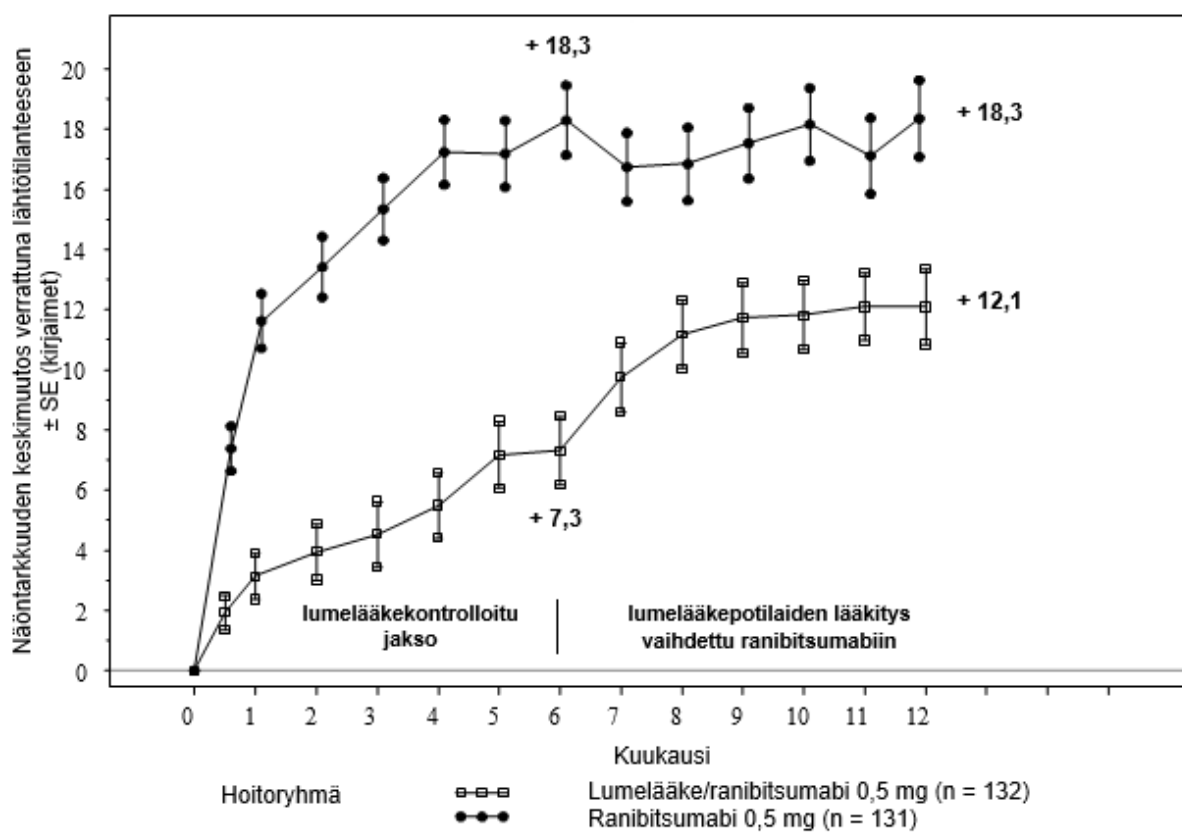
**Taulukko 8 Tutkimustulokset kuukausina 6 ja 12 (BRAVO ja CRUISE)**

|                                                                                                               | <b>BRAVO</b>                                       |                                          | <b>CRUISE</b>                                      |                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                               | <b>Lumelääke/Lucentis<br/>0,5 mg<br/>(n = 132)</b> | <b>Lucentis<br/>0,5 mg<br/>(n = 131)</b> | <b>Lumelääke/Lucentis<br/>0,5 mg<br/>(n = 130)</b> | <b>Lucentis<br/>0,5 mg<br/>(n = 130)</b> |
| Näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 6 <sup>a</sup> (kirjaimet) (SD) (ensisijainen päätetapahtuma) | 7,3 (13,0)                                         | 18,3 (13,2)                              | 0,8 (16,2)                                         | 14,9 (13,2)                              |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos tutkimuskuukautena 12 (kirjaimet) (SD)              | 12,1 (14,4)                                        | 18,3 (14,6)                              | 7,3 (15,9)                                         | 13,9 (14,2)                              |
| Näöntarkkuuden paraneminen $\geq 15$ kirjainta kuukautena 6 <sup>a</sup> (%)                                  | 28,8                                               | 61,1                                     | 16,9                                               | 47,7                                     |
| Näöntarkkuuden paraneminen $\geq 15$ kirjainta kuukautena 12 (%)                                              | 43,9                                               | 60,3                                     | 33,1                                               | 50,8                                     |
| Laserkoagulaatiota hätätoimenpiteenä 12 kuukauden aikana saaneiden potilaiden osuus (%)                       | 61,4                                               | 34,4                                     | N/A                                                | N/A                                      |

<sup>a</sup> p < 0,0001 molemmissa tutkimuksissa

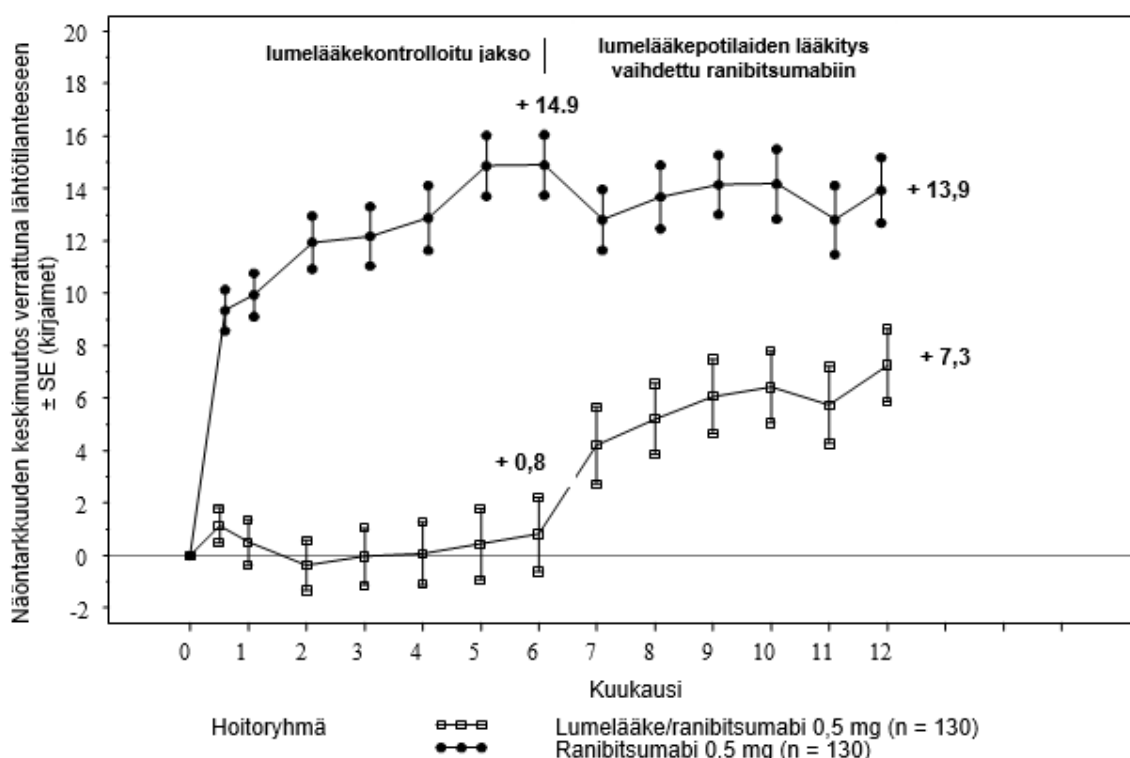
N/A = ei sovellettavissa.

**Kuva 5** Parhaimman lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimuutos ajan mittaan lähtötilanteesta 6. sekä 12. tutkimuskuukauteen mennessä (BRAVO)



SE = standard error of mean, eli keskiarvon keskivirhe

**Kuva 6 Parhaimman lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimuutos ajan mittaan lähtötilanteesta 6. sekä 12. tutkimuskuukauteen mennessä (CRUISE)**



SE = standard error of mean, eli keskiarvon keskivirhe

Molemmissa tutkimuksissa näkökyvyn paranemiseen liittyi jatkuva ja merkitsevä, verkkokalvon keskiosan paksuuden mittausten avulla todennettu makulaturvotuksen väheneminen.

Verkkokalvon keskuslaskimotukosta (CRVO) sairastavat potilaat (CRUISE-tutkimus ja jatkotutkimus HORIZON): Näöntarkkuuden paraneminen (noin 6 kirjainta) kuukautena 24 sellaisilla potilailla, jotka ensimmäisen kuuden kuukauden aikana saivat lumelääkettä ja sen jälkeen ranibitsumabia, ei ollut yhtä hyvä kuin tutkimuksen alusta asti ranibitsumabihoitoa saaneilla potilailla (noin 12 kirjainta).

Ranibitsumabilla todettiin tilastollisesti merkitsevää, potilaiden itsensä raportoimaa etua lähi- ja kaukonäköön liittyvissä osa-alueissa suhteessa kontrolliryhmään, kun tulosten mittarina käytettiin NEI VFQ-25 -kyselyä.

BRIGHTER (BRVO) ja CRYSTAL (CRVO) –tutkimuksissa arvioitiin Lucentis-hoidon pitkäaikaista (24 kuukautta) kliinistä turvallisuutta ja tehoa niiden potilaiden hoidossa, joiden näkökyky on heikentynyt verkkokalvon laskimotukoksen aiheuttaman makulaturvotuksen vuoksi. Molemmissa tutkimuksissa potilaat saivat 0,5 mg ranibitsumabia yksilöllisten vakauttamiskriteerien perusteella määritellyn PRN-annosteluohjelman mukaisesti. BRIGHTER oli kolmen tutkimushaaran satunnaistettu aktiivikontrolloitu tutkimus, jossa 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana tai yhdistettynä laserkoagulaatiohoitoon verrattiin pelkkään laserkoagulaatiohoitoon. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen laser-tutkimushaaran potilaille sallittiin 0,5 mg:n ranibitsumabiannos. CRYSTAL-tutkimuksessa potilaat saivat 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana.

BRIGHTER ja CRYSTAL –tutkimusten keskeisimmät tulokset on esitetty taulukossa 9.



**Taulukko 9 Tutkimustulokset kuukausina 6 ja 24 (BRIGHTER and CRYSTAL)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>BRIGHTER</b>            |                                       |                  | <b>CRYSTAL</b>             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Lucentis 0,5 mg<br>n = 180 | Lucentis 0,5 mg<br>+ Laser<br>n = 178 | Laser*<br>n = 90 | Lucentis 0,5 mg<br>n = 356 |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 6 <sup>a</sup> (kirjaimet) (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | +14,8<br>(10,7)            | +14,8<br>(11,13)                      | +6,0<br>(14,27)  | +12,0<br>(13,95)           |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 24 <sup>b</sup> (kirjaimet) (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | +15,5<br>(13,91)           | +17,3<br>(12,61)                      | +11,6<br>(16,09) | +12,1<br>(18,60)           |
| Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden paraneminen $\geq 15$ kirjainta kuukautena 24 (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 52,8                       | 59,6                                  | 43,3             | 49,2                       |
| Keskimääräinen injektioiden lukumäärä (SD) (kuukausina 0-23)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 11,4<br>(5,81)             | 11,3 (6,02)                           | N/A              | 13,1 (6,39)                |
| <sup>a</sup> p < 0,0001 molemmille vertailuille BRIGHTER-tutkimuksessa 6 kuukauden kohdalla: Lucentis 0,5 mg vs laser ja Lucentis 0,5 mg + laser vs pelkkä laser.<br><sup>b</sup> p < 0,0001 CRYSTAL-tutkimuksen nollahypoteesille, jossa keskimääräinen muutos 24 kuukauden kohdalla verrattuna lähtötilanteeseen olisi ollut 0.<br>* Kuukaudesta 6 lähtien ranibitsumabi 0,5 mg –hoito sallittiin (24 potilasta hoidettiin pelkällä laserilla). |                            |                                       |                  |                            |

BRIGHTER –tutkimuksessa 0,5 mg ranibitsumabin teho laserhoitoon yhdistettynä oli vertailukelpoinen (non-inferior) ranibitsumabimonoterapian kanssa lähtötilanteesta 24 kuukauteen saakka (95 % lv: [-2,8; 1,4]).

Molemmissa tutkimuksissa havaittiin nopeaa ja tilastollisesti merkitsevää pienenemistä keskeisen makulan paksuudessa hoitokuukautena 1. Tämä vaste säilyi kuukauteen 24 saakka.

Ranibitsumabi-hoidon vaste oli riippumaton verkkokalvon iskemiasta. BRIGHTER –tutkimuksessa ranibitsumabimonoterapialla hoidetuilla potilailla 24 kuukauden kohdalla keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna oli +15,3 kirjainta potilailla, joilla oli iskemiaa (n = 46) ja +15,6 kirjainta potilailla, joilla ei ollut iskemiaa (n = 133). CRYSTAL –tutkimuksessa ranibitsumabimonoterapialla hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna oli +15,0 kirjainta potilailla, joilla oli iskemiaa (n = 53) ja +11,5 kirjainta potilailla, joilla ei ollut iskemiaa (n = 300).

BRIGHTER ja CRYSTAL –tutkimuksissa näkökykyä parantava vaikutus saavutettiin kaikilla 0,5 mg ranibitsumabimonoterapialla hoidetuilla potilailla riippumatta sairauden kestosta. Potilailla, joiden sairaus oli kestänyt < 3 kuukautta havaittiin näöntarkkuuden parantuneen kuukautena 1 BRIGHTER –tutkimuksessa 13,3 ja CRYSTAL –tutkimuksessa 10,0 kirjainta, ja vastaavasti kuukautena 24 BRIGHTER –tutkimuksessa 17,7 ja CRYSTAL –tutkimuksessa 13,2 kirjainta. Vastaava

näöntarkkuuden paraneminen potilailla, joiden sairaus oli kestänyt  $\geq 12$  kuukautta, oli BRIGHTER – tutkimuksessa 8,6 ja CRYSTAL –tutkimuksessa 8,4 kirjainta. Hoidon aloittamista pitäisi harkita diagnoosihetkellä.

Ranibitsumabin 24 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa osoitettu pitkäaikaisturvallisuusprofiili on yhdenmukainen Lucentis-valmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

#### Pediatriset potilaat

Ranibitsumabin (0,5 mg esitäytetyssä ruiskussa) turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu lapsipotilailla.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lucentis-valmisteen käytöstä neovaskulaarisen verkkokalvon makulan rappeuman (AMD), diabeettisen makulaturvotuksen (DME), verkkokalvon laskimotukoksesta (RVO) johtuvan makulaturvotuksen, tai silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen ja diabeettisen retinopatian hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Kuukausittain annetun Lucentis-intravitreaalihoidon jälkeen neovaskulaarista AMD:tä sairastavien potilaiden seerumin ranibitsumabipitoisuudet olivat yleensä alhaiset ja huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) yleensä pienempi kuin ranibitsumabipitoisuus, joka tarvitaan estämään VEGF:n biologista aktiivisuutta 50 prosentilla (11-27 ng/ml, joka on määritetty soluproliferaatiokokeessa *in vitro*). Huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) oli annosriippuvainen annosvälillä 0,05-1,0 mg/silmä. Seerumin lääkepitoisuudet rajallisella määrällä diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla viittasivat siihen, että hieman suurempaa systeemistä altistusta ei voida sulkea pois verrattaessa neovaskulaarista AMD:tä sairastaviin potilaisiin. RVO-potilailla ranibitsumabipitoisuudet seerumissa olivat samankaltaiset tai hieman korkeammat kuin kosteaa AMD:tä sairastavilla potilailla.

Ranibitsumabin keskimääräinen puoliintumisaika oli lasiaisessa noin 9 vuorokautta tutkimuksen mukaan, joka perustui populaatiofarmakokinetiikkaan ja ranibitsumabin poistumiseen seerumista hoidettaessa neovaskulaarista AMD:tä sairastavia potilaita 0,5 mg annoksella. Kuukausittaisella intravitreaaliannoksella 0,5 mg/silmä ranibitsumabin huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) saavutettiin seerumissa noin vuorokauden kuluttua annosta. Huippupitoisuuden ennustetaan olevan yleensä 0,79-2,90 ng/ml ja pienimmän pitoisuuden ( $C_{\min}$ ) yleensä 0,07-0,49 ng/ml. Seerumin ranibitsumabipitoisuuden arvioidaan olevan noin 90 000 kertaa pienempi kuin lasiaisen ranibitsumabipitoisuus.

Munuaisten vajaatoiminta: Lucentis-valmisteen farmakokinetiikasta ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kosteaa AMD:tä sairastavilla potilailla suoritettua populaatiofarmakokineettisessä analyysissä 68 % (136 potilasta 200:sta) potilaista sairasti munuaisten vajaatoimintaa (46,5 % lievää [50-80 ml/min], 20 % kohtalaisen vaikeaa [30-50 ml/min] ja 1,5 % vakavaa [ $< 30$  ml/min]). RVO-potilaista 48,2 %:lla (253 potilaalla 525:stä) potilaista oli munuaisten vajaatoiminta (joista 36,4 %:lla lievä; 9,5 %:lla keskivaikea ja 2,3 %:lla vaikea). Systeeminen puhdistuma oli hieman pienempi, mutta ei kliinisesti merkittävästi.

Maksan vajaatoiminta: Lucentis-valmisteen farmakokinetiikasta ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kun ranibitsumabia annettiin makaki-apinoille molempiin silmiin intravitreaalisesti annoksina 0,25-2,0 mg/silmä joka toinen viikko enintään 26 viikon ajan, se aiheutti silmiin annosriippuvaisia vaikutuksia.

Intraokulaarisessa annossa etukammion valotie ja solut lisääntyivät annosriippuvaisesti, ja tämän lisääntymisen huippu oli kaksi päivää injektioista. Tulehdusvasteen voimakkuus lievenee yleensä

seuraavien injektioiden myötä tai toipumisvaiheessa. Silmän takaosassa havaittiin lasiaissolujen infiltraatiota ja lasiaissamentumia, jotka näyttivät olevan annoksen suuruudesta riippuvaisia, ja joita yleensä esiintyi hoitojakson loppuun asti. Lasiaistulehdukset pahenivat 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa injektiomäärien myötä. Toipumisen jälkeen niiden havaittiin kuitenkin hävinneen. Silmän takaosan tulehduksen ajoitus ja luonne näyttäisi viittaavan immuunivälitteiseen vasta-ainevastaiseen, joka voi olla kliinisesti merkityksetöntä. Joillakin eläimillä havaittiin kaihin kehittymistä suhteellisen pitkään kestäneen vakavan tulehduksen jälkeen, mikä näyttäisi viittaavan siihen, että linssin muutokset olivat seurausta vakavasta tulehduksesta. Intravitreaalisen injektion jälkeen havaittiin annoksesta riippumatta ohimenevää silmänpaineen nousua.

Mikroskooppiset silmämuutokset liittyivät tulehdukseen, eivätkä viitanneet rappeuttaviin muutoksiin. Granulomatoottisia tulehdusmuutoksia havaittiin joidenkin silmien näköhermon nystyissä. Nämä silmän takaosan muutokset vähenivät ja joissain tapauksissa hävisivät kokonaan toipumisvaiheen aikana.

Intravitreaalisen annon jälkeen ei havaittu merkkejä systeemisestä toksisuudesta. Seerumissa ja lasiaisessa havaittiin ranibitsumabin vasta-aineita valmisteella hoidettujen eläinten alaryhmästä.

Karsinogeenisuuteen tai mutageenisuuteen liittyviä tietoja ei ole saatavilla.

Tiineille apinoille silmän lasiaiseen annettu ranibitsumabihoito, joka aiheutti 0,9-7 kertaisen maksimaalisen systeemisen altistuksen verrattuna suurimpaan kliiniseen altistukseen, ei aiheuttanut kehitystoksisuutta eikä teratogeenisuutta eikä se vaikuttanut istukan painoon tai rakenteeseen, vaikka ranibitsumabin tulisi farmakologisten vaikutustensa perusteella katsoa olevan mahdollisesti teratogeeninen tai alkio-/sikiötoksinen.

Ranibitsumabivälitteisiä vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen ei esiintynyt, ja se johtuu todennäköisesti lähinnä siitä, ettei Fab-fragmentti kyennyt läpäisemään istukkaa. Yksi tapaus kuitenkin kuvattiin, jossa emon seerumissa esiintyi suuria ranibitsumabipitoisuuksia ja ranibitsumabia oli havaittavissa sikiön seerumissa, mikä viittaa siihen, että ranibitsumabivasta-aine (Fc-osan sisältävä) toimi ranibitsumabin kantajaproteiinina ja pienensi siten emon seerumipuhdistumaa ja mahdollisti ranibitsumabin kulkeutumisen istukan läpi. Koska alkion ja sikiön kehitykseen liittyvät tutkimukset tehtiin terveillä tiineillä eläimillä, sairaus (esim. diabetes) saattaa muuttaa istukan läpäisevyyttä Fab-fragmentin osalta, joten tutkimus tulisi tulkita varauksella.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

$\alpha,\alpha$ -trehaloosidihydraatti  
Histidiinihydrokloridi, monohydraatti  
Histidiini  
Polysorbaatti 20  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku avaamattomassa repäisypakkauksessaan ja pahvikotelossa. Herkkä valolle.

Avaamaton repäisypakkaus voi olla huoneenlämmössä (25 °C) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

0,165 ml steriiliä liuosta sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jossa kumitulppa (bromobutyylia) männän päässä ja valkoinen, jäykkä, mahdolliset avaamisyritykset paljastava sinettirengas sekä harmaa, kuminen suojakorkki (bromobutyylia) ruiskun päässä, jossa on myös Luer-lock-liitin. Esitäytetyssä ruiskussa on lisäksi männän varsi sekä sormituki ja se on pakattu kiinnisaumattuun repäisypakkaukseen.

Pakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun.

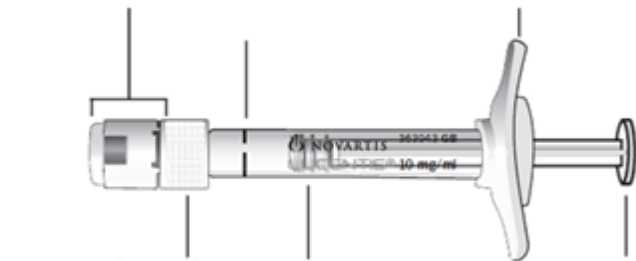
## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

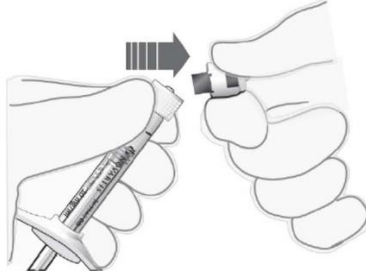
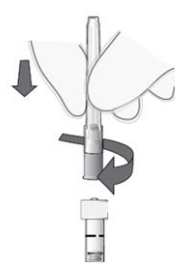
Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Esitäytetty ruisku on steriili. Älä käytä valmistetta, jos repäisypakkaus on vaurioitunut. Esitäytetyn ruiskun steriiliyttä ei voida taata, jos repäisypakkaus ei ole ehjä. Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos liuos on värjäytynyt, samea tai sisältää hiukkasia.

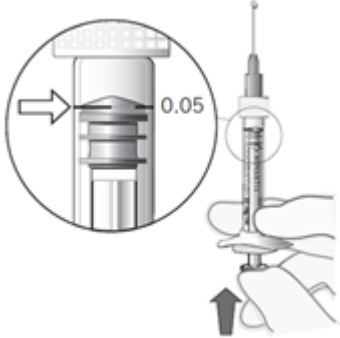
Esitäytetty ruisku sisältää enemmän lääkettä kuin 0,5 mg:n suositusannoksen. Esitäytetystä ruiskusta saatava kokonaismäärä (0,1 ml) ei tule käyttää kokonaan. Liuosylimäärä on poistettava ennen annostelua. Esitäytetyn ruiskun kokonaismäärän injisointi silmään voi johtaa yliannostukseen. Poista ilmakuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti kunnes männän kuperan kärjen reuna on ruiskussa olevan mustan annosviivan kohdalla (vastaa 0,05 ml eli 0,5 mg ranibitsumabia).

Lasiaiseen annettavaan injektioon tulee käyttää steriiliä, 30G x ½"-kokoista injektioneulaa.

Noudata käyttöohjeita valmistaessasi Lucentis-valmistetta annettavaksi silmän lasiaiseen:

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Johdanto</b>                   | <p>Lue kaikki ohjeet huolellisesti ennen esitäytetyn ruiskun käyttöä. Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Esitäytetty ruisku on steriili. Älä käytä valmistetta, jos repäisypakkaus on vaurioitunut. Repäisypakkauksen avaaminen ja kaikki sen jälkeen tehtävät toimenpiteet on suoritettava aseptisissä olosuhteissa.</p> <p><b>Huom! Annos on asetettava 0,05 millilitraan.</b></p> |
| <b>Esitäytetyn ruiskun kuvaus</b> | <div><p>Ruiskun suojakorkki      0,05 ml:n annosviiva      Sormituki</p><p>Luer-lock-liitin      Männän päässä oleva kuminen kärki      Männän varsi</p></div> <p><b>Kuva 1</b></p>                                                                                                                                 |

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Esivalmistelut</b>                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Varmista, että pakkaus sisältää: <ul style="list-style-type: none"> <li>• steriilin esitäytetyn ruiskun ehjässä repäisypakkauksessa.</li> </ul> </li> <li>2. Revi kansi pois repäisypakkauksen päältä ja poista ruisku pakkauksestaan aseptista tekniikkaa noudattaen.</li> </ol>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Tarkista ruisku</b>                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Tarkista, että: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ruiskun suojakorkkia ei ole irrotettu Luer-lock-liittimestä.</li> <li>• ruisku ei ole vaurioitunut</li> <li>• liuos on kirkas, väritön tai vaalea ruskeankeltainen, eikä sisällä hiukkasia.</li> </ul> </li> <li>4. Jos jokin edellä mainituista kohdista ei täyty, kyseinen esitäytetty ruisku on hävitettävä ja annostelu suoritettava toisesta ruiskusta.</li> </ol> |                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ruiskun suojakorkin poistaminen</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Napsauta (älä käännä tai kierrä) ruiskun suojakorkki irti (ks. kuva 2).</li> <li>6. Heitä ruiskun suojakorkki roskeen (ks. kuva 3).</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  <p><b>Kuva 2</b></p>  <p><b>Kuva 3</b></p>   |
| <b>Kiinnitä neula</b>                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Kiinnitä steriili 30G x ½"-kokoinen injektioneula tukevasti ruiskuun kiertämällä se tiiviisti Luer-lock-liittimeen (ks. kuva 4).</li> <li>8. Poista varovasti neulan suojus pystysuoraan vetämällä (ks. kuva 5).</li> </ol> <p><b>Huom! Älä pyyhi neulaa missään vaiheessa.</b></p>                                                                                                                                              |  <p><b>Kuva 4</b></p>  <p><b>Kuva 5</b></p> |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                           |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Poista ilmakuplat</b></p> | <p>9. Pidä ruisku pystyasennossa.</p> <p>10. Jos liuoksessa on ilmakuplia, naputtele varovasti ruiskun kylkeä kunnes kuplat nousevat liuoksen pintaan (ks. kuva 6).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  <p><b>Kuva 6</b></p>  |
| <p><b>Säädä annos</b></p>       | <p>11. Nosta ruisku silmiesi korkeudelle ja paina varovasti mäntää, kunnes <b>männän kumisen kärjen reuna</b> on ruiskun mustan annosviivan kohdalla (ks. kuva 7). Näin ruiskussa oleva ilma ja ylimääräinen liuos poistuvat ja annos asettuu määrään 0,05 ml.</p> <p><b>Huom! Männän varsi ei ole kiinni männän kumisessa päässä. Tämä estää ilman vetämisen ruiskuun.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  <p><b>Kuva 7</b></p> |
| <p><b>Injektion anto</b></p>    | <p>Injektioitoimenpide on annettava aseptisissä olosuhteissa.</p> <p>12. Injektioneula pistetään 3,5 - 4,0 mm limbuksesta posteriorisesti lasiaiseen, vältetään horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskikohtaan.</p> <p>13. Liuos injisoidaan hitaasti, kunnes männän kuminen kärki saavuttaa ruiskun pohjan ja silmään on siirtynyt 0,05 ml:n annos.</p> <p>14. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavissa injektioissa.</p> <p>15. Kun injektio on annettu, neulansuojusta ei tule asettaa takaisin eikä neulaa irrottaa ruiskusta. Ruisku ja siinä oleva neula hävitetään heittämällä ne viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan tai paikallisten vaatimusten mukaisesti.</p> |                                                                                                           |

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/374/003

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. tammikuuta 2007  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. marraskuuta 2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**



**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.  
10 Tuas Bay Link  
Singapore 637394  
Singapore

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

**Injektioneste, liuos**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Espanja

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
Ljubljana, 1526  
Slovenia

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Saksa

**Injektioneste, liuos esitäftetyssä ruiskussa**

Novartis Manufacturing NV  
Rijksweg 14  
2870 Puurs-Sint-Amans  
Belgia

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen valmisteen tuomista markkinoille, myyntiluvan haltijan on jokaisessa jäsenmaassa sovittava lopullisesta koulutuspaketista paikallisen lääkeviranomaisen kanssa.

Paikallisen lääkeviranomaisen kanssa käytyjen keskustelujen ja heidän kanssaan tehtyjen sopimusten jälkeen myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa Lucentis on markkinoilla, jokaiseen silmäklinikkaan, jossa Lucentis-valmistetta todennäköisesti tullaan käyttämään, sekä markkinoille tulon yhteydessä että sen jälkeen, toimitetaan ajan tasalla olevapotilaan tietopaketti.

Potilaan tietopaketin toimitettava sekä potilasohjekirjasten että audio-CD:n muodossa ja paketin tulee sisältää seuraavat perusasiat:

- Potilaan tietolehtinen
- Kuinka valmistautua Lucentis-toimenpiteeseen
- Lucentis-injektion jälkeiset toimenpiteet
- Vakavien haittavaikutusten tärkeimmät löydökset ja oireet, mukaan lukien silmänpaineen nousu, silmänsisäinen tulehdus, verkkokalvon irtauma & verkkokalvon repeämä ja infektioperäinen endoftalmiitti
- Milloin tulee hakea välittömästi apua terveydenhuoltohenkilöstöltä

**LIITE III**  
**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****LAATIKKO****INJEKTIOPULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lucentis 10 mg/ml injektioneste, liuos  
ranibitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra sisältää 10 mg ranibitsumabia. Injektiopullo sisältää 2,3 mg ranibitsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös:  $\alpha,\alpha$ -trehaloosidihydraatti; histidiinihydrokloridi, monohydraatti; histidiini; polysorbaatti 20; injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

1 x 0,23 ml:n injektiopullo

Kerta-annos aikuisille: 0,5 mg/0,05 ml. Poista ylimäärä.

Kerta-annos ennenaikaisesti syntyneille lapsille: 0,2 mg/0,02 ml. Poista ylimäärä.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Silmän lasiaiseen.

Injektiopullo vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/374/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ETIKETTI**

**INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lucentis 10 mg/ml injektioneste, liuos  
ranibitsumabi  
Silmän lasiaiseen.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2,3 mg/0,23 ml.

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****LAATIKKO****ESITÄYTETTY RUISKU****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lucentis 10 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
ranibitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 0,165 ml liuosta, joka sisältää 1,65 mg ranibitsumabia (10 mg/ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös:  $\alpha,\alpha$ -trehaloosidihydraatti; histidiinihydrokloridi, monohydraatti; histidiini;  
polysorbaatti 20; injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

Yksi 0,165 ml:n esitäytetty ruisku.

Kerta-annos on 0,5 mg/0,05 ml

Ylimääräinen liuos on poistettava ruiskusta ennen injektion antoa.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön. Repäisypakkauksen avaamisen jälkeen valmistetta on käsiteltävä aseptisissä olosuhteissa.

Säädä annos 0,05 ml:n annosviivan kohdalle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Silmän lasiaiseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**



**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäättyä.

Pidä esitätetty ruisku avaamattomassa repäisypakkauksessaan ja pahvikotelossa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/374/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**ESITÄYTETTY RUISKU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lucentis 10 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
ranibitsumabi  
Silmän lasiaiseen

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

0,165 ml

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ETIKETTI**

**ESITÄYTETTY RUISKU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lucentis 10 mg/ml injektioneste, liuos  
ranibitsumabi  
Silmän lasiaiseen.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,165 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****LAATIKKO****INJEKTIOPULLO + SUODATINNEULA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lucentis 10 mg/ml injektioneste, liuos  
ranibitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra sisältää 10 mg ranibitsumabia. Injektiopullo sisältää 2,3 mg ranibitsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös:  $\alpha,\alpha$ -trehaloosidihydraatti; histidiinihydrokloridi, monohydraatti; histidiini;  
polysorbaatti 20; injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

1 x 0,23 ml:n injeksiopullo, 1 suodatinneula.

Kerta-annos aikuisille: 0,5 mg/0,05 ml. Poista ylimäärä.

Kerta-annos ennenaikaisesti syntyneille lapsille: 0,2 mg/0,02 ml. Poista ylimäärä.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Silmän lasiaiseen.

Injektiopullo ja suodatinneula vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suodatinneulaa ei saa käyttää injektion antamiseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäättyä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/374/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ETIKETTI**

**INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lucentis 10 mg/ml injektioneste, liuos  
ranibitsumabi  
Silmän lasiaiseen.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2,3 mg/0,23 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa aikuispotilaalle

### Lucentis 10 mg/ml injektioneste, liuos ranibitsumabi

#### **AIKUISET**

Katso ennenaikaisesti syntyneiden lasten hoitoa koskevat tiedot pakkausselosteen kääntöpuolelta.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Lucentis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Lucentis-valmistetta
3. Miten Lucentis-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lucentis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Lucentis on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Lucentis on?**

Lucentis on silmään pistettäväksi tarkoitettu liuos. Lucentis kuuluu ns. uudissuonimuodostusta estävien lääkkeiden ryhmään. Lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen nimi on ranibitsumabi.

##### **Mihin Lucentis-valmistetta käytetään?**

Lucentis-valmistetta käytetään usean eri näkökyvyn heikkenemistä aiheuttavan silmäsairauden hoitoon aikuisilla.

Kyseiset sairaudet johtuvat verkkokalvon vaurioitumisesta (valoherkkä kerros silmän takaosassa):

- vuotavien, tavallisesta poikkeavien verisuonten muodostumisen seurauksena. Tätä havaitaan esim. ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman (kostean AMD:n) ja proliferatiivisen diabeettisen retinopatian (PDR, diabeteksen aiheuttama sairaus) yhteydessä. Sitä voi ilmetä myös patologisesta likitaitoisuudesta (PM) johtuvan, verisuonia muistuttavista silmänpohjan juosteista (Angioid streaks) johtuvan tai keskeisestä seroosista korioretinopatiasta johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) sekä tulehduksellisen silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) yhteydessä.
- makulaturvotuksen vuoksi (eli verkkokalvon keskiosan turvotuksen seurauksena). Tällainen turvotus voi aiheutua diabeteksestä (ns. diabeettinen makulaturvotus, DME) tai verkkokalvon laskimoiden tukkeutumisesta (kutsutaan verkkokalvon laskimotukokseksi, RVO:ksi).

##### **Miten Lucentis toimii?**

Lucentis tunnistaa ja sitoutuu silmässä täsmällisesti tiettyyn proteiiniin, jota kutsutaan ihmisen vaskulaarisen endoteelin kasvutekijäksi (VEGF-A). Liian suurina määrinä VEGF-A saa aikaan tavallisesta poikkeavien verisuonten kasvun ja voi aiheuttaa turvotusta silmässä, mikä puolestaan voi johtaa näkökyvyn heikkenemiseen esim. seuraavien sairauksien yhteydessä: ikään liittyvä kostea verkkokalvon makulan rappeuma (kostea AMD), diabeettinen makulaturvotus (DME), proliferatiivinen diabeettinen retinopatia (PDR), verkkokalvon laskimotukos (RVO), patologinen likitaitoisuus (PM) ja silmän suonikalvon uudissuonittuminen (CNV). Sitoutumalla VEGF-A:han Lucentis voi estää VEGF-A:n vaikutuksia ja ennaltaehkäistä edellä mainitun kaltaista epänormaalia kasvua ja turvotusta.

Yllä mainittujen sairauksien yhteydessä Lucentis voi edesauttaa näkökykyä säilymistä ja usein myös parantaa näkökykyäsi.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Lucentis-valmistetta**

### **Sinun ei tule saada Lucentis-valmistetta**

- jos olet allerginen ranibitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tulehdus silmässä tai silmän ympärillä.
- jos silmäsi on kipeä tai punoittava (vakava silmän sisäinen tulehdus).

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Lucentista.

- Lucentis annetaan injektiona silmään. Lucentis-injektion jälkeen voi esiintyä toisinaan silmän sisäosan tulehduksia, kipua tai punoitusta (tulehdus), yhden silmän takaosassa sijaitsevan kerroksen irtoamista tai repeytymistä (verkkokalvon tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoamista tai repeytymistä) tai linssin samentumista (kaihi). On tärkeää tunnistaa ja hoitaa tulehdukset tai verkkokalvon irtauma mahdollisimman pian. Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee sellaisia oireita kuin silmäkipu tai paheneva epämuokavuuden tunne silmässä, paheneva silmän punoitus, näön sumentuminen/heikentyminen, pienten hiukkasten lisääntyminen näkökentässä tai lisääntynyt valonarkuus.
- Silmänpaine voi nousta osalla potilaista joksikin aikaa heti injektion jälkeen. Et ehkä huomaa silmänpaineen nousua, ja sen vuoksi lääkäri saattaa tarkkailla silmänpainetta jokaisen injektion jälkeen.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut silmäsairauksia aiemmin tai olet saanut hoitoa silmävaivaan, sekä jos sinulla on ollut aivohalvaus tai aivohalvaukseen viittaavia ohimeneviä oireita (raajojen tai kasvojen heikkoutta tai halvaus, puhevaikeuksia tai vaikeuksia ymmärtää puhetta). Nämä tiedot otetaan huomioon, kun arvioidaan Lucentis-hoidon sopivuutta sinulle.

Tarkemmat tiedot haittavaikutuksista, joita mahdollisesti voi esiintyä Lucentis-hoidon yhteydessä löytyvät kohdasta 4 ("Mahdolliset haittavaikutukset").

### **Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)**

Keskosen retinopatian hoitoa lukuunottamatta, Lucentis-valmisteen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole varmistettu eikä käyttöä sen vuoksi suositella. Katso ennen aikaisesti syntyneiden lasten keskosen retinopatian (ROP) hoitoa koskevat tiedot tämän pakkausselosteen kääntöpuolelta.

### **Muut lääkevalmisteet ja Lucentis**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

### **Raskaus ja imetys**

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Lucentis-hoidon ajan sekä vähintään kolme kuukautta viimeisen Lucentis-pistoksen jälkeen.
- Lucentis-valmisteen käytöstä ei ole kokemusta raskaana olevilla naisilla. Lucentis-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, elleivät hoidosta saatavissa olevat hyödyt ylitä mahdollisia syntymättömään lapseen kohdistuvia riskejä. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen Lucentis-hoitoa.
- Pieniä määriä Lucentis-valmistetta saattaa erittyä äidinmaitoon. Siksi Lucentis-hoitoa ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen Lucentis-hoitoa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Lucentis-hoidon jälkeen voi ilmentua ohimenevää näön hämärtymistä. Jos tällaista ilmenee, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin oireet ovat hävinneet.

### 3. Miten Lucentis-valmistetta annetaan

Silmälääkäri antaa sinulle Lucentis-valmisteen kerta-injektiona silmään paikallispuudutuksessa. Tavanomainen injektioannos on 0,05 ml (mikä sisältää 0,5 mg vaikuttavaa ainetta). Kahden samaan silmään pistettävän annoksen välin on oltava vähintään 4 viikkoa. Injektiot antaa aina silmälääkäri.

Ennen injektion antoa lääkäri pesee silmäsi huolellisesti infektion ehkäisemiseksi. Lääkäri tulee myös käyttämään paikallispuudutetta injektion mahdollisesti aiheuttaman kivun ehkäisemiseksi tai vähentämiseksi.

Hoito aloitetaan yhdellä Lucentis-pistoksella kuukaudessa. Lääkäri seuraa silmäsi kuntoa. Hoitovasteesi perusteella hän päättää tarvitsetko lisäpistoksia ja milloin niitä tarvitset.

Yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen käyttöä varten annetaan tämän pakkausselosteen lopussa, kohdassa ”Lucentis-valmisteen valmistelu ja anto aikuisille”.

#### **Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)**

Lucentis-annostusta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden hoidossa.

#### **Ennen Lucentis-hoidon lopettamista**

Jos harkitset Lucentis-hoidon lopettamista, keskustele asiasta lääkärin kanssa seuraavalla käyntikerralla. Lääkäri neuvoo Sinua ja päättää siitä, kuinka kauan Lucentis-hoitoa on syytä jatkaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lucentis-valmisteen antoon liittyvät haittavaikutukset johtuvat joko itse lääkkeestä tai sen antoon liittyvästä pistostoimenpiteestä. Suurin osa haittavaikutuksista kohdistuu silmään.

Kaikista vakavimmat haittavaikutukset on kuvattu alla:

**Yleiset haittavaikutukset** (voivat ilmetä jopa 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä): silmän takaosassa olevan kalvon irtoaminen tai repeytyminen (verkkokalvon irtoaminen tai repeytyminen), mikä johtaa valosalamien ja pienten hiukkasten ilmaantumiseen näkökenttään ja sitä kautta tilapäiseen näön menetykseen; tai linssin samentuminen (kaihi).

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (voivat ilmetä jopa 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta): sokeus; silmämunan tulehdus (endoftalmiitti), joka on silmän sisäosien tulehdus.

Oireet, joita saatat kokea ovat silmäkipu tai lisääntynyt epämukavuuden tunne silmässäsi, paheneva silmän punoitus, näön hämärtyminen tai heikkeneminen, lisääntyvä pienten hiukkasten määrä näkökentässäsi tai lisääntynyt silmän valoherkkyys. **Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista.**

Kaikista yleisimmin raportoidut haittavaikutukset on kuvattu alla:

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (voivat ilmetä useammalla kuin 1:llä lääkkeen käyttäjällä 10:stä) Näköön liittyvät haittavaikutukset: silmätulehdus, verenvuoto silmän takaosassa (verkkokalvon verenvuoto), näköhäiriöt, silmäkipu, pienet hiukkaset tai pisteet näkökentässä (lasiaissamentumat), verestävä silmä, silmän ärsytys, roska- tai hiekantunne silmässä, lisääntynyt kyyneleritys, silmäluomien tulehdus, silmien kuivuminen, silmän punoitus tai kutina ja silmänpaineen kohoaminen. Haittavaikutukset, jotka eivät liity näkökykyyn: kurkkukipu, nenän tukkoisuus, vuotava nenä, päänsärky ja nivelkipu.

Muut Lucentis-hoidon jälkeen mahdollisesti esiintyvät haittavaikutukset on kuvattu alla:

#### **Yleiset haittavaikutukset**

Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset: heikentynyt näöntarkkuus, silmän osan (suonikalvoston, sarveiskalvon) turpoaminen, sarveiskalvon (silmän etuosan) tulehdus, pienet jäljet silmän pinnalla, näön hämärtyminen, pistoskohdan verenvuoto, silmän sisäinen verenvuoto, silmien rähiminen ja siihen liittyvä kutina, silmien punoitus ja turvotus (sidekalvotulehdus), valonarkuus, epämukava tunne silmässä, silmäluomen turpoaminen, silmäluomikipu.

Haittavaikutukset, jotka eivät liity näkökykyyn: virtsatieinfektio, alhainen veren punasolujen määrä (jonka oireina voi ilmetä väsymystä, hengästyneisyyttä, huimausta, kalpeaa ihoa), ahdistuneisuus, yskä, pahoinvointi, allergiset reaktiot kuten ihottuma, nokkosihottuma, kutina ja ihon punoitus.

#### **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset: tulehdus ja verenvuoto silmän etuosassa, märkäpesäke silmän pinnassa, muutokset silmän pinnan keskiosassa, injektiokohdan kipu tai ärsytys, poikkeavat tuntemukset silmässä, silmäluomen ärsytys.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Lucentis-valmisteen säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätä.
- Avaamaton injektiopullo voi olla huoneenlämmössä (25°C) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Älä käytä, jos pakkaus on vahingoittunut.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Lucentis sisältää**

- Vaikuttava aine on ranibitsumabi. Yksi ml sisältää 10 mg ranibitsumabia. Yksi injektiopullo sisältää 2,3 mg ranibitsumabia 0,23 ml:ssa liuosta. Tästä saadaan annosteltua sopiva määrä 0,05 ml:n kerta-annosta varten (sisältää 0,5 mg ranibitsumabia).
- Muut aineet ovat  $\alpha, \alpha$ -trehaloosidihydraatti; histidiinihydrokloridi, monohydraatti; histidiini; polysorbaatti 20; injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Lucentis-injektioneste on injektiopullossa (0,23 ml). Injektioneste on kirkas, väritön tai vaalea ruskeankeltainen vesiliuos.

Valmisteesta on olemassa kaksi pakkaustyyppiä:

#### Pelkän injektiopullon sisältävä pakkaus

Pakkauksessa on yksi lasinen ranibitsumabi-injektiopullo, jossa on klorobutyylimuuttoluppa.

Injektiopullo on tarkoitettu kertakäyttöön.

Pakkaus, jossa injektioipullo + suodatinneula

Pakkauksessa on yksi lasinen ranibitsumabi-injektioipullo, jossa on klorobutylikumitulppa sekä yksi tylppä suodatinneula (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometriä) injektionesteen vetämiseksi pullosta. Kaikki komponentit ovat kertakäyttöisiä.

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Espanja

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
Ljubljana, 1526  
Slovenia

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## SEURAAVAT TIEDOT ON TARKOITETTU VAIN TERVEYDENHUOLLON AMMATILAISILLE:

Ks. lisäksi kohta 3. ”Miten Lucentis-valmistetta annetaan”.

### **Lucentis-valmisteen valmistelu ja anto aikuisille**

Kertakäyttöinen injektiopullo. Vain silmän lasiaiseen.

Lucentis-valmisteen antavalla silmälääkärillä on oltava kokemusta lasiaiseen annettavista injektioista.

Ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman, silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV), proliferatiivisen diabeettisen retinopatian (PDR) sekä diabeettisen makulaturvotuksen tai verkkokalvon laskimotukoksesta (RVO) johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon suositeltu Lucentis-annos on 0,5 mg silmän lasiaiseen annettavana kertainjektiona. Tämä vastaa injektiotilavuutta 0,05 ml. Kahden samaan silmään annettavan pistoksen antovälin tulee olla vähintään neljä viikkoa.

Hoito aloitetaan antamalla yksi pistos kerran kuukaudessa kunnes maksimaalinen näöntarkkuus on saavutettu ja/tai silmässä ei ole havaittavissa tautiaktiivisuuden merkkejä, eli näöntarkkuudessa ei todeta muutoksia eikä potilaalla havaita muutoksia muissa sairauden merkeissä tai oireissa jatkuvan hoidon aikana. Potilaille, joilla on ikään liittyvä kostea verkkokalvon makulan rappeuma, diabeettinen makulaturvotus, proliferatiivinen diabeettinen retinopatia tai verkkokalvon laskimotukos, voi aluksi olla tarpeen antaa peräkkäisiä kuukausittaisia injektioita kolme tai useampia.

Tämän jälkeen lääkäri määrittää sopivat seuranta- ja hoitovälit sairauden aktiivisuuden mukaan, mikä arvioidaan näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella.

Jos visuaaliset ja anatomiset parametrit lääkärin arvion mukaan osoittavat, että potilas ei hyödy hoidon jatkamisesta, Lucentis-hoito tulee lopettaa.

Sairauden aktiivisuuden seurantaan voivat kuulua kliininen tutkiminen, toiminnalliset kokeet tai kuvaustekniikat (esim. valokerroskuvaus tai fluoreseiiniangiografia).

Kun maksimaalinen näöntarkkuus on saavutettu ja/tai tautiaktiivisuuden merkkejä tai oireita ei ole havaittavissa, voidaan pistosten antoväliä asteittain pidentää, jos potilaan hoito noudattaa annosteluohjelmaa, jossa hoitovälejä voidaan pidentää (TE, treat-and extend). Hoitovälien pidentämistä voidaan jatkaa, kunnes merkkejä tautiaktiivisuudesta tai näkökyvyn heikkenemistä jälleen ilmenee. Ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman (AMD) hoidossa ei hoitoväliä saa pidentää kerralla kahta viikkoa enempää. Diabeettisen makulaturvotuksen (DME) hoidossa hoitoväliä saa pidentää enintään kuukauden verran kerrallaan. Proliferatiivisen diabeettisen retinopatian ja verkkokalvon laskimotukoksen hoidossa hoitoväliä voidaan myös asteittain pidentää, mutta hoitovälien pituuden määrittämiseksi ei ole saatavilla riittäviä tietoja. Jos tauti jälleen muuttuu aktiiviseksi, on hoitovälejä lyhennettävä sen mukaisesti.

Silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito on määriteltävä yksilöllisesti, taudin aktiivisuusasteen perusteella. Joillekin potilaille yksi pistos ensimmäisten 12 kuukauden aikana voi riittää, kun toiset puolestaan saattavat tarvita tiheämmin toistuvaa hoitoa, mukaan lukien kerran kuukaudessa annettavat pistokset. Patologisesta likitaitoisuudesta (PM) johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa moni potilas tarvitsee vain yhden tai kaksi pistosta ensimmäisen hoitovuotensa aikana.

*Lucentis ja laserkoagulaatio diabeettisen makulaturvotuksen sekä verkkokalvon laskimohaaratukoksen (BRVO) aiheuttaman makulaturvotuksen hoidossa*

Lucentis-valmisteen samanaikaisesta käytöstä laserkoagulaation kanssa on jonkin verran kokemusta. Jos nämä hoidot annetaan samana päivänä, on Lucentis-hoito annettava aikaisintaan 30 minuuttia

laserkoagulaation jälkeen. Lucentis-lääkitystä voidaan antaa potilaille, jotka jo aiemmin ovat saaneet laserkoagulaatiohoitoa.

*Lucentis-valmisteen ja verteporfiinilla toteutetun fotodynaamisen hoidon käyttö patologisesta likitaitoisuudesta (PM) johtuvan suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) hoitoon*

Kokemusta Lucentisin ja verteporfiinin samanaikaisesta käytöstä ei ole.

Lucentis-valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä mahdollisten hiukkasten tai värimuutosten havaitsemiseksi.

Injektio on annettava aseptisissa olosuhteissa, mikä tarkoittaa kirurgista käsien desinfiointia, steriilien käsineiden, steriilien suojavaatteiden ja steriilin luomilevittimen (tai vastaavan) käyttöä ja tarvittaessa mahdollisuutta steriiliin parasenteisiin. Potilaan aiemmat yliherkkyyssreaktiot on selvitettävä tarkoin ennen intravitreaalista toimenpidettä. Ennen injektiota silmää ympäröivä iho, silmäluomi ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella paikallisella mikrobisidilla sekä annetaan riittävä puudutus paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

#### Pelkän injektiopullon sisältävä pakkaus

Injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Mahdollinen käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä injektion antamisen jälkeen. Jos injektiopullo on vioittunut tai siihen on kajottu, sitä ei tule käyttää. Steriiliyttä ei voida taata, jos pakkauksen sulkeva sinetti ei ole ehjä.

Silmän lasiaiseen annettavan pistoksen valmistelua ja antoa varten tarvitaan seuraavat kertakäyttöiset välineet:

- 5 µm:n suodatinneula (18G)
- 1 ml:n steriili ruisku (jossa 0,05 ml:n annosviiva)
- injektioneula (30G x ½")

Nämä välineet eivät sisälly tähän Lucentis-pakkaukseen.

#### Pakkaus, jossa injektiopullo + suodatinneula

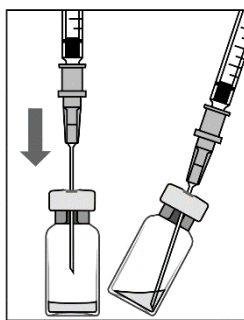
Kaikki välineet ovat steriilejä, ja ne on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Jos pakkauksen jokin komponentti on vioittunut tai siihen on kajottu, ei sitä tule käyttää. Steriiliyttä ei voida taata, jos pakkauksen sulkeva sinetti ei ole ehjä. Käyttö useammin kuin kerran saattaa johtaa infektiin tai muuhun sairauteen/vammaan.

Silmän lasiaiseen annettavan pistoksen valmistelua ja antoa varten tarvitaan seuraavat kertakäyttöiset välineet:

- 5 µm:n suodatinneula (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm; pakkauksessa mukana)
- 1 ml:n steriili ruisku (jossa 0,05 ml:n annosviiva, ei sisälly tähän Lucentis-pakkaukseen)
- injektioneula (30G x ½") (ei sisälly tähän Lucentis-pakkaukseen).



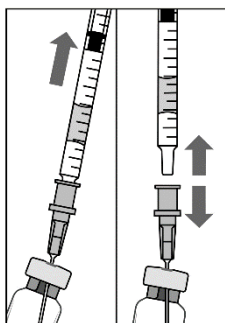
Noudata seuraavia ohjeita valmistaessasi Lucentis-valmistetta annettavaksi aikuispotilaille silmän lasiaiseen.



1. Ennen kuin vedät valmistetta injektiopullosta ruiskuun, poista injektiopullon korkki ja puhdista injektiopullon kalvo (esim. 70-prosenttista alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla).

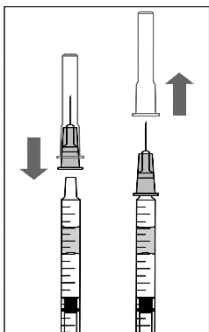
2. Kiinnitä 5 µm:n suodatinneula (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) 1 ml:n ruiskuun aseptista tekniikkaa käyttäen. Paina tylppää suodatinneulaa injektiopullon kumitulpan keskikohtaan niin kauan, kunnes neula koskettaa injektiopullon pohjan kulmaa.

3. Vedä sitten injektiopullon koko sisältö ruiskuun. Pidä injektiopulloa pystyasennossa, hieman kallistettuna, jotta saat kaiken nesteen vedetyksi ruiskuun.



4. Varmista, että vedät ruiskun mäntää riittävästi ulospäin injektiopulloa tyhjentäessäsi, jotta suodatinneula tyhjenee kokonaan.

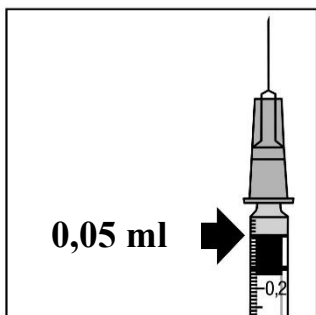
5. Jätä tylppä suodatinneula injektiopulloon ja irrota ruisku tylpistä suodatinneulasta. Suodatinneula hävitetään sen jälkeen, kun injektiopullon sisältö on vedetty ruiskuun, eikä sitä saa käyttää valmisteen intravitreaali- injektion antamiseen.



6. Kiinnitä injektioneula (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) aseptisesti ja tukevasti kiinni ruiskuun.

7. Irrota injektioneulan suojus varovasti irrottamatta kuitenkaan neulaa ruiskusta.

Huom! Ota kiinni injektioneulan kannasta, kun irrotat suojuksen.



8. Poista varovasti ilma ja ylimääräinen injektioneste ruiskusta ja aseta annos ruiskun 0,05 ml:n merkkiviivan mukaisesti. Ruisku on nyt valmis injektiota varten.

Huom! Älä pyyhi injektioneulaa. Älä vedä ruiskun mäntää ulospäin.

Injektioneula pistetään 3,5-4,0 mm limbuksesta posteriorisesti lasiaiseen, vältetään horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskikohtaan. Annettava 0,05 ml:n määrä injisoidaan. Kovakalvon kohtaa vaihdetaan seuraavissa injektioissa.

Kun injektio on annettu, neulansuojusta ei tule asettaa takaisin eikä neulaa irrottaa ruiskusta. Ruisku ja siinä oleva neula hävitetään heittämällä ne viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan tai paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Lucentis 10 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku** ranibitsumabi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Lucentis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Lucentis-valmistetta
3. Miten Lucentis-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lucentis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Lucentis on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Lucentis on?**

Lucentis on silmään pistettäväksi tarkoitettu liuos. Lucentis kuuluu ns. uudissuonimuodostusta estävien lääkkeiden ryhmään. Lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen nimi on ranibitsumabi.

##### **Mihin Lucentis-valmistetta käytetään?**

Lucentis-valmistetta käytetään usean eri näkökyvyn heikkenemistä aiheuttavan silmäsairauden hoitoon aikuisilla.

Kyseiset sairaudet johtuvat verkkokalvon vaurioitumisesta (valoherkkä kerros silmän takaosassa):

- vuotavien, tavallisesta poikkeavien verisuonten muodostumisen seurauksena. Tätä havaitaan esim. ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman (kostean AMD:n) ja proliferatiivisen diabeettisen retinopatian (PDR, diabeteksen aiheuttama sairaus) yhteydessä. Sitä voi ilmetä myös patologisesta likitaitoisuudesta (PM) johtuvan, verisuonia muistuttavien silmänpohjan juosteista (Angioid streaks) johtuvan tai keskeisestä seroosista korioretinopatiasta johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) sekä tulehduksellisen silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) yhteydessä.
- makulaturvotuksen vuoksi (eli verkkokalvon keskiosan turvotuksen seurauksena). Tällainen turvotus voi aiheutua diabeteksestä (ns. diabeettinen makulaturvotus, DME) tai verkkokalvon laskimoiden tukkeutumisesta (kutsutaan verkkokalvon laskimotukokseksi, RVO:ksi).

##### **Miten Lucentis toimii?**

Lucentis tunnistaa ja sitoutuu silmässä täsmällisesti tiettyyn proteiiniin, jota kutsutaan ihmisen vaskulaarisen endoteelin kasvutekijäksi (VEGF-A). Liian suurina määrinä VEGF-A saa aikaan tavallisesta poikkeavien verisuonten kasvun ja voi aiheuttaa turvotusta silmässä, mikä puolestaan voi johtaa näkökyvyn heikkenemiseen esim. seuraavien sairauksien yhteydessä: ikään liittyvä kostea verkkokalvon makulan rappeuma (kostea AMD), diabeettinen makulaturvotus (DME), proliferatiivinen diabeettinen retinopatia (PDR), verkkokalvon laskimotukos (RVO), patologinen likitaitoisuus (PM) ja silmän suonikalvon uudissuonittuminen (CNV). Sitoutumalla VEGF-A:han Lucentis voi estää VEGF-A:n vaikutuksia ja ennaltaehkäistä edellä mainitun kaltaista epänormaalia kasvua ja turvotusta.

Yllä mainittujen sairauksien yhteydessä Lucentis voi edesauttaa näkökykyä säilymistä ja usein myös parantaa näkökykyäsi.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Lucentis-valmistetta**

### **Sinun ei tule saada Lucentis-valmistetta**

- jos olet allerginen ranibitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tulehdus silmässä tai silmän ympärillä.
- jos silmäsi on kipeä tai punoittava (vakava silmän sisäinen tulehdus).

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Lucentista.

- Lucentis annetaan injektiona silmään. Lucentis-injektion jälkeen voi esiintyä toisinaan silmän sisäosan tulehduksia, kipua tai punoitusta (tulehdus), yhden silmän takaosassa sijaitsevan kerroksen irtoamista tai repeytymistä (verkkokalvon tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoamista tai repeytymistä) tai linssin samentumista (kaihi). On tärkeää tunnistaa ja hoitaa tulehdukset tai verkkokalvon irtauma mahdollisimman pian. Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee sellaisia oireita kuin silmäkipu tai paheneva epä mukavuuden tunne silmässä, paheneva silmän punoitus, näön sumentuminen/heikentyminen, pienten hiukkasten lisääntyminen näkökentässä tai lisääntynyt valonarkuus.
- Silmänpaine voi nousta osalla potilaista joksikin aikaa heti injektion jälkeen. Et ehkä huomaa silmänpaineen nousua, ja sen vuoksi lääkäri saattaa tarkkailla silmänpainetta jokaisen injektion jälkeen.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut silmäsairauksia aiemmin tai olet saanut hoitoa silmävaivaan, sekä jos sinulla on ollut aivohalvaus tai aivohalvaukseen viittaavia ohimeneviä oireita (raajojen tai kasvojen heikkoutta tai halvaus, puhevaikeuksia tai vaikeuksia ymmärtää puhetta). Nämä tiedot otetaan huomioon, kun arvioidaan Lucentis-hoidon sopivuutta sinulle.

Tarkemmat tiedot haittavaikutuksista, joita mahdollisesti voi esiintyä Lucentis-hoidon yhteydessä löytyvät kohdasta 4 ("Mahdolliset haittavaikutukset").

### **Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)**

Lucentis-valmisteen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole varmistettu eikä käyttöä sen vuoksi suositella.

### **Muut lääkevalmisteet ja Lucentis**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

### **Raskaus ja imetys**

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Lucentis-hoidon ajan sekä vähintään kolme kuukautta viimeisen Lucentis-pistoksen jälkeen.
- Lucentis-valmisteen käytöstä ei ole kokemusta raskaana olevilla naisilla. Lucentis-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, elleivät hoidosta saatavissa olevat hyödyt ylitä mahdollisia syntymättömään lapseen kohdistuvia riskejä. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen Lucentis-hoitoa.
- Pieniä määriä Lucentis-valmistetta saattaa erittyä äidinmaitoon. Siksi Lucentis-hoitoa ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen Lucentis-hoitoa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Lucentis-hoidon jälkeen voi ilmaantua ohimenevää näön hämärtymistä. Jos tällaista ilmenee, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin oireet ovat hävinneet.

### 3. Miten Lucentis-valmistetta annetaan

Silmälääkäri antaa sinulle Lucentis-valmisteeseen kerta-injektiona silmään paikallispuudutuksessa. Tavanomainen injektioannos on 0,05 ml (mikä sisältää 0,5 mg vaikuttavaa ainetta). Esitäytetty ruisku sisältää enemmän lääkettä kuin 0,5 mg:n suositusannoksen. Esitäytetystä ruiskusta saatava kokonaismäärä ei tule käyttää kokonaan. Liuosylimäärä on poistettava ennen annostelua. Esitäytetyn ruiskun kokonaismäärän injisointi silmään voi johtaa yliannostukseen.

Kahden samaan silmään pistettävän annoksen välin on oltava vähintään 4 viikkoa. Injektiot antaa aina silmälääkäri.

Ennen injektion antoa lääkäri pesee silmäsi huolellisesti infektion ehkäisemiseksi. Lääkäri tulee myös käyttämään paikallispuudutetta injektion mahdollisesti aiheuttaman kivun ehkäisemiseksi tai vähentämiseksi.

Hoito aloitetaan yhdellä Lucentis-pistoksella kuukaudessa. Lääkäri seuraa silmäsi kuntoa. Hoitovasteesi perusteella hän päättää tarvitsetko lisäpistoksia ja milloin niitä tarvitset.

Yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen käyttöä varten annetaan tämän pakkausselosteen lopussa, kohdassa ”Lucentis-valmisteeseen valmistelu ja anto”.

#### **Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)**

Lucentis-annostusta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden hoidossa.

#### **Ennen Lucentis-hoidon lopettamista**

Jos harkitset Lucentis-hoidon lopettamista, keskustele asiasta lääkärin kanssa seuraavalla käyntikerralla. Lääkäri neuvoo Sinua ja päättää siitä, kuinka kauan Lucentis-hoitoa on syytä jatkaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lucentis-valmisteeseen antoon liittyvät haittavaikutukset johtuvat joko itse lääkkeestä tai sen antoon liittyvästä pistostoimenpiteestä. Suurin osa haittavaikutuksista kohdistuvat silmään.

Kaikista vakavimmat haittavaikutukset on kuvattu alla:

**Yleiset haittavaikutukset** (voivat ilmetä jopa 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä): silmän takaosassa olevan kalvon irtoaminen tai repeytyminen (verkkokalvon irtoaminen tai repeytyminen), mikä johtaa valosalamiin ja pienten hiukkasten ilmaantumiseen näkökenttään ja sitä kautta tilapäiseen näön menetykseen; tai linssin samentuminen (kaihi).

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (voivat ilmetä jopa 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta): sokeus; silmämunan tulehdus (endoftalmiitti), joka on silmän sisäosien tulehdus.

Oireet, joita saatat kokea ovat silmäkipu tai lisääntynyt epämukavuuden tunne silmässäsi, paheneva silmän punoitus, näön hämärtyminen tai heikkeneminen, lisääntyvä pienten hiukkasten määrä näkökentässäsi tai lisääntynyt silmän valoherkkyys. **Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista.**

Kaikista yleisimmin raportoidut haittavaikutukset on kuvattu alla:

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (voivat ilmetä useammalla kuin 1:llä lääkkeen käyttäjällä 10:stä) Näköön liittyvät haittavaikutukset: silmätulehdus, verenvuoto silmän takaosassa (verkkokalvon verenvuoto), näköhäiriöt, silmäkipu, pienet hiukkaset tai pisteet näkökentässä (lasiaissamentumat), verestävä silmä, silmän ärsytys, roska- tai hiekantunne silmässä, lisääntynyt kyyneleritys, silmäluomien tulehdus, silmien kuivuminen, silmän punoitus tai kutina ja silmänpaineen kohoaminen.

Haittavaikutukset, jotka eivät liity näkökykyyn: kurkkukipu, nenän tukkoisuus, vuotava nenä, päänsärky ja nivelkipu.

Muut Lucentis-hoidon jälkeen mahdollisesti esiintyvät haittavaikutukset on kuvattu alla:

#### **Yleiset haittavaikutukset**

Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset: heikentynyt näöntarkkuus, silmän osan (suonikalvoston, sarveiskalvon) turpoaminen, sarveiskalvon (silmän etuosan) tulehdus, pienet jäljet silmän pinnalla, näön hämärtyminen, pistoskohdan verenvuoto, silmän sisäinen verenvuoto, silmien rähiminen ja siihen liittyvä kutina, silmien punoitus ja turvotus (sidekalvotulehdus), valonarkuus, epämukava tunne silmässä, silmäluomen turpoaminen, silmäluomikipu.

Haittavaikutukset, jotka eivät liity näkökykyyn: virtsatieinfektio, alhainen veren punasolujen määrä (jonka oireina voi ilmetä väsymystä, hengästyneisyyttä, huimausta, kalpeaa ihoa), ahdistuneisuus, yskä, pahoinvointi, allergiset reaktiot kuten ihottuma, nokkosihottuma, kutina ja ihon punoitus.

#### **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset: tulehdus ja verenvuoto silmän etuosassa, märkäpesäke silmän pinnassa, muutokset silmän pinnan keskiosassa, injektiokohdan kipu tai ärsytys, poikkeavat tuntemukset silmässä, silmäluomen ärsytys.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Lucentis-valmisteen säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja esitäytetyn ruiskun etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.
- Avaamaton repäisypakkaus voi olla huoneenlämmössä (25°C) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä. Pidä esitäytetty ruisku avaamattomassa repäisypakkauksessaan ja pahvikotelossa. Herkkä valolle.
- Älä käytä, jos pakkaus on vahingoittunut.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Lucentis sisältää**

- Vaikuttava aine on ranibitsumabi. Yksi ml sisältää 10 mg ranibitsumabia. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,165 ml liuosta, mikä vastaa 1,65 mg ranibitsumabia. Tästä saadaan tarvittava määrä 0,05 ml eli 0,5 mg ranibitsumabia sisältävän kerta-annoksen annosteluun.
- Muut aineet ovat  $\alpha, \alpha$ -trehaloosidihydraatti; histidiinihydrokloridi, monohydraatti; histidiini; polysorbaatti 20; injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Lucentis-injektioneste on pakattu esitäytettyyn ruiskuun. Esitäytetty ruisku sisältää 0,165 ml steriiliä, kirkasta, väritöntä tai vaalean ruskeankeltaista vesiliuosta. Esitäytetty ruisku sisältää enemmän lääkettä kuin 0,5 mg:n suositusannoksen. Esitäytetystä ruiskusta saatavaa kokonaismäärää ei tule käyttää kokonaan. Liuosylimäärä on poistettava ennen annostelua. Esitäytetyn ruiskun kokonaismäärän injisointi silmään voi johtaa yliannostukseen.

Pakkauksessa on yksi esitäytetty ruisku suljetussa repäisypakkauksessa. Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

Novartis Manufacturing NV  
Rijksweg 14  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.



Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ks. lisäksi kohta 3. ”Miten Lucentis-valmistetta annetaan”.

### **Lucentis-valmisteen valmistelu ja anto**

Kertakäyttöinen esitäytetty ruisku. Vain silmän lasiaiseen.

Lucentis-valmisteen antavalla silmälääkärillä on oltava kokemusta lasiaiseen annettavista injektioista.

Ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman, silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV), proliferatiivisen diabeettisen retinopatian (PDR) sekä diabeettisen makulaturvotuksen tai verkkokalvon laskimotukoksesta (RVO) johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon suositeltu Lucentis-annos on 0,5 mg silmän lasiaiseen annettavana kertainjektiona. Tämä vastaa injektiotilavuutta 0,05 ml. Kahden samaan silmään annettavan pistoksen antovälin tulee olla vähintään neljä viikkoa.

Hoito aloitetaan antamalla yksi pistos kerran kuukaudessa kunnes maksimaalinen näöntarkkuus on saavutettu ja/tai silmässä ei ole havaittavissa tautiaktiivisuuden merkkejä, eli näöntarkkuudessa ei todeta muutoksia eikä potilaalla havaita muutoksia muissa sairauden merkeissä tai oireissa jatkuvan hoidon aikana. Potilaille, joilla on ikään liittyvä kostea verkkokalvon makulan rappeuma, diabeettinen makulaturvotus, proliferatiivinen diabeettinen retinopatia tai verkkokalvon laskimotukos, voi aluksi olla tarpeen antaa peräkkäisiä kuukausittaisia injektioita kolme tai useampia.

Tämän jälkeen lääkäri määrittää sopivat seuranta- ja hoitovälit sairauden aktiivisuuden mukaan, mikä arvioidaan näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella.

Jos visuaaliset ja anatomiset parametrit lääkärin arvion mukaan osoittavat, että potilas ei hyödy hoidon jatkamisesta, Lucentis-hoito tulee lopettaa.

Sairauden aktiivisuuden seurantaan voivat kuulua kliininen tutkiminen, toiminnalliset kokeet tai kuvaustekniikat (esim. valokerroskuvaus tai fluoreseiniangiografia).

Kun maksimaalinen näöntarkkuus on saavutettu ja/tai tautiaktiivisuuden merkkejä tai oireita ei ole havaittavissa, voidaan pistosten antoväliä asteittain pidentää, jos potilaan hoito noudattaa annosteluohjelmaa, jossa hoitovälejä voidaan pidentää (TE, treat-and extend). Hoitovälien pidentämistä voidaan jatkaa, kunnes merkkejä tautiaktiivisuudesta tai näkökyvyn heikkenemistä jälleen ilmenee. Ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman (AMD) hoidossa ei hoitoväliä saa pidentää kerralla kahta viikkoa enempää. Diabeettisen makulaturvotuksen (DME) hoidossa hoitoväliä saa pidentää enintään kuukauden verran kerrallaan. Proliferatiivisen diabeettisen retinopatian ja verkkokalvon laskimotukoksen hoidossa hoitoväliä voidaan myös asteittain pidentää, mutta hoitovälien pituuden määrittämiseksi ei ole saatavilla riittäviä tietoja. Jos tauti jälleen muuttuu aktiiviseksi, on hoitovälejä lyhennettävä sen mukaisesti.

Silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito on määriteltävä yksilöllisesti, taudin aktiivisuusasteen perusteella. Joillekin potilaille yksi pistos ensimmäisten 12 kuukauden aikana voi riittää, kun toiset puolestaan saattavat tarvita tiheämmin toistuvaa hoitoa, mukaan lukien kerran kuukaudessa annettavat pistokset. Patologisesta likitaitoisuudesta (PM) johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa moni potilas tarvitsee vain yhden tai kaksi pistosta ensimmäisen hoitovuotensa aikana.

*Lucentis ja laserkoagulaatio diabeettisen makulaturvotuksen sekä verkkokalvon laskimohaaratukoksen (BRVO) aiheuttaman makulaturvotuksen hoidossa*

Lucentis-valmisteen samanaikaisesta käytöstä laserkoagulaation kanssa on jonkin verran kokemusta. Jos nämä hoidot annetaan samana päivänä, on Lucentis-hoito annettava aikaisintaan 30 minuuttia

laserkoagulaation jälkeen. Lucentis-lääkitystä voidaan antaa potilaille, jotka jo aiemmin ovat saaneet laserkoagulaatiohoitoa.

*Lucentis-valmisteen ja verteporfiinilla toteutetun fotodynaamisen hoidon käyttö patologisesta likitaitoisuudesta (PM) johtuvan suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) hoitoon*  
Kokemusta Lucentisin ja verteporfiinin samanaikaisesta käytöstä ei ole.

Lucentis-valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä mahdollisten hiukkasten tai värimuutosten havaitsemiseksi.

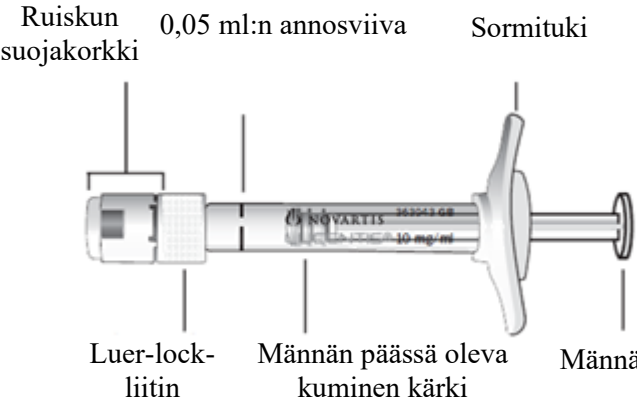
Injektio on annettava aseptisissa olosuhteissa, mikä tarkoittaa kirurgista käsien desinfiointia, steriilien käsineiden, steriilien suojavaatteiden ja steriilin luomilevittimen (tai vastaavan) käyttöä ja tarvittaessa mahdollisuutta steriiliin parasenteisiin. Potilaan aiemmat yliherkkyyssreaktiot on selvitettävä tarkoin ennen intravitreaalista toimenpidettä. Ennen injektiota silmää ympäröivä iho, silmäluomi ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella paikallisella mikrobisidilla sekä annetaan riittävä puudutus paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

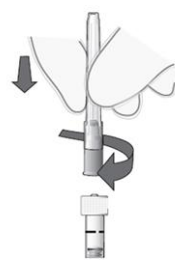
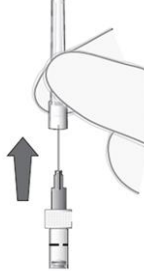
Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Esitäytetty ruisku on steriili. Älä käytä valmistetta, jos pakkaus on vaurioitunut. Esitäytetyn ruiskun steriiliyttä ei voida taata, jos repäisypakkaus ei ole ehjä. Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos liuos on värjäytynyt, samea tai sisältää hiukkasia.

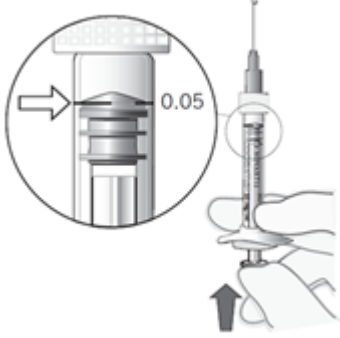
Esitäytetty ruisku sisältää enemmän lääkettä kuin 0,5 mg:n suositusannoksen. Esitäytetystä ruiskusta saatava kokonaismäärä (0,1 ml) ei tule käyttää kokonaan. Liuosylimäärä on poistettava ennen annostelua. Esitäytetyn ruiskun kokonaismäärän injisointi silmään voi johtaa yliannostukseen. Poista ilmakuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti kunnes männän kuperan kärjen reuna on ruiskussa olevan mustan annosviivan kohdalla (vastaa 0,05 ml eli 0,5 mg ranibitsumabia).

Lasiaiseen annettavaan injektioon tulee käyttää steriiliä, 30G x ½"-kokoista injektioneulaa.

Nouda käyttöohjeita valmistaessasi Lucentis-valmistetta annettavaksi silmän lasiaiseen:

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Johdanto</b>                   | <p>Lue kaikki ohjeet huolellisesti ennen esitäytetyn ruiskun käyttöä. Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Esitäytetty ruisku on steriili. Älä käytä valmistetta, jos repäisypakkaus on vaurioitunut. Repäisypakkauksen avaaminen ja kaikki sen jälkeen tehtävät toimenpiteet on suoritettava aseptisissa olosuhteissa.</p> <p><b>Huom! Annos on asetettava 0,05 millilitraan.</b></p> |
| <b>Esitäytetyn ruiskun kuvaus</b> | <div style="text-align: center;">  <p><b>Kuva 1</b></p> </div>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Esivalmistelut</b>             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Varmista, että pakkaus sisältää: <ul style="list-style-type: none"> <li>• steriilin esitäytetyn ruiskun ehjässä repäisypakkauksessa.</li> </ul> </li> <li>2. Revi kansi pois repäisypakkauksen päältä ja poista ruisku pakkauksestaan aseptista tekniikkaa noudattaen.</li> </ol>                                                                             |

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tarkista ruisku</b>                 | <p>3. Tarkista, että:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ruiskun suojakorkkia ei ole irrotettu Luer-lock-liittimestä.</li> <li>• ruisku ei ole vaurioitunut</li> <li>• liuos on kirkas, väritön tai vaalea ruskeankeltainen, eikä sisällä hiukkasia.</li> </ul> <p>4. Jos jokin edellä mainituista kohdista ei täyty, kyseinen esitäytetty ruisku on hävitettävä ja annostelu suoritettava toisesta ruiskusta.</p> |                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ruiskun suojakorkin poistaminen</b> | <p>5. Napsauta (älä käännä tai kierrä) ruiskun suojakorkki irti (ks. kuva 2).</p> <p>6. Heitä ruiskun suojakorkki roskeen (ks. kuva 3).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  <p><b>Kuva 2</b></p>  <p><b>Kuva 3</b></p>    |
| <b>Kiinnitä neula</b>                  | <p>7. Kiinnitä steriili 30G x 1/2"-kokoinen injektioneula tukevasti ruiskuun kiertämällä se tiiviisti Luer-lock-liittimeen (ks. kuva 4).</p> <p>8. Poista varovasti neulan suojus pystysuoraan vetämällä (ks. kuva 5).</p> <p><b>Huom! Älä pyyhi neulaa missään vaiheessa.</b></p>                                                                                                                                           |  <p><b>Kuva 4</b></p>  <p><b>Kuva 5</b></p> |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                           |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Poista ilmakuplat</b></p> | <p>9. Pidä ruisku pystyasennossa.</p> <p>10. Jos liuoksessa on ilmakuplia, naputtele varovasti ruiskun kylkeä kunnes kuplat nousevat liuoksen pintaan (ks. kuva 6).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  <p><b>Kuva 6</b></p>  |
| <p><b>Säädä annos</b></p>       | <p>11. Nosta ruisku silmiesi korkeudelle ja paina varovasti mäntää, kunnes <b>männän kumisen kärjen reuna</b> on ruiskun mustan annosviivan kohdalla (ks. kuva 7). Näin ruiskussa oleva ilma ja ylimääräinen liuos poistuvat ja annos asettuu määrään 0,05 ml.</p> <p><b>Huom! Männän varsi ei ole kiinni männän kumisessa päässä. Tämä estää ilman vetämisen ruiskuun.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  <p><b>Kuva 7</b></p> |
| <p><b>Injektion anto</b></p>    | <p>Injektioitoimenpide on annettava aseptisissä olosuhteissa.</p> <p>12. Injektioneula pistetään 3,5 - 4,0 mm limbuksesta posteriorisesti lasiaiseen, vältetään horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskikohtaan.</p> <p>13. Liuos injisoidaan hitaasti, kunnes männän kuminen kärki saavuttaa ruiskun pohjan ja silmään on siirtynyt 0,05 ml:n annos.</p> <p>14. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavissa injektioissa.</p> <p>15. Kun injektio on annettu, neulansuojusta ei tule asettaa takaisin eikä neulaa irrottaa ruiskusta. Ruisku ja siinä oleva neula hävitetään heittämällä ne viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan tai paikallisten vaatimusten mukaisesti.</p> |                                                                                                           |

## **Pakkausseloste: Tietoa ennenaikaisesti syntyneiden lasten huoltajille**

**Lucentis 10 mg/ml injektioneste, liuos**  
ranibitsumabi

### **ENNENAIAKAISESTI SYNTYNEET LAPSET**

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| Katso aikuisten hoitoa koskevat tiedot pakkausselosteen kääntöpuolelta. |
|-------------------------------------------------------------------------|

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsellesi annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin puoleen.
- Jos lapsellasi havaitaan haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Lucentis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsellesi annetaan Lucentis-valmistetta
3. Miten Lucentis-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lucentis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Lucentis on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Lucentis on?**

Lucentis on silmään pistettäväksi tarkoitettu liuos. Lucentis kuuluu ns. uudissuonimuodostusta estävien lääkkeiden ryhmään. Lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen nimi on ranibitsumabi.

##### **Mihin Lucentis-valmistetta käytetään?**

Lucentis-valmistetta käytetään ennenaikaisesti syntyneille lapsille keskosen retinopatian (ROP) hoitoon. Keskosen retinopatia aiheuttaa näön heikkenemistä, kun silmän takaosa (verkkokalvo) vaurioituu verisuonten poikkeavan kasvun vuoksi.

##### **Miten Lucentis toimii?**

Lucentis tunnistaa ja sitoutuu silmässä täsmällisesti tiettyyn proteiiniin, jota kutsutaan ihmisen vaskulaarisen endoteelin kasvutekijäksi (VEGF-A). Liian suurina määrinä VEGF-A saa aikaan tavallisesta poikkeavien verisuonten kasvun silmässä. Lucentis voi estää VEGF-A:n vaikutuksia ja ennaltaehkäistä edellä mainitun kaltaista epänormaalia kasvua.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsellesi annetaan Lucentis-valmistetta**

##### **Lapsesi ei pidä saada Lucentis-valmistetta**

- jos lapsesi on allerginen ranibitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos lapsellasi on tulehdus silmässä tai silmän ympärillä.
- jos lapsesi silmä on kipeä tai punoittava (vakava silmän sisäinen tulehdus).

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen kuin lapsellesi annetaan Lucentista.

- Lucentis annetaan injektiona silmään. Lucentis-injektion jälkeen voi esiintyä toisinaan silmän sisäosan tulehduksia, kipua tai punoitusta (tulehdus), yhden silmän takaosassa sijaitsevan kerroksen irtoamista tai repeytymistä (verkkokalvon tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoamista tai repeytymistä) tai linssin samentumista (kaihi). On tärkeää tunnistaa ja hoitaa tulehdukset tai verkkokalvon irtauma mahdollisimman pian. **Kerro heti lääkärille, jos lapsellasi ilmenee sellaisia oireita kuin silmäkipu tai paheneva silmän punoitus.**
- Silmänpaine voi nousta osalla potilaista joksikin aikaa heti injektion jälkeen. Lapsesi lääkäri saattaa tarkkailla silmänpainetta jokaisen injektion jälkeen.

Tarkemmat tiedot haittavaikutuksista, joita mahdollisesti voi esiintyä Lucentis-hoidon yhteydessä löytyvät kohdasta 4 ("Mahdolliset haittavaikutukset").

### **Muut lääkevalmisteet ja Lucentis**

Kerro lapsesi lääkärille, jos lapsesi parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä.

## **3. Miten Lucentis-valmistetta annetaan**

Silmälääkäri antaa Lucentis-valmisteen kerta-injektiona lapsesi silmiin, tavallisesti paikallispuudutuksessa. Tavanomainen injektioannos on 0,02 ml (mikä sisältää 0,2 mg vaikuttavaa ainetta). Kahden samaan silmään pistettävän annoksen väli on oltava vähintään 4 viikkoa. Injektiot antaa aina silmälääkäri.

Ennen injektion antoa lapsesi lääkäri pesee lapsesi silmät huolellisesti infektion ehkäisemiseksi. Lääkäri myös antaa lapsellesi paikallispuudutetta kivun ehkäisemiseksi tai vähentämiseksi.

Hoito aloitetaan yhdellä Lucentis-pistoksella kumpaankin silmään (jotkut lapset voivat tarvita hoitoa vain yhteen silmään). Lääkäri seuraa lapsesi silmän/silmien kuntoa. Hoitovasteen perusteella hän päättää tarvitseeko lapsesi lisäpistoksia ja milloin hän niitä tarvitsee.

Yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen käyttöä varten annetaan tämän pakkausselosteen lopussa, kohdassa "Lucentis-valmisteen valmistelu ja anto ennenaikaisesti syntyneille lapsille".

### **Ennen Lucentis-hoidon lopettamista**

Jos harkitset lapsesi Lucentis-hoidon lopettamista, keskustele asiasta lapsesi lääkärin kanssa seuraavalla käyntikerralla. Lapsesi lääkäri neuvoo Sinua ja päättää siitä, kuinka kauan lapsesi Lucentis-hoitoa on syytä jatkaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lapsesi lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lucentis-valmisteen antoon liittyvät haittavaikutukset johtuvat joko itse lääkkeestä tai sen antoon liittyvästä pistostoimenpiteestä. Suurin osa haittavaikutuksista kohdistuu silmään.

**Yleisimmät ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla havaitut haittavaikutukset on kuvattu alla:**

Näköön liittyvät haittavaikutukset: Verenvuoto silmän takaosassa (verkkokalvon verenvuoto), verenvuoto silmässä tai pistoskohdassa, verestävä silmä (sidekalvon verenvuoto).

Haittavaikutukset, jotka eivät liity näköön: kurkkukipu, nenän tukkoisuus ja vuotava nenä, punasolujen vähäinen määrä (johon liittyy oireita kuten väsymys, hengästyminen, ihon kalpeus), yskä, virtsatieinfektio, allergiset reaktiot kuten ihottuma ja ihon punoittaminen.

**Muita haittavaikutuksia, joita on havaittu käytettäessä Lucentis-valmistetta aikuisille, on lueteltu alla. Näitä haittavaikutuksia voi ilmaantua myös ennenaikaisesti syntyneille lapsille.**

Vakavimmat aikuisilla havaitut haittavaikutukset on kuvattu alla:

Yleiset haittavaikutukset (voivat ilmetä jopa 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä): silmän takaosassa olevan kalvon irtoaminen tai repeytyminen (verkkokalvon irtoaminen tai repeytyminen), mikä johtaa tilapäiseen näön menetykseen; tai linssin samentuminen (kaihi).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat ilmetä jopa 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta): sokeus; silmämunan tulehdus (endoftalmiitti), joka on silmän sisäosien tulehdus.

Mahdollisimman nopea vakavien haittavaikutusten kuten silmämunan tulehduksen tai verkkokalvon irtoamisen tunnistaminen ja hoitaminen on tärkeää. **Kerro välittömästi lääkärille, jos lapsellasi ilmenee näiden merkkejä kuten silmäkipua tai pahenevaa silmän punaisuutta.**

Muut aikuisilla raportoidut haittavaikutukset on kuvattu alla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat ilmetä useammalla kuin 1:llä lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

Näköön liittyvät haittavaikutukset: silmätulehdus, näköhäiriöt, silmäkipu, pienet hiukkaset tai pisteet näkökentässä (lasiaissamentumat), silmän ärsytys, roskan- tai hiekantunne silmässä, lisääntynyt kyyneleritys, silmäluomien tulehdus, silmien kuivuminen, silmän punoitus tai kutina ja silmänpaineen kohoaminen.

Haittavaikutukset, jotka eivät liity näkökykyyn: päänsärky ja nivelkipu.

Yleiset haittavaikutukset

Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset: heikentynyt näöntarkkuus, silmän osan (suonikalvoston, sarveiskalvon) turpoaminen, sarveiskalvon (silmän etuosan) tulehdus, pienet jäljet silmän pinnalla, näön hämärtyminen, silmien rähiminen ja siihen liittyvä kutina, silmien punoitus ja turvotus (sidekalvotulehdus), valonarkuus, epämukava tunne silmässä, silmäluomen turpoaminen, silmäluomikipu.

Haittavaikutukset, jotka eivät liity näkökykyyn: ahdistuneisuus, pahoinvointi.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset: tulehdus ja verenvuoto silmän etuosassa, märkäpesäke silmän pinnassa, muutokset silmän pinnan keskiosassa, injektiokohdan kipu tai ärsytys, poikkeavat tuntemukset silmässä, silmäluomen ärsytys.

Jos sinulla on kysyttävää mistä tahansa haittavaikutuksesta, käänny lapsesi lääkärin puoleen.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia lapsellasi, kerro niistä lapsesi lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Lucentis-valmisteen säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

- Avaamaton injektiopullo voi olla huoneenlämmössä (25°C) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Älä käytä, jos pakkaus on vahingoittunut.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Lucentis sisältää

- Vaikuttava aine on ranibitsumabi. Yksi ml sisältää 10 mg ranibitsumabia. Yksi injektiopullo sisältää 2,3 mg ranibitsumabia 0,23 ml:ssa liuosta. Tästä saadaan annosteltua sopiva määrä 0,02 ml:n kerta-annosta varten (sisältää 0,2 mg ranibitsumabia).
- Muut aineet ovat  $\alpha, \alpha$ -trehaloosidihydraatti; histidiinihydrokloridi, monohydraatti; histidiini; polysorbaatti 20; injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Lucentis-injektioneste on injektiopullossa (0,23 ml). Injektioneste on kirkas, väritön tai vaalea ruskeankeltainen vesiliuos.

Valmisteesta on olemassa kaksi pakkaustyyppiä:

#### Pelkän injektiopullon sisältävä pakkaus

Pakkauksessa on yksi lasinen ranibitsumabi-injektiopullo, jossa on klorobutyylikumitulppa. Injektiopullo on tarkoitettu kertakäyttöön.

#### Pakkaus, jossa injektiopullo + suodatinneula

Pakkauksessa on yksi lasinen ranibitsumabi-injektiopullo, jossa on klorobutyylikumitulppa sekä yksi tylppä suodatinneula (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometriä) injektionesteen vetämiseksi pullosta. Kaikki komponentit ovat kertakäyttöisiä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Espanja

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
Ljubljana, 1526  
Slovenia

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Saksa



Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## SEURAAVAT TIEDOT ON TARKOITETTU VAIN TERVEYDENHUOLLON AMMATILAISILLE:

Ks. lisäksi kohta 3. ”Miten Lucentis-valmistetta annetaan”.

### **Lucentis-valmisteen valmistelu ja anto ennenaikaisesti syntyneille lapsille**

Kertakäyttöinen injektiopullo. Vain silmän lasiaiseen.

Lucentis-valmisteen antavalla silmälääkärillä on oltava kokemusta ennenaikaisesti syntyneille lapsille lasiaiseen annettavista injektioista.

**Käytä ennenaikaisesti syntyneiden lasten hoitoon pienen tilavuuden ja suuren tarkkuuden ruiskua, joka toimitetaan yhdessä injektioneulan (30G x ½”) kanssa VISISURE-pakkauksessa.**

**Ennenaikaisesti syntyneille lapsille suositeltu Lucentis-annos on 0,2 mg silmän lasiaiseen annettuna kertainjektiona.** Tämä vastaa injektio-tilavuutta 0,02 ml. Ennenaikaisesti syntyneiden lasten keskosen retinopatian (ROP) hoito aloitetaan yhdellä injektioilla silmää kohti. Hoito voidaan antaa molempiin silmiin samana päivänä. Yhteensä voidaan antaa korkeintaan kolme injektioita silmää kohti kuuden kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, jos taudin aktiivisuudesta ilmaantuu merkkejä. 24 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (RAINBOW) useimmat potilaat (78 %) saivat yhden injektion silmää kohti. Tässä kliinisessä tutkimuksessa 0,2 mg:n annoksella hoidetut potilaat eivät tarvinneet uutta hoitoa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa, jossa potilaiden tilaa seurattiin viiden vuoden ikään saakka. Useamman kuin kolmen injektion antamista silmää kohti ei ole tutkittu. Annosväli kahden samaan silmään injektioitavan annoksen välillä on oltava vähintään neljä viikkoa.

Lucentis-valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä mahdollisten hiukkasten tai värimuutosten havaitsemiseksi.

Injektio on annettava aseptisissa olosuhteissa, mikä tarkoittaa kirurgista käsien desinfiointia, steriilien käsineiden, steriilien suojavaatteiden ja steriilin luomilevittimen (tai vastaavan) käyttöä ja tarvittaessa mahdollisuutta steriiliin parasenteisiin. Potilaan aiemmat yliherkkyyssreaktiot on selvitettävä tarkoin ennen intravitreaalista toimenpidettä. Ennen injektioita silmää ympäröivä iho, silmäluomi ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella paikallisella mikrobisidilla sekä annetaan riittävä puudutus paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

#### Pelkän injektiopullon sisältävä pakkaus

Injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Mahdollinen käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä injektion antamisen jälkeen. Jos injektiopullo on vioittunut tai siihen on kajottu, sitä ei tule käyttää. Steriiliyttä ei voida taata, jos pakkauksen sulkeva sinetti ei ole ehjä.

Silmän lasiaiseen annettavan pistoksen valmistelua ja antoa varten tarvitaan seuraavat kertakäyttöiset välineet:

- 5 µm:n suodatinneula (18G); ei sisälly Lucentis-pakkaukseen
- pienen tilavuuden ja suuren tarkkuuden steriili ruisku (toimitetaan erikseen VISISURE-pakkauksessa)
- injektioneula (30G x ½”) (toimitetaan erikseen VISISURE-pakkauksessa)

#### Pakkaus, jossa injektiopullo + suodatinneula

Kaikki välineet ovat steriilejä, ja ne on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Jos pakkauksen jokin komponentti on vioittunut tai siihen on kajottu, ei sitä tule käyttää. Steriiliyttä ei voida taata, jos pakkauksen sulkeva sinetti ei ole ehjä. Käyttö useammin kuin kerran saattaa johtaa infektiin tai muuhun sairauteen/vammaan.

Silmän lasiaiseen annettavan pistoksen valmistelua ja antoa varten tarvitaan seuraavat kertakäyttöiset välineet:

- 5 µm:n suodatinneula (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm; pakkauksessa mukana)
- pienen tilavuuden ja suuren tarkkuuden steriili ruisku (toimitetaan erikseen VISISURE-pakkauksessa)
- injektioneula (30G x ½") (toimitetaan erikseen VISISURE-pakkauksessa)

Valmistellessasi Lucentis-valmistetta annettavaksi ennenaikaisesti syntyneille lapsille silmän lasiaiseen, noudata VISISURE-pakkauksessa toimitettavia käyttöohjeita.

Injektioneula pistetään silmään 1,0-2,0 mm limbuksesta posteriorisesti siten, että neula osoittaa näköhermon suuntaan. Annettava 0,02 ml:n määrä injisoidaan.