

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lucentis 10 mg/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg ranibizumabot* tartalmaz milliliterenként. Minden injekciós üveg 2,3 mg ranibizumabot tartalmaz 0,23 ml oldatban. Ez biztosítja azt a felhasználható mennyiséget, ami egyetlen, felnőtt betegeknek szánt, 0,5 mg ranibizumabot tartalmazó, 0,05 ml-es adaghoz szükséges, illetve egyetlen, a koraszülött csecsemőknek szánt, 0,2 mg ranibizumabot tartalmazó, 0,02 ml-es adaghoz szükséges.

*A ranibizumab egy humanizált monoklonális antitest fragmentum, melyet rekombináns DNS technológiával állítanak elő *Escherichia coli* baktériumsejtekben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen-halvány barnássárga vizes oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lucentis felnőttek számára javallott:

- a neovaszkuláris (nedves) időskori makuladegeneráció (AMD) kezelésére.
- a diabeteses macula oedema (DMO) okozta látásromlás kezelésére.
- proliferatív diabeteses retinopathia (PDR) kezelésére.
- retinalis vena occlusio (ág RVO vagy centrális RVO) következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlás kezelésére.
- chorioidea neovaszkularizáció (CNV) miatti látásromlás kezelésére.

A Lucentis koraszülött csecsemők számára javallott:

- a zóna I (1+, 2+, 3 vagy 3+ stádium), zóna II (3+ stádium) retinopathia prematurorum (ROP) vagy AP-ROP (agresszív posterior ROP) betegség kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Lucentis-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

Adagolás

Felnőttek

Felnőtteknél a Lucentis javasolt adagja 0,5 mg, egyetlen intravitrealis injekció formájában adva. Ez 0,05 ml-es injekciós térfogatnak felel meg. Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag közötti szünet legalább négy hét kell, hogy legyen.

A kezelést felnőtteknél havi egy injekcióval kell kezdeni, és a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel, azaz a kezelés folytatása mellett nem változik a látásélesség vagy nincs változás a betegség okozta egyéb jelek és tünetek tekintetében.

A nedves AMD-ben, DMO-ban, PDR-ben és RVO-ban szenvedő betegeknel kezdetben három vagy több, egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

Ezután az ellenőrzési és a kezelési intervallumokat az orvosnak kell meghatározni, és a betegség látásélességgel mért és/vagy anatómiai paraméterek alapján meghatározott aktivitásán kell alapulnia.

Ha az orvos véleménye alapján a vizuális és az anatómiai paraméterek azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezeléstől, a Lucentis alkalmazását abba kell hagyni.

A betegségaktivitás monitorozásának részét kell, hogy képezze a klinikai vizsgálat, a funkcionális vizsgálat vagy a képalkotó módszerek (pl. optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

Ha a betegeket a „kezelés és kiterjesztett adagolási rend” szerint kezelik, amikor a maximális látásélesség elérésre került, és/vagy nincs a betegség aktivitására utaló jel, akkor a kezelési intervallumokat fokozatosan meg lehet hosszabbítani, amíg a betegség aktivitására utaló jelek vagy a látásromlás vissza nem térnek. A nedves AMD esetén a terápiás intervallumot egyszerre két hétnél többel nem szabad meghosszabbítani, és DMO esetén egyszerre legfeljebb egy hónappal lehet meghosszabbítani. PDR és RVO esetén a terápiás intervallumokat fokozatosan hosszabbítani lehet, ugyanakkor nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni ezeknek az időszakoknak a hosszát illetően. Ha a betegség aktivitása visszatér, a kezelési intervallumot ennek megfelelően le kell rövidíteni.

A CNV miatti látásromlás kezelését a betegség aktivitása alapján betegenként egyénileg kell meghatározni. Egyes betegeknek csak egy injekcióra lehet szükségük az első 12 hónap alatt. Mások gyakoribb kezelést igényelhetnek, beleértve a havonkénti injekciót is. A patológias myopia (PM) következtében kialakuló CNV esetén sok betegnek lehet, hogy csak egy vagy két injekcióra van szüksége az első év folyamán (lásd 5.1 pont).

A Lucentis és a lézer fotokoaguláció DMO-ban és BRVO (retinalis vena-ág occlusio) következtében kialakuló macula oedemában

Van némi tapasztalat a Lucentis lézer fotokoagulációval együtt történő alkalmazásával kapcsolatosan (lásd 5.1 pont). Ha ugyanazon a napon alkalmazzák, akkor a Lucentis-t legalább 30 perccel a lézer fotokoaguláció után kell adni. A Lucentis adható olyan betegeknek, akik korábban lézer fotokoagulációban részesültek.

Lucentis és verteporfin fotodinamikus kezelés PM következtében kialakult CNV-ben

A Lucentis és a verteporfin egyidejű alkalmazásával nincs tapasztalat.

Koraszülött csecsemők

Koraszülött csecsemőknél a Lucentis javasolt adagja 0,2 mg, intravitrealis injekció formájában adva. Ez 0,02 ml-es injekciós térfogatnak felel meg. Koraszülött csecsemőknél a ROP kezelését szemenként egyetlen injekcióval kell kezdeni, és mindkét oldalra beadható ugyanazon a napon. A kezelés elkezdését követő hat hónapon belül összesen legfeljebb három injekció adható szemenként, ha a betegségaktivitás jelei észlelhetők. A 24 hetes RAINBOW klinikai vizsgálatban a legtöbb beteg (78%) egyetlen injekciót kapott szemenként. Az ebben a klinikai vizsgálatban 0,2 mg-mal kezelt betegek nem igényeltek további kezelést az ezt követő hosszú távú kiterjesztési szakaszban, amelyben öt éves korukig követték a betegeket (lásd 5.1 pont). Szemenként háromnál több injekció beadását nem vizsgálták. Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag közötti szünet legalább négy hét kell, hogy legyen.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A Lucentis alkalmazását nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknel. Ennek ellenére, ezen betegcsoport kezelése esetén nem merülnek fel különleges megfontolások.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésekor nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Idősek

Idősek kezelésekor nem szükséges módosítani az adagolást. A 75 évesnél idősebb DMO-s betegekre vonatkozó tapasztalatok korlátozottak.

Gyermekek és serdülők

A Lucentis biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében a retinopathia prematurorumtól eltérő, egyéb indikációkban nem igazolták. A 12 és betöltött 18. életév közötti korú, CNV miatt látásromlásban szenvedő betegek esetén rendelkezésre álló adatok az 5.1 pontban kerülnek leírásra, de adagolásra vonatkozó javaslat nem tehető.

Az alkalmazás módja

Egyszerhasználatos injekciós üveg, kizárólag intravitrealis alkalmazásra.

Mivel az injekciós üvegben lévő térfogat (0,23 ml) nagyobb mint a javasolt adag (0,05 ml felnőttek, és 0,02 ml koraszülött csecsemők esetén), az injekciós üvegben lévő térfogat egy részét ki kell dobni a beadás előtt.

A beadás előtt a Lucentis esetében is ellenőrizni kell, hogy az injekciós oldatban ne legyenek szabad szemmel látható részecskék, illetve elszíneződés.

A Lucentis elkészítésével kapcsolatos információkat lásd a 6.6 pontban.

Az injekciót aseptikus körülmények között kell beadni, ami magában foglalja a sebészi kézfertőtlenítést, steril kesztyű viselését, steril kendő és steril szemhéjterpesztő (vagy annak megfelelő eszköz) alkalmazását és a szükség esetén steril körülmények között elvégezhető paracentézis lehetőségét. Az intravitrealis beavatkozás elvégzése előtt részletes anamnézist kell felvenni a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan (lásd 4.4 pont). Az injekció beadása előtt megfelelő érzéstelenítést és a szem körüli bőr, a szemhéj és a szem felszínének fertőtlenítésére a helyi gyakorlatnak megfelelően széles spektrumú lokális mikrobaellenes kezelést kell alkalmazni.

Felnőttek

Felnőtteknél az injekciós tűt 3,5-4,0°mm-rel a limbus mögött kell bevezetni az üvegtesti térbe, elkerülve a horizontális meridiánt, a szemgolyó középpontját célozva. Ekkor kell beadni a 0,05°ml-es adagot; az egymást követő injekciók alkalmazásával változtatni kell a sclerán keresztüli behatolás helyét.

Gyermekek és serdülők

A koraszülött csecsemők kezeléséhez az injekciós tű (30G × ½") mellett a kis térfogatú, nagy pontosságú fecskendő is biztosítva van a VISISURE készletben, amit alkalmazni kell (lásd még 6.6 pont).

A koraszülött csecsemőknél az injekciós tűt 1,0–2,0 mm-rel a limbus mögött kell bevezetni, a tűvel a nervus opticusat célozva. Ezt követően be kell adni a 0,02 ml-es injekciós térfogatot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív szem- vagy szemkörüli fertőzés, illetve annak gyanúja.

Aktív, súlyos intraocularis gyulladás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Az intravitrealis injekcióval összefüggő reakciók

Az intravitrealis injekciók – beleértve a Lucentis-t is – összefüggésben vannak az endophthalmitis, intraocularis gyulladás, rhegmatogen retinaleválás, retinaszakadás, és iatrogen traumás cataracta kialakulásával (lásd 4.8 pont). A Lucentis beadásakor mindig megfelelő aszeptikus módszereket kell alkalmazni. Ezenkívül a gyógyszer alkalmazása utáni héten a beteget monitorozni kell az esetlegesen kialakuló fertőzés korai kezelésének biztosítása érdekében. A beteget tájékoztatni kell az endophthalmitisre, illetve az intravitrealis injekciókkal kapcsolatban álló bármely fenti szövődményre utaló tünetekről, melyek jelentkezése esetén haladéktalanul értesítenie kell a kezelőorvost.

Az intraocularis nyomás növekedése

Felnőtteknél megfigyelték a szemnyomásnak (IOP) a Lucentis injekciók alkalmazását követő 60 percen belül jelentkező, átmeneti emelkedését is. Az IOP tartós emelkedését is észlelték (lásd 4.8 pont). Mind az intraocularis nyomást, mind a látóidegfő perfúzióját monitorozni kell, és szükség esetén a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

A betegeket tájékoztatni kell ezeknek a lehetséges mellékhatásoknak a tüneteiről, és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy értesítsék kezelőorvosukat, ha a következő tüneteket tapasztalják, pl. szemfájdalom vagy fokozódó diszkomfort, fokozódó szemvörösség, homályos vagy csökkent látás, növekvő számú, apró, mozgó homály megjelenése a látótérben vagy fokozott fényérzékenység (lásd 4.8 pont).

Kétoldali kezelés

A Lucentis bilaterális alkalmazására (beleértve az ugyanazon a napon történő alkalmazást is) vonatkozó korlátozott mennyiségű adat nem utal a szisztémás nemkívánatos események egyoldali kezeléshez viszonyított megnövekedett kockázatára.

Immunogenitás

A Lucentis esetében is felmerül az immunogenitás lehetősége. Mivel a diabeteses macula oedemás betegeknél fennáll a fokozott szisztémás expozíció lehetősége, ezért ennél a betegpopulációnál nem lehet kizárni a túlérzékenység kialakulásának fokozott kockázatát. A betegek figyelmét fel kell hívni arra is, hogy közöljék a kezelőorvossal, ha súlyosbodó intraocularis gyulladás lép fel, ami az intraocularis ellenanyag-képződésnek tulajdonítható klinikai tünet lehet.

Egyéb anti-VEGF (vascular endothelial growth factor – vascularis endothelialis növekedési faktor) egyidejű alkalmazása

A Lucentis nem alkalmazható egyidejűleg más (szisztémás vagy ocularis) anti-VEGF gyógyszerrel.

A Lucentis beadásának mellőzése felnőtteknél

A soron következő adagot nem szabad beadni, és a kezelést a következő tervezett injekció időpontja előtt nem szabad újratekdeni az alábbiak esetén:

- a legjobb korrigált látásélesség (BCVA) ≥ 30 betűnyit romlik a legutóbb mért látásélességhez viszonyítva;
- a szemnyomás ≥ 30 Hgmm;
- a retina szakadása;

- subretinalis vérzés, amely érinti a fovea középső részét, vagy ha a vérzés területe a lézió teljes területének legalább 50%-a;
- az injekció beadása előtt vagy után 28 nappal végzett vagy tervezett intraocularis műtét.

A retinális pigmenthám szakadása

A nedves AMD, illetve potenciálisan a CNV egyéb formáinak anti-VEGF kezelése utáni retinális pigmenthám szakadás kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a kiterjedt pigmenthám-leválás és/vagy a magas pigmenttartalmú retinális hám leválása. A ranibizumab-terápia megkezdésekor körültekintéssel kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknek a retinális pigmenthám szakadás szempontjából ilyen kockázati tényezőik vannak.

Rhegmatogen retinaleválás vagy macula lyukak felnőtteknél

A kezelést meg kell szakítani rhegmatogen retinaleválás, illetve III. vagy IV. stádiumú macula lyukak esetén.

Gyermekek és serdülők

A felnőttekre vonatkozó figyelmeztetések és óvintézkedések a ROP-ban szenvedő, koraszülött csecsemők esetén is érvényesek. A hosszú távú biztonságosságot ROP-ban szenvedő, koraszülött csecsemőknél vizsgálták a RAINBOW kiterjesztési szakasza keretében öt éves korukig. A kiterjesztési szakaszban a 0,2 mg ranibizumab biztonságossági profilja konzisztens volt a fő vizsgálatban a 24. héten megfigyeléssel (lásd 4.8 pont).

Populációk, melyekről korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre

Csak korlátozott tapasztalat van az 1-es típusú diabetes talaján kialakuló DMO-ban szenvedő betegek kezelésével. A Lucentis-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akik korábban intravitrealis injekciókat kaptak, olyan betegeknél, akiknek aktív, szisztémás fertőzésük van, vagy olyan betegeknél, akiknek egyidejűleg olyan szembetegségük van, mint például a retinaleválás vagy macula lyuk. Korlátozott a tapasztalat továbbá a Lucentis-kezeléssel az olyan diabeteses betegeknél, akiknek a HbA1c-je magasabb, mint 108 mmol/mol (12%), és nincs tapasztalat nem beállított hypertóniában szenvedő betegeknél. Az ilyen betegek kezelésekor ezt az információhiányt az orvosnak figyelembe kell vennie.

Nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű adat ahhoz, hogy következtetni lehessen a Lucentis irreverzibilis ischaemiás eredetű látásromlással jelentkező, RVO-ban szenvedő betegeknél várható hatására.

A PM-ben szenvedő betegeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a Lucentis hatásáról az olyan betegeknél, akik korábban sikertelen verteporfin fotodinámiás kezelésen (vPDT) estek át. Bár konzisztens hatást figyeltek meg a subfovealis és a juxtafovealis léziókkal bíró betegeknél is, nincs elegendő mennyiségű adat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni a Lucentis hatását illetően az extrafovealis léziókkal bíró, PM-ben szenvedő betegeknél.

Szisztémás hatások az intravitrealis alkalmazást követően

A VEGF-inhibitorokkal végzett intravitrealis injekciót követően szisztémás nemkívánatos eseményekről, köztük nem ocularis vérzésekről és arteriális thromboemboliás eseményekről számoltak be.

Korlátozott mennyiségű az adat az olyan DMO-ban, RVO miatt macula oedemában vagy PM következtében kialakuló CNV-ben szenvedő betegek kezelésének biztonságosságát illetően, akiknek az anamnesisében stroke vagy transitoricus ischaemiás attackok szerepelnek. Az ilyen betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szabványos interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A verteporfin fotodinámiás kezelés (PDT) és a Lucentis nedves AMD-ben és PM-ben szenvedő betegeknél történő egyidejű alkalmazására vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban.

A lézer fotokoaguláció és a Lucentis DMO-ban és BRVO-ban történő egyidejű alkalmazására vonatkozó információkat lásd a 4.2 és 5.1 pontban.

A DMO miatti látásromlás kezelésére végzett klinikai vizsgálatokban a látásélességre vagy a retina centrális részterület vastagságra (*central retinal subfield thickness* – CSFT) vonatkozó végpontot a Lucentis-szel kezelt betegeknél nem befolyásolta a tiazolidindionokkal történő egyidejű kezelés.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nők esetében

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs klinikai adat a ranibizumab tekintetében. Közöséges makákókon végzett kísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség vagy az embryonalis/foetalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). Intraocularis alkalmazást követően a ranibizumab szisztémás expozíciója alacsony mértékű, azonban hatásmechanizmusából adódóan a ranibizumabot potenciálisan teratogén és embryo-/foetotoxikus vegyületnek kell tekinteni. Ennek megfelelően a ranibizumab terhesség idején nem alkalmazható, csak ha a várható előny meghaladja a magzatot érintő potenciális kockázatot. Azoknak a nőknek, akik gyermeket szeretnének vállalni, és ranibizumab-kezelést kaptak, javasolt, hogy az utolsó adag ranibizumab után legalább 3 hónapot várjanak a gyermekvállalással.

Szoptatás

Nagyon korlátozott mennyiségű adat alapján a ranibizumab kis mennyiségben kiválasztódhat a humán anyatejbe. A ranibizumab anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatása nem ismert. Elővigyázatosságból a Lucentis alkalmazása idején a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelés során alkalmazott injekciós eljárás átmeneti látászavart eredményezhet, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). Azoknak a betegeknél, akik ilyen jeleket tapasztalnak, az átmeneti látászavar megszűnéséig tilos vezetniük és gépeket kezelniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Lucentis alkalmazását követően jelentett mellékhatások többsége az intravitrealis injekciós eljárással van összefüggésben.

A Lucentis injekció beadását követően leggyakrabban jelentett szemészeti mellékhatások: szemfájdalom, ocularis hyperaemia, emelkedett szemnyomás, vitritis, üvegtest-leválás, retinavérzés, látászavar, üvegtesti homályok, conjunctivális bevérzés, a szem irritációja, idegentestérzés a szemekben, fokozott könnytermelés, blepharitis, száraz szem és szemviszketés.

A leggyakrabban jelentett nem szemészeti jellegű mellékhatások: fejfájás, nasopharyngitis és arthralgia.

Kevésbé gyakran jelentett, de súlyosabb mellékhatások közé tartozik az endophthalmitis, a vakság, a retinaleválás, a retinaszakadás és a iatrogen traumás cataracta (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatokban a Lucentis beadását követően tapasztalt mellékhatásokat az alábbi táblázat foglalja össze.

A mellékhatások táblázatos felsorolása[#]

A mellékhatások szervrendszerek és az alábbi megállapodás szerinti gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Nagyon gyakori

Nasopharyngitis

Gyakori

Húgyúti fertőzések*

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori

Anaemia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori

Túlérzékenység

Pszichiátriai kórképek

Gyakori

Szorongás

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori

Fejfájás

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nagyon gyakori

Vitritis, üvegtest-leválás, retinavérzés, látászavar, szemfájdalom, üvegtesti homályok, conjunctivális bevérzés, a szem irritációja, idegentestérzés a szemekben, fokozott könnytermelés, blepharitis, száraz szem, ocularis hyperaemia, szemviszketés.

Gyakori

Retina degeneráció, retina rendellenesség, retina-leválás, retina-szakadás, a retinális pigmenthám leválása, a retinális pigmenthám szakadása, a látásélesség csökkenése, üvegtesti bevérzés, az üvegtest rendellenessége, uveitis, iritis, iridocyclitis, cataracta, subcapsularis cataracta, a hátsó lencsetok homálya, keratitis punctata, cornea abrasio, elülső csarnoki „flare”, homályos látás, vérzés az injekció beadása helyén, a szem bevérzése, conjunctivitis, allergiás conjunctivitis, a szem váladékozása, photopsia, photophobia, oculáris diszkomfort, szemhéj oedema, szemhéj fájdalom, conjunctiva hyperaemia.

Nem gyakori

Vakság, endophthalmitis, hypopyon, hyphaema, keratopathia, iris adhesio, cornea depositumok, cornea oedema, cornealis striák, fájdalom az injekció beadása helyén, irritáció az injekció beadása helyén, szokatlan érzés a szemben, szemhéj irritáció.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Gyakori

Köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori

Hányinger

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori

Allergiás reakciók (bőrkütés, csalánkiütés, viszketés, erythema)

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori

Arthralgia

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori

Emelkedett intraocularis nyomás

A mellékhatásokat (a betegek legalább 0,5 százalékpontos arányánál előforduló) nemkívánatos eseményként definiálták, melyek magasabb arányban (legalább 2 százalékpont) fordultak elő a 0,5 mg-os Lucentis-kezelést kapó betegeknél, mint a kontroll-kezelést (álkezelés vagy verteporfin PDT) kapó betegeknél.

* csak a DMO-ban szenvedő populációban észlelték

A gyógyszercsoporttal kapcsolatos mellékhatások

A nedves AMD-ben szenvedő betegekkel végzett, III. fázisú vizsgálatokban a nem ocularis vérzések – a szisztémás VEGF (vascular endothelial growth factor) gátlásával lehetséges összefüggésben álló nemkívánatos esemény – összesített gyakorisága kismértékben emelkedett a ranibizumabbal kezelt betegeknél. A különböző vérzéseknek azonban nem volt egységes jellemzője. Fennáll az artériás thromboembóliás események, köztük a stroke és a myocardialis infarctus elméleti kockázata a VEGF-gátlók intravitrealis alkalmazását követően. A ranibizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban az artériás thromboembóliás események alacsony incidenciasűrűségét figyelték meg az AMD-ben, a DMO-ban, a PDR-ben, az RVO-ban és a CNV-ben szenvedő betegeknél, és a ranibizumabbal kezelt és a kontrollcsoportok között nem mutatkozott jelentősebb eltérés.

Gyermekek és serdülők

A 0,2 mg Lucentis biztonságosságát egy 6 hónapos klinikai vizsgálatban (RAINBOW) vizsgálták, amelyben 73, ROP-ban szenvedő, 0,2 mg ranibizumabbal kezelt koraszülött csecsemő vett részt (lásd 5.1 pont). A 0,2 mg ranibizumabbal kezelt betegek közül a több mint egynél jelentett ocularis mellékhatás a retinalis vérzés és a conjunctivalis vérzés volt. A 0,2 mg ranibizumabbal kezelt betegek közül a több mint egynél jelentett, nem ocularis mellékhatás a nasopharyngitis, az anaemia, a köhögés, a húgyúti fertőzés és az allergiás reakció volt. A felnőttkori indikációk esetén megfigyelt mellékhatások előfordulását a ROP-ban szenvedő, koraszülött csecsemőknél is lehetségesnek tartják, bár nem mindegyiket figyelték meg a RAINBOW vizsgálatban.

A hosszú távú biztonságosságot ROP-ban szenvedő, koraszülött csecsemőknél öt éves korukig terjedően tanulmányozták a RAINBOW kiterjesztési szakasza keretében, és új biztonságossági szignált nem észleltek. A kiterjesztési szakaszban a 0,2 mg ranibizumab biztonságossági profilja konzisztens volt a fő vizsgálatban a 24. héten megfigyelttel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A nedves AMD-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követően gyűjtött adatok kapcsán beszámoltak véletlen túlادagolás eseteiről. Ezekkel az esetekkel összefüggésben a leggyakrabban jelentett mellékhatások az intraocularis nyomás emelkedése, átmeneti vakság, csökkent látásélesség, cornea oedema, cornea fájdalom és szemfájdalom voltak. Túlادagolás esetén a szemnyomást monitorozni kell, és amennyiben az orvos szükségesnek tartja, kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szemészeti készítmények, érújdonsképződés-gátló szerek, ATC kód: S01LA04

Hatásmechanizmus

A ranibizumab a humán vaszkuláris endoteliális növekedési faktor-A (VEGF-A) elleni humanizált rekombináns monoklonális antitest fragmentum. Nagy affinitással kötődik a VEGF-A izoformokhoz (pl. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ és VEGF₁₆₅), így meggátolja a VEGF-A kötődését a VEGFR-1 és VEGFR-2

receptorokhoz. A VEGF-A receptorhoz való kötődés eredményezi az endothelsejtek proliferációját és a neovaszkuarizációt, valamint az érfalon keresztül történő szivárgást. A feltételezések szerint ezek mindegyike hozzájárul az időskori makuladegeneráció neovaszkuarális formájának progressziójához, a pathológiás myopiához és CNV-hez vagy a diabeteses macula oedema vagy az RVO következtében kialakuló macula oedema okozta látásromláshoz felnőtteknél és a retinopathia prematurorumhoz koraszülött csecsemőknél.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Nedves AMD kezelése

Nedves AMD-ben a Lucentis klinikai biztonságosságát és hatásosságát három randomizált, kettős vak, álkezelés- vagy aktív kontrolllos, 24 hónapig tartó vizsgálatban tanulmányozták, neovaszkuarális AMD-ben szenvedő betegek bevonásával. Összesen 1323 beteget vontak be a vizsgálatokba (879 aktív és 444 kontroll).

Az FVF2598g (MARINA) vizsgálatban 716, minimálisan klasszikus vagy klasszikus elváltozások nélküli okkult lézióval rendelkező beteg került randomizációra 1:1:1 arányban, és kapott havonta 0,3 mg Lucentis injekciót, 0,5 mg Lucentis injekciót vagy álkezelést.

Az FVF2587g (ANCHOR) vizsgálatban döntően klasszikus CNV elváltozások miatt kezelt 423 beteg került randomizációra 1:1:1 arányban, és kapott havonta 0,3 mg Lucentis-t, havonta 0,5 mg Lucentis-t vagy verteporfin PDT-t (a vizsgálat megkezdésekor és azt követően 3 havonta, amennyiben a fluorescein angiográfia perzisztáló vagy visszatérő szivárgást mutatott).

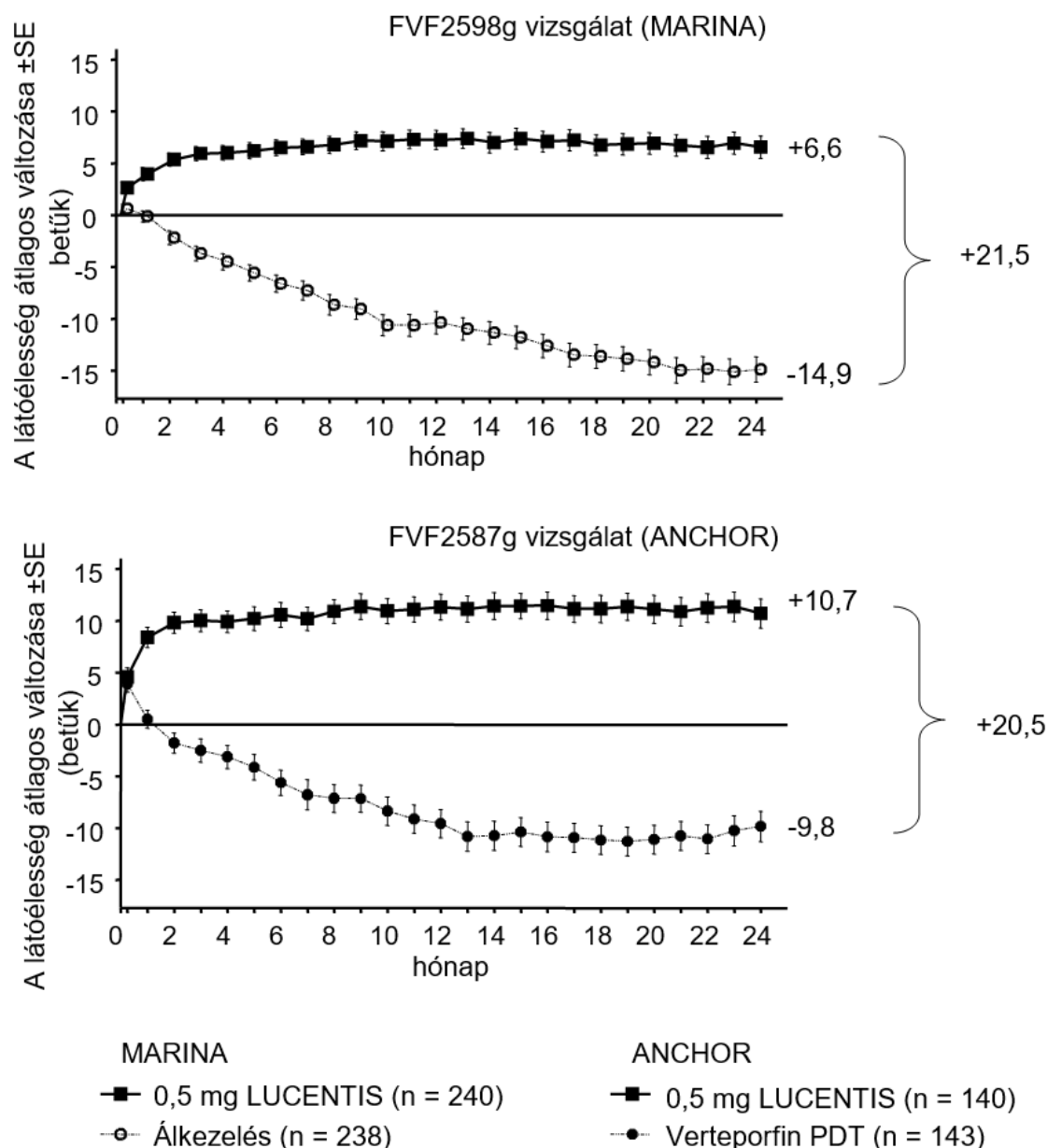
A legfontosabb eredményeket az 1. táblázat és az 1. ábra foglalja össze.

1. táblázat Az FVF2598g (MARINA) és az FVF2587g (ANCHOR) vizsgálat eredményei a 12. és 24. hónapban

Kimenetel	Hónap	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Álkezelés (n = 238)	0,5 mg Lucentis (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	0,5 mg Lucentis (n = 140)
A látásélesség <15 betűnyi csökkenése (%) ^a (a látás megtartása, elsődleges végpont)	12.	62%	95%	64%	96%
	24.	53%	90%	66%	90%
A látásélesség ≥15 betűnyi javulása (%) ^a	12.	5%	34%	6%	40%
	24.	4%	33%	6%	41%
A látásélesség átlagos változása (betűk) (SD) ^a	12.	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24.	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^ap<0,01

1. ábra A látásélesség átlagos változása a kiindulás és a 24. hónap között az FVF2598g (MARINA) vizsgálatban, valamint az FVF2587g (ANCHOR) vizsgálatban



Mindkét vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a tovább folytatott ranibizumab-kezelés még azon betegek számára is előnyös lehet, akiknek a kezelés első éve alatt a legjobban korrigált látásélessége (best-corrected visual acuity – BCVA) ≥ 15 betűnyit romlott.

A National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőívvel (NEI VFQ-25) mérve, a betegek által jelentett, a látás működésére gyakorolt, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást figyeltek meg a ranibizumabbal mind a MARINA, mind az ANCHOR vizsgálatban, a kontrollcsoportéhoz képest.

Az FVF3192g (PIER) vizsgálatban 184, a neovaszkuláris AMD összes formájában szenvedő beteg került randomizációra 1:1:1 arányban, és kapott három hónapig havi egy alkalommal 0,3 mg Lucentis-t, 0,5 mg Lucentis-t vagy ál-injekciót, majd ezt követően 3 havonta kaptak egy injekciót. A vizsgálat 14. hónapjától az álkezelésben részesülő betegek áttérhettek a ranibizumab kezelésre, és a 19. hónaptól gyakoribb kezelés volt lehetséges. A PIER vizsgálatban Lucentis-kezelésben részesülő betegek átlagosan 10 kezelést kaptak.

A látásélesség kezdeti javulását követően (a havi adagolási időszak után) a betegek látásélessége a negyedévenkénti adagolás mellett nagy átlagban romlott, a 12. hónapra visszatért a kiindulási értékre, és ez az eredmény a ranibizumabbal kezelt legtöbb betegnél (82%) megmaradt a 24. hónapig. Az olyan, álkezelést kapott betegekkel nyert korlátozott mennyiségű adat, akik később ranibizumabot kaptak, arra utal, hogy a kezelés korai megkezdése a látásélesség jobb megőrzésével társul.

Az engedélyezés után végzett, két vizsgálatból (MONT BLANC, BPD952A2308 és DENALI, BPD952A2309) származó adatok megerősítették a Lucentis hatásosságát, de nem igazoltak a verteporfin (Visudyne PDT) és Lucentis kombinált alkalmazásából adódó, a Lucentis monoterápiához viszonyított további hatást.

A PM következtében kialakuló CNV miatti látásromlás kezelése

A Lucentis klinikai biztonságosságát és hatásosságát a PM következtében kialakuló CNV miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a kettős vak, kontrolllos, kulcsfontosságú (pivotális) F2301 vizsgálat (RADIANCE) 12 hónapos adatai alapján értékelték. Ebben a vizsgálatban 277 beteget randomizáltak 2:2:1 arányban a következő karokra:

- I. csoport (0,5 mg-os ranibizumab, adagolási rend a „stabilitási” kritériumok alapján, melyek definíciója a változatlan BCVA, a két előző, havonkénti vizsgálatához képest).
- II. csoport (0,5 mg-os ranibizumab, adagolási rend a „betegség aktivitás” kritériumok alapján, melyek definíciója az optikai koherencia tomográfiával és/vagy fluoreszcens angiográfiával vizsgált CNV lézió miatti intra- vagy subretinalis folyadéknek vagy aktív szivárgásnak tulajdonítható látásromlás).
- III. csoport (vPDT – engedélyezett volt, hogy a betegek a 3. hónaptól kezdve ranibizumab-kezelést kapjanak).

A II. csoportban, ami a javasolt adagolás (lásd 4.2 pont), a 12 hónapos vizsgálati időszak alatt a betegek 50,9%-ának volt szüksége 1 vagy 2 injekcióra, 34,5%-ának volt szüksége 3-5 injekcióra, és 14,7%-ának volt szüksége 6-12 injekcióra. A II. csoportba tartozó betegek 62,9%-ának nem volt szüksége injekcióra a vizsgálat második 6 hónapja alatt.

A RADIANCE vizsgálat legfontosabb eredményeit a 2. táblázat és az 2. ábra foglalja össze.

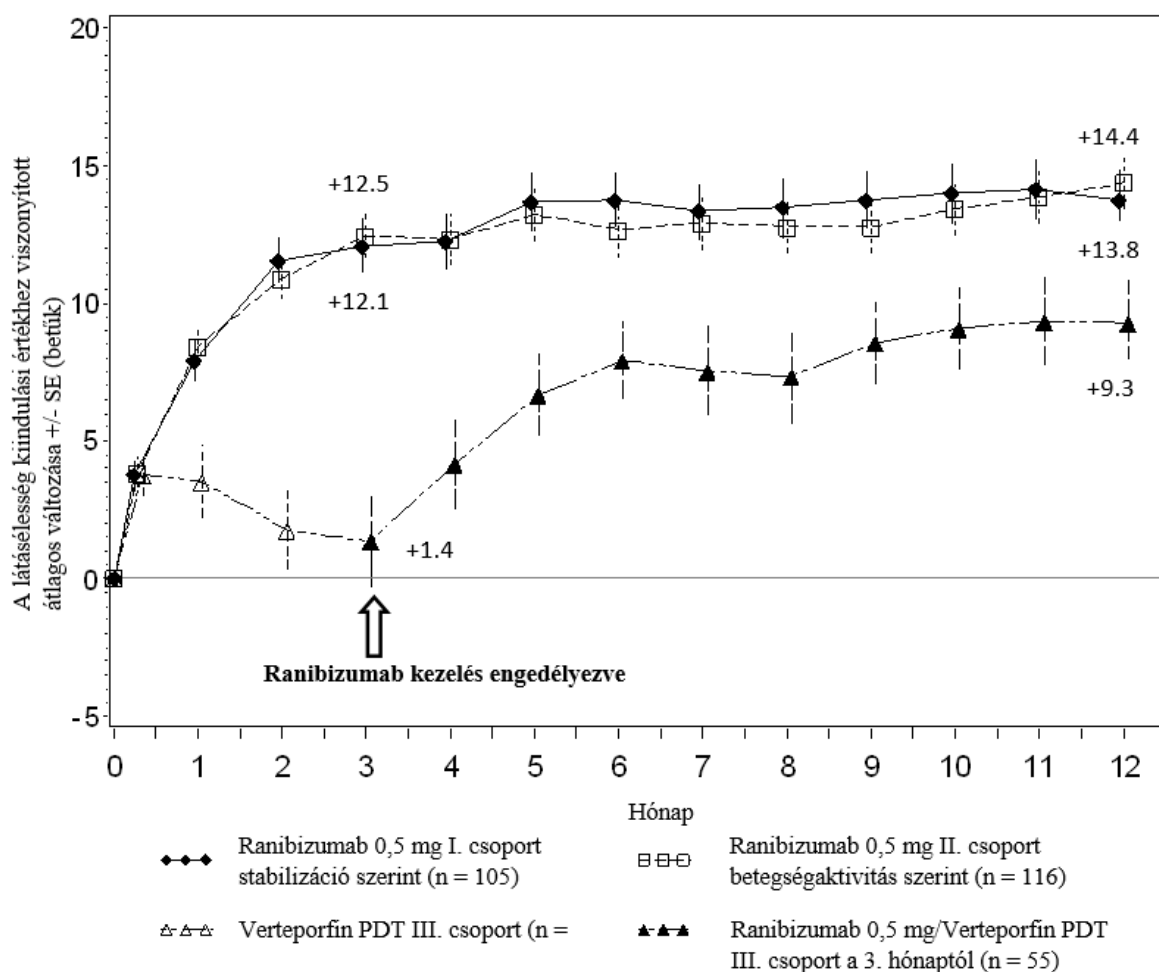
2. táblázat 3. és 12. havi eredmények (RADIANCE vizsgálat)

	I. csoport Ranibizumab 0,5 mg „látás stabilitás” (n = 105)	II. csoport Ranibizumab 0,5 mg „betegség aktivitás” (n = 116)	III. csoport vPDT^b (n = 55)
3. hónap			
A BCVA-ban a kiindulási értékhez viszonyított, az 1. és a 3. hónap között bekövetkező átlagos változás átlagértéke ^a (betű)	+10,5	+10,6	+2,2
Azoknak a betegeknek az aránya, akik javultak: ≥15 betűt, vagy elérték ≥84 betűt BCVA-ban	38,1%	43,1%	14,5%
12. hónap			
Az injekciók száma, a 12. hónapig bezárólag:			
Átlag	4,6	3,5	Nem értelmezhető
Medián	4,0	2,5	Nem értelmezhető
A BCVA-ban a kiindulási értékhez viszonyított, az 1. és a 12. hónap között bekövetkező átlagos változás átlagértéke (betű)	+12,8	+12,5	Nem értelmezhető
Azoknak a betegeknek az aránya, akik javultak: ≥15 betűt, vagy elérték ≥84 betűt a BCVA-ban	53,3%	51,7%	Nem értelmezhető

^a $p < 0,00001$ a vPDT kontrollhoz képest

^b Komparatív kontroll, legfeljebb a 3. hónapig. A vPDT-re randomizált betegeknél engedélyezett volt, hogy a 3. hónaptól kezdve ranibizumab-kezelést kapjanak (a III. csoportban 38 beteg kapott ranibizumabot a 3. hónaptól).

2. ábra A vizsgálat megkezdéséhez képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás (RADIANCE vizsgálat)



A látás javulása a retina centrális vastagságának csökkenésével járt együtt.

A ranibizumab terápiás karokon – a betegek beszámolóai alapján – kedvező hatásokat figyeltek meg a vPDT-vel szemben (p-érték <0,05), a NEI VFQ-25 kompozit pontszámában és több alskálában (általános látás, közellátást igénylő tevékenységek, mentális egészség és függőség) bekövetkezett javulás tekintetében.

CNV miatti látásromlás kezelése (más ok, mint PM és nedves AMD következtében kialakuló)

A Lucentis klinikai biztonságosságát és hatásosságát CNV miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a kettős vak, álkezelés kontrolllos, kulcsfontosságú (pivótális) G2301 vizsgálat (MINERVA) 12 hónapos adatai alapján értékelték. Ebben a vizsgálatban 178 felnőtt beteget randomizáltak 2:1 arányban a következőkre:

- 0,5 mg ranibizumab a vizsgálat megkezdésekor, amit a látásélesség és/vagy anatómiai paraméterek (látásélesség romlás, intra/subretinalis folyadék, vérzés vagy szivárgás) alapján értékelt betegségaktivitáshoz igazodó egyénre szabott adagolási rend követett,
- ál-injekció a vizsgálat megkezdésekor, amit a betegségaktivitás alapján egyénre szabott terápiás rezsim követett.

A 2. hónaptól minden beteg nyílt elrendezésű kezelést kapott, szükség szerint ranibizumabbal.

A MINERVA vizsgálat legfontosabb végpont értékeit a 3. táblázat és a 3. ábra foglalja össze. A 12 hónapos periódus alatt a látás javulását tapasztalták, melyet a centrális részterület (central subfield) vastagságának csökkenése kísért.

A 12 hónap alatti átlagos injekció-szám a ranibizumab karon 5,8 volt, szemben az álkezelés-karon lévő azon betegek 5,4-es értékével, akik a 2. hónaptól kaphattak ranibizumabot. Az álkezelés-karon lévő 59 betegből 7 egyáltalán nem kapott ranibizumab kezelést a vizsgált szembe a 12 hónapos periódus alatt.

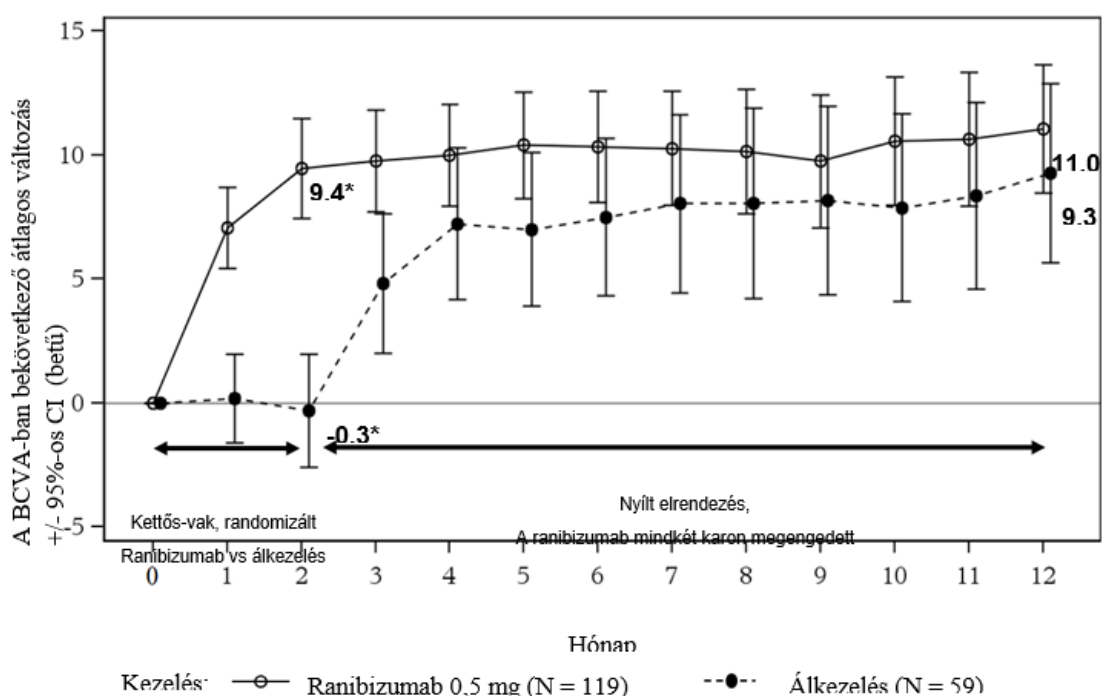
3. táblázat 2. havi eredmények (MINERVA vizsgálat)

	Ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	Álkezelés (n = 59).
A BCVA-ban a kiindulási értékhez viszonyított, a 2. hónapig bekövetkező átlagos változás ^a	9,5 betű	-0,4 betű
A vizsgálat megkezdéséhez képest ≥ 15 betűs javulást elérő vagy 84 betűt elérő betegek a 2. hónapban	31,4%	12,3%
A vizsgálat megkezdéséhez képest >15 betűt nem romló betegek a 2. hónapban	99,2%	94,7%
A CSFT ^b -ben a kiindulási értékhez viszonyított, a 2. hónapig bekövetkező csökkenés ^a	77 μ m	-9,8 μ m

^a Egyoldalas $p < 0,001$ összehasonlítva az álkezelés kontrollal

^b CSFT – retina centrális részterület vastagság

3. ábra A kiindulási BCVA érték átlagos változása az idő függvényében a 12. hónapig bekövetkezett átlagos változás(MINERVA vizsgálat)



* A megfigyelt átlagos BCVA különbözik a legkisebb négyzetes becslés átlagának megfelelő BCVA-tól (csak a 2. hónapban alkalmazható)

A ranibizumab és az álkezeléssel végzett kontroll 2. hónapban történő összehasonlításakor konzisztens terápiás hatást figyeltek meg mind a vizsgálat egészét, mind a kiindulási etiológiai alcsoportok szerinti elemzést tekintve:

4. táblázat Terápiás hatás az összes beteg és a kiindulási etiológiai alcsoportok esetén

Összes beteg és kiindulási etiológia	Terápiás hatásbeli előny az álkezeléshez képest [betűk]	Betegek száma [n] (kezelés + álkezelés)
Összes beteg	9,9	178
Angioid csíkok	14,6	27
Poszt-inflammatorikus retino-chorioideopathia	6,5	28
Chorioretinopathia centralis serosa	5,0	23
Idiopathiás chorioretinopathia	11,4	63
Egyéb etiológiák ^a	10,6	37

^a az egyéb alcsoportokba nem tartozó, alacsony előfordulási gyakoriságú, különböző etiológiákat tartalmaz

A kulcsfontosságú (pivotális) G2301 vizsgálatban (MINERVA) öt, CNV következtében látásromlásban szenvedő, 12 és betöltött 18. életév közötti korú gyermek és serdülő kapott nyílt elrendezésben 0,5 mg ranibizumab-kezelést a vizsgálat megkezdésekor, amit egyénre szabott terápiás rezsim követett, csakúgy, mint a felnőtt populációban. A BCVA a kezelés megkezdésétől a 12. hónapig mind az öt betegnél az 5–38 betű közötti tartományban javult (átlagosan 16,6 betű). A látás javulása a centrális részterület vastagságának 12 hónapos időszak alatti stabilizálódásával vagy csökkenésével járt együtt. A vizsgálati szembe 12 hónap alatt beadott ranibizumab injekciók átlagos száma 3 volt (szélsőértékek: 2–5). Összességében a ranibizumab-kezelés jól tolerálható volt.

A DMO miatt kialakult látásromlás kezelése

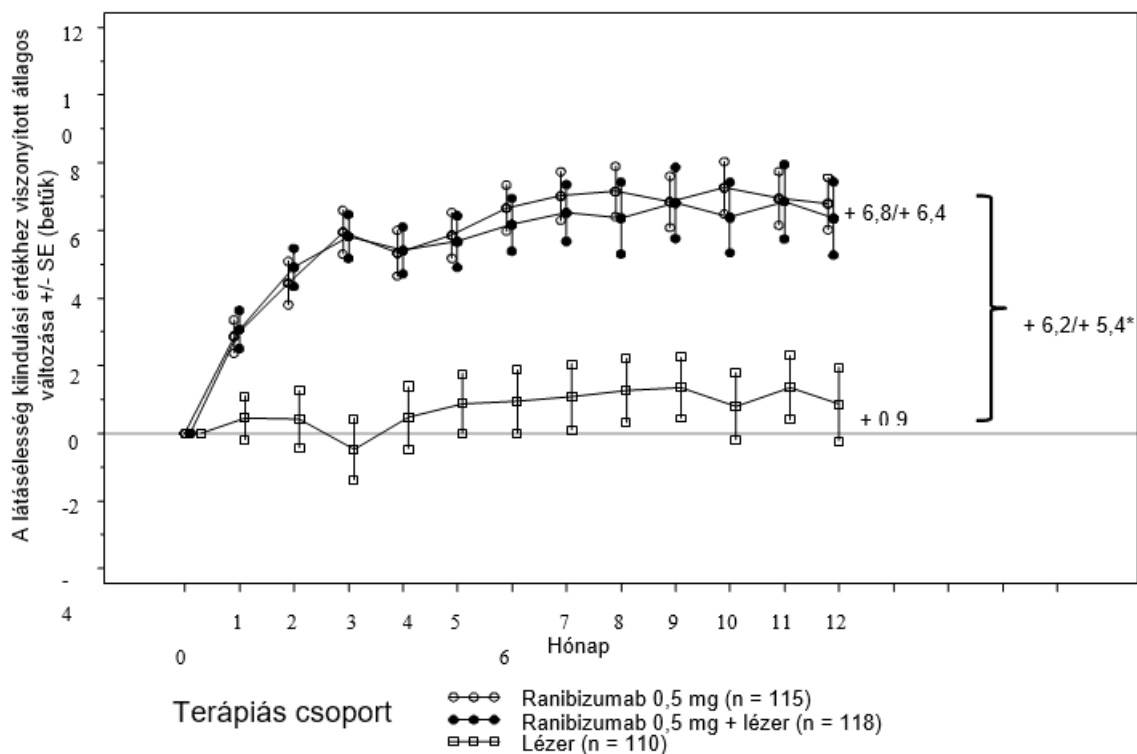
A Lucentis hatásosságát és biztonságosságát három randomizált, kontrollos, legalább 12 hónapig tartó vizsgálatban értékelték. Ezekbe a vizsgálatokba összesen 868 beteget vontak be (708 aktív és 160 kontroll).

A II. fázisú, D2201 (RESOLVE) vizsgálatban 151 beteget kezeltek ranibizumabbal (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) vagy kapott álkezelést (n = 49), havonként adott intravitrealis injekciók formájában. Az 1. hónaphoz képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás kiindulási értékhez viszonyított középértéke +7,8 ($\pm 7,72$) betű volt a ranibizumabbal kezelt betegek összesített adatai szerint (n = 102), szemben az álkezelést kapó betegekénél észlelt -0,1 ($\pm 9,77$) betűvel, és a vizsgálat megkezdésétől számítva a BCVA-ban a 12. hónapra bekövetkezett változás sorrendben 10,3 ($\pm 9,1$) betű volt, szemben a -1,4 ($\pm 14,2$) betűvel (a kezelés különbségére vonatkozó $p < 0,0001$).

A D2301 (RESTORE) III. fázisú vizsgálatban 345 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban vagy 0,5 mg, monoterápiában adott ranibizumabra és lézer fotokoaguláció álkezelésre, kombinált 0,5 mg ranibizumabra és lézer fotokoagulációra vagy álkezelés injekcióra és lézer fotokoagulációra. A 12 hónapos RESTORE vizsgálatot korábban befejező 240 beteget bevonták a nyílt elrendezésű, multicentrikus, 24 hónapos kiterjesztési szakaszba (RESTORE Extension). A betegeknek ugyanazt, a fő vizsgálatban (D2301 RESTORE) is kezelt szemét *pro re nata* (PRN – szükség esetén) 0,5 mg ranibizumabbal kezelték.

A legfontosabb eredmények az 5. táblázatban (RESTORE és Extension) és a 4. ábrán (RESTORE) kerültek összefoglalásra.

4. ábra A látásélességben a vizsgálat megkezdése után bekövetkezett átlagos változás az idő függvényében, D2301 (RESTORE)



SE = az átlag standard hibája

* A legkisebb négyzetes átlagokban mutatkozó különbség a kétoldalas stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel-féle teszt alapján: $p < 0,0001/0,0004$

A 12. hónapban észlelt hatás a legtöbb alcsoportban konzisztens volt. Ugyanakkor úgy tűnt, hogy azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknek a kiindulási BCVA-juk >73 betű, és a macula oedema mellett a retina centrális vastagsága $<300 \mu\text{m}$ volt, nem volt előnyösebb a ranibizumab-kezelés, mint a lézer fotokoaguláció.

5. táblázat Eredmények a D2301 (RESTORE) vizsgálatban a 12. hónapban és a D2301-E1 (RESTORE Extension) vizsgálatban a 36. hónapban

A D2301 (RESTORE) vizsgálat eredményei a 12. hónapban, a kiindulási értékekhez képest	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 118	Lézer n = 110
Az 1. hónaphoz képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás középértéke ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
A BCVA-ban a 12. hónapra bekövetkezett átlagos változás (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
≥15 betűs javulás vagy a BCVA ≥84 betű a 12. hónapban (%)	22,6	22,9	8,2
Az injekciók átlagos száma (0-11. hónap)	7,0	6,8	7,3 (álkezelés)
A D2301-E1 (RESTORE Extension) vizsgálat eredményei a 36. hónapban, a D2301 (RESTORE) vizsgálat kiindulási értékeihez képest	Korábbi ranibizumab 0,5 mg n = 83	Korábbi ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 83	Korábbi lézer n = 74
A BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkezett átlagos változás (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
A BCVA-ban a 36. hónapra bekövetkezett átlagos változás (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
≥15 betűs javulás vagy a BCVA ≥84 betű a 36. hónapban (%)	27,7	30,1	21,6
Az injekciók átlagos száma (12-35. hónap)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0,0001 a ranibizumab-kar és a lézer-kar összehasonlítása esetén.

Az „n” a D2301-E1 (RESTORE Extension) vizsgálatban azoknak a betegeknek a száma, akiknél van a D2301 (RESTORE) vizsgálatból származó kiindulási (0. hónap) és a 36. havi kontrollvizsgálat alkalmával nyert érték.

*Azoknak a betegeknek az aránya, akiknek egyáltalán nem volt szüksége ranibizumab-kezelésre a kiterjesztési szakaszban, 19% volt a korábban ranibizumabbal, 25% volt a korábban ranibizumabbal + lézerrel, és 20% volt a korábban lézerrel kezelt csoportban.

A NEI VFQ-25-tel mérve a betegek által jelentett, a legtöbb, látással összefüggő funkcióra gyakorolt, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást figyelték meg a ranibizumabbal (lézerrel vagy anélkül) kezelteknél, mint a kontrollcsoportban. Ennek a kérdőívnek az egyéb alszkálái esetén nem tudtak kezelések közti különbségeket megállapítani.

A ranibizumab 24 hónapos kiterjesztési szakaszban megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja konzisztens volt a Lucentis ismert biztonságossági profiljával.

A D2304 (RETAIN) III/b fázisú vizsgálatban 372 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban az alábbiak valamelyikére:

- 0,5 mg ranibizumab egyidejűleg alkalmazott lézer fotokoagulációval, kezelés és kiterjesztett (TE) adagolási rend szerint,
- 0,5 mg ranibizumab monoterápia kezelés és kiterjesztett adagolási rend szerint,
- 0,5 mg ranibizumab monoterápia szükség esetén alkalmazott (PRN) adagolási rend szerint.

Az összes csoportban a ranibizumabot havonként adták, amíg a BCVA legalább három, egymást követő havonkénti kontroll alkalmával stabil nem volt. A kezelés és kiterjesztett adagolási rend mellett a ranibizumabot 2-3 havonkénti kezelési intervallumokkal alkalmazták. Az összes csoportban a

havonkénti kezelést a BCVA DMO progressziója miatti csökkenésekor havonként adva újratekdték, és stabil BCVA eléréséig folytatták.

A kezdeti 3 injekció utáni tervezett terápiás kontrollvizsgálatok száma 13 volt a kezelés és kiterjesztett adagolási rend, és 20 volt a szükség esetén alkalmazott adagolási rend esetén. Mindkét karon, amely kezelés és kiterjesztett adagolási rendet alkalmazott, átlagosan ≥ 2 havi kontrollvizsgálati gyakoriság mellett a betegek több mint 70%-a volt képes megőrizni a BCVA-ját.

A legfontosabb eredmények a 6. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

6. táblázat A D2304 (RETAIN) vizsgálat eredményei

A kiindulási értékekhez viszonyított eredmények	TE ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 117	TE ranibizumab önmagában adott 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumab 0,5 mg n = 117
Az 1. hónaphoz képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás középértéke (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Az 1. hónaphoz képest a 24. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás középértéke (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
A BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkezett átlagos változás (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
≥ 15 betűs javulás vagy a BCVA ≥ 84 betű a 24. hónapban (%)	25,6	28,0	30,8
Az injekciók átlagos száma (0-23. hónap)	12,4	12,8	10,7

^ap<0,0001 a non-inferioritás szükség esetén (PRN) alkalmazott adagolási rendhez viszonyított értékelése esetén

A DMO vizsgálatokban a BCVA-ban bekövetkezett javulást az átlagos CSFT idővel bekövetkező párhuzamos csökkenése kísérte az összes terápiás csoportban.

A PDR kezelése

A Lucentis klinikai biztonságosságát és hatásosságát PDR-ben szenvedő betegek esetében az S protokoll keretében vizsgálták, amely a 0,5 mg ranibizumab intravitrealis injekcióval történő kezelést értékelte a panretinalis fotokoagulációval (PRP) összehasonlítva. Az elsődleges végpont az átlagos látásélesség-változás volt a 2. évben. Továbbá, a diabeteses retinopathia (DR) súlyosságát a szemfenékről készült felvételek alapján értékelték, a DR súlyossági pontszám (*diabetic retinopathy severity score* – DRSS) alkalmazásával.

Az S protokoll egy multicentrikus, randomizált, aktív kontrolllos, párhuzamos csoportos, III. fázisú, noninferioritási vizsgálat volt, amelyben 305, a kiinduláskor PDR-ben (DMO-val vagy a nélkül) szenvedő beteget (394 vizsgált szem) vontak be. A vizsgálat a 0,5 mg ranibizumab intravitrealis injekciót hasonlította össze a standard PRP-kezeléssel. Összesen 191 szemet (48,5%) randomizáltak 0,5 mg ranibizumab-kezelésre, és 203 szemet (51,5%) randomizáltak PRP-kezelésre. A kiinduláskor

összesen 88 szemnél (22,3%) volt jelen DMO: 42 (22,0%) szemnél a ranibizumab-csoportban és 46 (22,7%) szemnél a PRP-csoportban.

Ebben a vizsgálatban az átlagos látásélesség-változás a 2. évben +2,7 betű volt a ranibizumab-csoportban, míg -0,7 betű volt a PRP-csoportban. A legkisebb négyzetek módszerével számított átlagokban mutatkozó különbség 3,5 betű volt (95%-os CI: [0,2–6,7]).

Az első évben a szemek 41,8%-ánál észleltek ≥ 2 fokozatú javulást a DRSS tekintetében a ranibizumab-kezelés (n = 189) esetén, míg ez az arány a PRP-csoportban 14,6% (n = 199) volt. A ranibizumab- és a lézeres kezelés között a becslő különbség 27,4% volt (95%-os CI: [18,9; 35,9]).

7. táblázat A DRSS ≥ 2 vagy ≥ 3 fokozatú javulása az 1. évben, az S protokollban (LOCF módszer)

A kiinduláshoz viszonyított kategorizált változás	S protokoll		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	PRP (N = 199)	Az arányok különbsége (%), CI
≥ 2 fokozatú javulás			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 fokozatú javulás			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 fokozatú romlás			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 fokozatú romlás			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = diabeteses retinopathia súlyossági pontszám, n = a kontrollvizsgálaton a feltételt teljesítő betegek száma, N = a vizsgált szemek száma összesen.			

Az S protokoll 1. évében a ranibizumabbal kezelt csoportban a DRSS ≥ 2 fokozatú javulása konzisztens volt a nem DMO-s (39,9%) és a kiinduláskor DMO-s (48,8%) szemeknél.

Az S protokoll 2. évi adatainak elemzése azt igazolta, hogy a ranibizumabbal kezelt csoportban a szemek 42,3%-a (n = 80) esetében volt megfigyelhető a DRSS kiinduláshoz viszonyított ≥ 2 fokozatú javulása, míg ez az arány a PRP-csoportban 23,1% (n = 46) volt. A ranibizumabbal kezelt csoportban a DRSS kiinduláshoz viszonyított ≥ 2 fokozatú javulását a kiinduláskor DMO-s szemek 58,5%-ánál (n = 24) és a kiinduláskor nem DMO-s szemek 37,8%-ánál (n = 56) figyelték meg.

A diabeteses retinopathia súlyossági pontszámot (*diabetic retinopathy severity score* – DRSS) három önálló, aktív kontrollos III. fázisú, DMO-ban végzett vizsgálatban is értékelték (szükség esetén alkalmazott 0,5 mg ranibizumab, illetve lézer), amelybe összesen 875, olyan beteget vontak be, akiknek megközelítőleg 75%-a ázsiai származású volt. Ezeknek a vizsgálatoknak a meta-analízisében a vizsgálat megkezdésekor közepesen súlyos vagy súlyosabb, nem proliferatív diabeteses retinopathiában (NPDR) szenvedő betegek alcsoportjában a 315, fokozatba sorolható, diabeteses retinopathia súlyossági pontszámmal bíró beteg 48,4%-ánál észlelték a 12. hónapban a diabeteses retinopathia súlyossági pontszám ≥ 2 fokozatú javulását a ranibizumab-kezelés mellett (n = 192), szemben a lézerrel kezelt betegek (n = 123) 14,6%-ával. A becslő különbség a ranibizumab és a lézer között 29,9% volt (95%-os CI: [20,0; 39,7]). A 405, fokozatba sorolható, diabeteses retinopathia súlyossági pontszámú, közepesen súlyos vagy enyhébb, nem proliferatív diabeteses retinopathiában szenvedő betegnél a diabeteses retinopathia súlyossági pontszám ≥ 2 fokozatú javulását a ranibizumabbal kezelt betegek 1,4%-ánál, és a lézerrel kezelt betegek 0,9%-ánál figyelték meg.

RVO következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlás kezelése

Az RVO következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a Lucentis klinikai hatásosságát és biztonságosságát a randomizált, kettős vak, kontrollos BRAVO és CRUISE vizsgálatok során értékelték, amelyekbe BRVO-ban (n = 397), illetve CRVO-ban (n = 392) szenvedő betegeket válogattak be. A betegek mindkét vizsgálatban 0,3 mg vagy 0,5 mg ranibizumabot vagy ál-injekciót kaptak. Hat hónap után az álkezelés-kontroll karon lévő betegeket 0,5 mg ranibizumabra állították át.

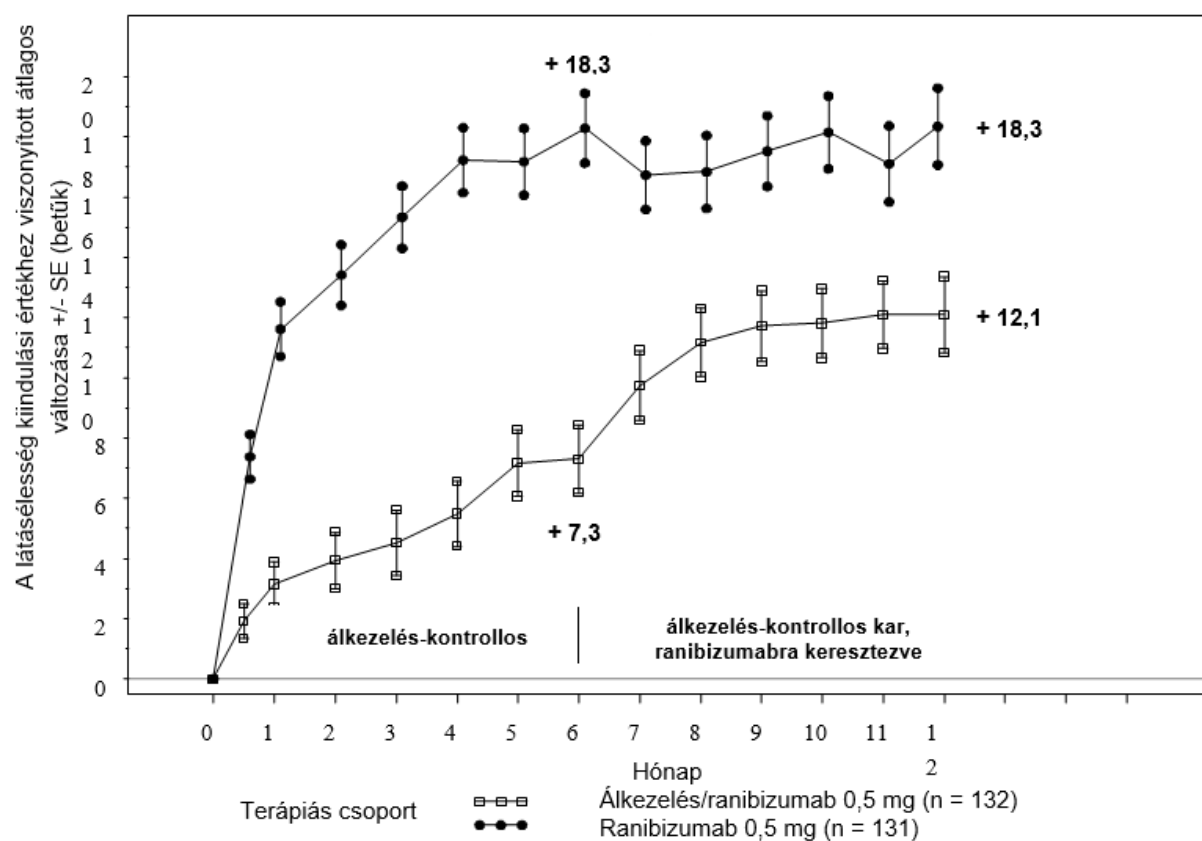
A BRAVO és a CRUISE vizsgálatok legfontosabb eredményeit a 8. táblázat és az 5. és 6. ábra foglalja össze.

8. táblázat Vizsgálati eredmények a 6. és 12. hónapban (BRAVO és CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Álkezelés/Lucentis 0,5 mg (n = 132)	Lucentis 0,5 mg (n = 131)	Álkezelés/Lucentis 0,5 mg (n = 130)	Lucentis 0,5 mg (n = 130)
A látásélesség átlagos változása a 6. hónapra ^a (betűk) (SD) (elsődleges végpont)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
A BCVA átlagos változása a 12. hónapra (betű) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
A látásélesség ≥ 15 betűs javulása a 6. hónapra ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
A látásélesség ≥ 15 betűs javulása a 12. hónapra (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
A 12 hónap alatt lézer „mentő” kezelést kapó betegek aránya (%)	61,4	34,4	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető

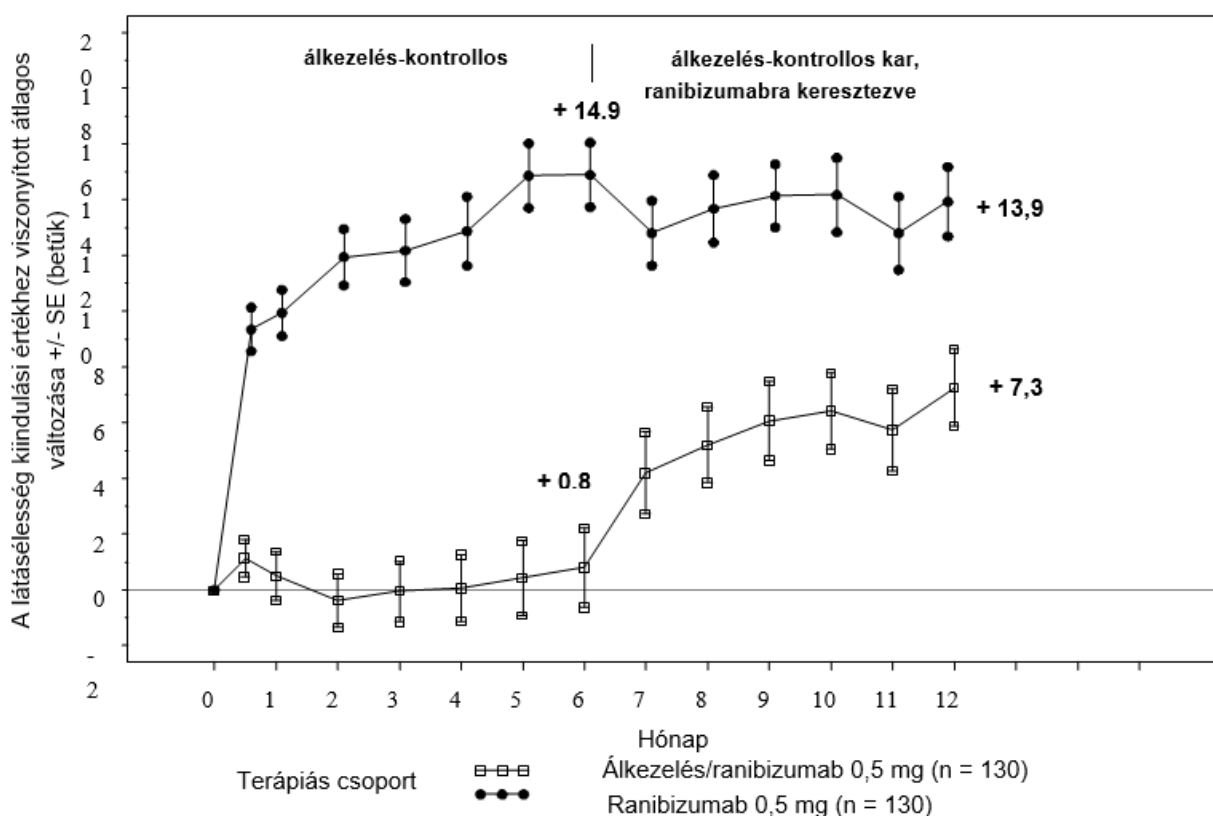
^ap<0,0001, mindkét vizsgálat esetén

5. ábra A kiindulási értékhez képest a 6. hónapra és a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás (BRAVO vizsgálat)



SE = az átlag standard hibája

6. ábra A kiindulási értékhez képest a 6. hónapra és a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás (CRUISE vizsgálat)



SE = az átlag standard hibája

A látás javulását mindkét vizsgálatban a macula oedemának a retina centrális vastagságával mérhető folyamatos és jelentős csökkenése kísérte.

CRVO-ban szenvedő betegek (CRUISE vizsgálat és ennek kiterjesztési szakasza [HORIZON]): Azoknál a betegeknél, akik az első 6 hónap álkezelést követően ranibizumabot kaptak, nem értek el hasonló látásélesség-javulást (~6 betű) a 24. hónapra, mint azok a betegek, akiket a vizsgálat kezdetétől fogva ranibizumabbal kezeltek (~12 betű).

A NEI VFQ-25-tel mérve a betegek által jelentett, a közel- és távollátás alskálákra gyakorolt, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást figyeltek meg a ranibizumabbal, a kontrollcsoportéhoz képest.

A retinalis vena occlusio következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a Lucentis hosszú távú (24 hónapos) klinikai biztonságosságát és hatásosságát a BRIGHTER (BRVO) és CRYSTAL (CRVO) vizsgálatok során értékelték. A betegek mindkét vizsgálatban szükség esetén alkalmazott, 0,5 mg ranibizumab adagolási rendet kaptak, egyénre szabott stabilizációs kritériumok szerint. A BRIGHTER vizsgálat egy háromkaros, randomizált, aktív kontrollos vizsgálat volt, ami a monoterápiában vagy a kiegészítő lézer fotokoagulációval kombinációban adott 0,5 mg ranibizumabot a monoterápiában adott lézer fotokoagulációval hasonlította össze. Hat hónap után a lézer karon lévő betegek is kaphattak 0,5 mg ranibizumabot. A CRYSTAL vizsgálat egy egykaros, 0,5 mg ranibizumab monoterápiával végzett vizsgálat volt.

A BRIGHTER- és a CRYSTAL vizsgálat legfontosabb végpontjait a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat 6. és 24. havi végpontok (BRIGHTER- és a CRYSTAL vizsgálat)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N = 180	Lucentis 0,5 mg + lézer N = 178	Lézer* N = 90	Lucentis 0,5 mg N = 356
A BCVA-ban a 6. hónapra bekövetkezett átlagos változás ^a (betűk) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
A BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkezett átlagos változás ^b (betűk) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
a BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkező ≥ 15 betűs javulás (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Az injekciók átlagos (SD) száma (0-23. hónap)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	Nem értelmezhető	13,1 (6,39)
^a $p < 0,0001$ a BRIGHTER vizsgálatban a 6. hónapban, mindkét összehasonlítás esetén: Lucentis 0,5 mg vs lézer és Lucentis 0,5 mg + lézer vs lézer. ^b $p < 0,0001$ a CRYSTAL vizsgálatban azon null-hipotézis esetén, mely szerint a kiindulási értékhez képest a 24. hónapban bekövetkezett átlagos változás zéró. * A 6. hónapban kezdett 0,5 mg ranibizumab-kezelés megengedett volt (24 beteget kezeltek csak lézerrel).				

A BRIGHTER vizsgálatban a kiegészítő lézerkezeléssel együtt adott 0,5 mg ranibizumab non-inferioritását igazolták a ranibizumab monoterápiához képest, a vizsgálat megkezdésétől a 24. hónapig (95%-os CI -2,8, 1,4).

Mindkét vizsgálatban a retina centrális részterület vastagság (CST) kiindulási értékhez viszonyított, gyors és statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg az 1. hónapban. Ez a hatás egészen a 24. hónapig fennmaradt.

A ranibizumab-kezelés hatása hasonló volt, tekintet nélkül a retina ischaemia jelenlétére. A BRIGHTER vizsgálatban azoknál a ranibizumab monoterápiával kezelt betegeknél, akiknél ischaemia volt jelen (N = 46) vagy az nem állt fent (N = 133), a vizsgálat megkezdésétől észlelt átlagos változás sorrendben +15,3 és +15,6 betű volt a 24. hónapban. A CRYSTAL vizsgálatban azoknál a ranibizumab monoterápiával kezelt betegeknél, akiknél ischaemia volt jelen (N = 53) vagy az nem állt fent (N = 300), a vizsgálat megkezdésétől észlelt átlagos változás sorrendben +15,0 és +11,5 betű volt.

Mind a BRIGHTER-, mind a CRYSTAL vizsgálatban a látás javulásában bekövetkező hatást észleltek minden, 0,5 mg ranibizumab monoterápiával kezelt betegnél, tekintet nélkül a betegségük időtartamára. Azoknál a betegeknél, akiknél a betegség fennállásának időtartama 3 hónapnál rövidebb volt, a látásélesség javulása a BRIGHTER- és a CRYSTAL vizsgálatban sorrendben 13,3 és 10,0 betű volt az 1. hónapban, és 17,7 és 13,2 volt a 24. hónapban. Az ennek megfelelő látásélesség-javulás a legalább 12 hónapja fennálló betegségben szenvedő betegeknél sorrendben 8,6 és 8,4 betű volt a fenti vizsgálatokban. A diagnózis felállításának időpontjában mérlegelni kell a kezelés megkezdését.

A ranibizumab ezen 24 hónapos vizsgálataiban megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja konzisztens a Lucentis ismert biztonságossági profiljával.

Gyermekek és serdülők

A ROP kezelése koraszülött csecsemőknél

A ROP koraszülött csecsemőknél történő 0,2 mg Lucentis-kezelésnek klinikai biztonságosságát és hatásosságát a randomizált, nyílt elrendezésű, 3 karos, párhuzamos csoportú superioritási H2301 vizsgálat (RAINBOW) 6 hónapos adatai alapján értékelték, amit úgy terveztek meg, hogy a lézerkezeléssel összehasonlítva értékelje az intravitrealis injekció formájában adott 0,2 mg és 0,1 mg ranibizumabot. A részvételre alkalmas betegeknél mindegyik szemén az alábbi retinalis leletek valamelyikét észlelték:

- Zóna I, 1+, 2+, 3 vagy 3+ stádiumú betegség vagy
- Zóna II, 3+ stádiumú betegség vagy
- Agresszív posterior (AP)-ROP

Ebben a vizsgálatban összesen 225 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban intravitrealisan adott 0,2 mg ranibizumabra (n = 74), illetve 0,1 mg ranibizumabra (n = 77) vagy lézerkezelésre (n = 74).

Az első vizsgálati kezelés után 24 héttel mindkét szemén az aktív ROP hiányával és a kedvezőtlen strukturális eredmény hiányával mért terápiás siker magasabb volt a 0,2 mg ranibizumab (80%), mint a lézerkezelés (66,2%) mellett (lásd 10. táblázat). A 0,2 mg ranibizumabbal kezelt betegek többsége (78,1%) egyetlen injekciót kapott szemenként.

10. táblázat 24. heti eredmények (RAINBOW vizsgálat)

	Terápiás siker					
Kezelés	n/M (%)	95%-os CI	Összehasonlítás	Esélyhányados (OR) ^a	95%-os CI	p-érték ^b
0,2 mg ranibizumab (N = 74)	56/70 (80,0)	(0,6873, 0,8861)	0,2 mg ranibizumab vs lézer	2,19	(0,9932, 4,8235)	0,0254
Lézerkezelés (N = 74)	45/68 (66,2)	(0,5368, 0,7721)				

CI = konfidencia intervallum, M = azoknak a betegeknek a teljes száma, akiknél nem volt az elsődleges hatásossági végpontra vonatkozó, hiányzó érték (beleértve az imputált értékeket is), n = azoknak a betegeknek a száma, akiknél az első vizsgálati kezelés után 24 héttel mindkét szemén hiányzott az aktív ROP és hiányzott a kedvezőtlen strukturális eredmény (beleértve az imputált értékeket is).

Amennyiben egy beteg meghalt, vagy a 24. héten vagy az előtt leállították a vizsgálati kezelést, akkor úgy vették, hogy a betegnek a 24. héten aktív ROP-ja vagy kedvezőtlen strukturális eredménye van.

^a Az esélyhányadost a Cochran-Mantel-Haenszel-féle próba alkalmazásával számították, és a kiindulási ROP zóna (zóna I és II; az esetdokumentáció alapján) volt a stratifikációs faktor.

^b a páronkénti összehasonlítás esetén a p-érték egyoldalas. Az elsődleges végpont esetén az egyoldalas p-érték előre meghatározott szignifikancia-szintje 0,025 volt.

A vizsgálat 24 hete alatt a válaszreakció hiánya miatt a 0,2 mg ranibizumab-csoport kevesebb betegét állították át másik terápiára, mint a lézer-csoportét (14,9% vs. 24,3%). Kedvezőtlen strukturális eredményekről kevésbé gyakran számoltak be a 0,2 mg ranibizumab (1 beteg, 1,4%), mint a lézerkezelés esetén (7 beteg, 10,1%).

A koraszülött csecsemőknél fellépő ROP kezelésére alkalmazott 0,2 mg ranibizumab hosszú távú hatásosságát és biztonságosságát a H2301E1 vizsgálatban (a RAINBOW kiterjesztése) tanulmányozták, amely a H2301 (RAINBOW) vizsgálat kiterjesztése volt a betegek 5. születésnapjáig való követésére.

Az elsődleges cél a látásfunkció értékelése volt a beteg 5. születésnapján esedékes kontrollvizsgálaton, amelyhez a jobb látású (azaz magasabb ETDRS-pontszámú) szem látásélességét határozták meg a diabeteses retinopathia korai kezelése vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) alapján, Lea-ábrákkal ellátott látásvizsgáló tábla segítségével.

Az 5. születésnapon esedékes kontrollvizsgálatot teljesítő betegek ETDRS-pontszámát a 0,2 mg ranibizumabot kapó vizsgálati kar betegeinek 83,3%-ánál (45/54), illetve a lézeres vizsgálati kar betegeinek 76,6%-ánál (36/47) dokumentálták. A legkisebb négyzetek módszerével számított (least-squares, LS) átlag (szórás) számszerűleg magasabb volt a 0,2 mg ranibizumabot kapó vizsgálati karon (66,8 [1,95]), mint a lézeres vizsgálati karon (62,1 [2,18]); a legkisebb négyzetek módszerével számított ETDRS-átlagpontszámok különbsége 4,7 (95%-os CI: -1,1, 10,5) volt. A 11. táblázat mutatja be, milyenek voltak a jobb látású szem kategorizált látásélességi kimenetelei a betegek 5. születésnapján.

11. táblázat A jobb látású szem¹ látásélességi kimenetelei a betegek 5. születésnapján esedékes kontrollvizsgálaton

Látásélesség-kategória	0,2 mg ranibizumab N=61 n (%)	Lézer N=54 n (%)
≥1 – ≤34 betű	1 (1,6)	2 (3,7)
≥35 – ≤70 betű	24 (39,3)	23 (42,6)
≥71 betű	20 (32,8)	11 (20,4)
¹ A jobb látású szem az, amelynek magasabb az ETDRS-betűpontszáma az 5. születésnapon esedékes kontrollvizsgálaton. Ha a két szem ETDRS-betűpontszáma azonos, a jobb szemet tekintik jobb látásúnak.		

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Lucentis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a neovaszkuláris AMD, a DMO okozta látásromlás, a RVO következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlás, valamint CNV miatti látásromlás és diabeteses retinopathia kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk). Emellett az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén az alábbi korosztályoknál eltekint a Lucentis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől retinopathia prematurorum esetén: terminusra született újszülött csecsemők, csecsemők, gyermekek és serdülők.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél a havonta alkalmazott intravitrealis Lucentis-kezelést követően a ranibizumab szérumkoncentrációja általában alacsony volt, és a ranibizumab csúcskoncentrációja (C_{max}) általában nem érte el a VEGF biológiai aktivitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges koncentrációt (11-27 ng/ml, *in vitro* sejtproliferációs próbával mérve). A C_{max} értéke a 0,05-1,0 mg/szem dózistartományban dózisfüggő volt. Néhány DMO-ban szenvedő betegeknél a szérumkoncentráció azt jelzi, hogy nem zárható ki enyhén magasabb szisztémás expozíció a neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél észlelthez képest. A ranibizumab szérumkoncentráció az RVO-ban szenvedő betegeknél hasonló vagy kissé magasabb volt, mint amit a neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél észleltek.

A populációs farmakokinetikai vizsgálatok, valamint a 0,5 mg Lucentis-szel kezelt, neovaszkuláris AMD-s betegeknél a ranibizumab szérumból történő eliminációjának értékelése alapján a ranibizumab üvegtesti eliminációs felezési ideje körülbelül 9 nap. A Lucentis 0,5 mg/szem adagban, havonta történő intravitrealis adagolása esetén az alkalmazás után körülbelül 1 nappal elért C_{max} (szérum ranibizumab) várható tartománya rendszerint 0,79-2,90 ng/ml, a C_{min} várható tartománya rendszerint 0,07-0,49 ng/ml. A ranibizumab koncentrációja a szérumban várhatóan megközelítőleg kilencvenezrede az üvegtestben mérhetőnek.

Veseelégtelenségben szenvedő betegek: Nem végeztek szabványos vizsgálatot a Lucentis farmakokinetikájának tanulmányozására veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Egy neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegekkel végzett populációs farmakokinetikai analízisben a betegek 68%-ának (200-ból 136) volt veseelégtelensége (46,5% enyhe [50-80 ml/perc], 20% közepesen súlyos [30-50 ml/perc] és 1,5% súlyos [<30 ml/perc]). Az RVO-ban szenvedő betegek 48,2%-ának (525-ből 253) volt veseelégtelensége (36,4% enyhe, 9,5% közepesen súlyos és 2,3% súlyos). A szisztémás clearance enyhén alacsonyabb volt, de ennek nem volt klinikai jelentősége.

Májelégtelenség: Nem végeztek szabványos vizsgálatot a Lucentis farmakokinetikájának tanulmányozására májelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A Lucentis ROP-ban szenvedő, koraszülött csecsemőknek, 0,2 mg-os adagban (szemenként) történő intravitrealis adását követően a szérumban ranibizumab-koncentráció magasabb volt, mint amit a neovaszkuláris AMD-ben szenvedő, olyan felnőtt betegeknél figyeltek meg, akik egy szembe kaptak 0,5 mg-ot. Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján a C_{max} -ban észlelt különbség 16-szoros, és az AUC_{inf} -ben észlelt különbség 12-szeres volt. A látszólagos szisztémás felezési idő megközelítőleg 6 nap volt. Egy farmakokinetikai/farmakodinámiás analízis nem mutatott nyilvánvaló összefüggést a szisztémás ranibizumab-koncentrációk és a szisztémás VEGF-koncentrációk között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Közönséges makákóknál a ranibizumab kétoldali intravitrealis alkalmazása 0,25-2,0 mg/szem közötti adagban, kéthetente, 26 héten keresztül, dózisfüggő szemhatásokat váltott ki.

Az elülső csarnokban a flare és a sejtszám dózisfüggő növekedését látták, melynek csúcsa az injekció után 2 nappal jelentkezett. A gyulladásos válasz súlyossága a soron következő injekciók alkalmával vagy a gyógyulási időszakban általában csökkent. A hátsó szegmentumban az üvegtest sejt infiltrációja és úszkáló homályok jelentkeztek, melyek szintén dózisfüggő tendenciát mutattak, és általában a kezelés végéig fennmaradtak. A 26-hetes vizsgálatban az üvegtest gyulladásának súlyossága az injekciók számával fokozódott. A gyógyulás után viszont a reverzibilitás igazolható volt. A hátsó szegmentum gyulladásának természete és jelentkezésének ideje immunmediált antitestválaszra utal, amely klinikailag irreleváns lehet. Egyes állatokban viszonylag hosszú időn át fennálló intenzív gyulladást követően cataracta kialakulását figyelték meg, ami arra utal, hogy a lencse elváltozásai a súlyos gyulladás következményei lehetnek. Intravitrealis injekciók után az adagtól függetlenül megfigyelték a szemnyomás átmeneti növekedését.

A szem mikroszkopikus elváltozásai a gyulladással álltak kapcsolatban, és nem utaltak degeneratív folyamatra. Egyes esetekben a szemek látóidegfőjében granulomatous gyulladásos elváltozásokat írtak le. A hátsó szegmentumot érintő ezen elváltozások a gyógyulási időszakban idővel csökkentek, és egyes esetekben megszűntek.

Intravitrealis alkalmazást követően nem figyeltek meg szisztémás toxicitásra utaló tüneteket. A kezelt állatok egy részénél ranibizumab-ellenes antitesteket találtak a szérumban és az üvegtestben.

Nem állnak rendelkezésre karcinogenitási vagy mutagenitási adatok.

Vemhes majmoknál a klinikai expozícióknál előforduló legkedvezőtlenebb esetekhez képest 0,9-7-szeres maximális szisztémás expozíciót eredményező intravitrealis ranibizumab-kezelés nem idézett elő a fejlődésre gyakorolt toxicitást vagy teratogenitást, és nem volt hatása sem a placenta tömegére, sem annak szerkezetére, noha a ranibizumab farmakológiai hatása alapján azt potenciálisan teratogénnek és embryo-/foetotoxicusnak kell tekinteni.

Az embryo-foetalis fejlődésre gyakorolt, ranibizumab-mediálta hatások hiánya feltehetőleg főként azzal függ össze, hogy a Fab-fragmentum nem képes átjutni a placentán. Mindazonáltal egy esetben

leírták, hogy magas anyai ranibizumab szérumszint mellett a ranibizumab megjelent a magzati szérumban, ami arra utal, hogy a ranibizumab-ellenes antitest a ranibizumab-hordozó (Fc régiót tartalmazó) fehérje szerepét töltötte be, így módon csökkentve annak anyai szérumból történő clearance-ét, és lehetővé téve annak placentán történő átjutását. Mivel az embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokat egészséges vemhes állatokon végezték, és a betegség (például a diabetes) megváltoztathatja a placenta Fab-fragmentummal szembeni permeabilitását, a vizsgálatot körültekintéssel kell értelmezni.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

α,α -trehalóz-dihidrát
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
hisztidin
poliszorbát 20
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az alkalmazás előtt a bontatlan injekciós üveg legfeljebb 24 órán keresztül szobahőmérsékleten (25 °C) tartható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Csak injekciós üveget tartalmazó csomagolás

Egy injekciós üveg (I. típusú üveg), dugóval (klórbutil gumi) 0,23 ml steril oldatot tartalmaz.

Injekciós üveg + filteres tű csomagolás

Egy injekciós üveg (I. típusú üveg), dugóval (klórbutil gumi) 0,23 ml steril oldatot és egy tompa, filteres tűt (18G × 1½", 1,2 mm × 40 mm, 5 µm) tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Csak injekciós üveget tartalmazó csomagolás

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Az injekció beadása után bármilyen fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni. Azok az injekciós üvegek, amelyek csomagolása sérült vagy a megbontás jeleit mutatja, nem alkalmazhatók. A sterilitás csak akkor biztosítható, ha a csomagolás sértetlen marad.

Az előkészítéshez valamint az intravitrealis injekció beadásához a következő, egyszer használatos segédeszközök szükségesek:

- 5 µm filteres tű (18G)
- 1 ml steril fecskendő (0,05 ml-es jelzéssel) és egy injekciós tű (30G × ½"), felnőtt betegeknek
- egy kis térfogatú, nagy pontosságú steril fecskendő, egy injekciós tűvel (30G × ½") együtt a VISISURE készletben, koraszülött csecsemők részére

A csomagolás nem tartalmazza ezeket az eszközöket.

Injekciós üveg + filteres tű csomagolás

Az injekciós üveg és a filteres tű kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Az ismételt felhasználás fertőzéshez vagy egyéb betegséghez/sérüléshez vezethet. Minden alkotóelem steril. Azok az alkotóelemek, melyek csomagolása sérült vagy a megbontás jeleit mutatja, nem alkalmazhatók. A sterilitás csak akkor biztosítható, ha az alkotóelemek csomagolása sértetlen marad.

Az előkészítéshez valamint az intravitrealis injekció beadásához a következő, egyszer használatos segédeszközök szükségesek:

- 5 µm filteres tű (18G × 1½", 1,2 mm × 40 mm, mellékelve)
- 1 ml steril fecskendő (0,05 ml-es jelzéssel, a csomagolás nem tartalmazza) és egy injekciós tű (30G × ½"; ez a csomagolás nem tartalmazza), felnőtt betegeknek
- egy kis térfogatú, nagy pontosságú steril fecskendő, egy injekciós tűvel (30G × ½") együtt a VISISURE készletben (ez a csomagolás nem tartalmazza), koraszülött csecsemők részére

A Lucentis **felnőtteknél történő** intravitrealis alkalmazásának előkészítéséhez kérjük, tartsa be az alábbi utasításokat:

1. Az oldat felszívása előtt távolítsa el az injekciós üveg kupakját, és tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját (pl. 70%-os alkoholos törlővel).
2. Egy 5 µm-es filteres tűt (18G × 1½", 1,2 mm × 40 mm) aszeptikus technikát alkalmazva illesszen össze egy 1 ml-es fecskendővel. Szűrje be a tompa filteres tűt az injekciós üveg gumidugójának közepén, amíg a tű hozzá nem ér az injekciós üveg aljához.
3. A függőlegesen tartott injekciós üvegből szívja fel az összes folyadékot. Ha kissé megdönti, könnyebben tudja felszívni az összes folyadékot.
4. Az injekciós üveg kiürítése közben figyeljen oda, hogy a dugattyút kihúzza annyira, hogy a filteres tű teljesen kiürüljön.
5. Hagyja a tompa filteres tűt az injekciós üvegben, és vegye le a fecskendőt a tompa filteres tűről. Az injekciós üveg tartalmának kiszívása után a filteres tűt ki kell dobni, nem szabad az intravitrealis injekcióhoz felhasználni.
6. Aszeptikus módon és erősen csatlakoztasson egy injekciós tűt (30G × ½", 0,3 mm × 13 mm) a fecskendőhöz.
7. Óvatosan vegye le az injekciós tű kupakját, úgy, hogy ne vegye le az injekciós tűt a fecskendőről.

Megjegyzés: A kupak eltávolítása közben szorosan fogja meg az injekciós tű csatlakozóját.

8. Gondosan távolítsa el a levegőt a felesleges oldattal együtt, és az adagot állítsa a fecskendőn lévő 0,05 ml-es jelzéshez. A fecskendő kész az injekció beadására.

Megjegyzés: Ne törölje le az injekciós tűt. Ne húzza vissza a dugattyút.

Az injekció után ne tegye vissza a kupakot a tűre, és ne vegye le a tűt a fecskendőről. A használt fecskendőt a tűvel együtt dobja ki egy, az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba vagy a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint semmisítse meg.

Alkalmazása gyermekeknél:

A Lucentis **koraszülött csecsemőknél** történő intravitrealis beadáshoz való elkészítéséhez kérjük, tartsa be a VISISURE-készletben lévő alkalmazási utasításokat.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/374/002

EU/1/06/374/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. január 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. november 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lucentis 10 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg ranibizumabot* tartalmaz milliliterenként. Egy előretöltött fecskendő 0,165 ml-t tartalmaz, ami 1,65 mg ranibizumabbal ekvivalens. Az előretöltött fecskendőből kinyerhető teljes térfogat 0,1 ml. Ez biztosítja azt a felhasználható mennyiséget, ami egyetlen 0,05 ml-es adag és 0,5 mg ranibizumabot tartalmaz.

*A ranibizumab egy humanizált monoklonális antitest fragmentum, melyet rekombináns DNS technológiával állítanak elő *Escherichia coli* baktériumsejtekben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen-halvány barnássárga vizes oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lucentis felnőttek számára javallott:

- a neovaszkuláris (nedves) időskori makuladegeneráció (AMD) kezelésére.
- a diabeteses macula oedema (DMO) okozta látásromlás kezelésére.
- proliferatív diabeteses retinopathia (PDR) kezelésére.
- retinalis vena occlusio (ág RVO vagy centrális RVO) következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlás kezelésére.
- chorioidea neovaszkularizáció (CNV) miatti látásromlás kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Lucentis-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

Adagolás

A Lucentis javasolt adagja 0,5 mg, egyetlen intravitrealis injekció formájában adva. Ez 0,05 ml-es injekciós térfogatnak felel meg. Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag közötti szünet legalább négy hét kell, hogy legyen.

A kezelést havi egy injekcióval kell kezdeni, és a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel, azaz a kezelés folytatása mellett nem változik a látásélesség vagy nincs változás a betegség okozta egyéb jelek és tünetek tekintetében. A nedves AMD-ben, DMO-ban, PDR-ben és RVO-ban szenvedő betegeknél kezdetben három vagy több, egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

Ezután az ellenőrzési és a kezelési intervallumokat az orvosnak kell meghatároznia, és a betegség látásélességgel mért és/vagy anatómiai paraméterek alapján meghatározott aktivitásán kell alapulnia.

Ha az orvos véleménye alapján a vizuális és az anatómiai paraméterek azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezeléstől, a Lucentis alkalmazását abba kell hagyni.

A betegségaktivitás monitorozásának részét kell, hogy képezze a klinikai vizsgálat, a funkcionális vizsgálat vagy a képalkotó módszerek (pl. optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

Ha a betegeket a „kezelés és kiterjesztett adagolási rend” szerint kezelik, amikor a maximális látásélesség elérésre került, és/vagy nincs a betegség aktivitására utaló jel, akkor a kezelési intervallumokat fokozatosan meg lehet hosszabbítani, amíg a betegség aktivitására utaló jelek vagy a látásromlás vissza nem térnek. A nedves AMD esetén a terápiás intervallumot egyszerre két hétnél többel nem szabad meghosszabbítani, és DMO esetén egyszerre legfeljebb egy hónappal lehet meghosszabbítani. PDR és RVO esetén a terápiás intervallumokat fokozatosan hosszabbítani lehet, ugyanakkor nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni ezeknek az időszakoknak a hosszát illetően. Ha a betegség aktivitása visszatér, a kezelési intervallumot ennek megfelelően le kell rövidíteni.

A CNV miatti látásromlás kezelését a betegség aktivitása alapján betegenként egyénileg kell meghatározni. Egyes betegeknél csak egy injekcióra lehet szükségük az első 12 hónap alatt. Mások gyakoribb kezelést igényelhetnek, beleértve a havonkénti injekciót is. A patológiás myopia (PM) következtében kialakuló CNV esetén sok betegnek lehet, hogy csak egy vagy két injekcióra van szüksége az első év folyamán (lásd 5.1 pont).

A Lucentis és a lézer fotokoaguláció DMO-ban és BRVO (retinalis vena-ág occlusio) következtében kialakuló macula oedemában

Van némi tapasztalat a Lucentis lézer fotokoagulációval együtt történő alkalmazásával kapcsolatosan (lásd 5.1 pont). Ha ugyanazon a napon alkalmazzák, akkor a Lucentis-t legalább 30 perccel a lézer fotokoaguláció után kell adni. A Lucentis adható olyan betegeknek, akik korábban lézer fotokoagulációban részesültek.

Lucentis és verteporfin fotodinámiás kezelés PM következtében kialakult CNV-ben

A Lucentis és a verteporfin egyidejű alkalmazásával nincs tapasztalat.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A Lucentis alkalmazását nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ennek ellenére, ezen betegcsoport kezelése esetén nem merülnek fel különleges megfontolások.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésekor nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Idősek

Idősek kezelésekor nem szükséges módosítani az adagolást. A 75 évesnél idősebb DMO-s betegekre vonatkozó tapasztalatok korlátozottak.

Gyermekek és serdülők

A Lucentis biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A 12 és betöltött 18. életév közötti korú, CNV miatt látásromlásban szenvedő betegek esetén rendelkezésre álló adatok az 5.1 pontban kerülnek leírásra.

Az alkalmazás módja

Egyszerhasználatos előretöltött fecskendő, kizárólag intravitrealis alkalmazásra. Az előretöltött fecskendő a javasolt 0,5 mg-os adagnál többet tartalmaz. Nem használható fel az előretöltött fecskendőből kinyerhető teljes térfogat (0,1 ml). A többlet térfogatot az injekció beadása előtt ki kell fecskendezni. Az előretöltött fecskendőben lévő teljes térfogat befecskendezése túladagolást eredményezhet. A légbuborékok és a gyógyszer felesleges mennyiségének kifecskendezéséhez lassan

nyomja be a dugattyút, amíg a gumidugó boltozata alatti szél egyvonalba nem kerül a fecskendőn lévő fekete, adagolást jelző vonallal (0,05 ml-rel ekvivalens, azaz 0,5 mg ranibizumab).

A beadás előtt a Lucentis esetében is ellenőrizni kell, hogy az injekciós oldatban ne legyenek szabad szemmel látható részecskék, illetve elszíneződés.

Az injekciót aszeptikus körülmények között kell beadni, ami magában foglalja a sebészi kézfertőtlenítést, steril kesztyű viselését, steril kendő és steril szemhéjterpesztő (vagy annak megfelelő eszköz) alkalmazását és a szükség esetén steril körülmények között elvégezhető paracentézis lehetőségét. Az intravitrealis beavatkozás elvégzése előtt részletes anamnézist kell felvenni a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan (lásd 4.4 pont). Az injekció beadása előtt megfelelő érzéstelenítést és a szem körüli bőr, a szemhéj és a szem felszínének fertőtlenítésére a helyi gyakorlatnak megfelelően széles spektrumú lokális mikrobaellenes kezelést kell alkalmazni.

A Lucentis elkészítésével kapcsolatos információkat lásd a 6.6 pontban.

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött kell bevezetni az üvegtesti térbe, elkerülve a horizontális meridiánt, a szegély középpontját célozva. Ekkor kell beadni a 0,05 ml-es adagot; az egymást követő injekciók alkalmazásával változtatni kell a sclerán keresztüli behatolás helyét. Minden előretöltött fecskendőt csak egyetlen szem kezelésére szabad alkalmazni!

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív szem- vagy szemkörüli fertőzés, illetve annak gyanúja.

Aktív, súlyos intraocularis gyulladás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Az intravitrealis injekcióval összefüggő reakciók

Az intravitrealis injekciók – beleértve a Lucentis-t is – összefüggésben vannak az endophthalmitis, intraocularis gyulladás, rhegmatoген retinaleválás, retinaszakadás, és iatrogen traumás cataracta kialakulásával (lásd 4.8 pont). A Lucentis beadásakor mindig megfelelő aszeptikus módszereket kell alkalmazni. Ezenkívül a gyógyszer alkalmazása utáni héten a beteget monitorozni kell az esetlegesen kialakuló fertőzés korai kezelésének biztosítása érdekében. A beteget tájékoztatni kell az endophthalmitisre, illetve az intravitrealis injekciókkal kapcsolatban álló bármely fenti szövődményre utaló tünetekről, melyek jelentkezése esetén haladéktalanul értesítenie kell a kezelőorvost.

Az intraocularis nyomás növekedése

Megfigyelték a szemnyomásnak (IOP) a Lucentis injekciók alkalmazását követő 60 percen belül jelentkező, átmeneti emelkedését is. Az IOP tartós emelkedését is észlelték (lásd 4.8 pont). Mind az intraocularis nyomást, mind a látóidegfő perfúzióját monitorozni kell, és szükség esetén a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

A betegeket tájékoztatni kell ezeknek a lehetséges mellékhatásoknak a tüneteiről, és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy értesítsék kezelőorvosukat, ha a következő tüneteket tapasztalják, pl. szemfájdalom vagy fokozódó diszkomfort, fokozódó szemvörösség, homályos vagy csökkent látás,

növekvő számú, apró, mozgó homály megjelenése a látótérben vagy fokozott fényérzékenység (lásd 4.8 pont).

Kétoldali kezelés

A Lucentis bilateralis alkalmazására (beleértve az ugyanazon a napon történő alkalmazást is) vonatkozó korlátozott mennyiségű adat nem utal a szisztémás nemkívánatos események egyoldali kezeléshez viszonyított megnövekedett kockázatára.

Immunogenitás

A Lucentis esetében is felmerül az immunogenitás lehetősége. Mivel a diabeteses macula oedemás betegeknél fennáll a fokozott szisztémás expozíció lehetősége, ezért ennél a betegpopulációnál nem lehet kizárni a túlérzékenység kialakulásának fokozott kockázatát. A betegek figyelmét fel kell hívni arra is, hogy közöljék a kezelőorvossal, ha súlyosbodó intraocularis gyulladás lép fel, ami az intraocularis ellenanyag-képződésnek tulajdonítható klinikai tünet lehet.

Egyéb anti-VEGF (vascular endothelial growth factor – vascularis endothelialis növekedési faktor) egyidejű alkalmazása

A Lucentis nem alkalmazható egyidejűleg más (szisztémás vagy ocularis) anti-VEGF gyógyszerrel.

A Lucentis beadásának mellőzése

A soron következő adagot nem szabad beadni, és a kezelést a következő tervezett injekció időpontja előtt nem szabad újraindítani az alábbiak esetén:

- a legjobb korrigált látásélesség (BCVA) ≥ 30 betűnyit romlik a legutóbb mért látásélességhez viszonyítva;
- a szemnyomás ≥ 30 Hgmm;
- a retina szakadása;
- subretinalis vérzés, amely érinti a fovea középső részét, vagy ha a vérzés területe a lézió teljes területének legalább 50%-a;
- az injekció beadása előtt vagy után 28 nappal végzett vagy tervezett intraocularis műtét.

A retinális pigmenthám szakadása

A nedves AMD, illetve potenciálisan a CNV egyéb formáinak anti-VEGF kezelése utáni retinális pigmenthám szakadás kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a kiterjedt pigmenthám-leválás és/vagy a magas pigmenttartalmú retinális hám leválása. A ranibizumab-terápia megkezdésekor körültekintéssel kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknek a retinális pigmenthám szakadás szempontjából ilyen kockázati tényezőik vannak.

Rhegmátogen retinaleválás vagy macula lyukak

A kezelést meg kell szakítani rhegmátogen retinaleválás, illetve III. vagy IV. stádiumú macula lyukak esetén.

Populációk, melyekről korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre

Csak korlátozott tapasztalat van az 1-es típusú diabetes talaján kialakuló DMO-ban szenvedő betegek kezelésével. A Lucentis-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akik korábban intravitrealis injekciókat kaptak, olyan betegeknél, akiknek aktív, szisztémás fertőzésük van, vagy olyan betegeknél, akiknek egyidejűleg olyan szembetegségük van, mint például a retinaleválás vagy macula lyuk. Korlátozott a tapasztalat továbbá a Lucentis-kezeléssel az olyan diabeteses betegeknél, akiknek a HbA1c-je magasabb, mint 108 mmol/mol (12%), és nincs tapasztalat nem beállított hypertóniában szenvedő betegeknél. Az ilyen betegek kezelésekor ezt az információhiányt az orvosnak figyelembe kell vennie.

Nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű adat ahhoz, hogy következtetni lehessen a Lucentis irreverzibilis ischaemiás eredetű látásromlással jelentkező, RVO ban szenvedő betegeknél várható hatására.

A PM-ben szenvedő betegeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a Lucentis hatásáról az olyan betegeknél, akik korábban sikertelen verteporfin fotodinámiás kezelésen (vPDT) estek át. Bár konzisztens hatást figyeltek meg a subfovealis és a juxtafovealis léziókkal bíró betegeknél is, nincs elegendő mennyiségű adat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni a Lucentis hatását illetően az extrafovealis léziókkal bíró, PM-ben szenvedő betegeknél.

Szisztémás hatások az intravitrealis alkalmazást követően

A VEGF-inhibitorokkal végzett intravitrealis injekciót követően szisztémás nemkívánatos eseményekről, köztük nem ocularis vérzésekről és arteriás thromboemboliás eseményekről számoltak be.

Korlátozott mennyiségű az adat az olyan DMO-ban, RVO miatt macula oedemában vagy PM következtében kialakuló CNV-ben szenvedő betegek kezelésének biztonságosságát illetően, akiknek az anamnesisében stroke vagy transitoricus ischaemiás attackok szerepelnek. Az ilyen betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szabványos interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A verteporfin fotodinámiás kezelés (PDT) és a Lucentis nedves AMD-ben és PM-ben szenvedő betegeknél történő egyidejű alkalmazására vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban.

A lézer fotokoaguláció és a Lucentis DMO-ban és BRVO-ban történő egyidejű alkalmazására vonatkozó információkat lásd a 4.2 és 5.1 pontban.

A DMO miatti látásromlás kezelésére végzett klinikai vizsgálatokban a látásélességre vagy a retina centrális részterület vastagságra (*central retinal subfield thickness* – CSFT) vonatkozó végpontot a Lucentis-szel kezelt betegeknél nem befolyásolta a tiazolidindionokkal történő egyidejű kezelés.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nők esetében

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs klinikai adat a ranibizumab tekintetében. Közöséges makákókon végzett kísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség vagy az embryonalis/foetalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). Intraocularis alkalmazást követően a ranibizumab szisztémás expozíciója alacsony mértékű, azonban hatásmechanizmusából adódóan a ranibizumabot potenciálisan teratogén és embryo-/foetotoxikus vegyületnek kell tekinteni. Ennek megfelelően a ranibizumab terhesség idején nem alkalmazható, csak ha a várható előny meghaladja a magzatot érintő potenciális kockázatot. Azoknak a nőknek, akik gyermeket szeretnének vállalni, és ranibizumab-kezelést kaptak, javasolt, hogy az utolsó adag ranibizumab után legalább 3 hónapot várjanak a gyermekvállalással.

Szoptatás

Nagyon korlátozott mennyiségű adat alapján a ranibizumab kis mennyiségben kiválasztódhat a humán anyatejbe. A ranibizumab anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatása nem ismert. Elővigyázatosságból a Lucentis alkalmazása idején a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelés során alkalmazott injekciós eljárás átmeneti látászavart eredményezhet, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). Azoknak a betegeknek, akik ilyen jeleket tapasztalnak, az átmeneti látászavar megszűnéséig tilos vezetniük és gépeket kezelniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Lucentis alkalmazását követően jelentett mellékhatások többsége az intravitrealis injekciós eljárással van összefüggésben.

A Lucentis injekció beadását követően leggyakrabban jelentett szemészeti mellékhatások: szemfájdalom, ocularis hyperaemia, emelkedett szemnyomás, vitritis, üvegtest-leválás, retinavérzés, látászavar, üvegtesti homályok, conjunctivális bevérzés, a szem irritációja, idegentestérzés a szemekben, fokozott könnytermelés, blepharitis, száraz szem és szemviszketés.

A leggyakrabban jelentett nem szemészeti jellegű mellékhatások: fejfájás, nasopharyngitis és arthralgia.

Kevésbé gyakran jelentett, de súlyosabb mellékhatások közé tartozik az endophthalmitis, a vakság, a retinaleválás, a retinaszakadás és a iatrogen traumás cataracta (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatokban a Lucentis beadását követően tapasztalt mellékhatásokat az alábbi táblázat foglalja össze.

A mellékhatások táblázatos felsorolása[#]

A mellékhatások szervrendszerek és az alábbi megállapodás szerinti gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

<i>Nagyon gyakori</i>	Nasopharyngitis
<i>Gyakori</i>	Húgyúti fertőzések*

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

<i>Gyakori</i>	Anaemia
----------------	---------

Immunrendszeri betegségek és tünetek

<i>Gyakori</i>	Túlérzékenység
----------------	----------------

Pszichiátriai kórképek

<i>Gyakori</i>	Szorongás
----------------	-----------

Idegrendszeri betegségek és tünetek

<i>Nagyon gyakori</i>	Fejfájás
-----------------------	----------

Szembetegségek és szemészeti tünetek

<i>Nagyon gyakori</i>	Vitritis, üvegtest-leválás, retinavérzés, látászavar, szemfájdalom, üvegtesti homályok, conjunctivális bevérzés, a szem irritációja, idegentestérzés a szemekben, fokozott könnytermelés, blepharitis, száraz szem, ocularis hyperaemia, szemviszketés.
<i>Gyakori</i>	Retina degeneráció, retina rendellenesség, retina-leválás, retina-szakadás, a retinális pigmenthám leválása, a retinális pigmenthám szakadása, a látásélesség csökkenése, üvegtesti bevérzés, az üvegtest rendellenessége, uveitis, iritis, iridocyclitis, cataracta, subcapsularis cataracta, a hátsó lencsetok homálya, keratitis punctata, cornea abrasio, elülső csarnoki „flare”, homályos látás, vérzés az injekció beadása helyén, a szem bevérzése, conjunctivitis, allergiás conjunctivitis, a szem váladékozása, photopsia, photophobia, oculáris diszkomfort, szemhéj oedema, szemhéj fájdalom, conjunctiva hyperaemia.
<i>Nem gyakori</i>	Vakság, endophthalmitis, hypopyon, hyphaema, keratopathia, iris adhesio, cornea depositumok, cornea oedema, cornealis striák, fájdalom az injekció beadása helyén, irritáció az injekció beadása helyén, szokatlan érzés a szemben, szemhéj irritáció.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

<i>Gyakori</i>	Köhögés
----------------	---------

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

<i>Gyakori</i>	Hányinger
----------------	-----------

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

<i>Gyakori</i>	Allergiás reakciók (bőrkütiés, csalánkiütés, viszketés, erythema)
----------------	---

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

<i>Nagyon gyakori</i>	Arthralgia
-----------------------	------------

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

<i>Nagyon gyakori</i>	Emelkedett intraocularis nyomás
-----------------------	---------------------------------

A mellékhatásokat (a betegek legalább 0,5 százalékpontos arányánál előforduló) nemkívánatos eseményként definiálták, melyek magasabb arányban (legalább 2 százalékpont) fordultak elő a 0,5 mg-os Lucentis-kezelést kapó betegekénél, mint a kontroll-kezelést (álkezelés vagy verteporfin PDT) kapó betegekénél.

* csak a DMO-ban szenvedő populációban észlelték

A gyógyszercsoporttal kapcsolatos mellékhatások

A nedves AMD-ben szenvedő betegekkel végzett, III. fázisú vizsgálatokban a nem ocularis vérzések – a szisztémás VEGF (vascular endothelial growth factor) gátlásával lehetséges összefüggésben álló nemkívánatos esemény – összesített gyakorisága kismértékben emelkedett a ranibizumabbal kezelt betegeknel. A különböző vérzéseknek azonban nem volt egységes jellemzője. Fennáll az artériás thromboembóliás események, köztük a stroke és a myocardialis infarctus elméleti kockázata a VEGF-gátlók intravitrealis alkalmazását követően. A ranibizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban az artériás thromboembóliás események alacsony incidenciasűrűségét figyelték meg az AMD-ben, a DMO-ban, a PDR-ben, az RVO-ban és a CNV-ben szenvedő betegeknel, és a ranibizumabbal kezelt és a kontrollcsoportok között nem mutatkozott jelentősebb eltérés.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A nedves AMD-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követően gyűjtött adatok kapcsán beszámoltak véletlen túlادagolás eseteiről. Ezekkel az esetekkel összefüggésben a leggyakrabban jelentett mellékhatások az intraocularis nyomás emelkedése, átmeneti vakság, csökkent látásélesség, cornea oedema, cornea fájdalom és szemfájdalom voltak. Túlادagolás esetén a szemnyomást monitorozni kell, és amennyiben az orvos szükségesnek tartja, kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szemészeti készítmények, érújdontképződés-gátló szerek, ATC kód: S01LA04

Hatásmechanizmus

A ranibizumab a humán vaszkuláris endoteliális növekedési faktor-A (VEGF-A) elleni humanizált rekombináns monoklonális antitest fragmentum. Nagy affinitással kötődik a VEGF-A izoformokhoz (pl. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ és VEGF₁₆₅), így meggátolja a VEGF-A kötődését a VEGFR-1 és VEGFR-2 receptorokhoz. A VEGF-A receptorhoz való kötődés eredményezi az endothelsejtek proliferációját és a neovaszkularizációt, valamint az érfalon keresztül történő szivárgást. A feltételezések szerint ezek mindegyike hozzájárul az időskori makuladegeneráció neovaszkuláris formájának progressziójához, a pathológiás myopiához és CNV hez vagy a diabeteses macula oedema vagy az RVO következtében kialakuló macula oedema okozta látásromláshoz.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Nedves AMD kezelése

Nedves AMD-ben a Lucentis klinikai biztonságosságát és hatásosságát három randomizált, kettős vak, álkezelés- vagy aktív kontrolllos, 24 hónapig tartó vizsgálatban tanulmányozták, neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegek bevonásával. Összesen 1323 beteget vontak be a vizsgálatokba (879 aktív és 444 kontroll).

Az FVF2598g (MARINA) vizsgálatban 716, minimálisan klasszikus vagy klasszikus elváltozások nélküli okkult lézióval rendelkező beteg került randomizációra 1:1:1arányban, és kapott havonta 0,3 mg Lucentis injekciót, 0,5 mg Lucentis injekciót vagy álkezelést.

Az FVF2587g (ANCHOR) vizsgálatban döntően klasszikus CNV elváltozások miatt kezelt 423 beteg került randomizációra 1:1:1arányban, és kapott havonta 0,3 mg Lucentis-t, havonta 0,5 mg Lucentis-t vagy verteporfin PDT-t (a vizsgálat megkezdésekor és azt követően 3 havonta, amennyiben a fluorescein angiográfia perzisztáló vagy visszatérő szivárgást mutatott).

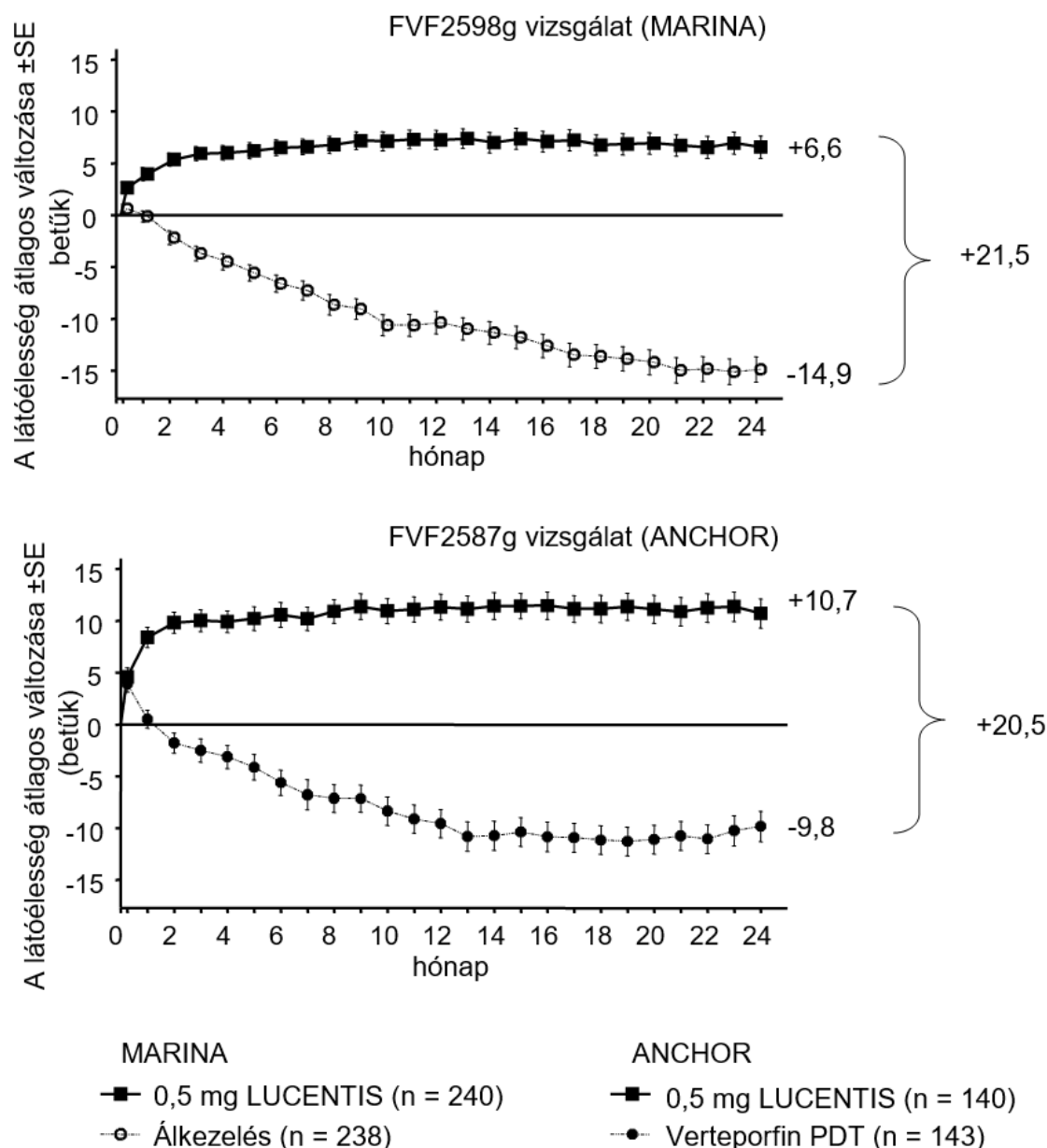
A legfontosabb eredményeket az 1. táblázat és az 1. ábra foglalja össze.

1. táblázat Az FVF2598g (MARINA) és az FVF2587g (ANCHOR) vizsgálat eredményei a 12. és 24. hónapban

Kimenetel	Hónap	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Álkezelés (n = 238)	0,5 mg Lucentis (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	0,5 mg Lucentis (n = 140)
A látásélesség <15 betűnyi csökkenése (%) ^a (a látás megtartása, elsődleges végpont)	12.	62%	95%	64%	96%
	24.	53%	90%	66%	90%
A látásélesség ≥15 betűnyi javulása (%) ^a	12.	5%	34%	6%	40%
	24.	4%	33%	6%	41%
A látásélesség átlagos változása (betűk) (SD) ^a	12.	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24.	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^ap<0,01

1. ábra A látásélesség átlagos változása a kiindulás és a 24. hónap között az FVF2598g (MARINA) vizsgálatban, valamint az FVF2587g (ANCHOR) vizsgálatban



Mindkét vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a tovább folytatott ranibizumab-kezelés még azon betegek számára is előnyös lehet, akiknek a kezelés első éve alatt a legjobban korrigált látásélessége (best-corrected visual acuity – BCVA) ≥ 15 betűnyit romlott.

A National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőívvel (NEI VFQ-25) mérve, a betegek által jelentett, a látás működésére gyakorolt, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást figyeltek meg a ranibizumabbal mind a MARINA, mind az ANCHOR vizsgálatban, a kontrollcsoportéhoz képest.

Az FVF3192g (PIER) vizsgálatban 184, a neovaszkuláris AMD összes formájában szenvedő beteg került randomizációra 1:1:1 arányban, és kapott három hónapig havi egy alkalommal 0,3 mg Lucentis-t, 0,5 mg Lucentis-t vagy ál-injekciót, majd ezt követően 3 havonta kaptak egy injekciót. A vizsgálat 14. hónapjától az álkezelésben részesülő betegek áttérhettek a ranibizumab kezelésre, és a 19. hónaptól gyakoribb kezelés volt lehetséges. A PIER vizsgálatban Lucentis-kezelésben részesülő betegek átlagosan 10 kezelést kaptak.

A látásélesség kezdeti javulását követően (a havi adagolási időszak után) a betegek látásélessége a negyedévenkénti adagolás mellett nagy átlagban romlott, a 12. hónapra visszatért a kiindulási értékre, és ez az eredmény a ranibizumabbal kezelt legtöbb betegnél (82%) megmaradt a 24. hónapig. Az olyan, álkezelést kapott betegekkel nyert korlátozott mennyiségű adat, akik később ranibizumabot kaptak, arra utal, hogy a kezelés korai megkezdése a látásélesség jobb megőrzésével társul.

Az engedélyezés után végzett, két vizsgálatból (MONT BLANC, BPD952A2308 és DENALI, BPD952A2309) származó adatok megerősítették a Lucentis hatásosságát, de nem igazoltak a verteporfin (Visudyne PDT) és Lucentis kombinált alkalmazásából adódó, a Lucentis monoterápiához viszonyított további hatást.

A PM következtében kialakuló CNV miatti látásromlás kezelése

A Lucentis klinikai biztonságosságát és hatásosságát a PM következtében kialakuló CNV miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a kettős vak, kontrolllos, kulcsfontosságú (pivotális) F2301 vizsgálat (RADIANCE) 12 hónapos adatai alapján értékelték. Ebben a vizsgálatban 277 beteget randomizáltak 2:2:1 arányban a következő karokra:

- I. csoport (0,5 mg-os ranibizumab, adagolási rend a „stabilitási” kritériumok alapján, melyek definíciója a változatlan BCVA, a két előző, havonkénti vizsgálatához képest).
- II. csoport (0,5 mg-os ranibizumab, adagolási rend a „betegség aktivitás” kritériumok alapján, melyek definíciója az optikai koherencia tomográfiával és/vagy fluoreszcens angiográfiával vizsgált CNV lézió miatti intra- vagy subretinalis folyadéknek vagy aktív szivárgásnak tulajdonítható látásromlás).
- III. csoport (vPDT – engedélyezett volt, hogy a betegek a 3. hónaptól kezdve ranibizumab-kezelést kapjanak).

A II. csoportban, ami a javasolt adagolás (lásd 4.2 pont), a 12 hónapos vizsgálati időszak alatt a betegek 50,9%-ának volt szüksége 1 vagy 2 injekcióra, 34,5%-ának volt szüksége 3-5 injekcióra, és 14,7%-ának volt szüksége 6-12 injekcióra. A II. csoportba tartozó betegek 62,9%-ának nem volt szüksége injekcióra a vizsgálat második 6 hónapja alatt.

A RADIANCE vizsgálat legfontosabb eredményeit a 2. táblázat és az 2. ábra foglalja össze.

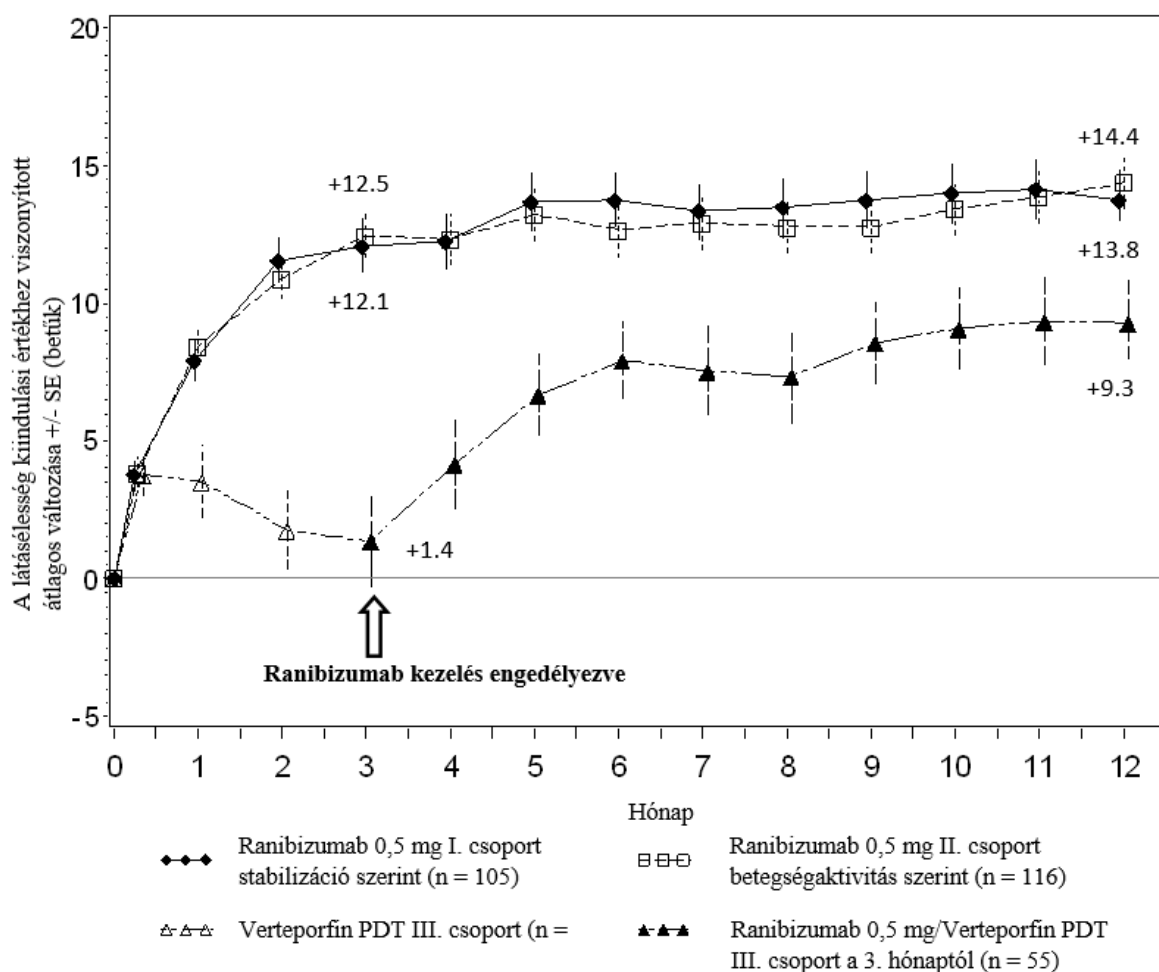
2. táblázat 3. és 12. havi eredmények (RADIANCE vizsgálat)

	I. csoport Ranibizumab 0,5 mg „látás stabilitás” (n = 105)	II. csoport Ranibizumab 0,5 mg „betegség aktivitás” (n = 116)	III. csoport vPDT^b (n = 55)
3. hónap			
A BCVA-ban a kiindulási értékhez viszonyított, az 1. és a 3. hónap között bekövetkező átlagos változás átlagértéke ^a (betű)	+10,5	+10,6	+2,2
Azoknak a betegeknek az aránya, akik javultak: ≥15 betűt, vagy elérték ≥84 betűt BCVA-ban	38,1%	43,1%	14,5%
12. hónap			
Az injekciók száma, a 12. hónapig bezárólag:			
Átlag	4,6	3,5	Nem értelmezhető
Medián	4,0	2,5	Nem értelmezhető
A BCVA-ban a kiindulási értékhez viszonyított, az 1. és a 12. hónap között bekövetkező átlagos változás átlagértéke (betű)	+12,8	+12,5	Nem értelmezhető
Azoknak a betegeknek az aránya, akik javultak: ≥15 betűt, vagy elérték ≥84 betűt a BCVA-ban	53,3%	51,7%	Nem értelmezhető

^a $p < 0,00001$ a vPDT kontrollhoz képest

^b Komparatív kontroll, legfeljebb a 3. hónapig. A vPDT-re randomizált betegeknél engedélyezett volt, hogy a 3. hónaptól kezdve ranibizumab-kezelést kapjanak (a III. csoportban 38 beteg kapott ranibizumabot a 3. hónaptól).

2. ábra A vizsgálat megkezdéséhez képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás (RADIANCE vizsgálat)



A látás javulása a retina centrális vastagságának csökkenésével járt együtt.

A ranibizumab terápiás karokon – a betegek beszámolóí alapján – kedvező hatásokat figyeltek meg a vPDT-vel szemben (p-érték <0,05), a NEI VFQ-25 kompozit pontszámában és több alskálában (általános látás, közellátást igénylő tevékenységek, mentális egészség és függőség) bekövetkezett javulás tekintetében.

CNV miatti látásromlás kezelése (más ok, mint PM és nedves AMD következtében kialakuló)

A Lucentis klinikai biztonságosságát és hatásosságát CNV miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a kettős vak, álkezelés kontrolllos, kulcsfontosságú (pivótális) G2301 vizsgálat (MINERVA) 12 hónapos adatai alapján értékelték. Ebben a vizsgálatban 178 felnőtt beteget randomizáltak 2:1 arányban a következőkre:

- 0,5 mg ranibizumab a vizsgálat megkezdésekor, amit a látásélesség és/vagy anatómiai paraméterek (látásélesség romlás, intra/subretinalis folyadék, vérzés vagy szivárgás) alapján értékelt betegségaktivitáshoz igazodó egyénre szabott adagolási rend követett,
- ál-injekció a vizsgálat megkezdésekor, amit a betegségaktivitás alapján egyénre szabott terápiás rezsim követett.

A 2. hónaptól minden beteg nyílt elrendezésű kezelést kapott, szükség szerint ranibizumabbal.

A MINERVA vizsgálat legfontosabb végpont értékeit a 3. táblázat és a 3. ábra foglalja össze. A 12 hónapos periódus alatt a látás javulását tapasztalták, melyet a centrális részterület (central subfield) vastagságának csökkenése kísért.

A 12 hónap alatti átlagos injekció-szám a ranibizumab karon 5,8 volt, szemben az álkezelés-karon

lévő azon betegek 5,4-es értékével, akik a 2. hónaptól kaphattak ranibizumabot. Az álkezelés-karon lévő 59 betegből 7 egyáltalán nem kapott ranibizumab kezelést a vizsgált szembe a 12 hónapos periódus alatt.

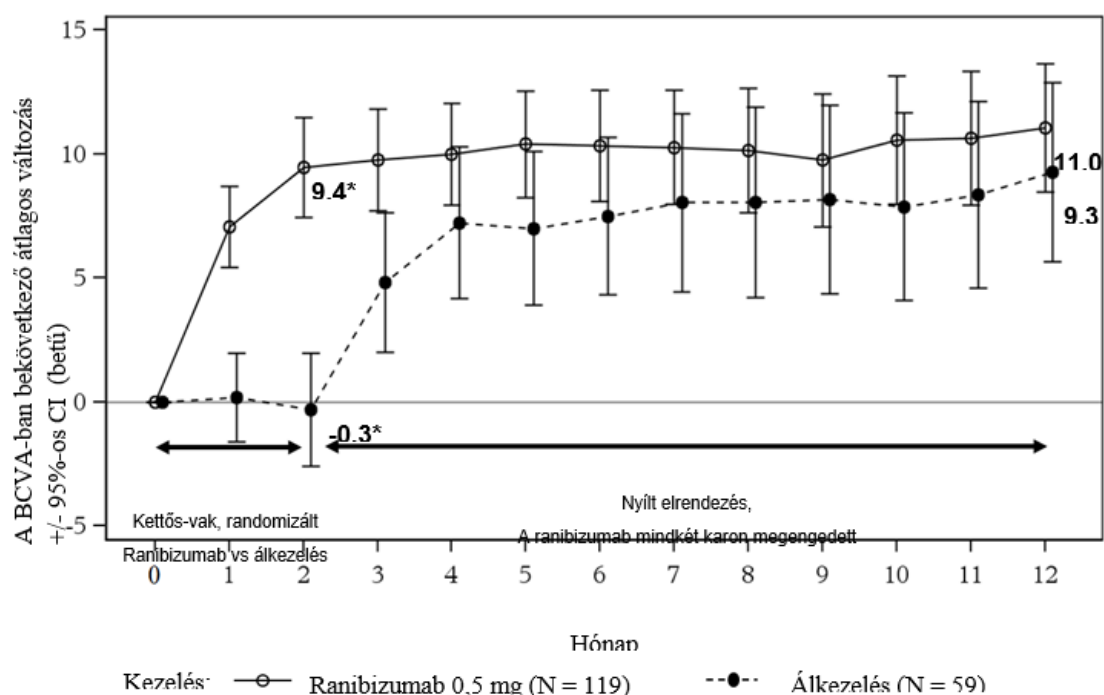
3. táblázat 2. havi eredmények (MINERVA vizsgálat)

	Ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	Álkezelés (n = 59).
A BCVA-ban a kiindulási értékhez viszonyított, a 2. hónapig bekövetkező átlagos változás ^a	9,5 betű	-0,4 betű
A vizsgálat megkezdéséhez képest ≥ 15 betűs javulást elérő vagy 84 betűt elérő betegek a 2. hónapban	31,4%	12,3%
A vizsgálat megkezdéséhez képest >15 betűt nem romló betegek a 2. hónapban	99,2%	94,7%
A CSFT ^b -ben a kiindulási értékhez viszonyított, a 2. hónapig bekövetkező csökkenés ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Egyoldalas $p < 0,001$ összehasonlítva az álkezelés kontrollal

^b CSFT – retina centrális részterület vastagság

3. ábra A kiindulási BCVA érték átlagos változása az idő függvényében a 12. hónapig bekövetkezett átlagos változás(MINERVA vizsgálat)



* A megfigyelt átlagos BCVA különbözik a legkisebb négyzetes becslés átlagának megfelelő BCVA-tól (csak a 2. hónapban alkalmazható)

A ranibizumab és az álkezeléssel végzett kontroll 2. hónapban történő összehasonlításakor konzisztens terápiás hatást figyeltek meg mind a vizsgálat egészét, mind a kiindulási etiológiai alcsoportok szerinti elemzést tekintve:

4. táblázat Terápiás hatás az összes beteg és a kiindulási etiológiai alcsoportok esetén

Összes beteg és kiindulási etiológia	Terápiás hatásbeli előny az álkezeléshez képest [betűk]	Betegek száma [n] (kezelés + álkezelés)
Összes beteg	9,9	178
Angioid csíkok	14,6	27
Poszt-inflammatorikus retino-chorioideopathia	6,5	28
Chorioretinopathia centralis serosa	5,0	23
Idiopathiás chorioretinopathia	11,4	63
Egyéb etiológiák ^a	10,6	37

^a az egyéb alcsoportokba nem tartozó, alacsony előfordulási gyakoriságú, különböző etiológiákat tartalmaz

A kulcsfontosságú (pivotális) G2301 vizsgálatban (MINERVA) öt, CNV következtében látásromlásban szenvedő, 12 és betöltött 18. életév közötti korú gyermek és serdülő kapott nyílt elrendezésben 0,5 mg ranibizumab-kezelést a vizsgálat megkezdésekor, amit egyénre szabott terápiás rezsim követett, csakúgy, mint a felnőtt populációban. A BCVA a kezelés megkezdésétől a 12. hónapig mind az öt betegnél az 5–38 betű közötti tartományban javult (átlagosan 16,6 betű). A látás javulása a centrális részterület vastagságának 12 hónapos időszak alatti stabilizálódásával vagy csökkenésével járt együtt. A vizsgálati szembe 12 hónap alatt beadott ranibizumab injekciók átlagos száma 3 volt (szélsőértékek: 2–5). Összességében a ranibizumab-kezelés jól tolerálható volt.

A DMO miatt kialakult látásromlás kezelése

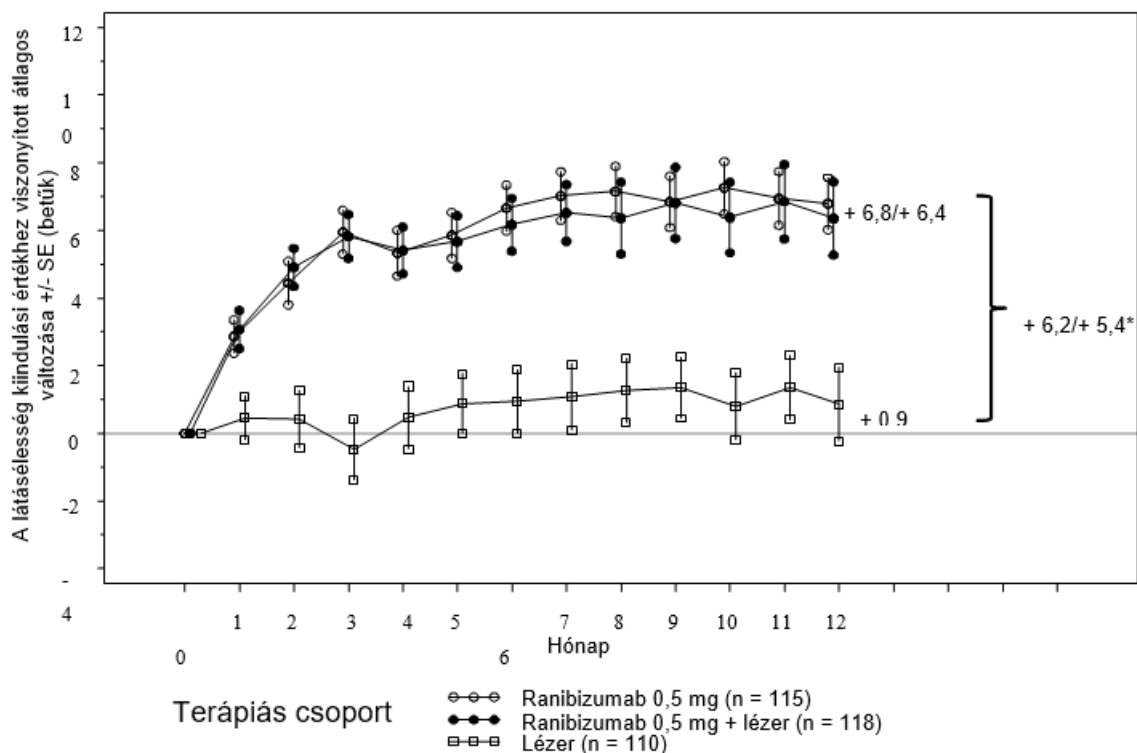
A Lucentis hatásosságát és biztonságosságát három randomizált, kontrollos, legalább 12 hónapig tartó vizsgálatban értékelték. Ezekbe a vizsgálatokba összesen 868 beteget vontak be (708 aktív és 160 kontroll).

A II. fázisú, D2201 (RESOLVE) vizsgálatban 151 beteget kezeltek ranibizumabbal (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) vagy kapott álkezelést (n = 49), havonként adott intravitrealis injekciók formájában. Az 1. hónaphoz képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás kiindulási értékhez viszonyított középértéke +7,8 ($\pm 7,72$) betű volt a ranibizumabbal kezelt betegek összesített adatai szerint (n = 102), szemben az álkezelést kapó betegekénél észlelt -0,1 ($\pm 9,77$) betűvel, és a vizsgálat megkezdésétől számítva a BCVA-ban a 12. hónapra bekövetkezett változás sorrendben 10,3 ($\pm 9,1$) betű volt, szemben a -1,4 ($\pm 14,2$) betűvel (a kezelés különbségére vonatkozó $p < 0,0001$).

A D2301 (RESTORE) III. fázisú vizsgálatban 345 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban vagy 0,5 mg, monoterápiában adott ranibizumabra és lézer fotokoaguláció álkezelésre, kombinált 0,5 mg ranibizumabra és lézer fotokoagulációra vagy álkezelés injekcióra és lézer fotokoagulációra. A 12 hónapos RESTORE vizsgálatot korábban befejező 240 beteget bevonták a nyílt elrendezésű, multicentrikus, 24 hónapos kiterjesztési szakaszba (RESTORE Extension). A betegeknek ugyanazt, a fő vizsgálatban (D2301 RESTORE) is kezelt szemét *pro re nata* (PRN – szükség esetén) 0,5 mg ranibizumabbal kezelték.

A legfontosabb eredmények az 5. táblázatban (RESTORE és Extension) és a 4. ábrán (RESTORE) kerültek összefoglalásra.

4. ábra A látásélességben a vizsgálat megkezdése után bekövetkezett átlagos változás az idő függvényében, D2301 (RESTORE)



SE = az átlag standard hibája

* A legkisebb négyzetes átlagokban mutatkozó különbség a kétoldalas stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel-féle teszt alapján: $p < 0,0001/0,0004$

A 12. hónapban észlelt hatás a legtöbb alcsoportban konzisztens volt. Ugyanakkor úgy tűnt, hogy azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknek a kiindulási BCVA-juk >73 betű, és a macula oedema mellett a retina centrális vastagsága $<300 \mu\text{m}$ volt, nem volt előnyösebb a ranibizumab-kezelés, mint a lézer fotokoaguláció.

5. táblázat Eredmények a D2301 (RESTORE) vizsgálatban a 12. hónapban és a D2301-E1 (RESTORE Extension) vizsgálatban a 36. hónapban

A D2301 (RESTORE) vizsgálat eredményei a 12. hónapban, a kiindulási értékekhez képest	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 118	Lézer n = 110
Az 1. hónaphoz képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás középértéke ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
A BCVA-ban a 12. hónapra bekövetkezett átlagos változás (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
≥15 betűs javulás vagy a BCVA ≥84 betű a 12. hónapban (%)	22,6	22,9	8,2
Az injekciók átlagos száma (0-11. hónap)	7,0	6,8	7,3 (álkezelés)
A D2301-E1 (RESTORE Extension) vizsgálat eredményei a 36. hónapban, a D2301 (RESTORE) vizsgálat kiindulási értékeihez képest	Korábbi ranibizumab 0,5 mg n = 83	Korábbi ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 83	Korábbi lézer n = 74
A BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkezett átlagos változás (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
A BCVA-ban a 36. hónapra bekövetkezett átlagos változás (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
≥15 betűs javulás vagy a BCVA ≥84 betű a 36. hónapban (%)	27,7	30,1	21,6
Az injekciók átlagos száma (12-35. hónap)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0,0001 a ranibizumab-kar és a lézer-kar összehasonlítása esetén.

Az „n” a D2301-E1 (RESTORE Extension) vizsgálatban azoknak a betegeknek a száma, akiknél van a D2301 (RESTORE) vizsgálatból származó kiindulási (0. hónap) és a 36. havi kontrollvizsgálat alkalmával nyert érték.

*Azoknak a betegeknek az aránya, akiknek egyáltalán nem volt szüksége ranibizumab-kezelésre a kiterjesztési szakaszban, 19% volt a korábban ranibizumabbal, 25% volt a korábban ranibizumabbal + lézerrel, és 20% volt a korábban lézerrel kezelt csoportban.

A NEI VFQ-25-tel mérve a betegek által jelentett, a legtöbb, látással összefüggő funkcióra gyakorolt, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást figyeltek meg a ranibizumabbal (lézerrel vagy anélkül) kezelteknél, mint a kontrollcsoportban. Ennek a kérdőívnek az egyéb alsókálai esetén nem tudtak kezelések közti különbségeket megállapítani.

A ranibizumab 24 hónapos kiterjesztési szakaszban megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja konzisztens volt a Lucentis ismert biztonságossági profiljával.

A D2304 (RETAIN) III/b fázisú vizsgálatban 372 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban az alábbiak valamelyikére:

- 0,5 mg ranibizumab egyidejűleg alkalmazott lézer fotokoagulációval, kezelés és kiterjesztett (TE) adagolási rend szerint,
- 0,5 mg ranibizumab monoterápia kezelés és kiterjesztett adagolási rend szerint,
- 0,5 mg ranibizumab monoterápia szükség esetén alkalmazott (PRN) adagolási rend szerint.

Az összes csoportban a ranibizumabot havonként adták, amíg a BCVA legalább három, egymást követő havonkénti kontroll alkalmával stabil nem volt. A kezelés és kiterjesztett adagolási rend mellett a ranibizumabot 2-3 havonkénti kezelési intervallumokkal alkalmazták. Az összes csoportban a

havonkénti kezelést a BCVA DMO progressziója miatti csökkenésekor havonként adva újratekdték, és stabil BCVA eléréséig folytatták.

A kezdeti 3 injekció utáni tervezett terápiás kontrollvizsgálatok száma 13 volt a kezelés és kiterjesztett adagolási rend, és 20 volt a szükség esetén alkalmazott adagolási rend esetén. Mindkét karon, amely kezelés és kiterjesztett adagolási rendet alkalmazott, átlagosan ≥ 2 havi kontrollvizsgálati gyakoriság mellett a betegek több mint 70%-a volt képes megőrizni a BCVA-ját.

A legfontosabb eredmények a 6. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

6. táblázat A D2304 (RETAIN) vizsgálat eredményei

A kiindulási értékekhez viszonyított eredmények	TE ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 117	TE ranibizumab önmagában adott 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumab 0,5 mg n = 117
Az 1. hónaphoz képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás középértéke (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Az 1. hónaphoz képest a 24. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás középértéke (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
A BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkezett átlagos változás (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
≥ 15 betűs javulás vagy a BCVA ≥ 84 betű a 24. hónapban (%)	25,6	28,0	30,8
Az injekciók átlagos száma (0-23. hónap)	12,4	12,8	10,7

^ap<0,0001 a non-inferioritás szükség esetén (PRN) alkalmazott adagolási rendhez viszonyított értékelése esetén

A DMO vizsgálatokban a BCVA-ban bekövetkezett javulást az átlagos CSFT idővel bekövetkező párhuzamos csökkenése kísérte az összes terápiás csoportban.

A PDR kezelése

A Lucentis klinikai biztonságosságát és hatásosságát PDR-ben szenvedő betegek esetében az S protokoll keretében vizsgálták, amely a 0,5 mg ranibizumab intravitrealis injekcióval történő kezelést értékelte a panretinalis fotokoagulációval (PRP) összehasonlítva. Az elsődleges végpont az átlagos látásélesség-változás volt a 2. évben. Továbbá, a diabeteses retinopathia (DR) súlyosságát a szemfenékről készült felvételek alapján értékelték, a DR súlyossági pontszám (*diabetic retinopathy severity score* – DRSS) alkalmazásával.

Az S protokoll egy multicentrikus, randomizált, aktív kontrolllos, párhuzamos csoportos, III. fázisú, noninferioritási vizsgálat volt, amelyben 305, a kiinduláskor PDR-ben (DMO-val vagy a nélkül) szenvedő beteget (394 vizsgált szem) vontak be. A vizsgálat a 0,5 mg ranibizumab intravitrealis injekciót hasonlította össze a standard PRP-kezeléssel. Összesen 191 szemet (48,5%) randomizáltak 0,5 mg ranibizumab-kezelésre, és 203 szemet (51,5%) randomizáltak PRP-kezelésre. A kiinduláskor

összesen 88 szemnél (22,3%) volt jelen DMO: 42 (22,0%) szemnél a ranibizumab-csoportban és 46 (22,7%) szemnél a PRP-csoportban.

Ebben a vizsgálatban az átlagos látásélesség-változás a 2. évben +2,7 betű volt a ranibizumab-csoportban, míg -0,7 betű volt a PRP-csoportban. A legkisebb négyzetek módszerével számított átlagokban mutatkozó különbség 3,5 betű volt (95%-os CI: [0,2–6,7]).

Az első évben a szemek 41,8%-ánál észleltek ≥ 2 fokozatú javulást a DRSS tekintetében a ranibizumab-kezelés ($n = 189$) esetén, míg ez az arány a PRP-csoportban 14,6% ($n = 199$) volt. A ranibizumab- és a lézeres kezelés között a becsült különbség 27,4% volt (95%-os CI: [18,9; 35,9]).

7. táblázat A DRSS ≥ 2 vagy ≥ 3 fokozatú javulása az 1. évben, az S protokollban (LOCF módszer)

A kiinduláshoz viszonyított kategorizált változás	S protokoll		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	PRP (N = 199)	Az arányok különbsége (%), CI
≥ 2 fokozatú javulás			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 fokozatú javulás			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 fokozatú romlás			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 fokozatú romlás			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = diabeteses retinopathia súlyossági pontszám, n = a kontrollvizsgálaton a feltételt teljesítő betegek száma, N = a vizsgált szemek száma összesen.			

Az S protokoll 1. évében a ranibizumabbal kezelt csoportban a DRSS ≥ 2 fokozatú javulása konzisztens volt a nem DMO-s (39,9%) és a kiinduláskor DMO-s (48,8%) szemeknél.

Az S protokoll 2. évi adatainak elemzése azt igazolta, hogy a ranibizumabbal kezelt csoportban a szemek 42,3%-a ($n = 80$) esetében volt megfigyelhető a DRSS kiinduláshoz viszonyított ≥ 2 fokozatú javulása, míg ez az arány a PRP-csoportban 23,1% ($n = 46$) volt. A ranibizumabbal kezelt csoportban a DRSS kiinduláshoz viszonyított ≥ 2 fokozatú javulását a kiinduláskor DMO-s szemek 58,5%-ánál ($n = 24$) és a kiinduláskor nem DMO-s szemek 37,8%-ánál ($n = 56$) figyelték meg.

A diabeteses retinopathia súlyossági pontszámot (*diabetic retinopathy severity score* – DRSS) három önálló, aktív kontrollos III, fázisú DMO-ban végzett vizsgálatban is értékelték (szükség esetén alkalmazott 0,5 mg ranibizumab, illetve lézer), amelybe összesen 875, olyan beteget vontak be, akiknek megközelítőleg 75%-a ázsiai származású volt. Ezeknek a vizsgálatoknak a meta-analízisében a vizsgálat megkezdésekor közepesen súlyos vagy súlyosabb, nem proliferatív diabeteses retinopathiában (NPDR) szenvedő betegek alcsoportjában a 315, fokozatba sorolható, diabeteses retinopathia súlyossági pontszámmal bíró beteg 48,4%-ánál észlelték a 12. hónapban a diabeteses retinopathia súlyossági pontszám ≥ 2 fokozatú javulását a ranibizumab-kezelés mellett ($n = 192$), szemben a lézerrel kezelt betegek ($n = 123$) 14,6%-ával. A becsült különbség a ranibizumab és a lézer között 29,9% volt (95%-os CI: [20,0; 39,7]). A 405, fokozatba sorolható, diabeteses retinopathia súlyossági pontszámú, közepesen súlyos vagy enyhébb, nem proliferatív diabeteses retinopathiában szenvedő betegnél a diabeteses retinopathia súlyossági pontszám ≥ 2 fokozatú javulását a ranibizumabbal kezelt betegek 1,4%-ánál, és a lézerrel kezelt betegek 0,9%-ánál figyelték meg.

RVO következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlás kezelése

Az RVO következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a Lucentis klinikai hatásosságát és biztonságosságát a randomizált, kettős vak, kontrollos BRAVO és CRUISE vizsgálatok során értékelték, amelyekbe BRVO-ban (n = 397), illetve CRVO-ban (n = 392) szenvedő betegeket válogattak be. A betegek mindkét vizsgálatban 0,3 mg vagy 0,5 mg ranibizumabot vagy ál-injekciót kaptak. Hat hónap után az álkezelés-kontroll karon lévő betegeket 0,5 mg ranibizumabra állították át.

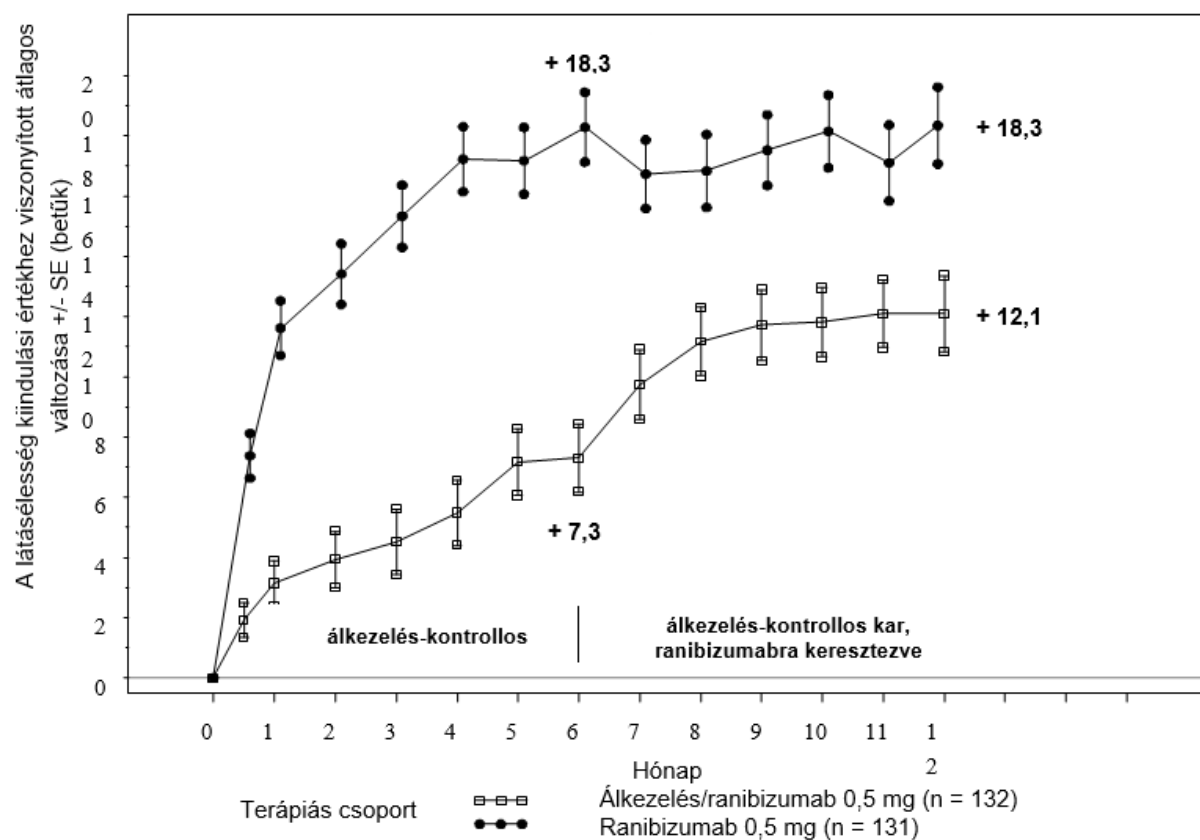
A BRAVO és a CRUISE vizsgálatok legfontosabb eredményeit a 8. táblázat és az 5. és 6. ábra foglalja össze.

8. táblázat Vizsgálati eredmények a 6. és 12. hónapban (BRAVO és CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Álkezelés/Lucentis 0,5 mg (n = 132)	Lucentis 0,5 mg (n = 131)	Álkezelés/Lucentis 0,5 mg (n = 130)	Lucentis 0,5 mg (n = 130)
A látásélesség átlagos változása a 6. hónapra ^a (betűk) (SD) (elsődleges végpont)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
A BCVA átlagos változása a 12. hónapra (betű) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
A látásélesség ≥ 15 betűs javulása a 6. hónapra ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
A látásélesség ≥ 15 betűs javulása a 12. hónapra (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
A 12 hónap alatt lézer „mentő” kezelést kapó betegek aránya (%)	61,4	34,4	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető

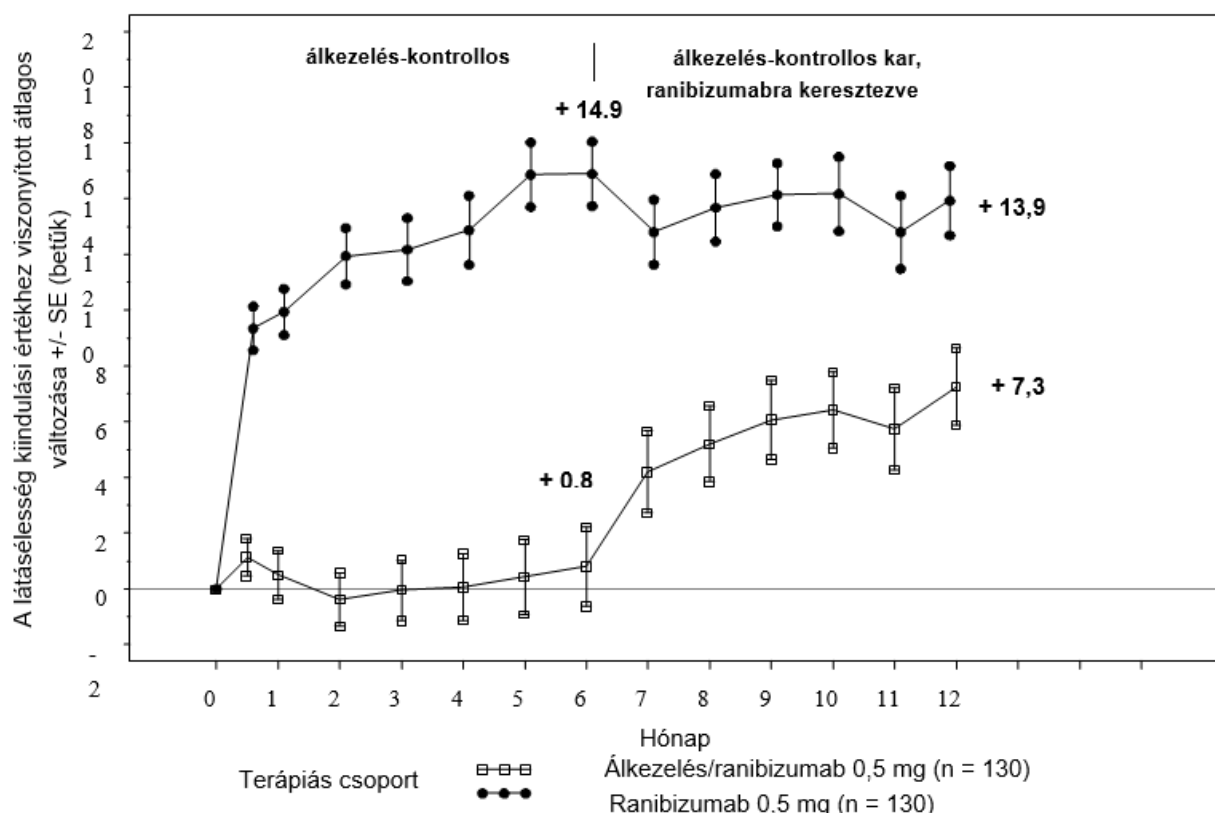
^ap<0,0001, mindkét vizsgálat esetén

5. ábra A kiindulási értékhez képest a 6. hónapra és a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás (BRAVO vizsgálat)



SE = az átlag standard hibája

6. ábra A kiindulási értékhez képest a 6. hónapra és a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás (CRUISE vizsgálat)



SE = az átlag standard hibája

A látás javulását mindkét vizsgálatban a macula oedemának a retina centrális vastagságával mérhető folyamatos és jelentős csökkenése kísérte.

CRVO-ban szenvedő betegek (CRUISE vizsgálat és ennek kiterjesztési szakasza [HORIZON]): Azoknak a betegeknél, akik az első 6 hónap álkezelést követően ranibizumabot kaptak, nem értek el hasonló látásélesség-javulást (~6 betű) a 24. hónapra, mint azok a betegek, akiket a vizsgálat kezdetétől fogva ranibizumabbal kezeltek (~12 betű).

A NEI VFQ-25-tel mérve a betegek által jelentett, a közel- és távollátás alszálakra gyakorolt, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást figyeltek meg a ranibizumabbal, a kontrollcsoportéhoz képest.

A retinalis vena occlusio következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a Lucentis hosszú távú (24 hónapos) klinikai biztonságosságát és hatásosságát a BRIGHTER (BRVO) és CRYSTAL (CRVO) vizsgálatok során értékelték. A betegek mindkét vizsgálatban szükség esetén alkalmazott, 0,5 mg ranibizumab adagolási rendet kaptak, egyénre szabott stabilizációs kritériumok szerint. A BRIGHTER vizsgálat egy háromkaros, randomizált, aktív kontrollos vizsgálat volt, ami a monoterápiában vagy a kiegészítő lézer fotokoagulációval kombinációban adott 0,5 mg ranibizumabot a monoterápiában adott lézer fotokoagulációval hasonlította össze. Hat hónap után a lézer karon lévő betegek is kaphattak 0,5 mg ranibizumabot. A CRYSTAL vizsgálat egy egykaros, 0,5 mg ranibizumab monoterápiával végzett vizsgálat volt.

A BRIGHTER- és a CRYSTAL vizsgálat legfontosabb végpontjait a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat 6. és 24. havi végpontok (BRIGHTER- és a CRYSTAL vizsgálat)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N = 180	Lucentis 0,5 mg + lézer N = 178	Lézer* N = 90	Lucentis 0,5 mg N = 356
A BCVA-ban a 6. hónapra bekövetkezett átlagos változás ^a (betűk) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
A BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkezett átlagos változás ^b (betűk) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
a BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkező ≥15 betűs javulás (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Az injekciók átlagos (SD) száma (0-23. hónap)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	Nem értelmezhető	13,1 (6,39)
^a p < 0,0001 a BRIGHTER vizsgálatban a 6. hónapban, mindkét összehasonlítás esetén: Lucentis 0,5 mg vs lézer és Lucentis 0,5 mg + lézer vs lézer. ^b p < 0,0001 a CRYSTAL vizsgálatban azon null-hipotézis esetén, mely szerint a kiindulási értékhez képest a 24. hónapban bekövetkezett átlagos változás zéró. * A 6. hónapban kezdett 0,5 mg ranibizumab-kezelés megengedett volt (24 beteget kezeltek csak lézerrel).				

A BRIGHTER vizsgálatban a kiegészítő lézerkezeléssel együtt adott 0,5 mg ranibizumab non-inferioritását igazolták a ranibizumab monoterápiához képest, a vizsgálat megkezdésétől a 24. hónapig (95%-os CI -2,8, 1,4).

Mindkét vizsgálatban a retina centrális részterület vastagság (CST) kiindulási értékhez viszonyított, gyors és statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg az 1. hónapban. Ez a hatás egészen a 24. hónapig fennmaradt.

A ranibizumab-kezelés hatása hasonló volt, tekintet nélkül a retina ischaemia jelenlétére. A BRIGHTER vizsgálatban azoknál a ranibizumab monoterápiával kezelt betegeknél, akiknél ischaemia volt jelen (N = 46) vagy az nem állt fent (N = 133), a vizsgálat megkezdésétől észlelt átlagos változás sorrendben +15,3 és +15,6 betű volt a 24. hónapban. A CRYSTAL vizsgálatban azoknál a ranibizumab monoterápiával kezelt betegeknél, akiknél ischaemia volt jelen (N = 53) vagy az nem állt fent (N = 300), a vizsgálat megkezdésétől észlelt átlagos változás sorrendben +15,0 és +11,5 betű volt.

Mind a BRIGHTER-, mind a CRYSTAL vizsgálatban a látás javulásában bekövetkező hatást észleltek minden, 0,5 mg ranibizumab monoterápiával kezelt betegnél, tekintet nélkül a betegségük időtartamára. Azoknál a betegeknél, akiknél a betegség fennállásának időtartama 3 hónapnál rövidebb volt, a látásélesség javulása a BRIGHTER- és a CRYSTAL vizsgálatban sorrendben 13,3 és 10,0 betű volt az 1. hónapban, és 17,7 és 13,2 volt a 24. hónapban. Az ennek megfelelő látásélesség-javulás a legalább 12 hónapja fennálló betegségben szenvedő betegeknél sorrendben 8,6 és 8,4 betű volt a fenti vizsgálatokban. A diagnózis felállításának időpontjában mérlegelni kell a kezelés megkezdését.

A ranibizumab ezen 24 hónapos vizsgálataiban megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja konzisztens a Lucentis ismert biztonságossági profiljával.

Gyermekek és serdülők

A ranibizumab 0,5 mg előretöltött fecskendőben forgalomban lévő készítmény biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Lucentis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a neovaszkuláris AMD, a DMO okozta látásromlás, a RVO következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlás, valamint CNV miatti látásromlás és diabeteses retinopathia kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél a havonta alkalmazott intravitrealis Lucentis-kezelést követően a ranibizumab szérumkoncentrációja általában alacsony volt, és a ranibizumab csúcskoncentrációja ($C_{\max}$) általában nem érte el a VEGF biológiai aktivitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges koncentrációt (11-27 ng/ml, *in vitro* sejtproliferációs próbával mérve). A $C_{\max}$ értéke a 0,05-1,0 mg/szem dózistartományban dózisfüggő volt. Néhány DMO-ban szenvedő betegeknél a szérumkoncentráció azt jelzi, hogy nem zárható ki enyhén magasabb szisztémás expozíció a neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél észlelthez képest. A ranibizumab szérumkoncentráció az RVO-ban szenvedő betegeknél hasonló vagy kissé magasabb volt, mint amit a neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél észleltek.

A populációs farmakokinetikai vizsgálatok, valamint a 0,5 mg Lucentis-szel kezelt, neovaszkuláris AMD-s betegeknél a ranibizumab szérumból történő eliminációjának értékelése alapján a ranibizumab üvegtesti eliminációs felezési ideje körülbelül 9 nap. A Lucentis 0,5 mg/szem adagban, havonta történő intravitrealis adagolása esetén az alkalmazás után körülbelül 1 nappal elért $C_{\max}$ (szérum ranibizumab) várható tartománya rendszerint 0,79-2,90 ng/ml, a $C_{\min}$ várható tartománya rendszerint 0,07-0,49 ng/ml. A ranibizumab koncentrációja a szérumban várhatóan megközelítőleg kilencvenezrede az üvegtestben mérhetőnek.

Vesekárosodásban szenvedő betegek: Nem végeztek szabványos vizsgálatot a Lucentis farmakokinetikájának tanulmányozására vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Egy neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegekkel végzett populációs farmakokinetikai analízisben a betegek 68%-ának (200-ból 136) volt vesekárosodása (46,5% enyhe [50-80 ml/perc], 20% közepesen súlyos [30-50 ml/perc] és 1,5% súlyos [<30 ml/perc]). Az RVO-ban szenvedő betegek 48,2%-ának (525-ből 253) volt vesekárosodása (36,4% enyhe, 9,5% közepesen súlyos és 2,3% súlyos). A szisztémás clearance enyhén alacsonyabb volt, de ennek nem volt klinikai jelentősége.

Májkárosodás: Nem végeztek szabványos vizsgálatot a Lucentis farmakokinetikájának tanulmányozására májkárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Közönséges makákóknál a ranibizumab kétoldali intravitrealis alkalmazása 0,25-2,0 mg/szem közötti adagban, kéthetente, 26 héten keresztül, dózisfüggő szemhatásokat váltott ki.

Az elülső csarnokban a flare és a sejtszám dózisfüggő növekedését látták, melynek csúcsa az injekció után 2 nappal jelentkezett. A gyulladásos válasz súlyossága a soron következő injekciók alkalmával vagy a gyógyulási időszakban általában csökkent. A hátsó szegmentumban az üvegtest sejtes infiltrációja és úszkáló homályok jelentkeztek, melyek szintén dózisfüggő tendenciát mutattak, és általában a kezelés végéig fennmaradtak. A 26-hetes vizsgálatban az üvegtest gyulladásának súlyossága az injekciók számával fokozódott. A gyógyulás után viszont a reverzibilitás igazolható volt. A hátsó szegmentum gyulladásának természete és jelentkezésének ideje immunmediált

antitestválaszra utal, amely klinikailag irreleváns lehet. Egyes állatokban viszonylag hosszú időn át fennálló intenzív gyulladást követően cataracta kialakulását figyelték meg, ami arra utal, hogy a lencse elváltozásai a súlyos gyulladás következményei lehetnek. Intravitrealis injekciók után az adagtól függetlenül megfigyelték a szemnyomás átmeneti növekedését.

A szem mikroszkopikus elváltozásai a gyulladással álltak kapcsolatban, és nem utaltak degeneratív folyamatra. Egyes esetekben a szemek látóidegfőjében granulomatosus gyulladással elváltozásokat írtak le. A hátsó szegmentumot érintő ezen elváltozások a gyógyulási időszakban idővel csökkentek, és egyes esetekben megszűntek.

Intravitrealis alkalmazást követően nem figyelték meg szisztémás toxicitásra utaló tüneteket. A kezelt állatok egy részénél ranibizumab-ellenes antitesteket találtak a szérumban és az üvegtestben.

Nem állnak rendelkezésre karcinogenitási vagy mutagenitási adatok.

Vemhes majmoknál a klinikai expozícióknál előforduló legkedvezőtlenebb esetekhez képest 0,9-7-szeres maximális szisztémás expozíciót eredményező intravitrealis ranibizumab-kezelés nem idézett elő a fejlődésre gyakorolt toxicitást vagy teratogenitást, és nem volt hatása sem a placenta tömegére, sem annak szerkezetére, noha a ranibizumab farmakológiai hatása alapján azt potenciálisan teratogénnek és embryo-/foetotoxicusnak kell tekinteni.

Az embryo-foetalis fejlődésre gyakorolt, ranibizumab-mediálta hatások hiánya feltehetőleg főként azzal függ össze, hogy a Fab-fragmentum nem képes átjutni a placentán. Mindazonáltal egy esetben leírták, hogy magas anyai ranibizumab szérumszint mellett a ranibizumab megjelent a magzati szérumban, ami arra utal, hogy a ranibizumab-ellenes antitest a ranibizumab-hordozó (Fc régiót tartalmazó) fehérje szerepét töltötte be, így módon csökkentve annak anyai szérumból történő clearance-ét, és lehetővé téve annak placentán történő átjutását. Mivel az embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokat egészséges vemhes állatokon végezték, és a betegség (például a diabetes) megváltoztathatja a placenta Fab-fragmentummal szembeni permeabilitását, a vizsgálatot körültekintéssel kell értelmezni.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

α,α -trehalóz-dihidrát
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
hisztidin
poliszorbát 20
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában lévő, leforrasztott tálcában.

Az alkalmazás előtt a bontatlan tálcát legfeljebb 24 órán keresztül szobahőmérsékleten (25 °C) tartható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerezése

0,165 ml steril oldat egy előretöltött, brómbutil gumidugattyús fecskendőben (I. típusú üveg), és egy fehér, megbontást bizonyító, merev lezárásból és egy szürke, brómbutil gumi csúcskupakból álló fecskendőkupak, ami tartalmaz egy Luer csatlakozós adaptert is. Az előretöltött fecskendőnek van egy dugattyúrúdja és egy ujjtámasza, és egy leforrasztott tálcába van csomagolva.

Csomagolásonként egy előretöltött fecskendő.

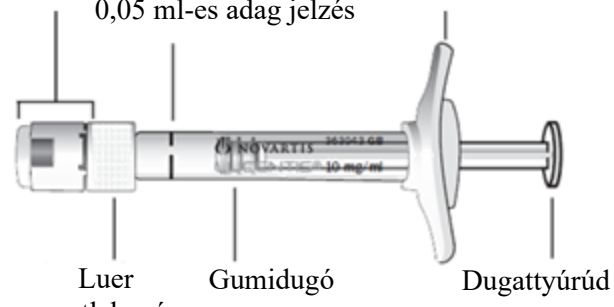
6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

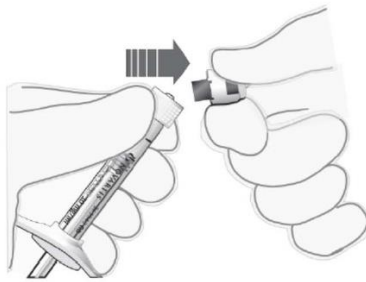
Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Az előretöltött fecskendő steril. Az előretöltött fecskendő sterilitása csak akkor biztosítható, ha a tálca lezárva marad. Ne alkalmazza az előretöltött fecskendőt, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy részecskéket tartalmaz.

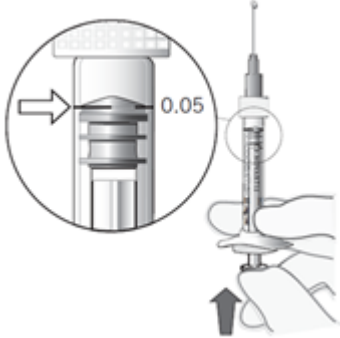
Az előretöltött fecskendő a javasolt 0,5 mg-os adagnál többet tartalmaz. Nem használható fel az előretöltött fecskendőből kinyerhető teljes térfogat (0,1 ml). A többlet térfogatot az injekció beadása előtt ki kell fecskendezni. Az előretöltött fecskendőben lévő teljes térfogat befecskendezése túladagolást eredményezhet. A légbuborékok és a gyógyszer felesleges mennyiségének kifecskendezéséhez lassan nyomja be a dugattyút, amíg a gumidugó boltozata alatti szél egyvonalba nem kerül a fecskendőn lévő fekete, adagolást jelző vonallal (0,05 ml-rel ekvivalens, azaz 0,5 mg ranibizumab).

Az intravitrealis injekcióhoz egy 30G × ½" steril injekciós tűt kell alkalmazni.

A Lucentis intravitrealis alkalmazásának előkészítéséhez kérjük, tartsa be az alkalmazási utasításokat:

Bevezetés	Az előretöltött fecskendő alkalmazása előtt figyelmesen olvassa el az összes utasítást. Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Az előretöltött fecskendő steril. Ne alkalmazza a készítményt, ha a csomagolás sérült. A leforrasztott tálcá felbontását és minden, azt követő lépést aseptikus körülmények között kell végrehajtani. Megjegyzés: Az adagot 0,05 ml-re kell beállítani.
Az előretöltött fecskendő leírása	 1. ábra
Elkészítés	- Győződjön meg róla, hogy a csomagolás tartalmaz: - egy steril, előretöltött fecskendőt egy leforrasztott tálcában. - Aseptikus technikát alkalmazva távolítsa el a fecskendőt tartalmazó tálcáról a fedőfóliát, és óvatosan vegye ki a fecskendőt.

Ellenőrizze a fecskendőt	3. Ellenőrizze le, hogy: • a fecskendőkupak nem vált le a Luer csatlakozóról. • a fecskendő nem sérült. • az oldat tisztának, színtelennek vagy halvány barnássárgának látszik, és nem tartalmaz részecskéket. 4. Ha a fentiek bármelyike nem igaz, dobja ki az előretöltött fecskendőt, és használjon egy újat.	
Távolítsa el a kupakot	5. Törje le (ne forgassa el, vagy ne csavarja el) a fecskendő kupakját (lásd 2. ábra). 6. Dobja ki a fecskendő kupakját (lásd 3. ábra).	 2. ábra  3. ábra
Csatlakoztassa a tűt	7. Csatlakoztasson stabilan egy 30G × ½" steril injekciós tűt a fecskendőre úgy, hogy azt szorosan becsavarja a Luer csatlakozóba (lásd 4. ábra). 8. Egyenesen lehúzza, óvatosan távolítsa el a tűvédő kupakot (lásd 5. ábra). Megjegyzés: Soha ne törölje meg a tűt!	 4. ábra  5. ábra

A légbuborékok eltávolítása	9. A fecskendőt tartsa függőlegesen. 10. Ha légbuborékok vannak benne, óvatosan ütögesse meg a fecskendőt az ujjával, amíg a buborékok felszállnak a csúcsába (lásd 6. ábra).	 6. ábra
Állítsa be az adagot	11. Tartsa a fecskendőt szemmagasságba, óvatosan nyomja be a dugattyút, amíg a gumidugó boltozata alatti szél egyvonalba nem kerül az adagot jelző vonallal (lásd 7. ábra). Ez el fogja távolítani a levegőt és a felesleges oldatot, és 0,05 ml-re állítja be a dózist. Megjegyzés: A dugattyúrúd nincs a gumidugóhoz rögzítve – ez meggátolja, hogy levegő szívódjon a fecskendőbe.	 7. ábra
Beadás	Az injekció beadását aszeptikus körülmények között kell végezni. 12. Az injekciós tűt a szemgolyó közepe irányába célozva, 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött, az üvegtest belsejébe kell bevezetni, kerülve a vízszintes meridiánt. 13. Az oldatot lassan fecskendezze be, amíg a gumidugó eléri a fecskendő alját, hogy beadja a 0,05 ml-es mennyiséget. 14. A későbbi injekciókhoz más helyet kell választani a sclerán. 15. Az injekció után ne tegye vissza a kupakot a tűre, és ne vegye le a tűt a fecskendőről. A használt fecskendőt a tűvel együtt dobja ki egy, az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba vagy a helyi előírások szerint semmisítse meg.	

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/374/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. január 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. november 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Oldatos injekció

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

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

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

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

Az egyes Tagállamokban történő forgalomba hozatal előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja a képzési anyagot illetően egyeztet az illetékes nemzeti hatósággal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az illetékes nemzeti hatósággal történő egyeztetést és megállapodást követően biztosítania kell, hogy minden egyes Tagállamban, ahol a Lucentis forgalomba kerül, forgalomba hozatalkor és azt követően minden szemészeti szakrendelést, ahol várhatóan Lucentis-t alkalmaznak, egy betegeknek szóló, aktualizált információs csomaggal lát el.

A betegeknek szóló információs csomagnak, melyet mind betegtájékoztató-füzetek, mind pedig hangos CD formában is rendelkezésre kell bocsátani, a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Betegtájékoztató
- Hogyan kell felkészülni a Lucentis-kezelésre
- Mik a Lucentis-kezelést követő intézkedések
- A súlyos nemkívánatos események, köztük az emelkedett intraocularis nyomás, intraocularis gyulladás, retinaleválás és retinaszakadás, valamint fertőzőes eredetű endophthalmitis kulcsfontosságú jelei és tünetei
- Mikor kell az egészségügyi szakember sürgős segítségét kérni

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lucentis 10 mg/ml oldatos injekció
ranibizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg ranibizumab milliliterenként. 2,3 mg ranibizumab injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: α,α -trehalóz-dihidrát; hisztidin-hidroklorid-monohidrát; hisztidin; poliszorbát 20; injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1× 0,23 ml-es injekciós üveg

Egyetlen adag felnőtteknek: 0,5 mg/0,05 ml. A többlet térfogat kidobandó.

Egyetlen adag koraszülött csecsemőknek: 0,2 mg/0,02 ml. A többlet térfogat kidobandó.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravitrealis alkalmazásra

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/374/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Lucentis 10 mg/ml oldatos injekció
ranibizumab
Intravitrealis alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,3 mg/0,23 ml.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lucentis 10 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
ranibizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden, előretöltött fecskendőben lévő 0,165 ml oldat 1,65 mg ranibizumabot tartalmaz (10 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: α, α -trehalóz-dihidrát; hisztidin-hidroklorid-monohidrát; hisztidin; poliszorbát 20; injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db 0,165 ml-es előretöltött fecskendő
Egyszeri 0,5 mg/0,05 ml-es adag.
A többlet térfogatot az injekció beadása előtt ki kell fecskendezni.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál. A leforrasztott tálca felnyitásakor aszeptikus módon járjon el!
Állítsa a dózist a 0,05 ml-es dózis jelzéshez.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intravitrealis alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában lévő, leforrasztott tálcában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/374/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Lucentis 10 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
ranibizumab
Intravitrealis alkalmazásra

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

0,165 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Lucentis 10 mg/ml oldatos injekció
ranibizumab
Intravitrealis alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,165 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

INJEKCIÓS ÜVEG + FILTERES TŰ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lucentis 10 mg/ml oldatos injekció
ranibizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg ranibizumab milliliterenként. 2,3 mg ranibizumab injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: α, α -trehalóz-dihidrát; hisztidin-hidroklorid-monohidrát; hisztidin; poliszorbát 20; injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 × 0,23 ml-es injekciós üveg, 1 filteres tű.

Egyetlen adag felnőtteknek: 0,5 mg/0,05 ml. A többlet térfogat kidobandó.

Egyetlen adag koraszülött csecsemőknek: 0,2 mg/0,02 ml. A többlet térfogat kidobandó.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravitrealis alkalmazásra

Az injekciós üveg és a filteres tű kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A filteres tű nem az injekció beadására szolgál.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/374/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Lucentis 10 mg/ml oldatos injekció
ranibizumab
Intravitrealis alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,3 mg/0,23 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk felnőtt beteg számára

Lucentis 10 mg/ml oldatos injekció ranibizumab

FELNÖTTEK

Kérjük, a koraszülött csecsemőkre vonatkozó információkat a betegájékoztató másik oldalán keresse.

Mielőtt elkezdenék adni Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lucentis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lucentis beadása előtt
3. Hogyan kell beadni a Lucentis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lucentis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lucentis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Lucentis?

A Lucentis egy oldat, amit a szembe injekciónak be. A Lucentis az úgynevezett érújdonképződést (neovaszkuarizációt) gátló gyógyszerek csoportjába tartozik. A benne lévő hatóanyag a ranibizumab.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Lucentis?

A Lucentis-t felnőtteknél alkalmazzák számos, látásromlást okozó szembetegség kezelésére.

Ezeket a betegségeket a retina (ideghártya, a szemfenék fényérzékeny rétege) következő okok miatti károsodása okozza:

- Szivárgó, rendellenes erek növekedése. Ez a jelenség olyan betegségeknél figyelhető meg, mint például az időskori makuladegeneráció (AMD) és a proliferatív diabéteszes retinopátia (PDR, a diabétesz okozta betegség). Szintén előfordul kóros rövidlátás (miópia) (PM), angiod csíkok, centrális szerózus korioetinoiátia vagy gyulladásoo CNV talaján kialakuló érhártya neovaszkuarizáció (CNV) esetén is.
- Makulaödéma (a retina központi részének vizenyője). Ezt a vizenyőt okozhatja a cukorbetegség (a betegséget diabéteszes makulaödémának (DMÖ) nevezik) vagy az ideghártya retinális vénáinak elzáródása (a betegséget retinális véna elzáródásnak (RVO) nevezik).

Hogyan hat a Lucentis?

A Lucentis célzottan felismeri és kötődik a szemben jelenlévő, emberi vaszkuláris endoteliális növekedési faktor A-nak (VEGF-A) nevezett fehérjéhez. Túl nagy mennyiségben a VEGF-A rendellenes erek növekedését és a szem vizenyőjét idézi elő, ami olyan betegségeknél, mint például az AMD, DMÖ, PDR, RVO, PM és CNV, a látás romlásához vezethet. A VEGF-A-hoz kötődve a Lucentis gátolni képes annak hatását, és megelőzi ezt a kóros növekedést és vizenyőt.

Ezekben a betegségeknél a Lucentis segít megőrizni, és sok esetben javítani az Ön látását.

2. Tudnivalók a Lucentis beadása előtt

Ön nem kaphat Lucentis-t

- ha allergiás a ranibizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a szemében vagy a szeme környékén fertőzés van.
- ha a szeme fáj vagy vörös (súlyos szemgyulladás van).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Lucentis beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- A Lucentis-t a szembe adott injekcióként alkalmazzák. Esetenként a Lucentis-kezelést követően felléphet a szem belső részének gyulladása, szemfájdalom vagy szemvörösség (gyulladás), a szem hátsó részét bélelő egyik réteg leválása vagy szakadása (a retina leválása vagy szakadása és a retina pigmenthámjának leválása vagy szakadása) vagy a szemlencse elhomályosodása (szürkehályog). Fontos, hogy az ilyen fertőzéseket vagy ideghártya-leválást a lehető leghamarabb felismerjék és kezeljék. Kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő jelek bármelyikét tapasztalja: szemfájdalom; fokozódó kellemetlen érzés a szemben; fokozódó szemvörösség; homályos vagy csökkent látás; növekvő számú, apró, mozgó homály megjelenése a látótérben vagy fokozott fényérzékenység.
- Egyes betegeknél a szemnyomás közvetlenül az injekció beadása után egy rövid ideig megnövekedhet. Ezt nem biztos hogy észleli, ezért kezelőorvosa minden injekció után ellenőrzi a szemnyomását.
- Mondja el kezelőorvosának, ha korábban szembetegsége vagy szemészeti kezelése volt, vagy ha valaha agyi érkatasztrófia (sztrók) volt vagy az agyi érkatasztrófia múlt tüneteit észlelte (a végtagok vagy az arc gyengesége vagy bénulása, beszédzavar vagy a beszéd megértésének zavara). Ezt az információt kezelőorvosa figyelembe veszi majd, amikor arról dönt, hogy a Lucentis alkalmas-e az Ön kezelésére.

Kérjük, olvassa el a 4. pontot („Lehetséges mellékhatások”) a Lucentis-kezelés alatt lehetségesen jelentkező mellékhatásokkal kapcsolatos további részletekért.

Gyermekek és serdülők (18 éves életkor alatt)

A koraszülöttek ideghártya károsodását kivéve, a Lucentis alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél még nem megalapozott, így ezen korosztályban az alkalmazása nem javasolt. A koraszülöttek ideghártya károsodásában szenvedő, koraszülött csecsemők kezelése esetén kérjük, nézze meg a betegájékoztató másik oldalát.

Egyéb gyógyszerek és a Lucentis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

- Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Lucentis injekció után még legalább további 3 hónapig.
- Nincs tapasztalat a Lucentis terhes nőknél történő alkalmazásával. A Lucentis-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha a lehetséges előnyei felülmúlják a meg nem született gyermekre gyakorolt lehetséges kockázatokat. Ha Ön terhes, ha úgy véli, hogy terhes lehet, vagy ha gyermekvállalást tervez, a Lucentis-kezelés előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- A Lucentis kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe, ezért a Lucentis-kezelés nem ajánlott szoptatás idején. A Lucentis-kezelés megkezdése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lucentis-kezelés után átmenetileg homályos látást tapasztalhat. Amennyiben ez előfordul, a homályos látás megszűnéséig ne vezessen gépjárművet és ne használjon gépeket.

3. Hogyan kell beadni a Lucentis-t?

A Lucentis-t szemész szakorvos, egyetlen injekció formájában adja be a szemébe, helyi érzéstelenítés mellett. Az injekció szokásos adagja 0,05 ml (ami 0,5 mg hatóanyagot tartalmaz). Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag beadása között eltelt időtartam legalább négy hét kell, hogy legyen. Az injekciót mindig a szemész szakorvos adja be Önnek.

A fertőzés megelőzése érdekében az injekció előtt kezelőorvosa gondosan kimossa az Ön szemét. Kezelőorvosa helyi érzéstelenítőt is fog adni Önnek, hogy csökkentsen vagy megelőzzön minden, az injekció beadásával járó esetleges fájdalmat.

A kezelés havi egy Lucentis injekcióval kezdődik. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a szeme állapotát, és attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, dönt majd arról, hogy kell-e, és ha igen, mikor kell további kezelést kapnia.

A betegájékoztató végén a „A Lucentis elkészítése és beadása felnőtteknél” cím alatt részletes alkalmazási utasítás található.

Idősek (65 éves vagy idősebb)

A Lucentis-t az adag módosítása nélkül kaphatják 65 éves és idősebb betegek is.

A Lucentis-kezelés abbahagyása előtt

Amennyiben felmerül Önben a Lucentis-kezelés abbahagyása, a soron következő kontrollvizsgálat alkalmával beszélje meg ezt kezelőorvosával. Kezelőorvosa tanácsai segíthetnek Önnek dönteni, mennyi ideig folytassák a Lucentis-kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Lucentis alkalmazásával járó mellékhatásokat vagy maga a gyógyszer vagy az injekciós eljárás okozza, és főként a szemet érintik.

A legsúlyosabb mellékhatások alább kerülnek leírásra:

Gyakori súlyos mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): a szemfeneket borító réteg, a retina leválása vagy szakadása (ideghártya-leválás vagy ideghártya-szakadás), ami fényfelvillanások és úszkáló homályok látását okozza, és átmeneti látásvesztésig fokozódhat, vagy a szemlencsék elhomályosodása (szürkehályog).

Nem gyakori súlyos mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): vakság, a szemből a szem belső részének gyulladásával járó fertőzése (endoftalmítisz).

Az esetlegesen jelentkező tünetek a szemében fellépő fájdalom vagy fokozott kellemetlen érzés, a szem kivörösödésének súlyosbodása, homályos vagy csökkent látás, a látótérben lévő kis részecskék növekvő száma vagy fokozott fényérzékenység. **Kérjük, azonnal szóljon kezelőorvosának, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik kialakul Önnél.**

A leggyakrabban jelentett mellékhatások alább kerülnek leírásra:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: szemgyulladás, szemfenéki bevérzés (retinavérzés), látászavarok, szemfájdalom, apró részecskék vagy pontok a látótérben (üvegtesti úszkáló homályok), bevérzett szemfehérje, szemirritáció, idegentest érzés a szemben, fokozott könnytermelés, a

szemhéjszél gyulladása vagy fertőzése, száraz szem, a szem kivörösödése vagy viszketése és a szemnyomás emelkedése.

A nem a látást érintő mellékhatások közé tartoznak: torokfájás, orrdugulás, orrfolyás, fejfájás és ízületi fájdalom.

A Lucentis-kezelést követően esetlegesen előforduló egyéb mellékhatások alább kerülnek leírásra:

Gyakori mellékhatások

A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: a látásélesség csökkenése, a szem egyes részeinek (érhártya és kötőhártya) duzzanata, a szaruhártya (a szem elülső része) gyulladása, apró foltok a szem felszínén, homályos látás, az injekció beadási helyén kialakuló vérzés, vérzés a szemben, a szem váladékozása, ami viszketéssel, kivörösödéssel és duzzanattal jár (kötőhártya-gyulladás), fényérzékenység, kellemetlen érzés a szemben, a szemhéj duzzanata, a szemhéj fájdalma.

A nem a látást érintő gyakori mellékhatások közé tartoznak: húgyúti fertőzések, alacsony vörösvértestszám (olyan tünetekkel, mint például a fáradtság, légszomj, szédülés, sápadt bőr), szorongás, köhögés, hányinger, allergiás reakciók, mint bőrkíütés, csalánkiütés, viszketés és bőrvörösség.

Nem gyakori mellékhatások

A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: gyulladás és vérzés a szem elülső részében, tályog kialakulása a szemben, a szemfelület központi részének elváltozásai, az injekció beadási helyén kialakuló fájdalom vagy irritáció, szokatlan érzés a szemben, a szemhéj irritációja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lucentis-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az alkalmazás előtt a bontatlan injekciós üveg legfeljebb 24 órán keresztül szobahőmérsékleten (25 °C) tartható.
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
- Ne használja fel a gyógyszert, ha a csomagolás sérült!

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lucentis?

- A készítmény hatóanyaga a ranibizumab. 10 mg ranibizumabot tartalmaz milliliterenként. Injekciós üvegenként 2,3 mg ranibizumabot tartalmaz 0,23 ml oldatban. Ez biztosítja azt a felhasználható mennyiséget, ami egyetlen 0,5 mg ranibizumabot tartalmazó, 0,05 ml-es adaghoz szükséges.
- Egyéb összetevők: alfa, alfa-trehalóz-dihidrát; hisztidin-hidroklorid-monohidrát; hisztidin; poliszorbát 20; injekcióhoz való víz.

Milyen a Lucentis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Lucentis egy oldatos injekció, injekciós üvegbe töltve (0,23 ml). Tiszta, színtelen – halvány barnássárga vizes oldat.

Kettő különböző csomagolás típus kerül forgalomba:

Csak injekciós üveget tartalmazó csomagolás

A csomagolás a következőket tartalmazza: egy ranibizumabot tartalmazó injekciós üveg klórbutil gumidugóval. Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

Injekciós üveg + filteres tű csomagolás

A csomagolás a következőket tartalmazza: egy ranibizumabot tartalmazó injekciós üveg klórbutil gumidugóval; egy tompa, filteres tű (18G × 1½", 1,2 mm × 40 mm, 5 mikrométer) az injekciós üveg tartalmának felszívásához. Minden alkotóelem kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

AZ ALÁBBI INFORMÁCIÓK KIZÁRÓLAG EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLNAK:

Kérjük, olvassa még el a 3. „Hogyan kell beadni a Lucentis-t?” pontot is.

A Lucentis elkészítése és beadása felnőtteknél

Egyszerhasználatos injekciós üveg, kizárólag intravitrealis alkalmazásra.

A Lucentis-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

Nedves AMD-ben, CNV-ben, PDR-ben és diabeteses macula oedema okozta látásromlás, vagy RVO következtében kialakuló macula oedema esetén a Lucentis javasolt adagja 0,5 mg, egyszeri, intravitrealis injekció formájában adva. Ez 0,05 ml-es injekciós térfogatnak felel meg. Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag közötti szünet legalább négy hét kell, hogy legyen.

A kezelést havi egy injekcióval kell kezdeni, és a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel, azaz a kezelés folytatása mellett nem változik a látásélesség vagy nincs változás a betegség okozta egyéb jelek és tünetek tekintetében. A nedves AMD-ben, DMO-ban, PDR-ben és RVO-ban szenvedő betegeknél kezdetben három vagy több, egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

Ezután az ellenőrzési és a kezelési intervallumokat az orvosnak kell meghatároznia, és a betegség látásélességgel mért és/vagy anatómiai paraméterek alapján meghatározott aktivitásán kell alapulnia.

Ha az orvos véleménye alapján a vizuális és az anatómiai paraméterek azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezeléstől, a Lucentis alkalmazását abba kell hagyni.

A betegségaktivitás monitorozásának részét kell, hogy képezze a klinikai vizsgálat, a funkcionális vizsgálat vagy a képalkotó módszerek (pl. optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

Ha a betegeket a „kezelés és kiterjesztett adagolási rend” szerint kezelik, amikor a maximális látásélesség elérésre került, és/vagy nincs a betegség aktivitására utaló jel, akkor a kezelési intervallumokat fokozatosan meg lehet hosszabbítani, amíg a betegség aktivitására utaló jelek vagy a látásromlás vissza nem térnek. A nedves AMD esetén a terápiás intervallumot egyszerre két hétnél többel nem szabad meghosszabbítani, és DMO esetén egyszerre legfeljebb egy hónappal lehet meghosszabbítani. PDR és RVO esetén a terápiás intervallumokat fokozatosan hosszabbítani lehet, ugyanakkor nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni ezeknek az időszakoknak a hosszát illetően. Ha a betegség aktivitása visszatér, a kezelési intervallumot ennek megfelelően le kell rövidíteni.

A CNV miatti látásromlás kezelését a betegség aktivitása alapján betegenként egyénileg kell meghatározni. Egyes betegeknél csak egy injekcióra lehet szükségük az első 12 hónap alatt. Mások gyakoribb kezelést igényelhetnek, beleértve a havonkénti injekciót is. A kóros rövidlátás (PM) következtében kialakuló CNV esetén sok betegnek lehet, hogy csak egy vagy két injekcióra van szüksége az első év folyamán.

A Lucentis és a lézer fotokoaguláció DMO-ban és BRVO következtében kialakuló macula oedemában
Van némi tapasztalat a Lucentis lézer fotokoagulációval együtt történő alkalmazásával kapcsolatosan. Ha ugyanazon a napon alkalmazzák, akkor a Lucentis-t legalább 30 perccel a lézer fotokoaguláció után kell adni. A Lucentis adható olyan betegeknél, akik korábban lézer fotokoagulációban részesültek.

Lucentis és verteporfin fotodinámiás kezelés PM következtében kialakult CNV-ben
A Lucentis és a verteporfin egyidejű alkalmazásával nincs tapasztalat.

A beadás előtt ellenőrizni kell, hogy a Lucentis injekciós oldatában ne legyenek szabad szemmel látható részecskék, illetve elszíneződés.

Az injekciót aszeptikus körülmények között kell beadni, mely magában foglalja a sebészi kézfertőtlenítést, steril kesztyű viselését, steril kendő és steril szemhéjterpesztő (vagy annak megfelelő eszköz) alkalmazását, és a szükség esetén steril körülmények között elvégezhető paracentézis lehetőségét. Az intravitrealis beavatkozás elvégzése előtt részletes anamnézist kell felvenni a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan. Az injekció beadása előtt megfelelő érzéstelenítés szükséges, és a szem körüli bőr, a szemhéjak és a szem felszínének fertőtlenítésére a helyi gyakorlatnak megfelelően széles spektrumú lokális mikrobaellenes kezelést kell alkalmazni.

Csak injekciós üveget tartalmazó csomagolás

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Az injekció beadása után bármilyen fel nem használt gyógyszer meg kell semmisíteni. Azok az injekciós üvegek, amelyek sérültek vagy a megbontás jeleit mutatják, nem alkalmazhatóak. A sterilitás csak akkor biztosítható, ha a csomagolás sértetlen marad.

Az előkészítéshez valamint az intravitrealis injekció beadásához a következő, egyszer használatos segédeszközök szükségesek:

- 5 mikrométeres filteres tű (18G)
- 1 ml steril fecskendő (0,05 ml-es jelzéssel)
- injekciós tű (30G × ½").

A Lucentis csomagolása nem tartalmazza ezeket az eszközöket.

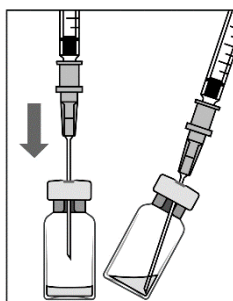
Injekciós üveg + filteres tű csomagolás

Minden alkotóelem steril és kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál. Azok az alkotóelemek, melyek csomagolása sérült vagy a megbontás jeleit mutatja, nem alkalmazhatóak. A sterilitás csak akkor biztosítható, ha az alkotóelemek csomagolása sértetlen marad. Az ismételt felhasználás fertőzéshez vagy egyéb betegséghez vagy sérüléshez vezethet.

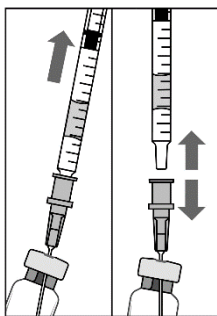
Az előkészítéshez valamint az intravitrealis injekció beadásához a következő, egyszer használatos segédeszközök szükségesek:

- 5 mikrométeres filteres tű (18G × 1½", 1,2 mm × 40 mm, mellékelve)
- 1 ml steril fecskendő (0,05 ml-es jelzéssel, a Lucentis csomagolása nem tartalmazza)
- injekciós tű (30G × ½", a Lucentis csomagolása nem tartalmazza).

A Lucentis felnőtt betegeknél történő intravitrealis alkalmazásának előkészítéséhez kérjük, tartsa be az alábbi utasításokat:

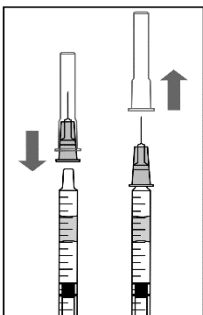


1. Az oldat felszívása előtt távolítsa el az injekciós üveg kupakját, és tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját (pl. 70%-os alkoholos törlővel).
2. Egy 5 µm-es filteres tűt (18G × 1½", 1,2 mm × 40 mm, 5 µm) aszeptikus technikát alkalmazva illesszen össze egy 1 ml-es fecskendővel. Szúrja be a tompa filteres tűt az injekciós üveg gumidugójának közepén, amíg a tű hozzá nem ér az injekciós üveg aljához.
3. A függőlegesen tartott injekciós üvegből szívja fel az összes folyadékot. Ha kissé megdönti, könnyebben tudja felszívni az összes folyadékot.



4. Az injekciós üveg kiürítése közben figyeljen oda, hogy a dugattyút kihúzza annyira, hogy a filteres tű teljesen kiürüljön.

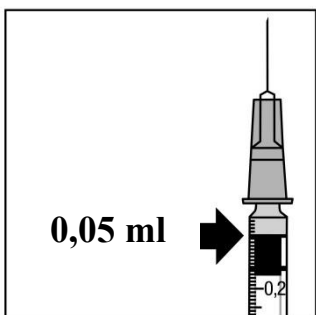
5. Hagyja a tompa filteres tűt az injekciós üvegben, és vegye le a fecskendőt a tompa filteres tűről. Az injekciós üveg tartalmának kiszívása után a filteres tűt ki kell dobni, nem szabad az intravitrealis injekcióhoz felhasználni.



6. Aszeptikus módon és erősen csatlakoztasson egy injekciós tűt (30G $\times$ 1/2", 0,3 mm $\times$ 13 mm) a fecskendőhöz.

7. Óvatosan vegye le az injekciós tű kupakját, úgy, hogy ne vegye le az injekciós tűt a fecskendőről.

Megjegyzés: A kupak eltávolítása közben szorosan fogja meg az injekciós tű csatlakozóját.



8. Gondosan távolítsa el a fecskendőből a levegőt a felesleges oldattal együtt, és az adagot állítsa a fecskendőn lévő 0,05 ml-es jelzéshez. A fecskendő kész az injekció beadására.

Megjegyzés: Ne törölje le az injekciós tűt. Ne húzza vissza a dugattyút.

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött kell bevezetni az üvegtesti térbe, elkerülve a horizontális meridiánt, a szemgolyó középpontját célozva. Ekkor kell beadni a 0,05 ml-es adagot. Az egymást követő injekciók alkalmazásával változtatni kell a sclerán keresztüli behatolás helyét.

Az injekció után ne tegye vissza a kupakot a tűre, és ne vegye le a tűt a fecskendőről. A használt fecskendőt a tűvel együtt dobja ki egy, az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba vagy a helyi előírások szerint semmisítse meg.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Lucentis 10 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben ranibizumab

Mielőtt elkezdenék adni Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lucentis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lucentis beadása előtt
3. Hogyan kell beadni a Lucentis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lucentis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lucentis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Lucentis?

A Lucentis egy oldat, amit a szembe injekciónak be. A Lucentis az úgynevezett érújdonképződést (neovaszkuarizációt) gátló gyógyszerek csoportjába tartozik. A benne lévő hatóanyag a ranibizumab.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Lucentis?

A Lucentis-t felnőtteknél alkalmazzák számos, látásromlást okozó szembetegség kezelésére.

Ezeket a betegségeket a retina (ideghártya, a szemfenék fényérzékeny rétege) következő okok miatti károsodása okozza:

- Szívárgó, rendellenes erek növekedése. Ez a jelenség olyan betegségekben figyelhető meg, mint például az időskori makuladegeneráció (AMD) és a proliferatív diabéteszes retinopátia (PDR, a diabétesz okozta betegség). Szintén előfordul kóros rövidlátás (miópia) (PM), angioid csíkok, centrális szerózus korioretinopátia vagy gyulladásos CNV talaján kialakuló érhártya neovaszkuarizáció (CNV) esetén is.
- Makulaödéma (a retina központi részének vizenyője). Ezt a vizenyőt okozhatja a cukorbetegség (a betegséget diabéteszes makulaödémának (DMÖ) nevezik) vagy az ideghártya retinális vénáinak elzáródása (a betegséget retinális véna elzáródásnak (RVO) nevezik).

Hogyan hat a Lucentis?

A Lucentis célzottan felismeri és kötődik a szemben jelenlévő, emberi vaszkuláris endoteliális növekedési faktor A-nak (VEGF-A) nevezett fehérjéhez. Túl nagy mennyiségben a VEGF-A rendellenes erek növekedését és a szem vizenyőjét idézi elő, ami olyan betegségekben, mint például az AMD, DMÖ, PDR, RVO, PM és CNV, a látás romlásához vezethet. A VEGF-A-hoz kötődve a Lucentis gátolni képes annak hatását, és megelőzi ezt a kóros növekedést és vizenyőt.

Ezekben a betegségekben a Lucentis segít megőrizni, és sok esetben javítani az Ön látását.

2. Tudnivalók a Lucentis beadása előtt

Ön nem kaphat Lucentis-t

- ha allergiás a ranibizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a szemében vagy a szeme környékén fertőzés van.
- ha a szeme fáj vagy vörös (súlyos szemgyulladás van).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Lucentis beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- A Lucentis-t a szembe adott injekcióként alkalmazzák. Esetenként a Lucentis-kezelést követően felléphet a szem belső részének gyulladása, szemfájdalom vagy szemvörösség (gyulladás), a szem hátsó részét bélelő egyik réteg leválása vagy szakadása (a retina leválása vagy szakadása és a retina pigmenthámjának leválása vagy szakadása) vagy a szemlencse elhomályosodása (szürkehályog). Fontos, hogy az ilyen fertőzéseket vagy ideghártya-leválást a lehető leghamarabb felismerjék és kezeljék. Kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő tünetek bármelyikét tapasztalja: szemfájdalom; fokozódó kellemetlen érzés a szemben; fokozódó szemvörösség; homályos vagy csökkent látás; növekvő számú, apró, mozgó homály megjelenése a látótérben vagy fokozott fényérzékenység.
- Egyes betegeknél a szemnyomás közvetlenül az injekció beadása után egy rövid ideig megnövekedhet. Ezt nem biztos hogy észleli, ezért kezelőorvosa minden injekció után ellenőrzi a szemnyomását.
- Mondja el kezelőorvosának, ha korábban szembetegsége vagy szemészeti kezelése volt, vagy ha valaha agyi érkatasztrófia (sztrók) volt vagy az agyi érkatasztrófia múltó tüneteit észlelte (a végtagok vagy az arc gyengesége vagy bénulása, beszédzavar vagy a beszéd megértésének zavara). Ezt az információt kezelőorvosa figyelembe veszi majd, amikor arról dönt, hogy a Lucentis alkalmas-e az Ön kezelésére.

Kérjük, olvassa el a 4. pontot („Lehetséges mellékhatások”) a Lucentis-kezelés alatt lehetségesen jelentkező mellékhatásokkal kapcsolatos további részletekért.

Gyermekek és serdülők (18 éves életkor alatt)

A Lucentis alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél még nem megalapozott, így ezen korosztályban az alkalmazása nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Lucentis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

- Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Lucentis injekció után még legalább további 3 hónapig.
- Nincs tapasztalat a Lucentis terhes nőknél történő alkalmazásával. A Lucentis-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha a lehetséges előnyei felülmúlják a meg nem született gyermekre gyakorolt lehetséges kockázatokat. Ha Ön terhes, ha úgy véli, hogy terhes lehet, vagy ha gyermekvállalást tervez, a Lucentis-kezelés előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- A Lucentis kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe, ezért a Lucentis-kezelés nem ajánlott szoptatás idején. A Lucentis-kezelés megkezdése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lucentis-kezelés után átmenetileg homályos látást tapasztalhat. Amennyiben ez előfordul, a homályos látás megszűnéséig ne vezessen gépjárművet és ne használjon gépeket.

3. Hogyan kell beadni a Lucentis-t?

A Lucentis-t szemész szakorvos egyetlen injekció formájában adja be a szemébe, helyi érzéstelenítés mellett. Az injekció szokásos adagja 0,05 ml (ami 0,5 mg hatóanyagot tartalmaz). Az előretöltött fecskendő a javasolt, 0,5 mg-os adagnál többet tartalmaz. Nem használható fel az előretöltött fecskendőből kinyerhető teljes térfogat. A többlet térfogatot az injekció beadása előtt ki kell fecskendezni. Az előretöltött fecskendőben lévő teljes térfogat befecskendezése túladagolást eredményezhet.

Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag beadása között eltelt időtartam legalább négy hét kell, hogy legyen. Az injekciót mindig a szemész szakorvos adja be Önnek.

A fertőzés megelőzése érdekében az injekció előtt kezelőorvosa gondosan kimossa az Ön szemét. Kezelőorvosa helyi érzéstelenítőt is fog adni Önnek, hogy csökkentsen vagy megelőzzön minden, az injekció beadásával járó esetleges fájdalmat.

A kezelés havi egy Lucentis injekcióval kezdődik. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a szeme állapotát, és attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, dönt majd arról, hogy kell-e, és ha igen, mikor kell további kezelést kapnia.

A betegtájékoztató végén a „A Lucentis elkészítése és beadása” cím alatt részletes alkalmazási utasítás található.

Idősek (65 éves vagy idősebb)

A Lucentis-t az adag módosítása nélkül kaphatják 65 éves és idősebb betegek is.

A Lucentis-kezelés abbahagyása előtt

Amennyiben felmerül Önben a Lucentis-kezelés abbahagyása, a soron következő kontrollvizsgálat alkalmával beszélje meg ezt kezelőorvosával. Kezelőorvosa tanácsai segíthetnek Önnek dönteni, mennyi ideig folytassák a Lucentis-kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Lucentis alkalmazásával járó mellékhatásokat vagy maga a gyógyszer vagy az injekciós eljárás okozza, és főként a szemet érintik.

A legsúlyosabb mellékhatások alább kerülnek leírásra:

Gyakori súlyos mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): A szemfeneket borító réteg, a retina leválása vagy szakadása (ideghártya-leválás vagy ideghártya-szakadás), ami fényfelvillanások és úszkáló homályok látását okozza, és átmeneti látásvesztésig fokozódhat, vagy a szemlencsék elhomályosodása (szürkehályog).

Nem gyakori súlyos mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): Vakság, a szemgolyónak a szem belső része gyulladásával járó fertőzése (endoftalmítisz).

Az esetlegesen jelentkező tünetek a szemében fellépő fájdalom vagy fokozott kellemetlen érzés, a szem kivörösödésének súlyosbodása, homályos vagy csökkent látás, a látóterében lévő kis részecskék növekvő száma vagy fokozott fényérzékenység. **Kérjük, azonnal szóljon kezelőorvosának, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik kialakul Önnél.**

A leggyakrabban jelentett mellékhatások alább kerülnek leírásra:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: szemgyulladás, szemfenéki bevérzés (retinavérzés), látászavarok, szemfájdalom, apró részecskék vagy pontok a látótérben (üvegtesti úszkáló homályok), bevérzett szemfehérje, szem irritáció, idegentest érzés a szemben, fokozott könnytermelés, a szemhéjszél gyulladása vagy fertőzése, száraz szem, a szem kivörösödése vagy viszketése és a szemnyomás emelkedése.

A nem a látást érintő mellékhatások közé tartoznak: torokfájás, orrdugulás, orrfolyás, fejfájás és ízületi fájdalom.

A Lucentis-kezelést követően esetlegesen előforduló egyéb mellékhatások alább kerülnek leírásra:

Gyakori mellékhatások

A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: A látásélesség csökkenése, a szem egyes részeinek (érhártya és kötőhártya) duzzanata, a szaruhártya (a szem elülső része) gyulladása, apró foltok a szem felszínén, homályos látás, az injekció beadási helyén kialakuló vérzés, vérzés a szemben, a szem váladékozása, ami viszketéssel, kivörösödéssel és duzzanattal jár (kötőhártya-gyulladás), fényérzékenység, kellemetlen érzés a szemben, a szemhéj duzzanata, a szemhéj fájdalma.

A nem a látást érintő gyakori mellékhatások közé tartoznak: húgyúti fertőzések, alacsony vörösvértestszám (olyan tünetekkel, mint például a fáradtság, légszomj, szédülés, sápadt bőr), szorongás, köhögés, hányinger, allergiás reakciók, mint bőrkiütés, csalánkiütés, viszketés és bőrvörösség.

Nem gyakori mellékhatások

A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: Gyulladás és vérzés a szem elülső részében, tályog kialakulása a szemben, a szemfelület központi részének elváltozásai, az injekció beadási helyén kialakuló fájdalom vagy irritáció, szokatlan érzés a szemben, a szemhéj irritációja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lucentis-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az előretöltött fecskendő címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az alkalmazás előtt a leforrasztott tálca legfeljebb 24 órán keresztül szobahőmérsékleten (25 °C) tartható.
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában lévő, bontatlan tálcában.
- Ne használja fel a gyógyszert, ha a csomagolás sérült!

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lucentis?

- A készítmény hatóanyaga a ranibizumab. Mililiterenként 10 mg ranibizumabot tartalmaz. Egy előretöltött fecskendő 0,165 ml-t tartalmaz, ami 1,65 mg ranibizumabbal ekvivalens. Ez biztosítja azt a felhasználható mennyiséget, ami egyetlen 0,05 ml-es adag, és 0,5 mg ranibizumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: α,α -trehalóz-dihidrát; hisztidin-hidroklorid-monohidrát; hisztidin; poliszorbát 20; injekcióhoz való víz.

Milyen a Lucentis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Lucentis egy oldatos injekció, előretöltött fecskendőben. Az előretöltött fecskendő 0,165 ml steril, átlátszó, tiszta, színtelen – halvány barnássárga vizes oldatot tartalmaz. Az előretöltött fecskendő a javasolt, 0,5 mg-os adagnál többet tartalmaz. Nem használható fel a teljes kinyerhető térfogat. A többlet térfogatot az injekció beadása előtt ki kell fecskendezni. Az előretöltött fecskendőben lévő teljes térfogat befecskendezése túladagolást eredményezhet.

Csomagolásonként egy előretöltött fecskendő, leforrasztott tálcába csomagolva. Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Kérjük, olvassa még el a 3. „Hogyan kell beadni a Lucentis-t?” pontot is.

A Lucentis elkészítése és beadása

Egyszerhasználatos előretöltött fecskendő, kizárólag intravitrealis alkalmazásra.

A Lucentis-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

Nedves AMD-ben, CNV-ben, PDR-ben és diabeteses macula oedema okozta látásromlás, vagy, RVO következtében kialakuló macula oedema esetén a Lucentis javasolt adagja 0,5 mg, egyszeri, intravitrealis injekció formájában adva. Ez 0,05 ml-es injekciós térfogatnak felel meg. Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag közötti szünet legalább négy hét kell, hogy legyen.

A kezelést havi egy injekcióval kell kezdeni, és a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel, azaz a kezelés folytatása mellett nem változik a látásélesség vagy nincs változás a betegség okozta egyéb jelek és tünetek tekintetében. A nedves AMD-ben, DMO-ban, PDR-ben és RVO-ban szenvedő betegeknél kezdetben három vagy több, egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

Ezután az ellenőrzési és a kezelési intervallumokat az orvosnak kell meghatároznia, és a betegség látásélességgel mért és/vagy anatómiai paraméterek alapján meghatározott aktivitásán kell alapulnia.

Ha az orvos véleménye alapján a vizuális és az anatómiai paraméterek azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezeléstől, a Lucentis alkalmazását abba kell hagyni.

A betegségaktivitás monitorozásának részét kell, hogy képezze a klinikai vizsgálat, a funkcionális vizsgálat vagy a képalkotó módszerek (pl. optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

Ha a betegeket a „kezelés és kiterjesztett adagolási rend” szerint kezelik, amikor a maximális látásélesség elérésre került, és/vagy nincs a betegség aktivitására utaló jel, akkor a kezelési intervallumokat fokozatosan meg lehet hosszabbítani, amíg a betegség aktivitására utaló jelek vagy a látásromlás vissza nem térnek. A nedves AMD esetén a terápiás intervallumot egyszerre két hétnél többel nem szabad meghosszabbítani, és DMO esetén egyszerre legfeljebb egy hónappal lehet meghosszabbítani. PDR és RVO esetén a terápiás intervallumokat fokozatosan hosszabbítani lehet, ugyanakkor nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni ezeknek az időszakoknak a hosszát illetően. Ha a betegség aktivitása visszatér, a kezelési intervallumot ennek megfelelően le kell rövidíteni.

A CNV miatti látásromlás kezelését a betegség aktivitása alapján betegenként egyénileg kell meghatározni. Egyes betegeknél csak egy injekcióra lehet szükségük az első 12 hónap alatt. Mások gyakoribb kezelést igényelhetnek, beleértve a havonkénti injekciót is. A kóros rövidlátás (PM) következtében kialakuló CNV esetén sok betegnek lehet, hogy csak egy vagy két injekcióra van szüksége az első év folyamán.

A Lucentis és a lézer fotokoaguláció DMO-ban és BRVO következtében kialakuló macula oedemában
Van némi tapasztalat a Lucentis lézer fotokoagulációval együtt történő alkalmazásával kapcsolatban. Ha ugyanazon a napon alkalmazzák, akkor a Lucentis-t legalább 30 perccel a lézer fotokoaguláció után kell adni. A Lucentis adható olyan betegeknél, akik korábban lézer fotokoagulációban részesültek.

Lucentis és verteporfin fotodinámiás kezelés PM következtében kialakult CNV-ben
A Lucentis és a verteporfin egyidejű alkalmazásával nincs tapasztalat.

A beadás előtt ellenőrizni kell, hogy a Lucentis injekciós oldatában ne legyenek szabad szemmel látható részecskék, illetve elszíneződés.

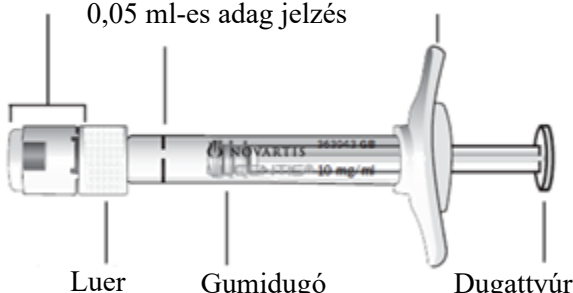
Az injekciót aseptikus körülmények között kell beadni, mely magában foglalja a sebészi kézfertőtlenítést, steril kesztyű viselését, steril kendő és steril szemhéjterpesztő (vagy annak megfelelő eszköz) alkalmazását, és a szükség esetén steril körülmények között elvégezhető paracentézis lehetőségét. Az intravitrealis beavatkozás elvégzése előtt részletes anamnézist kell felvenni a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan. Az injekció beadása előtt megfelelő érzéstelenítés szükséges, és a szem körüli bőr, a szemhéjak és a szem felszínének fertőtlenítésére a helyi gyakorlatnak megfelelően széles spektrumú lokális mikrobaellenes kezelést kell alkalmazni.

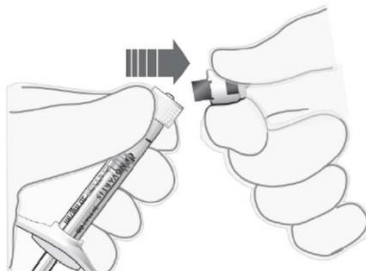
Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Az előretöltött fecskendő steril. Az előretöltött fecskendő sterilítése csak akkor biztosítható, ha a tálcá lezárva marad. Ne alkalmazza az előretöltött fecskendőt, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy részecskéket tartalmaz.

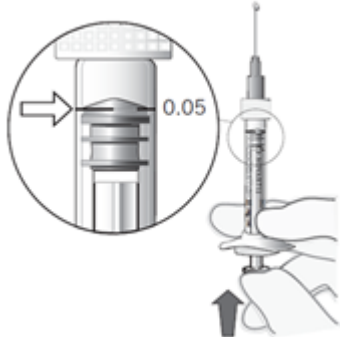
Az előretöltött fecskendő a javasolt 0,5 mg-os adagnál többet tartalmaz. Nem használható fel az előretöltött fecskendőből kinyerhető teljes térfogat (0,1 ml). A többlet térfogatot az injekció beadása előtt ki kell fecskendezni. Az előretöltött fecskendőben lévő teljes térfogat befecskendezése túladagolást eredményezhet. A légbuborékok és a gyógyszer felesleges mennyiségének kifecskendezéséhez lassan nyomja be a dugattyút, amíg a gumidugó boltozata alatti szél egyvonalba nem kerül a fecskendőn lévő fekete, adagolást jelző vonallal (0,05 ml-rel ekvivalens, azaz 0,5 mg ranibizumab).

Az intravitrealis injekcióhoz egy 30G × ½" steril injekciós tűt kell alkalmazni.

A Lucentis intravitrealis alkalmazásának előkészítéséhez kérjük, tartsa be az alkalmazási utasításokat:

Bevezetés	Az előretöltött fecskendő alkalmazása előtt figyelmesen olvassa el az összes utasítást. Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Az előretöltött fecskendő steril. Ne alkalmazza a készítményt, ha a csomagolás sérült. A leforrasztott tálcá felbontását és minden, azt követő lépést aseptikus körülmények között kell végrehajtani. Megjegyzés: Az adagot 0,05 ml-re kell beállítani.
Az előretöltött fecskendő leírása	 1. ábra
Elkészítés	- Győződjön meg róla, hogy a csomagolás tartalmaz: - egy steril, előretöltött fecskendőt egy leforrasztott tálcában. - Aszeptikus technikát alkalmazva távolítsa el a fecskendőt tartalmazó tálcáról a fedőfóliát, és óvatosan vegye ki a fecskendőt.

Ellenőrizze a fecskendő	3. Ellenőrizze le, hogy: • a fecskendőkupak nem vált le a Luer csatlakozóról. • a fecskendő nem sérült. • az oldat tisztának, színtelennek vagy halvány barnássárgának látszik, és nem tartalmaz részecskéket. 4. Ha a fentiek bármelyike nem igaz, dobja ki az előretöltött fecskendőt, és használjon egy újat.	
Távolítsa el a kupakot	5. Törje le (ne forgassa el, vagy ne csavarja el) a fecskendő kupakját (lásd 2. ábra). 6. Dobja ki a fecskendő kupakját (lásd 3. ábra).	 2. ábra  3. ábra
Csatlakoztassa a tűt	7. Csatlakoztasson stabilan egy 30G × ½" steril injekciós tűt a fecskendőre úgy, hogy azt szorosan becsavarja a Luer csatlakozóba (lásd 4. ábra). 8. Egyenesen lehúzza, óvatosan távolítsa el a tűvédő kupakot (lásd 5. ábra). Megjegyzés: Soha ne törölje meg a tűt!	 4. ábra  5. ábra

A légbuborékok eltávolítása	9. A fecskendőt tartsa függőlegesen. 10. Ha légbuborékok vannak benne, óvatosan ütögesse meg a fecskendőt az ujjával, amíg a buborékok felszállnak a csúcsába (lásd 6. ábra).	 6. ábra
Állítsa be az adagot	11. Tartsa a fecskendőt szemmagasságba, óvatosan nyomja be a dugattyút, amíg a gumidugó boltozata alatti szél egyvonalba nem kerül az adagot jelző vonallal (lásd 7. ábra). Ez el fogja távolítani a levegőt és a felesleges oldatot, és 0,05 ml-re állítja be a dózist. Megjegyzés: A dugattyúrúd nincs a gumidugóhoz rögzítve – ez meggátolja, hogy levegő szívódjon a fecskendőbe.	 7. ábra
Beadás	Az injekció beadását aszeptikus körülmények között kell végezni. 12. Az injekciós tűt a szemgolyó közepe irányába célozva, 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött, az üvegtest belsejébe kell bevezetni, kerülve a vízszintes meridiánt. 13. Az oldatot lassan fecskendezze be, amíg a gumidugó eléri a fecskendő alját, hogy beadja a 0,05 ml-es mennyiséget. 14. A későbbi injekciókhoz más helyet kell választani a sclerán. 15. Az injekció után ne tegye vissza a kupakot a tűre, és ne vegye le a tűt a fecskendőről. A használt fecskendőt a tűvel együtt dobja ki egy, az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba vagy a helyi előírások szerint semmisítse meg.	

Betegtájékoztató: Információk koraszülött csecsemők gondviselői számára

Lucentis 10 mg/ml oldatos injekció ranibizumab

KORASZÜLÖTT CSECSEMŐK

Kérjük, a felnőttekre vonatkozó információkat a betegtájékoztató másik oldalán keresse.

Mielőtt elkezdenék adni az Ön csecsemőjének ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon csecsemője kezelőorvosához.
- Ha az Ön csecsemőjénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről csecsemője kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lucentis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt a Lucentis-t beadnák az Ön csecsemőjének
3. Hogyan kell beadni a Lucentis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lucentis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lucentis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Lucentis?

A Lucentis egy oldat, amit a szembe injekciónak be. A Lucentis az úgynevezett érújdonképződést (neovaszularizációt) gátló gyógyszerek csoportjába tartozik. A benne lévő hatóanyag a ranibizumab.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Lucentis?

A Lucentis-t koraszülött csecsemőknél a koraszülöttek ideghártya károsodásának kezelésére alkalmazzák. Ez egy olyan betegség, ami a szemfenéken (az ideghártyában) az erek kóros növekedése által látásromlást okoz.

Hogyan hat a Lucentis?

A Lucentis célzottan felismeri és kötődik a szemben jelenlévő, emberi vaszkuláris endoteliális növekedési faktor A-nak (VEGF-A) nevezett fehérjéhez. Túl nagy mennyiségben a VEGF-A rendellenes erek növekedését idézi elő a szemben. A Lucentis gátolni képes ezt a hatást, és megelőzi a kóros érnövekedést.

2. Tudnivalók, mielőtt a Lucentis-t beadnák az Ön csecsemőjének

Az Ön csecsemője nem kaphat Lucentis-t

- ha az Ön csecsemője allergiás a ranibizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha az Ön csecsemője szemében vagy a szeme környékén fertőzés van.
- ha az Ön csecsemőjének a szeme fáj vagy vörös (súlyos szemgyulladása van).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt a Lucentis-t beadnák az Ön csecsemőjének, beszéljen csecsemője kezelőorvosával.

- A Lucentis-t a szembe adott injekcióként alkalmazzák. Esetenként a Lucentis-kezelést követően felléphet a szem belső részének fertőzése, szemfájdalom vagy szemvörösség (gyulladás), a szem hátsó részét bélelő egyik réteg leválása vagy szakadása (a retina leválása vagy szakadása és a retina pigmenthámjának leválása vagy szakadása) vagy a szemlencse elhomályosodása (szürkehályog). Fontos, hogy az ilyen fertőzéseket vagy ideghártya-leválást a lehető leghamarabb felismerjék és kezeljék. **Kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az Ön csecsemőjénél a következő jelek bármelyikét tapasztalja: szemfájdalom vagy fokozódó szemvörösség.**
- Egyes betegeknél a szemnyomás közvetlenül az injekció beadása után egy rövid ideig megnövekedhet. Csecsemője kezelőorvosa minden injekció után ellenőrizheti azt.

Kérjük, olvassa el a 4. pontot („Lehetséges mellékhatások”) a Lucentis-kezelés alatt lehetségesen jelentkező mellékhatásokkal kapcsolatos további részletekért.

Egyéb gyógyszerek és a Lucentis

Feltétlenül tájékoztassa csecsemője kezelőorvosát, ha csecsemője bármilyen más gyógyszert kap, nemrégiben kapott vagy kaphat.

3. Hogyan kell beadni a Lucentis-t?

A Lucentis-t szemész szakorvos, egyetlen injekció formájában adja be az Ön csecsemője szemeibe, általában helyi érzéstelenítés mellett. Az injekció szokásos adagja 0,02 ml (ami 0,2 mg hatóanyagot tartalmaz). Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag beadása között eltelt időtartam legalább négy hét kell, hogy legyen. Az injekciót mindig szemész szakorvos adja be.

A fertőzés megelőzése érdekében az injekció előtt az Ön csecsemője kezelőorvosa gondosan kimossa az Ön csecsemője szemét. Az orvos helyi érzéstelenítőt is fog adni az Ön csecsemőjének, hogy csökkentsen vagy megelőzzön minden fájdalmat.

A kezelés egy Lucentis injekcióval kezdődik mindkét szembe (előfordulhat, hogy néhány csecsemőnél csak az egyik szem kezelése szükséges). Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a csecsemője szemének (szemeinek) állapotát, és attól függően, hogy az Ön csecsemője hogyan reagál a kezelésre, dönt majd arról, hogy kell-e, és ha igen, mikor kell a további kezelés.

A beteg tájékoztató végén a „A Lucentis elkészítése és beadása koraszülött csecsemőknél” cím alatt részletes alkalmazási utasítás található.

A Lucentis-kezelés abbahagyása előtt

Amennyiben felmerül Önben a Lucentis-kezelés abbahagyása az Ön csecsemőjénél, a soron következő kontrollvizsgálat alkalmával beszélje meg ezt csecsemője kezelőorvosával. Csecsemője kezelőorvosa fog tudni tanácsot adni és dönteni, mennyi ideig folytassák a Lucentis-kezelést az Ön csecsemőjénél.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg csecsemője kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Lucentis alkalmazásával járó mellékhatásokat vagy maga a gyógyszer vagy az injekciós eljárás okozza, és főként a szemet érintik.

A koraszülött csecsemőknél leggyakoribb mellékhatások az alábbiakban kerülnek leírásra:

A látást érintő mellékhatások közé tartozik: a szemfenék vérzése (ideghártyavérzés), vérzés a szemben vagy az injekció beadása helyén és szembevérzés (kötőhártyavérzés).

Nem a látást érintő mellékhatások közé tartozik: torokfájás, orrdugulás és orrfolyás, alacsony vörösvértestszám (olyan tünetekkel mint fáradtság, légszomj, sápadt bőr), köhögés, húgyúti fertőzés, allergiás reakciók, mint például a bőrkütiés és a bőrpír.

További mellékhatások, amelyeket akkor figyeltek meg, amikor a Lucentis-t felnőtteknél alkalmazták, alább kerülnek felsorolásra. Ezek a mellékhatások a koraszülött csecsemőknél is jelentkezhetnek.

A felnőtteknél észlelt legsúlyosabb mellékhatások alább kerülnek leírásra:

Gyakori súlyos mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): a szemfeneket borító réteg, a retina leválása vagy szakadása (ideghártya-leválás vagy ideghártya-szakadás), és átmeneti látásvesztésig fokozódhat, vagy a szemlencsék elhomályosodása (szürkehályog).

Nem gyakori súlyos mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): vakság, a szemgolyónak a szem belső részének gyulladásával járó fertőzése (endoftalmítisz).

A súlyos mellékhatásokat, mint például a szemgolyó fertőzése vagy az ideghártya leválása, fontos mielőbb felismerni és kezelni. **Kérjük, azonnal mondja el kezelőorvosának, ha csecsemőjénél olyan tünetek alakulnak ki, mint például a szemfájdalom vagy a rosszabbodó szemvörösség.**

A felnőtteknél jelentett egyéb mellékhatások alább kerülnek leírásra:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: szemgyulladás, látászavarok, szemfájdalom, apró részecskék vagy pontok a látótérben (üvegtesti úszkáló homályok), szemirritáció, idegcentestérzés a szemben, fokozott könnytermelés, a szemhéjszél gyulladása vagy fertőzése, száraz szem, a szem kivörösödése vagy viszketése és a szemnyomás emelkedése.

A nem a látást érintő mellékhatások közé tartoznak: fejfájás és ízületi fájdalom.

Gyakori mellékhatások

A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: a látásélesség csökkenése, a szem egyes részeinek (érhártya és kötőhártya) duzzanata, a szaruhártya (a szem elülső része) gyulladása, apró foltok a szem felszínén, homályos látás, a szem váladékozása, ami viszketéssel, kivörösödéssel és duzzanattal jár (kötőhártya-gyulladás), fényérzékenység, kellemetlen érzés a szemben, a szemhéj duzzanata, a szemhéj fájdalma.

A nem a látást érintő gyakori mellékhatások közé tartoznak: szorongás, hányinger.

Nem gyakori mellékhatások

A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: gyulladás és vérzés a szem elülső részében, tályog kialakulása a szemben, a szemfelület központi részének elváltozásai, az injekció beadási helyén kialakuló fájdalom vagy irritáció, szokatlan érzés a szemben, a szemhéj irritációja.

Ha bármilyen mellékhatással kapcsolatban valamilyen kérdése van, kérdezze meg csecsemője kezelőorvosát.

Mellékhatások bejelentése

Ha az Ön csecsemőjénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa csecsemője kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lucentis-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az alkalmazás előtt a bontatlan injekciós üveg legfeljebb 24 órán keresztül szobahőmérsékleten (25 °C) tartható.
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
- Ne használja fel a gyógyszert, ha a csomagolás sérült!

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lucentis?

- A készítmény hatóanyaga a ranibizumab. 10 mg ranibizumabot tartalmaz milliliterenként. Injekciós üvegenként 2,3 mg ranibizumabot tartalmaz 0,23 ml oldatban. Ez biztosítja azt a felhasználható mennyiséget, ami egyetlen 0,2 mg ranibizumabot tartalmazó, 0,02 ml-es adaghoz szükséges.
- Egyéb összetevők: alfa, alfa-trehalóz-dihidrát; hisztidin-hidroklorid-monohidrát; hisztidin; poliszorbát 20; injekcióhoz való víz.

Milyen a Lucentis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Lucentis egy oldatos injekció, injekciós üvegbe töltve (0,23 ml). Tiszta, színtelen – halvány barnássárga vizes oldat.

Kettő különböző csomagolástípus kerül forgalomba:

Csak injekciós üveget tartalmazó csomagolás

A csomagolás a következőket tartalmazza: egy ranibizumabot tartalmazó injekciós üveg klórbutil gumidugóval. Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

Injekciós üveg + filteres tű csomagolás

A csomagolás a következőket tartalmazza: egy ranibizumabot tartalmazó injekciós üveg klórbutil gumidugóval; egy tompa, filteres tű (18G × 1½", 1,2 mm × 40 mm, 5 mikrométer) az injekciós üveg tartalmának felszívásához. Minden alkotóelem kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Italia

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

AZ ALÁBBI INFORMÁCIÓK KIZÁRÓLAG EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLNAK:

Kérjük, olvassa még el a 3. „Hogyan kell beadni a Lucentis-t?” pontot is.

A Lucentis elkészítése és beadása koraszülött csecsemőknél

Egyszerhasználatos injekciós üveg, kizárólag intravitrealis alkalmazásra.

A Lucentis-t koraszülött csecsemőknek kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

A koraszülött csecsemők kezeléséhez alkalmazza a VISISURE készletben lévő, kis térfogatú, nagy pontosságú fecskendőt és injekciós tűt (30G × ½”).

A koraszülött csecsemőknél a Lucentis javasolt adagja 0,2 mg, egyszeri, intravitrealis injekció formájában. Ez 0,02 ml-es injekciós térfogatnak felel meg. Koraszülött csecsemőknél a koraszülöttek ideghártya károsodásának (ROP) kezelését szemenként egyetlen injekcióval kell kezdeni, és az mindkét oldalra beadható ugyanazon a napon. A kezelés elkezdését követő hat hónapon belül összesen legfeljebb három injekció adható szemenként, ha a betegségaktivitás jelei észlelhetők. A 24 hetes RAINBOW klinikai vizsgálatban a legtöbb beteg (78%) egyetlen injekciót kapott szemenként. Az ebben a klinikai vizsgálatban 0,2 mg-mal kezelt betegek nem igényeltek további kezelést az ezt követő hosszú távú kiterjesztési szakaszban, amelyben öt éves korukig követték a betegeket. Szemenként háromnál több injekció beadását nem vizsgálták. Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag közötti szünet legalább négy hét kell, hogy legyen.

A beadás előtt ellenőrizni kell, hogy a Lucentis injekciós oldatában ne legyenek szabad szemmel látható részecskék, illetve elszíneződés.

Az injekciót aseptikus körülmények között kell beadni, mely magában foglalja a sebészi kézfertőtlenítést, steril kesztyű viselését, steril kendő és steril szemhéjterpesztő (vagy annak megfelelő eszköz) alkalmazását, és a szükség esetén steril körülmények között elvégezhető paracentézis lehetőségét. Az intravitrealis beavatkozás elvégzése előtt részletes anamnézist kell felvenni a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan. Az injekció beadása előtt megfelelő érzéstelenítés szükséges, és a szem körüli bőr, a szemhéjak és a szem felszínének fertőtlenítésére a helyi gyakorlatnak megfelelően széles spektrumú lokális mikrobaellenes kezelést kell alkalmazni.

Csak injekciós üveget tartalmazó csomagolás

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Az injekció beadása után bármilyen fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni. Azok az injekciós üvegek, amelyek sérültek vagy a megbontás jeleit mutatják, nem alkalmazhatóak. A sterilitás csak akkor biztosítható, ha a csomagolás sértetlen marad.

Az előkészítéshez valamint az intravitrealis injekció beadásához a következő, egyszer használatos segédeszközök szükségesek:

- egy 5 mikrométeres filteres tű (18G); a Lucentis csomagolása nem tartalmazza.
- egy kis térfogatú, nagy pontosságú steril fecskendő (külön megtalálható a VISISURE-készleten belül)
- egy injekciós tű (30G × ½”); (külön megtalálható a VISISURE-készleten belül).

Injekciós üveg + filteres tű csomagolás

Minden alkotóelem steril és kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál. Azok az alkotóelemek, melyek csomagolása sérült vagy a megbontás jeleit mutatja, nem alkalmazhatóak. A sterilitás csak akkor biztosítható, ha az alkotóelemek csomagolása sértetlen marad. Az ismételt felhasználás fertőzéshez vagy egyéb betegséghez vagy sérüléshez vezethet.

Az előkészítéshez valamint az intravitrealis injekció beadásához a következő, egyszer használatos segédeszközök szükségesek:

- 5 mikrométeres filteres tű ($18G \times 1\frac{1}{2}''$, $1,2 \text{ mm} \times 40 \text{ mm}$, mellékelve).
- egy kis térfogatú, nagy pontosságú steril fecskendő (külön megtalálható a VISISURE készleten belül).
- egy injekciós tű ($30G \times \frac{1}{2}''$); (külön megtalálható a VISISURE készleten belül).

A Lucentis koraszülött csecsemőknél történő intravitrealis beadáshoz való elkészítéséhez kérjük, tartsa be a VISISURE-készletben lévő alkalmazási utasításokat.

Az injekciós tűt 1,0–2,0 mm-rel a limbus mögött kell bevezetni, a tűvel a nervus opticusra célozva. Ezt követően be kell adni a 0,02 ml-es injekciós térfogatot.