

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lucentis 10 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename mililitre yra 10 mg ranibizumabo* (*ranibizumabum*). Kiekviename flakone yra 2,3 mg ranibizumabo 0,23 ml tirpalo. Toks kiekis leidžia sušvirkšti vieną 0,05 ml dozę, kurioje yra 0,5 mg ranibizumabo, suaugusiems pacientams bei vieną 0,02 ml dozę, kurioje yra 0,2 mg ranibizumabo, anksčiau laiko gimusiems kūdikiams.

*Ranibizumabas yra žmogaus monokloninių antikūnų fragmentas, pagamintas *Escherichia coli* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Skaidrus vandeninis tirpalas, kurio spalva – nuo bespalvės iki blyškiai rusvai geltonos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lucentis skirtas suaugusiems žmonėms:

- neovaskulinės („šlapiosios“, arba eksudacinės) su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos (angl. *age-related macular degeneration - AMD*) gydymui;
- diabetinės geltonosios dėmės edemos (angl. *diabetic macular oedema - DME*) sukeltam regos pablogėjimui gydyti;
- proliferuojančiai diabetinei retinopatijai (PDR) gydyti;
- dėl tinklainės venos šakos ar centrinės tinklainės venos okliuzijos (angl. *retinal vein occlusion - RVO*) pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltam regos pablogėjimui gydyti;
- gyslainės neovaskuliarizacijos (angl. *choroidal neovascularisation - CNV*) sukeltam regos pablogėjimui gydyti.

Lucentis skirtas anksčiau laiko gimusiems kūdikiams:

- neišnešiotų kūdikių retinopatijai (angl. *retinopathy of prematurity - ROP*), kai yra I zonos (1 +, 2 +, 3 ar 3 + stadijų), II zonos (3 + stadijos) arba agresyviai užpakalinės ROP (angl. *aggressive posterior ROP – AP-ROP*) ligai, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Lucentis švirkšti gali tik kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį patirties.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama Lucentis dozė suaugusiesiems yra 0,5 mg, ji švirkščiamą per kartą į stiklakūnį. Tokia dozė atitinka 0,05 ml injekcinio tirpalo. Intervalas tarp dviejų dozių injekcijų į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės.

Gydymas suaugusiesiems pradedamas skiriant po vieną injekciją kas mėnesį ir tęsiamas tol, kol pasiekiamas maksimalus regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, t. y., kai skiriant tęstinį gydymą nesikeičia regos aštrumas ir kiti ligos požymiai ar simptomai. Pacientams, kuriems yra nustatyta šlapioji AMD, DME, PDR ir RVO, gydymo pradžioje reikia skirti kas mėnesines injekcijas tris ar daugiau mėnesių iš eilės.

Vėliau gydytojas turi nustatyti būklės stebėjimo ir injekcijų skyrimo intervalus, atsižvelgdamas į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regos aštrumą ir (arba) anatominius rodmenis.

Jeigu, gydytojo nuomone, skiriant tęstinį gydymą pacientui nėra regos ir anatominių rodmenų pagerėjimo, gydymą Lucentis reikia nutraukti.

Ligos aktyvumo stebėjimas gali apimti klinikinį paciento ištyrimą, funkcinius mėginius ar vaizdinius tyrimus (pvz., optinę koherentinę tomografiją ar angiografiją su fluoresceinu).

Jeigu pacientams skiriamas gydymas pagal intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl., *treat-and-extend*) schemą, šį intervalą galima laipsniškai ilginti, kai pasiekiamas maksimalus regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, iki kol vėl pasireiškia ligos aktyvumo požymių ar pablogėja rega. Intervalą tarp injekcijų vienu kartu reikėtų ilginti ne daugiau kaip po dvi savaites sergantiems eksudacine AMD bei ne daugiau kaip vieną mėnesį sergantiems DME. Sergantiems PDR ir RVO gydymo intervalai taip pat gali būti palaipsniui ilginami, tačiau nėra pakankamai duomenų kaip parinkti tinkamiausią laiko tarpą tarp intervalų. Jeigu atsinaujina ligos aktyvumo požymiai, intervalus tarp injekcijų reikia atitinkamai trumpinti.

CNV sukeltas regos pablogėjimo gydymas turi būti nustatomas individualiai pacientui, atsižvelgiant į ligos aktyvumą. Kai kuriems pacientams per pirmuosius 12 mėnesių gali prireikti tik vienos injekcijos, kitiems pacientams gydymą gali reikėti skirti dažniau, įskaitant injekcijas kas mėnesį. Dėl patologinės miopijos (PM) pasireiškiančios CNV sukeltam regos pablogėjimui gydyti, daugeliui pacientų per pirmuosius metus gali prireikti tik vienos ar dviejų vaistinio preparato injekcijų (žr. 5.1 skyrių).

Lucentis ir lazerinė fotokoaguliacija esant DME arba dėl tinklainės venos šakos okliuzijos (BRVO) pasireiškiančiai geltonosios dėmės edemai

Yra Lucentis vartojimo kartu su lazerine fotokoaguliacija patirties (žr. 5.1 skyrių). Jei abu gydymo metodai taikomi tą pačią dieną, Lucentis reikia švirkšti po lazerinės fotokoaguliacijos praėjus mažiausiai 30 minučių. Šio vaistinio preparato galima skirti ligoniams, kuriems lazerinė fotokoaguliacija taikyta anksčiau.

Lucentis ir verteporfino fotodinaminis gydymas pacientams, kuriems yra dėl PM pasireiškianti CNV

Lucentis ir verteporfino skyrimo kartu patirties nėra.

Anksčiau laiko gimusiems kūdikiams

Rekomenduojama Lucentis dozė anksčiau laiko gimusiems kūdikiams yra 0,2 mg, ji švirkščiamą į stiklakūnį. Tokia dozė atitinka 0,02 ml injekcinio tirpalo. Anksčiau laiko gimusiems kūdikiams ROP gydymas pradedamas skiriant po vieną injekciją į kiekvieną akį; injekcijas galima atlikti į abi akis tą pačią dieną. Jeigu yra ligos aktyvumo požymių, į akį galima skirti iš viso iki trijų injekcijų per šešis mėnesius nuo gydymo pradžios. 24 savaičių trukmės RAINBOW klinikinio tyrimo metu daugumai pacientų (78 %) buvo skirta po vieną injekciją į kiekvieną akį. Pacientams, kuriems šio klinikinio tyrimo metu buvo skirtas gydymas 0,2 mg dozė, neprireikė skirti papildomo gydymo tolesnio ilgalaikio tęstinio tyrimo metu, kai pacientų būklė buvo stebima iki penkerių metų amžiaus (žr. 5.1 skyrių). Daugiau kaip trijų injekcijų skyrimas į kiekvieną akį neištirtas. Intervalas tarp dviejų dozių injekcijų į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės.

Specialios pacientų grupės

Pacientai, kuriems yra kepenų pažeidimas

Lucentis poveikis pacientams, turintiems kepenų pažeidimą, neištirtas. Tačiau šiai pacientų grupei vaistinio preparato skyrimo koreguoti nereikia.

Pacientai, kuriems yra inkstų pažeidimas

Pacientams, turintiems inkstų pažeidimą, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vyresnio amžiaus pacientai

Vyresnio amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia. Vyresnių nei 75 metų amžiaus pacientų, sergančių DME, gydymo patirtis yra ribota.

Vaikų populiacija

Lucentis saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų, skiriant kitokioms indikacijoms nei neišnešiotų kūdikių retinopatija, neištirti. Turimi duomenys paaugliams nuo 12 iki 17 metų, kuriems yra CNV sukeltas regos pablogėjimas, aprašyti 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Flakonas vienkartiniam vartojimui, vartoti tik į stiklakūnį.

Kadangi flakono tūris (0,23 ml) yra didesnis, negu rekomenduojama dozė (0,05 ml suaugusiesiems ir 0,02 ml anksčiau laiko gimusiems kūdikiams), todėl tūrio dalis, esanti flakone prieš vartojimą turi būti pašalinta.

Prieš švirkščiant Lucentis tirpalą reikia apžiūrėti, kad nebūtų matomų dalelių ir spalvos pasikeitimo.

Kaip paruošti Lucentis, žr. 6.6 skyrių.

Injekcijos procedūra turi būti atliekama aseptinėmis sąlygomis, įskaitant chirurginę rankų dezinfekciją, sterilias pirštines, sterilią paklodę ir sterilių akies vokų skėtiklį (arba atitikmenį), taip pat turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę (jei prireiktų). Prieš atliekant injekciją į stiklakūnį, reikia atidžiai įvertinti paciento padidėjusio jautrumo reakcijų anamnezę (žr. 4.4 skyrių). Prieš injekciją reikia dezinfekuoti odą apie akį, vokus ir akies paviršių, skirti tinkamą nejautrą ir plataus veikimo spektro vietinių antiseptikų laikantis vietinių reikalavimų.

Suaugusiesiems

Suaugusiesiems injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnį 3,5–4,0 mm už ragenos krašto, vengiant horizontalaus meridiano ir taikantis į akies obuolio centrą. Suleidžiama 0,05 ml tirpalo, kitos injekcijos turi būti atliekamos į kitas odenos vietas.

Vaikų populiacija

Anksčiau laiko gimusių kūdikių gydymui reikia naudoti nedidelio tūrio didelio tikslumo švirkštą, kuris tiekiamas VISISURE rinkinyje kartu su injekcine adata (30G x ½") (taip pat žr. 6.6 skyrių).

Anksčiau laiko gimusiems kūdikiams injekcinę adatą reikia įdurti į akį 1,0-2,0 mm už ragenos krašto, adatą nukreipiant į regos nervą. Tuomet suleidžiama 0,02 ml injekcinio tirpalo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems yra aktyvios arba įtariamos akies arba aplinkinių audinių infekcijos.

Pacientai, kuriems yra aktyvus sunkus vidinis akies uždegimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Reakcijos, susijusios su injekcijomis į stiklakūnį

Injekcijos į stiklakūnį, įskaitant Lucentis, yra susijusios su endoftalmitu, vidiniu akies uždegimu, plėštine tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimu ir jatrogenine traumine katarakta (žr. 4.8 skyrių). Švirkščiant Lucentis visada būtina laikytis tinkamų aseptikos sąlygų. Be to, savaitę po injekcijos pacientus reikia stebėti, kad infekcijos atsiradimo atveju būtų galima pradėti ankstyvą gydymą. Pacientus reikia įspėti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokį simptomą, verčiantį galvoti apie endoftalmitą arba apie bet kokią kitą aukščiau minėtą komplikaciją.

Padidėjęs akispūdis

Suaugusiesiems pastebėta, kad 60 minučių laikotarpiu po Lucentis sušvirkštimo laikinai padidėja akispūdis. Taip pat nustatyta ir ilgalaikio akispūdžio padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Būtina matuoti akispūdį ir regos nervo kraujotaką ir tinkamai gydyti atsiradus sutrikimų.

Pacientus reikia informuoti apie šių galimų nepageidaujamų reakcijų simptomus ir jiems nurodyti, kad pasakytų gydytojui, jeigu pasireikštų tokių požymių, kaip akies skausmas ar padidėjęs diskomforto pojūtis, sustiprėjęs akies paraudimas, neryškus ar susilpnėjęs regėjimas, padidėjęs smulkių dalelių regėjimo lauke kiekis arba padidėjęs jautrumas šviesai (žr. 4.8 skyrių).

Abipusis gydymas

Nepakanka duomenų apie padidėjusią sisteminio nepageidaujamo poveikio riziką, skiriant Lucentis gydymą abiem akims (įskaitant vaistinių preparatų vartojimą tą pačią dieną) lyginant su vienos akies gydymu.

Imunogeniškumas

Lucentis gali sukelti imunogeniškumą. Gali padidėti sisteminė ekspozicija DME sergančių pacientų organizme, todėl negalima paneigti padidėjusio jautrumo atsiradimo rizikos padidėjimo tokiems ligoniams. Be to, pacientus reikia įspėti, kad jie praneštų, jei sustiprėja vidinis akies uždegimas, nes tai gali būti klinikinis antikūnų formavimosi akyje požymis.

Gydymas kartu su kitais anti-VEGF (prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių nukreiptais vaistiniais preparatais, angl. *vascular endothelial growth factor*)

Lucentis neturi būti skiriamas tuo pačiu metu, kaip ir kiti anti-VEGF vaistiniai preparatai (sisteminiai ar į akį).

Gydymo Lucentis nutraukimas suaugusiesiems

Neturi būti švirkščiami kita Lucentis dozė ir gydymas neturi būti pratęstas anksčiau, nei tai numatoma pagal planą, jeigu yra:

- geriausio koreguoto regos aštrumo (GKRA) pablogėjimas ≥ 30 raidžių, lyginant su paskutiniu regos aštrumo įvertinimu;
- akispūdis ≥ 30 mm Hg;
- tinklainės įplėša;
- kraujavimas po tinklaine, apimantis duobės (*fovea*) centrą, arba jo dydis sudaro ≥ 50 % bendro pažeidimo ploto;
- per pastarąsias 28 dienas buvo atlikta akies operacija arba ji planuojama per kitas 28 dienas.

Tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimas

Vienas iš rizikos veiksnių, susijusių su tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimo susiformavimu skiriant eksudacinės AMD ir taip pat galimai kitų formų CNV gydymą anti-VEGF vaistiniais preparatais, yra plati ir (arba) aukšta tinklainės pigmentinio epitelio atšoka. Pacientams, kuriems yra šių tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimo susiformavimo rizikos veiksnių, gydymą ranibizumabu reikia pradėti skirti atsargiai.

Plėstinė tinklainės atšoka arba geltonosios dėmės defektai suaugusiesiems

Gydymą reikia nutraukti pacientams, turintiems plėstinę tinklainės atšoką arba 3 ar 4 stadijos geltonosios dėmės defektus.

Vaikų populiacija

Suaugusiesiems nurodyti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat taikytini ir ROP sergantiems anksčiau laiko gimusiems kūdikiams. Anksčiau laiko gimusių kūdikių, sergančių ROP, ilgalaikio vartojimo saugumas buvo tiriamas RAINBOW tęstinio tyrimo metu, kai pacientų būklė buvo stebima iki penkerių metų amžiaus. Šio tęstinio tyrimo metu nustatytos 0,2 mg ranibizumabo dozės saugumo savybės buvo panašios į pastebėtąsias pagrindinio tyrimo metu per 24 savaites (žr. 4.8 skyrių).

Populiacijos, apie kurias duomenų yra mažai

Pacientų, sergančių I tipo diabeto sukelta DME, gydymo patirties yra nedaug. Ligonų, kuriems anksčiau buvo atliekamos injekcijos į stiklakūnį, kuriems yra aktyvi sisteminė infekcija ar kita akių liga, pvz., tinklainės atšoka ar geltonosios dėmės defektas, gydymas Lucentis netirtas. Diabetu sergančių ligonių, kurių HbA1c rodmuo yra didesnis kaip 108 mmol/mol (12 %), gydymo Lucentis patirties nepakanka, o pacientų, kuriems yra nekontroliuojama hipertenzija, gydymo patirties nėra. Gydytojai turi įvertinti gydymą pacientų, apie kuriuos yra mažai informacijos.

Nėra pakankamai duomenų, leidžiančių spręsti apie Lucentis poveikį pacientams, kuriems yra RVO ir pasireiškia negrįžtamas išeminės kilmės regėjimo netekimas.

Yra nedaug duomenų apie Lucentis poveikį pacientams, kuriems yra PM ir kuriems anksčiau skirta fotodinaminė terapija verteporfinu (vPDT) buvo nesėkminga. Nors pastebėtas panašus vaistinio preparato poveikis pacientams, kuriems pažeidimas pasireiškė po centrinės tinklainės duobute ir šalia jos, tačiau nepakanka duomenų patvirtinti Lucentis poveikį PM sergantiems pacientams, kuriems pažeidimas pasireiškia toliau nuo centrinės tinklainės duobutės.

Sisteminis poveikis po vartojimo į stiklakūnį

Gauta pranešimų, kad po VEGF inhibitorių vartojimo į stiklakūnį pasireiškė sisteminio poveikio nepageidaujamų reiškinių, įskaitant kraujosruvas (kitokias nei į akis) ir arterinės tromboembolijos atvejus.

Duomenų, kad Lucentis saugu gydyti *DME*, dėl *RVO* pasireiškiančia geltonosios dėmės edema ir dėl PM pasireiškiančia *CNV* sergančius ligonius, kuriuos buvo ištikęs insultas ar praeinančios išemijos priepuolis, yra nedaug. Tokius ligonius būtina gydyti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių sąveikos tyrimų neatlikta.

Informacija apie papildomą šlapiosios *AMD* ir PM gydymą fotodinamine terapija (*PDT*) verteporfinu ir Lucentis pateikiama 5.1 skyriuje.

Informacija apie papildomą *DME* bei *BRVO* gydymą lazerine fotokoaguliacija ir Lucentis pateikiama 4.2 ir 5.1 skyriuose.

Klinikinių tyrimų metu vaistinio preparato skiriant pacientams, kuriems buvo *DME* sukeltas regos pablogėjimas, nustatyta, kad kartu paskyrus tiazolidindionų Lucentis poveikis nepakito, vertinant pagal regos aštrumą ar centrinės tinklainės dalies storį (angl., *central retinal subfield thickness – CSFT*).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų/moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterų turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie ranibizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su pavieniais (beždžionėmis) tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai ar embriono ar vaisiaus vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Manoma, kad sisteminė ekspozicija ranibizumabui vartojant jo į akis yra maža, tačiau dėl savo veikimo mechanizmo ranibizumabas turi būti laikomas galimai teratogeniškas ir pasižymintis toksiniu poveikiu embrionui bei vaisiui. Taigi ranibizumabo nėštumo laikotarpiu vartoti negalima, nebent tikėtinas teigiamas poveikis viršija galimą riziką vaisiui. Jei ranibizumabu gydyta moteris nori pastoti, rekomenduojama, kad apvaisinimas įvyktų po paskutinės ranibizumabo dozės pavartojimo praėjus mažiausiai 3 mėnesiams.

Žindymas

Remiantis labai ribotais duomenimis, nedidelis ranibizumabo kiekis gali patekti į motinos pieną. Ranibizumabo poveikis žindomam naujagimiui/kūdikiui nežinomas. Lucentis vartojimo laikotarpiu dėl atsargumo žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gydymo procedūra gali sukelti laikinų regėjimo sutrikimų, kurie gali paveikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, kurie jaučia šiuos požymius, turi nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie laikini regėjimo sutrikimai nusiūgsta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Daugelis po Lucentis vartojimo pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų yra susijusios su injekcijos į stiklakūnį procedūra.

Dažniausios po Lucentis injekcijos pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų akims yra šios: akies skausmas, akių hiperemija, padidėjęs akispūdis, stiklakūnio uždegimas, stiklakūnio atšoka, tinklainės kraujosruva, regėjimo sutrikimas, „skraidančios muselės“, junginės kraujosruva, akies sudirginimas, svetimkūnio akyse pojūtis, sustiprėjęs ašarojimas, blefaritas, akies sausumas ir akies niežulys.

Dažniausiai pasireiškę nepageidaujami ne akių sutrikimai yra galvos skausmas, nazofaringitas ir sąnarių skausmas.

Rečiau pasireiškusių, tačiau sunkesnių nepageidaujamų reakcijų yra endoftalmitas, aklumas, tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimas ir jatrogeninė trauminė katarakta (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu vartojant Lucentis pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų duomenys apibendrinti toliau pateiktoje lentelėje.

Lentelėje pateikiamos nepageidaujamų reakcijos[#]

Nepageidaujamų reakcijų išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, taikant tokį apibūdinimą: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamų reakcijų pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos

Labai dažnas

Nazofaringitas

Dažnas

Šlapimo takų infekcija*

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažnas

Mažakraujystė

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnas

Padidėjęs jautrumas

Psichikos sutrikimai

Dažnas

Nerimas

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažnas

Galvos skausmas

Akių sutrikimai
Labai dažnas

Stiklakūnio uždegimas, stiklakūnio atšoka, tinklainės kraujavimas, regėjimo sutrikimas, akies skausmas, „skraidančios muselės“, junginės kraujavimas, akies sudirginimas, svetimkūnio akyse pojūtis, sustiprėjęs ašarojimas, blefaritas, akies sausumas, akies hiperemija, akies niežulys.

Dažnas

Tinklainės degeneracija, tinklainės pažeidimas, tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimas, tinklainės pigmentinio epitelio atšoka, tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimas, sumažėjęs regos aštrumas, stiklakūnio kraujavimas, stiklakūnio pažeidimas, uveitas, iritas, iridociklitas, katarakta, subkapsulinė katarakta, užpakalinės kapsulės drumstumas, taškinis keratitas, ragenos erozijos, priekinės kameros švytėjimas, neryškus matymas, kraujavimas injekcijos vietoje, akies kraujavimas, konjunktyvitas, alerginis konjunktyvitas, išskyros iš akies, fotopsija, šviesos baimė, akių diskomfortas, akies vokų pabrinkimas, akies vokų skausmas, junginių hiperemija.

Nedažnas

Aklumas, endoftalmitas, pūlių kaupimasis priekinėje akies kameroje (*hypopyon*), kraujosruva į priekinę akies kamerą (*hyphaema*), keratopatija, rainelės sąaugos, nuosėdos ragenoje, ragenos pabrinkimas, ragenos drūžės, skausmas injekcijos vietoje, injekcijos vietos sudirginimas, nemalonus akies pojūtis, akies vokų sudirginimas.

Nežinomas

Tinklainės vaskulitas**, tinklainės okliuzinis vaskulitas**

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai
Dažnas

Kosulys

Virškinimo trakto sutrikimai
Dažnas

Pykinimas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Dažnas

Alerginės reakcijos (išbėrimas, dilgėlinė, niežulys, eritema)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Labai dažnas

Sąnarių skausmas

Tyrimai

Labai dažnas

Padidėjęs akispūdis

Nepageidaujamos reakcijos buvo apibrėžiamos kaip nepageidaujami reiškiniai (pasireiškę mažiausia 0,5 procento pacientų), kurių dažniau (bent 2 procentiniais punktais) pastebėta 0,5 mg Lucentis doze gydytų pacientų grupėje nei vartojusiųjų palyginamąjį vaistinį preparatą (placebą ar verteporfino *PDT*) grupėje.

*Pastebėti tik ligoniams, kuriems buvo *DME*.

**Remiantis duomenimis vaistiniui preparatui esant rinkoje.

Visai vaistinio preparato grupei būdingos nepageidaujamos reakcijos

III fazės šlapiosios *AMD* klinikinių tyrimų duomenimis nepageidaujamų reiškinių, potencialiai susijusių su sisteminiais VEGF (vascular endothelial growth factor - kraujagyslių endotelio augimo veiksnys) inhibitoriais, bendras neovaskuliarinio kraujavimo dažnis nežymiai išaugo ranibizumabu gydytiems pacientams. Tačiau pastovių pavyzdžių tarp skirtingų hemoragijų nebuvo. Egzistuoja teorinė rizika, kad sušvirkštus į stiklakūnį VEGF inhibitorių, gali pasireikšti arterinių tromboembolių, įskaitant insultą ir miokardo infarktą. Atliekant klinikinius Lucentis tyrimus, kuriuose dalyvavo *AMD*, *DME*, *PDR*, *RVO* ir *CNV* sergantys pacientai, nustatytas nedidelis arterinių tromboembolių pasireiškimo dažnis, kuris ranibizumabo vartojusių pacientų ir kontrolinėje grupėse ženkliai nesiskyrė.

Vaikų populiacija

Lucentis 0,2 mg dozės saugumas buvo tirtas atliekant 6 mėnesių trukmės klinikinį tyrimą (RAINBOW) su 73 anksčiau laiko gimusiais kūdikiais, kuriems buvo nustatyta *ROP* ir kurie buvo gydomi 0,2 mg ranibizumabo doze (žr. 5.1 skyrių). Nepageidaujamos akių reakcijos, nustatytos daugiau kaip vienam 0,2 mg ranibizumabo doze gydytam pacientui, buvo tinklainės kraujavimas ir junginės kraujavimas. Nepageidaujamos ne akių reakcijos, nustatytos daugiau kaip vienam 0,2 mg ranibizumabo doze gydytam pacientui, buvo tokios: nazofaringitas, anemija, kosulys, šlapimo takų infekcija ir alerginės reakcijos. Skiriant suaugusiųjų indikacijoms nustatytos nepageidaujamos reakcijos taikytinos ir *ROP* sergantiems anksčiau laiko gimusiems kūdikiams, nors ir ne visos buvo pastebėtos RAINBOW tyrimo metu.

Anksčiau laiko gimusių kūdikių, sergančių *ROP*, ilgalaikio vartojimo saugumas buvo tiriamas RAINBOW tęstinio tyrimo metu iki penkerių metų amžiaus ir neparodė jokių naujų saugumo signalų. Šio tęstinio tyrimo metu nustatytos 0,2 mg ranibizumabo dozės saugumo savybės buvo panašios į pastebėtas pagrindinio tyrimo metu per 24 savaites.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių šlapiosios *DME* tyrimų metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie atsitiktinio perdozavimo atvejus. Šiais atvejais dažniausiai pasireiškė tokios nepageidaujamos reakcijos: padidėjęs akispūdis, praeinantis aklumas, sumažėjęs regos aštrumas, ragenos edema, ragenos skausmas ir akies skausmas. Perdozavus vaistinio preparato budintis gydytojas turėtų stebėti ir, jeigu reikia, koreguoti akispūdį.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – oftalmologiniai, vaskuliarizaciją slopinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – S01LA04

Veikimo mechanizmas

Ranibizumabas yra žmogaus rekombinantinis monokloninių antikūnų fragmentas, nukreiptas prieš žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktorių A (VEGF-A). Jis dideliu afinitetu susijungia su VEGF-A izoformomis (pvz., VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ ir VEGF₁₆₅), tuo būdu trukdydamas VEGF-A susijungti su receptoriais VEGFR-1 ir VEGFR-2. VEGF-A susijungus su receptoriais vyksta endotelio ląstelių proliferacija ir neovaskuliarizacija, taip pat padidėja kraujagyslių pralaidumas. Manoma, kad visa tai skatina su amžiumi susijusios tinklainės dėmės neovaskulinės degeneracijos progresavimą, patologinę miopiją ir *CNV* ar diabetinės geltonosios dėmės edemos arba dėl *RVO* pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltą regos pablogėjimą suaugusiems bei neišnešiotų kūdikių retinopatiją anksčiau laiko gimusiems kūdikiams.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šlapiosios AMD gydymas

Klinikinis Lucentis saugumas ir veiksmingumas tirtas trijuose atsitiktinės atrankos dvigubo kodavimo placebo arba aktyvia medžiaga kontroliuojamuose 24 mėnesių trukmės šlapiosios AMD klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys neovaskuline AMD. Šiuose klinikiniuose tyrimuose iš viso dalyvavo 1 323 pacientai (879 aktyviai gydomi ir 444 kontrolinės grupės asmenys).

Klinikiniame tyrime FVF2598g (MARINA) 716 pacientų su minimalia klasikine arba slapta ne klasikine pažeida atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems kas mėnesį buvo švirkščijama Lucentis po 0,3 mg, Lucentis po 0,5 mg arba placebo.

Klinikiniam tyrimui FVF2587g (ANCHOR) 423 pacientai, kuriems buvo daugiausia klasikinė CNV, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo švirkščijama Lucentis po 0,3 mg kas mėnesį, Lucentis po 0,5 mg kas mėnesį arba skiriama PDT verteporfinu (tyrimo pradžioje ir vėliau kas 3 mėnesius, jeigu fluorescencinėje angiogramoje pastebėtas persistuojantis arba atsinaujinęs kraujagyslių pralaidumas).

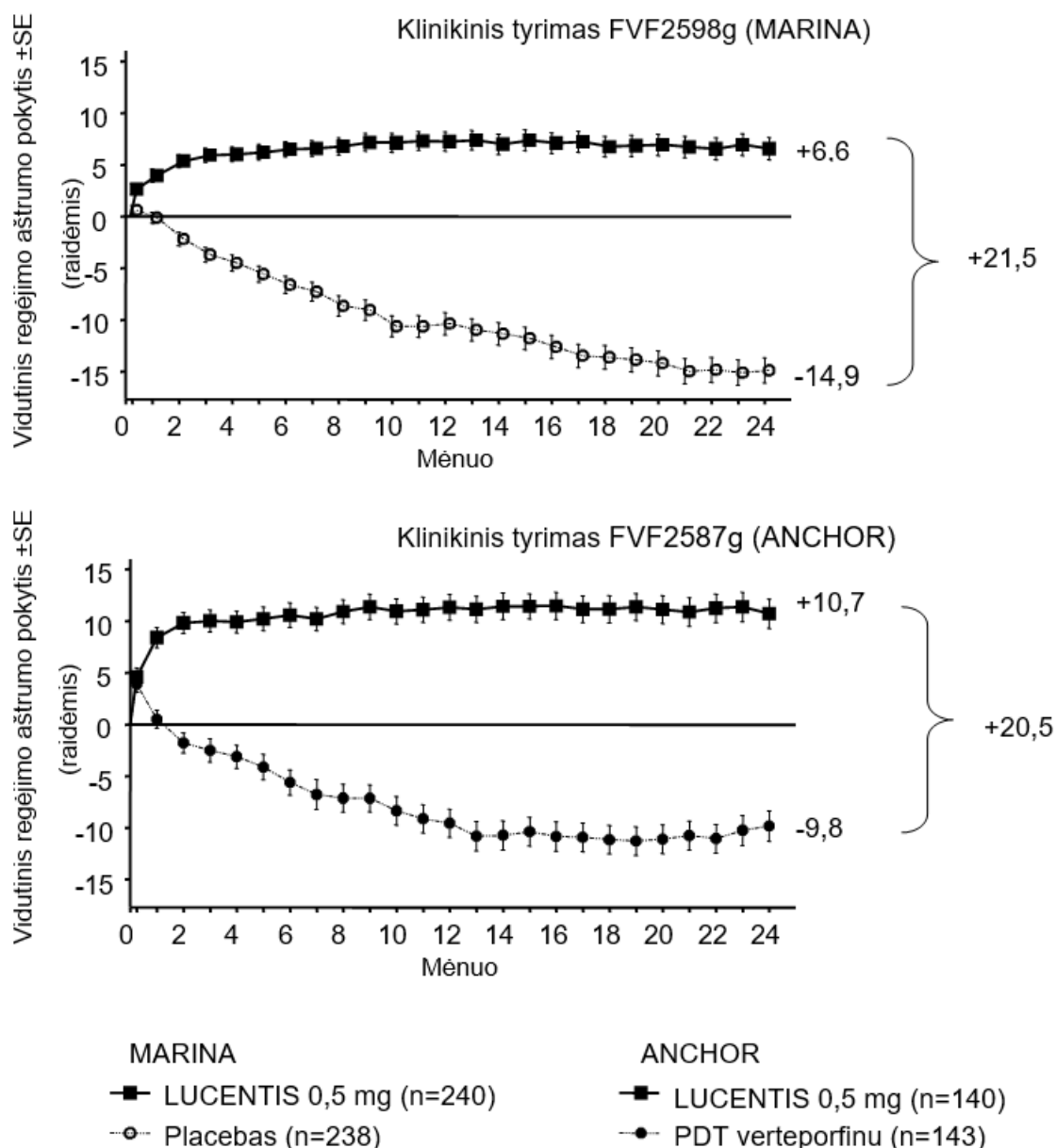
Svarbiausių tyrimų išeičių rodiklių santrauka pateikiama 1 lentelėje bei 1 paveiksle.

1 lentelė. Klinikinių tyrimų FVF2598g (MARINA) ir FVF2587g (ANCHOR) išeitys po 12 ir 24 mėnesių

Išėities matmuo	Mėnuo	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Placebas (n = 238)	Lucentis 0,5 mg (n = 240)	PDT verteporfinu (n = 143)	Lucentis 0,5 mg (n = 140)
Regėjimo aštrumo sumažėjimas mažiau nei 15 raidžių (%) ^a (regėjimas išlikęs, pirminė vertinamoji baigtis)	12 mėnuo	62 %	95 %	64 %	96 %
	24 mėnuo	53 %	90 %	66 %	90 %
Regėjimo aštrumo padidėjimas daugiau arba lygiai 15 raidžių (%) ^a	12 mėnuo	5 %	34 %	6 %	40 %
	24 mėnuo	4 %	33 %	6 %	41 %
Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis (raidėmis) (SN) ^a	12 mėnuo	-10,5 (16,6)	+ 7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+ 11,3 (14,6)
	24 mėnuo	-14,9 (18,7)	+ 6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+ 10,7 (16,5)

^a p < 0,01

1 paveikslas. Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 mėnesio klinikiuose tyrimuose FVF2598g (MARINA) ir FVF2587g (ANCHOR)



Šių dviejų tyrimų rezultatai rodo, kad gydymą ranibizumabu taip pat gali būti naudinga tęsti pacientams, kurių geriausias koreguotas regos aštrumas (GKRA) pirmaisiais gydymo metais pablogėjo ≥ 15 raidžių.

Abiejų MARINA ir ANCHOR klinikinių tyrimų metu ranibizumabo vartojusiųjų grupėse nustatytas statistškai reikšmingas pacientų pastebėtas teigiamas poveikis regos funkcijai, vertinant pagal Nacionalinio akių instituto Regos funkcijos klausimyną (NEI VFQ-25) ir lyginant su kontrolinėmis grupėmis.

Klinikinio tyrimo FVF3192g (PIER) metu 184 pacientai, sergantys visomis neovaskulinės AMD formomis, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo švirkščiamas Lucentis po 0,3 mg, Lucentis po 0,5 mg arba placebo vieną kartą per mėnesį tris kartus iš eilės, vėliau – kas 3 mėnesius. Nuo 14-ojo tyrimo mėnesio placebo vartojusiems pacientams buvo leidžiama skirti ranibizumabo, o nuo 19-ojo tyrimo mėnesio vaistinį preparatą buvo galima švirkšti dažniau. Pacientai, PIER klinikiniame tyrime gydyti Lucentis, vidutiniškai gavo iš viso 10 gydymų.

Vidutiniškai vertinant, po pradinio regėjimo aštrumo pagerėjimo (po dozavimo kas mėnesį) pradėjus švirkšti Lucentis kas ketvirtį, regėjimo aštrumas mažėjo, kol 12 mėnesį sugrįžo į pradinį lygį ir šis poveikis iš esmės išliko daugumai (82%) ranibizumabu gydytų pacientų po 24 mėnesių. Riboti duomenys apie placebo vartojusius tiriamuosius asmenis, kuriems vėliau buvo paskirta ranibizumabo, rodo, kad ankstyva gydymo pradžia gali būti susijusi su geriau išsaugotu regėjimo aštrumu.

Dviejų po vaistinio preparato rinkodaros teisių suteikimo atliktų tyrimų (MONT BLANC, BPD952A2308 ir DENALI, BPD952A2309) duomenys patvirtino Lucentis veiksmingumą, tačiau neparodė papildomo naudingo poveikio skiriant verteporfino (Visudyne *PDT*) ir Lucentis derinį, lyginant su Lucentis monoterapijos poveikiu.

Dėl PM pasireiškiančios CNV sukulto regos pablogėjimo gydymas

Lucentis klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl PM pasireiškiančios CNV sukeltam regos pablogėjimui gydyti įvertintas remiantis dvigubai maskuotu būdu atlikto, kontroliuojamojo pagrindinio F2301 (RADIANCE) tyrimo metu gautais 12 mėnesių duomenimis. Šio tyrimo metu 277 pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:2:1 buvo suskirstyti į toliau nurodytas grupes:

- I grupė (0,5 mg ranibizumabo, dozavimo režimas siejamas su „stabilumo“ kriterijais, kurie apibrėžiami kaip nepasikeitęs GKRA lyginant su dviem anksčiau atliktais kasmėnesiniais įvertinimais).
- II grupė (0,5 mg ranibizumabo, dozavimo režimas siejamas su „ligos aktyvumo“ kriterijais, kurie apibrėžiami kaip regos sutrikimas, susijęs su dėl CNV pažeidimo pasireiškiančiu skysčių susikaupimu ar aktyviu prasisunkimu į tinklainę arba po tinklainę bei nustatomu atlikus optinę koherentinę tomografiją ir (arba) angiografiją su fluoresceinu).
- III grupė (*vPDT* – pacientams buvo galima skirti gydymą ranibizumabu nuo 3-iojo mėnesio). Per 12 mėnesių trukmės tyrimo laikotarpį II grupės pacientų tarpe (tai yra rekomenduojamas dozavimo režimas, žr. 4.2 skyrių) 50,9 % pacientų reikėjo skirti 1 arba 2 injekcijas, 34,5 % pacientų reikėjo skirti 3-5 injekcijas, o 14,7 % pacientų reikėjo skirti 6-12 injekcijų. 62,9 % II grupės pacientų nereikėjo skirti vaistinio preparato injekcijų per paskutiniuosius 6 tyrimo mėnesius.

Svarbiausių RADIANCE tyrimo baigčių santrauka pateikiama 2 lentelėje ir 2 paveiksle.

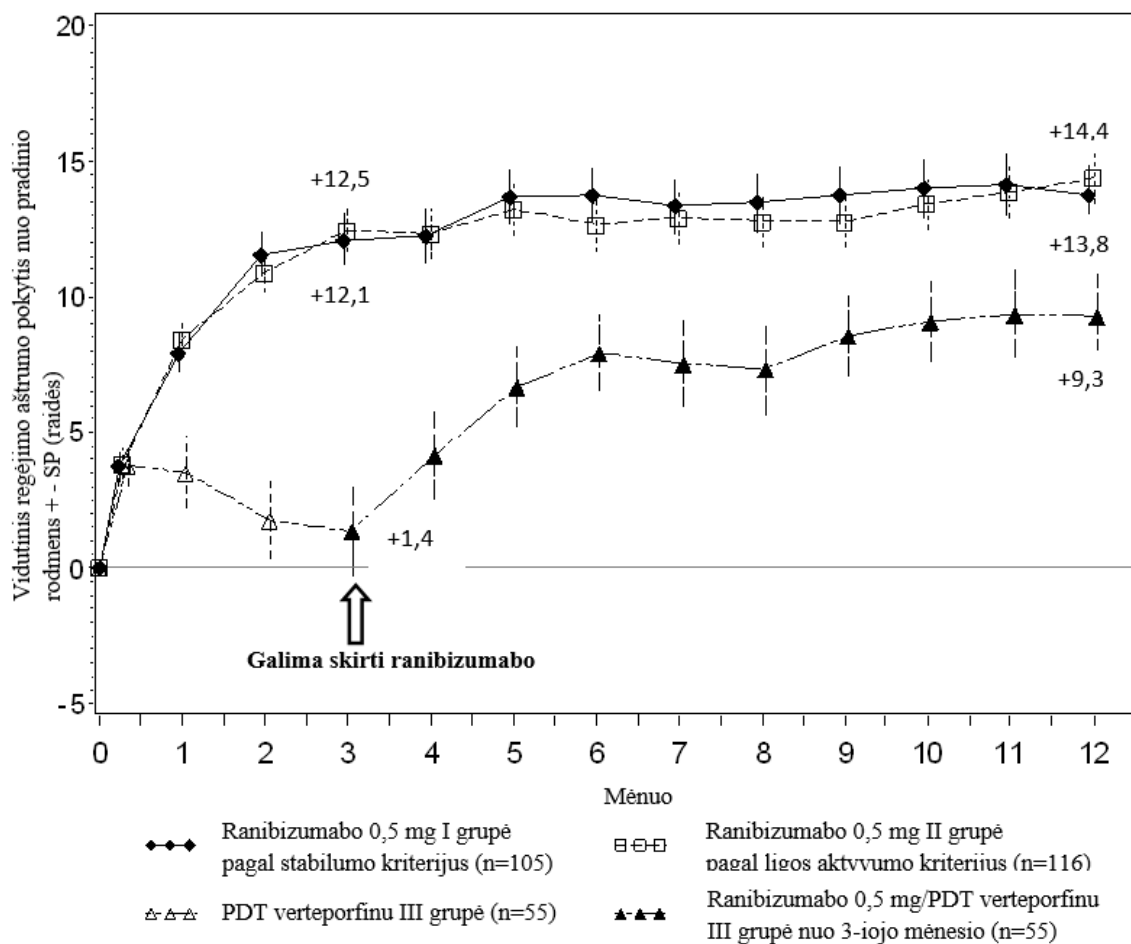
2 lentelė. Baigtys po 3 ir 12 mėnesių (RADIANCE tyrimas)

	I grupė Ranibizumabo 0,5 mg „regos stabilumas“ (n = 105)	II grupė Ranibizumabo 0,5 mg „ligos aktyvumas“ (n = 116)	III grupė vPDT^b (n = 55)
3 mėnuo			
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 3 mėnesio, lyginant su pradiniu įvertinimu ^a (raidėmis)	+ 10,5	+ 10,6	+ 2,2
Pacientų dalis, kuriems nustatytas pagerėjimas:			
≥ 15 raidžių arba pasiekta ≥ 84 raidės GKRA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
12 mėnuo			
Injekcijų skaičius iki 12-ojo mėnesio:			
Vidurkis	4,6	3,5	N/A
Mediana	4,0	2,5	N/A
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 12 mėnesio, lyginant su pradiniu įvertinimu (raidėmis)	+ 12,8	+ 12,5	N/A
Pacientų dalis, kuriems nustatytas pagerėjimas:			
≥ 15 raidžių arba pasiekta ≥ 84 raidės GKRA	53,3 %	51,7 %	N/A

^a $p < 0,00001$, lyginant su kontroline vPDT grupe.

^b Palyginamoji kontrolinė grupė iki 3-iojo mėnesio. Pacientams, kurie atsitiktiniu būdu buvo priskirti vPDT grupei, nuo 3-iojo mėnesio buvo galima skirti gydymą ranibizumabu (III grupėje 38 pacientams nuo 3-iojo mėnesio buvo skirta ranibizumabo).

2 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis laike nuo pradinio rodmens iki 12-ojo mėnesio (RADIANCE tyrimas)



Regos pagerėjimas pasireiškė kartu su centrinės tinklainės srities storio sumažėjimu.

Pacientų įvertinto palankaus vaistinio preparato poveikio rodiklis ranibizumabo vartojusiųjų grupėse buvo didesnis nei vPDT grupėje (p reikšmė < 0,05), analizuojant NEI VFQ-25 klausimyno bendrojo balo ir keleto atskirų skalių (bendrojo regėjimo, veiklos iš arti, psichinės sveikatos ir priklausomybės) įvertinimų pagerėjimą.

CNV sukulto regos pablogėjimo gydymas (pasireiškiančios dėl kitų priežasčių nei PM ir šlapioji AMD)

Lucentis klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams CNV sukeltam regos pablogėjimui gydyti įvertintas remiantis dvigubai maskuotu būdu atlikto, placebo kontroliuojamojo pagrindinio G2301 (MINERVA) tyrimo metu gautais 12 mėnesių duomenimis. Šio tyrimo metu 178 suaugusiems pacientams atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo paskirta:

- 0,5 mg ranibizumabo prieš gydymą, pagal individualų dozavimo režimą, atsižvelgiant į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regos aštrumą ir (arba) anatominius rodmenis (pvz. regos aštrumo pablogėjimą, skysčių susikaupimą į tinklainę arba po tinklainę, kraujavimą arba prasisunkimą);
- placebo injekcija tyrimo pradžioje, pagal individualų gydymo režimą, atsižvelgiant į ligos aktyvumą.

Po 2 mėnesių visiems pacientams kaip reikia buvo skirtas atviras gydymas ranibizumabu.

Svarbiausių MINERVA tyrimo baigčių santrauka pateikiama 3 lentelėje ir 3 paveiksle. Regos pagerėjimas pastebėtas ir pasireiškė kartu su centrinės tinklainės dalies storio sumažėjimu per 12 mėnesių laikotarpį.

Vidutinis injekcijų skaičius pacientams skiriamas per 12 mėnesių buvo 5,8 ranibizumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 5,4 placebo vartojusiųjų grupėje, kuriems tolimesnis gydymas ranibizumabu buvo skirtas nuo 2 mėnesio. Tyrimo metu placebo vartojusiųjų grupėje 7 iš 59 pacientų nebuvo skirtas joks gydymas ranibizumabu per 12 mėnesių laikotarpį.

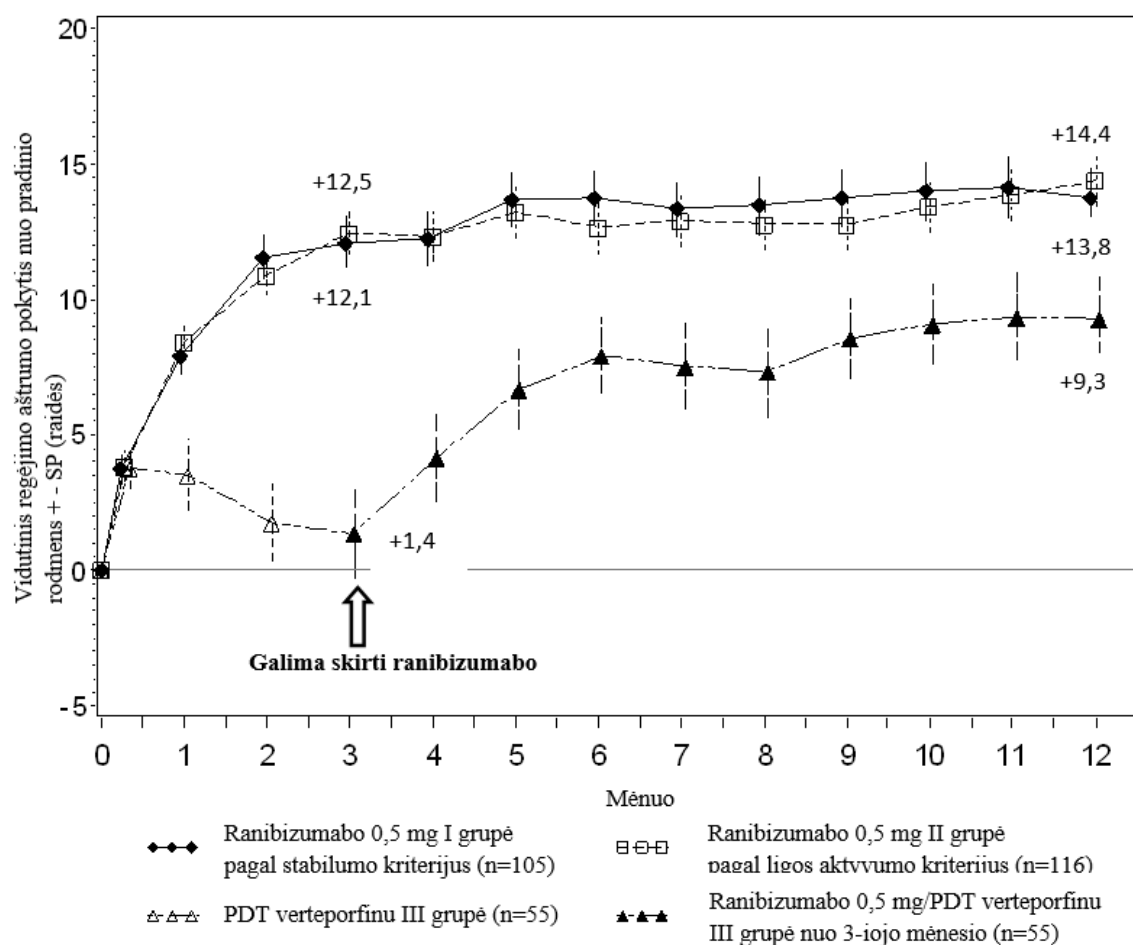
3 lentelė. Baigtys po 2 mėnesių (MINERVA tyrimas)

	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 119)	Placebo (n = 59)
GKRA rodmens pokytis nuo pradinės reikšmės iki 2-ojo mėnesio ^a	9,5 raidės	-0,4 raidės
Pacientai, kuriems padidėjo ≥ 15 raidžių nuo pradinės reikšmės ar pasiekė 84 raides po 2 mėnesių	31,4 %	12,3 %
Pacientai, kuriems nesumažėjo > 15 raidžių nuo pradinės reikšmės po 2 mėnesių	99,2 %	94,7 %
CSFT ^b rodiklio sumažėjimas nuo pradinės reikšmės iki 2-ojo mėnesio ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Vienpusis $p < 0,001$, lyginant su placebo grupe

^b CSFT - centrinės tinklainės dalies storis

3 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio rodmens iki 12-ojo mėnesio laiko atžvilgiu (MINERVA tyrimas)



Lyginant ranibizumabo su placebo vartojusiųjų rodmenis po 2 mėnesių, buvo pastebėtas nuoseklus bendras ir visų pradinės etiologijos pogrupių gydymo poveikis:

4 lentelė. Bendras ir po pradinės etiologijos gydymo poveikis pogrupiuose

Bendra ir pradinė etiologija	Gydymo placebo rezultatas [raidės]	Pacientų skaičius [n] (gydymas + placebo)
Bendra	9,9	178
Angioidiniai ruoželiai	14,6	27
Použdegiminė retinohoroidopatija	6,5	28
Centrinė cerozinė chorioretinopatija	5,0	23
Idiopatinė chorioretinopatija	11,4	63
Įvairios etiologijos ^a	10,6	37

^a apima įvairias mažo dažnio etiologijas, kurių nėra kituose pogrupiuose

Pagrindinio tyrimo G2301 (MINERVA) metu, penkiems paaugliams nuo 12 iki 17 metų, kurie sirgo *CNV* sukeltu regos pablogėjimu, buvo skirtas atviras pradinis gydymas 0,5 mg ranibizumabo doze pagal individualų gydymo režimą kaip ir suaugusiųjų populiacijoje. GKRA rodmens pagerėjimas nuo pradinės reikšmės iki 12-ojo mėnesio visiems penkiems pacientams, svyruoja nuo 5 iki 38 raidžių (vidutiniškai 16,6 raidės). Regos pagerėjimas pasireiškė kartu su centrinės tinklainės dalies storio stabilizavimu ar sumažėjimu per 12 mėnesių laikotarpį. Vidutinis ranibizumabo injekcijų skaičius, skiriamas tyrimo metu per 12 mėnesių buvo 3 (svyravo nuo 2 iki 5). Bendrai gydymas ranibizumabu buvo gerai toleruojamas.

DME sukulto regos pablogėjimo gydymas

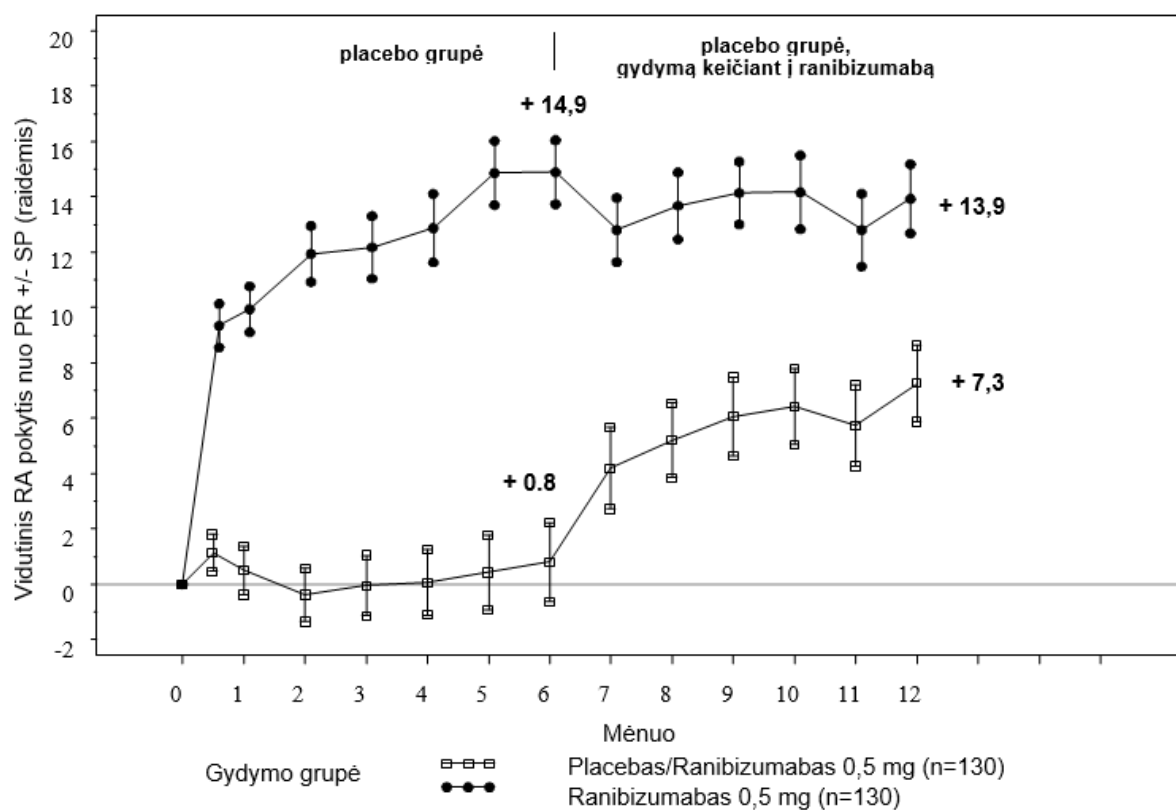
Lucentis veiksmingumas ir saugumas vertinti trijų atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų, bent 12 mėnesių trukmės tyrimų metu. Iš viso į šiuos tyrimus buvo įtraukti 868 pacientai (708 į aktyvią ir 160 į kontrolinę grupę).

II fazės tyrimo D2201 (RESOLVE) metu 151 pacientui į stiklakūnį kas mėnesį buvo švirkščiamas ranibizumabo (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) arba placebo (n = 49). GKRA rodmens pokyčio vidurkis nuo 1-ojo mėnesio iki 12-ojo mėnesio, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, buvo + 7,8 (± 7,72) raidės apibendrintoje ranibizumabo vartojusių pacientų grupėje (n = 102), lyginant su -0,1 (± 9,77) raidės pacientams, kuriems buvo skirta placebo; o GKRA rodmens pokyčio vidurkis 12-ąjį mėnesį, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, buvo atitinkamai 10,3 (± 9,1) raidės, lyginant su -1,4 (± 14,2) raidės (skirtumo tarp abiejų tiriamųjų grupių p < 0,0001).

III fazės D2301 tyrime (RESTORE) 345 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo švirkščiamas arba 0,5 mg ranibizumabo dozė (monoterapija) ir taikoma lazerinės fotokoaguliacijos imitacija, arba švirkščiamas 0,5 mg ranibizumabo dozė ir taikoma lazerinė fotokoaguliacija, arba švirkščiamas placebo ir taikoma lazerinės fotokoaguliacija. 240 pacientų, kurie baigė dalyvavimą 12 mėnesių trukmės RESTORE tyrime, buvo įtraukti į atvirąjį, daugiacentrį, 24 mėnesių trukmės tęstinį tyrimą (RESTORE tęsinys). Šiems pacientams į tą pačią pagrindinio (D2301 RESTORE) tyrimo metu pasirinktą tiriamąją akį pagal poreikį buvo švirkščiamas 0,5 mg ranibizumabo dozė.

Svarbiausių tyrimo baigčių rodiklių santrauka pateikiama 5 lentelėje (RESTORE tyrimas ir jo tęsinys) bei 4 paveiksle (RESTORE tyrimas).

4 paveikslas. Vidutinis regos aštrumo pokytis nuo pradinio rodmens laiko atžvilgiu D2301 (RESTORE) tyrime



PR=pradinis rodmuo; SP=standartinė vidurkio paklaida

Poveikis po 12 mėnesių buvo panašus daugelyje pogrupių. Vis dėlto tiriamiesiems, kurių pradinis GKRA buvo > 73 raidės bei kuriems buvo geltonosios dėmės edema ir kurių tinklainės centrinės dalies storis buvo < 300 μ m, gydymas ranibizumabu, palyginti su lazerine fotokoaguliacija, papildomo palankaus poveikio nesukėlė.

5 lentelė. D2301 tyrimo (RESTORE) baigtys po 12 mėnesių ir D2301-E1 tyrimo (RESTORE tęsinio) baigtys po 36 mėnesių

D2301 tyrimo (RESTORE) metu įvertintos baigtys po 12 mėnesių, palyginti su pradiniais rodmenimis	Ranibizumabas 0,5 mg n = 115	Ranibizumabas 0,5 mg + lazeris n = 118	Lazeris n = 110
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 12 mėnesio ^a (± SN)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Vidutinis GKRA pokytis po 12 mėnesių (± SN)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Padidėjimas ≥ 15 raidžių arba GKRA rodiklis ≥ 84 raidės po 12 mėnesių (%)	22,6	22,9	8,2
Vidutinis injekcijų skaičius (0-11 mėnesiais)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
D2301-E1 tyrimo (RESTORE tęsinio) metu įvertintos baigtys po 36 mėnesių, palyginti su pradiniais D2301 tyrimo (RESTORE) metu nustatytais rodmenimis	Anksčiau skirtas ranibizumabas 0,5 mg n = 83	Anksčiau skirtas ranibizumabas 0,5 mg + lazeris n = 83	Anksčiau skirtas lazeris n = 74
Vidutinis GKRA pokytis po 24 mėnesių (SN)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Vidutinis GKRA pokytis po 36 mėnesių (SN)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Padidėjimas ≥ 15 raidžių arba GKRA rodiklis ≥ 84 raidės po 36 mėnesių (%)	27,7	30,1	21,6
Vidutinis injekcijų skaičius (12-35 mėnesiais)*	6,8	6,0	6,5

^ap < 0,0001, lyginant ranibizumabo vartojusiųjų grupę su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu. n – D2301-E1 tyrimui (RESTORE tęsinio) tai pacientų skaičius, kuriems įvertinti tiek pradiniai rodmenys D2301 tyrimo (RESTORE) metu (0 mėnuo), tiek 36-ojo mėnesio vizito metu.

* Pacientų, kuriems tęstinio tyrimo metu nereikėjo skirti gydymo ranibizumabu, dalis buvo, atitinkamai, 19 %, 25 % ir 20 % anksčiau ranibizumabo vartojusiųjų, anksčiau gydytų ranibizumabu + lazeriu bei anksčiau tik lazeriu gydytų pacientų grupėse.

Ranibizumabo vartojusiųjų (su lazeriu ar be jo) grupėse, lyginant su kontroline grupe, nustatytas statistiškai reikšmingas pacientų pastebėtas teigiamas poveikis daugeliui su rega susijusių funkcijų, vertinant pagal NEI VFQ-25 skalę. Vertinant kitas šio klausimyno dalis, skirtumų tarp tiriamųjų grupių nustatyti nebuvo galima.

24 mėnesių trukmės tęstinio tyrimo metu nustatytas ilgalaikio ranibizumabo vartojimo saugumo savybių pobūdis yra panašus į žinomą Lucentis saugumo pobūdį.

IIIb fazės D2304 tyrimo (RETAIN) metu 372 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo švirkščiamas:

- ranibizumabo 0,5 mg dozė, kartu skiriant lazerinę fotokoaguliaciją, pagal intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl., *treat-and-extend* – TE) schemą, arba
- vien ranibizumabo 0,5 mg dozė (monoterapija) pagal TE schemą, arba
- vien ranibizumabo 0,5 mg dozė (monoterapija) pagal gydymo pagal poreikį (lot., *pro re nata* – PRN) schemą.

Visų grupių pacientams ranibizumabo buvo skiriama kartą per mėnesį, kol mažiausiai tris mėnesius iš eilės tyrimų metu buvo nustatomas toks pat regos aštrumas. Pagal TE schemą ranibizumabo buvo skiriama gydymo intervalais kas 2-3 mėnesius. Visų grupių pacientams gydymas ranibizumabu kas mėnesinėmis injekcijomis buvo vėl atnaujinamas, jei buvo nustatomas DME progresavimo sukeltas GKRA sumažėjimas, ir gydymas tęsiamas, kol vėl buvo pasiekiamas stabilus GKRA rodiklis.

Po pirmųjų 3 injekcijų suplanuotų gydymo vizitų skaičius buvo, atitinkamai, 13 ir 20, vaistinio preparato skiriant pagal TE ir PRN schemas. Vaistinio preparato skiriant pagal abi TE schemas, daugiau kaip 70 % pacientų GKRA rodiklis išliko stabilus, kai vidutinis vizitų dažnis buvo ≥ 2 mėnesiai.

Svarbiausių tyrimo baigčių rodiklių santrauka pateikiama 6 lentelėje.

6 lentelė. D2304 tyrimo (RETAIN) baigtys

Įvertintos baigtys, palyginti su pradiniais rodmenimis	TE ranibizumabas 0,5 mg + lazeris n = 117	Tik TE ranibizumabas 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumabas 0,5 mg n = 117
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 12 mėnesio (SN)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 24 mėnesio (SN)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Vidutinis GKRA pokytis po 24 mėnesių (SN)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Padidėjimas ≥ 15 raidžių arba GKRA rodiklis ≥ 84 raidės po 24 mėnesių (%)	25,6	28,0	30,8
Vidutinis injekcijų skaičius (0-23 mėnesiais)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001, vertinant ne prastesnį poveikį ir lyginant su PRN schema.

Tiriant pacientus, kuriems buvo *DME*, visose tiriamosiose grupėse GKRA rodiklio pagerėjimas nustatytas kartu su ilgai nei mažėjančiu vidutiniu *CSFT* rodikliu.

PDR gydymas

Klinikinis Lucentis saugumas ir veiksmingumas *PDR* sergantiems pacientams buvo ištirti atlikus „Protocol S“ tyrimą, kurio metu buvo vertinamas į stiklakūnį suleisto 0,5 mg ranibizumabo poveikis, lyginant su visos tinklainės fotokoaguliacija (angl. *panretinal photocoagulation*, *PRP*). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis regos aštrumo pokytis praėjus 2 metams. Be to, buvo vertinamas diabetinės retinopatijos (DR) sunkumo pokytis pagal akių dugno fotografijas naudojant DR sunkumo laipsnio (angl. *Diabetic retinopathy severity score*, *DRSS*) skalę.

„Protocol S“ buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, veikliuoju gydymo metodu kontroliuojamas, lygiagrečių grupių priskyrimo, ne prastesnio poveikio nustatymo, III fazės tyrimas, į kurį buvo įtraukti 305 pacientai (394 tiriamosios akys), kuriems buvo nustatyta *PDR* ir kuriems tyrimo pradžioje kartu buvo *DME* arba šios būklės nebuvo. Tyrimo metu buvo lyginamas į stiklakūnį suleisto 0,5 mg ranibizumabo poveikis su įprastiniu gydymu *PRP*. Iš viso 191 akiai (48,5 %) atsitiktiniu būdu buvo skirtas gydymas 0,5 mg ranibizumabo, o 203 akims (51,5 %) atsitiktiniu būdu buvo taikytas gydymas *PRP*. Iš viso 88 akyse (22,3 %) tyrimo pradžioje buvo nustatyta *DME*: atitinkamai 42 akyse (22,0 %) ir 46 akyse (22,7 %) ranibizumabo vartojusiųjų ir *PRP* grupėse.

Šio tyrimo duomenimis, vidutinis regos aštrumo pokytis po 2 metų buvo + 2,7 raidės ranibizumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su -0,7 raidės gydymo *PRP* grupėje. Mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas buvo 3,5 raidės (95 % PI: [0,2-6,7]).

Po 1 metų DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais nustatytas 41,8 % akių skiriant gydymą ranibizumabu ($n = 189$), lyginant su pagerėjimu 14,6 % akių skiriant *PRP* ($n = 199$). Apskaičiuotasis skirtumas tarp ranibizumabo ir lazerio poveikio buvo 27,4 % (95 % PI: [18,9; 35,9]).

7 lentelė. DRSS įvertinimo pagerėjimas ar pablogėjimas ≥ 2 etapais arba ≥ 3 etapais po 1 metų „Protocol S“ tyrimo duomenimis (LOCF metodas)

Kategorizuotas pokytis nuo pradinių reikšmių	Protocol S		
	Ranibizumabo 0,5 mg (N = 189)	<i>PRP</i> (N = 199)	Santykių skirtumas (%), PI
≥ 2 etapų pagerėjimas			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 etapų pagerėjimas			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 etapų pablogėjimas			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 etapų pablogėjimas			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS – diabetinės retinopatijos sunkumo laipsnis, n – pacientų, kurie vizito metu atitiko būklės įvertinimo kriterijus, skaičius, N – bendrasis tiriamųjų akių skaičius.			

„Protocol S“ tyrimo duomenimis, po 1 metų ranibizumabo vartojusiųjų grupėje DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais buvo panašus tiek akyse be *DME* (39,9 %), tiek ir akyse, kuriose tyrimo pradžioje buvo nustatyta *DME* (48,8 %).

Išanalizavus „Protocol S“ tyrimo 2 metų trukmės duomenis nustatyta, kad ranibizumabo vartojusiųjų grupėje DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais nuo pradinių reikšmių nustatytas 42,3 % ($n = 80$) akių, lyginant su 23,1 % ($n = 46$) akių *PRP* grupėje. Ranibizumabo vartojusiųjų grupėje DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais nuo pradinių reikšmių nustatytas 58,5 % ($n = 24$) akių, kuriose tyrimo pradžioje buvo *DME*, ir 37,8 % ($n = 56$) akių be *DME*.

DRSS taip pat buvo įvertintas trijų atskirų aktyviai kontroliuojamų III fazės *DME* tyrimų metu (0,5 mg ranibizumabo PRN lyginant su lazeriu), kuriuose dalyvavo 875 pacientai, iš kurių maždaug 75 % buvo azijiečiai. Šių tyrimų metaanalizės duomenys parodė, kad 48,4 % iš 315 pacientų pogrupio, kurie gydymo pradžioje sirgo vidutinio sunkumo ar sunkesne neproliferacine DR (NPDR) ir kuriems buvo įvertinamas DRSS laipsnis, DRSS rodiklis pagerėjo ≥ 2 etapais nuo pradinio rodmens po 12 mėnesių gydymo ranibizumabu ($n = 192$), lyginant su 14,6 % pacientų po gydymo lazeriu ($n = 123$). Apskaičiuotas gydymo ranibizumabu ir lazeriu skirtumas buvo 29,9 % (95 % PI: [20,0; 39,7]). 405 pacientams su vidutinio sunkumo ar mažesnio laipsnio NPDR, kuriems buvo įvertinamas DRSS laipsnis, DRSS pagerėjo ≥ 2 etapais atitinkamai 1,4 % vartojusiųjų ranibizumabo ir 0,9 % lazeriu gydytų pacientų grupėje.

Dėl RVO pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukkelto regos pablogėjimo gydymas

Lucentis klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl RVO pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltam regos pablogėjimui gydyti tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai maskuotu būdu atliktų, kontroliuojamųjų BRAVO ir CRUISE tyrimų metu. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo, atitinkamai, BRVO (n = 397) arba CRVO (n = 392). Abiejų tyrimų metu pacientams buvo švirkščiamas 0,3 mg arba 0,5 mg ranibizumabo dozė arba skiriama placebo (menama) injekcija. Po 6 mėnesių placebo grupių pacientams gydymas buvo keičiamas ir jiems buvo paskiriama 0,5 mg ranibizumabo.

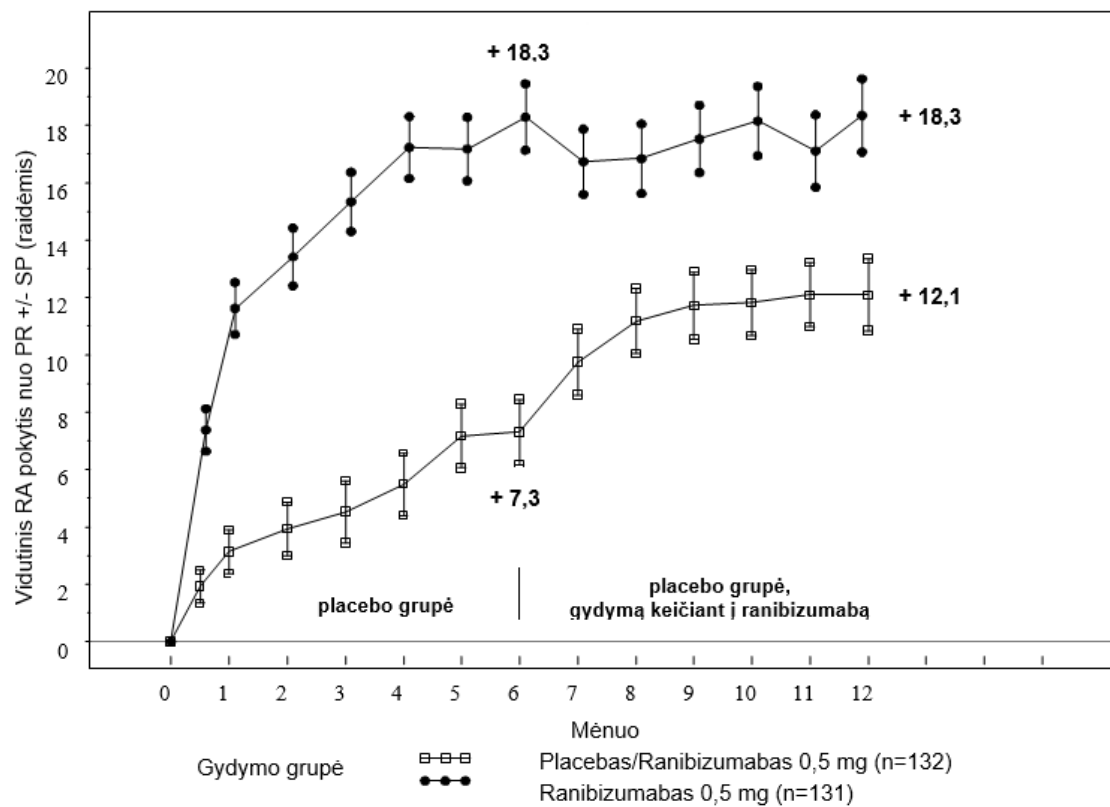
Svarbiausių BRAVO ir CRUISE tyrimų baigčių rodiklių santrauka pateikiama 8 lentelėje bei 5 ir 6 paveiksluose.

8 lentelė. Baigtys po 6 ir 12 mėnesių (BRAVO ir CRUISE tyrimai)

	BRAVO		CRUISE	
	Placebas/Lucentis 0,5 mg (n = 132)	Lucentis 0,5 mg (n = 131)	Placebas/ Lucentis 0,5 mg (n = 130)	Lucentis 0,5 mg (n = 130)
Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis po 6 mėnesių ^a (raidės) (SN) (pirminė vertinamoji baigtis)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Vidutinis GKRA pokytis po 12 mėnesių (raidės) (SN)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Regėjimo aštrumo pagerėjimas ≥ 15 raidžių po 6 mėnesių ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Regėjimo aštrumo pagerėjimas ≥ 15 raidžių po 12 mėnesių (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Pacientų dalis (%), kuriems per 12 mėnesių gelbstinčiajam gydymui buvo skirtas lazeris	61,4	34,4	NP	NP

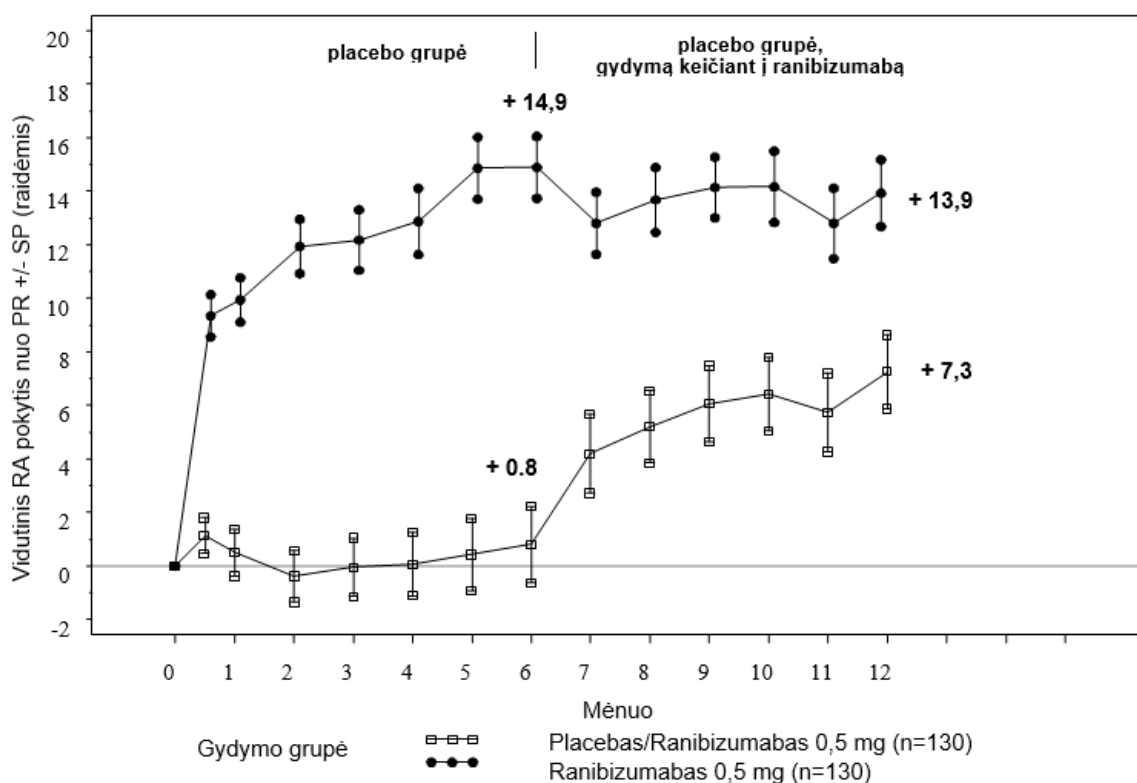
^ap < 0,0001 abiem tyrimams

5 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio rodmens iki 6-ojo ir iki 12-ojo mėnesių laiko atžvilgiu (BRAVO tyrimas)



PR=pradinis rodmuo; SP=standartinė vidurkio paklaida

6 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio rodmenų iki 6-ojo ir iki 12-ojo mėnesių laiko atžvilgiu (CRUISE tyrimas)



PR=pradinis rodmuo; SP=standartinė vidurkio paklaida

Abiejų tyrimų metu regos pagerėjimas pasireiškė kartu su besitęsiančiu ir reikšmingu geltonosios dėmės edemos mažėjimu, vertintu matuojant tinklainės centrinės tinklainės dalies storį.

Pacientams, kuriems yra *CRVO* (CRUISE tyrimas ir tęstinis tyrimas HORIZON): asmenims, kuriems pirmuosius 6 mėnesius buvo skiriama placebo injekcijų ir vėliau buvo paskirta ranibizumabo, regėjimo aštrumas iki 24-ojo mėnesio nepagerėjo tiek (~6 raidės), kad būtų panašus į pagerėjimą pacientams, kuriems ranibizumabo buvo skiriama nuo tyrimo pradžios (~12 raidžių).

Ranibizumabo vartojusiųjų grupėse, lyginant su kontroline grupe, nustatytas statistškai reikšmingas pacientų pastebėtas teigiamas poveikis, vertinant pagal NEI VFQ-25 skalės rezultatus, susijusius su veikla iš arti ir iš toli.

Ilgalaikis (24 mėnesių) Lucentis klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl *RVO* pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltam regos pablogėjimui gydyti tirtas BRIGHTER (*BRVO*) ir CRYSTAL (*CRVO*) tyrimų metu. Abiejų tyrimų metu pacientams buvo švirkščiamas 0,5 mg ranibizumabo dozė PRN, dozavimo režimas siejamas su individualiais stabilizavimo kriterijais. BRIGHTER buvo 3 atšakų atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamas tyrimas, kurio metu palyginimui pacientams buvo švirkščiamas 0,5 mg ranibizumabo dozė (monoterapija) arba švirkščiamas 0,5 mg ranibizumabo dozė ir taikoma lazerinė fotokoaguliacija, arba taikoma tik lazerinė fotokoaguliacija. Po 6 mėnesių gydymo lazeriu, pacientai galėjo gauti 0,5 mg ranibizumabo. CRYSTAL tyrimo metu pacientams buvo skiriama tik 0,5 mg ranibizumabo (monoterapija).

Svarbiausi BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimų išeičių rodikliai pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. Baigtys po 6 ir 24 mėnesių (BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimai)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N = 180	Lucentis 0,5 mg + Lazeris N = 178	Lazeris* N = 90	Lucentis 0,5 mg N = 356
Vidutinis GKRA pokytis po 6 mėnesių ^a (raidės) (SN)	+ 14,8 (10,7)	+ 14,8 (11,13)	+ 6,0 (14,27)	+ 12,0 (13,95)
Vidutinis GKRA pokytis po 24 mėnesių ^b (raidės) (SN)	+ 15,5 (13,91)	+ 17,3 (12,61)	+ 11,6 (16,09)	+ 12,1 (18,60)
GKRA rodiklis ≥ 15 raidžių po 24 mėnesių (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Vidutinis injekcijų skaičius (0-23 mėnesiais)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NP	13,1 (6,39)
^a $p < 0,0001$ lyginant abu BRIGHTER tyrimo rodiklius po 6 mėnesių: Lucentis 0,5 mg vartojusiųjų grupę su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu ir Lucentis 0,5 mg vartojusiųjų grupę ir kuriems skirtas gydymas lazeriu, su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu. ^b $p < 0,0001$ bevertė hipotezė CRYSTAL tyrime, kai vidutinis pokytis po 24 mėnesių nuo pradinio rodmenų yra lygus nuliui. * Po 6 mėnesių buvo leista pradėti gydymą 0,5 mg ranibizumabo doze (24 pacientai buvo gydomi tik lazeriu).				

BRIGHTER tyrimo metu, 0,5 mg ranibizumabo vartojimas kartu su papildoma lazerio terapija parodė ne prastesnį poveikį lyginant su ranibizumabo monoterapijos pradinėmis reikšmėmis iki 24-ojo mėnesio (95 % PI -2,8, 1,4).

Abiejų tyrimų metu, 1-ąjį mėnesį buvo pastebėtas greitas ir statistiškai reikšmingas centrinės tinklainės dalies storio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis. Šis poveikis išliko iki 24-ojo mėnesio.

Ranibizumabo gydymo poveikis buvo panašus nepriklausomai nuo tinklainės išemijos buvimo. BRIGHTER tyrimo metu pacientams, sergantiems išemija (N = 46) ar jai nesant (N = 133) ir gydytiems ranibizumabo monoterapija rodmenų pokyčio vidurkis 24-ąjį mėnesį buvo atitinkamai + 15,3 ir + 15,6 raidės, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. CRYSTAL tyrimo metu pacientams, sergantiems išemija (N = 53) ar jai nesant (N = 300) ir gydytiems ranibizumabo monoterapija rodmenų pokyčio vidurkis buvo atitinkamai + 15,0 ir + 11,5 raidės, lyginant su pradinėmis reikšmėmis.

Regos pagerėjimo poveikis buvo pastebėtas abiejų, tiek BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimų metu visiems pacientams, gydytiems 0,5 mg ranibizumabo monoterapija, nepriklausomai nuo jų ligos trukmės. Pacientams, kurių ligos trukmė buvo < 3 mėnesiai regos aštrumo padidėjimas buvo matomas 1-ąjį mėnesį atitinkamai 13,3 ir 10,0 raidžių, o 17,7 ir 13,2 raidės 24-ąjį mėnesį BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimų metu. Atitinkamų tyrimų metu, atitinkamas regėjimo aštrumo rodiklis pacientams, kurių ligos trukmė ≥ 12 mėnesių, buvo 8,6 ir 8,4 raidės. turėtų būti laikoma pradiniam gydymui tuo diagnozės nustatymo metu. Tyrimo pradžia turi būti apsvaistytą diagnozės metu.

Ilgalaikiai ranibizumabo saugumo duomenys, kurie buvo stebimi 24 mėnesių tyrimų metu atitiko jau žinomus Lucentis saugumo duomenis.

Vaikų populiacija

ROP gydymas anksčiau laiko gimusiems kūdikiams

Lucentis 0,2 mg dozės klinikinis saugumas ir veiksmingumas gydant ROP anksčiau laiko gimusiems kūdikiams įvertinti remiantis 6 mėnesių trukmės, atsitiktinių imčių, atvirojo, 3 šakų, lygiagrečių grupių, geresnio poveikio tyrimo H2301 (RAINBOW) duomenimis. Šis tyrimas buvo atliekamas, siekiant ištirti 0,2 mg ir 0,1 mg ranibizumabo dozių, skirtų injekcijų į stiklakūnį būdu, poveikį, lyginant su gydymu lazeriu. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems kiekvienoje akyje buvo nustatytas vienas iš toliau nurodytų tinklainės pokyčių:

- I zonos, 1 +, 2 +, 3 ar 3 + stadijų liga, arba
- II zonos, 3 + stadijos liga, arba
- agresyvi užpakalinė ROP (AP-ROP).

Šio tyrimo metu 225 pacientai atsitiktine tvarka 1:1:1 santykiu buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirtos 0,2 mg ranibizumabo dozės (n = 74), 0,1 mg ranibizumabo dozės (n = 77) injekcijos į stiklakūnį arba gydymas lazeriu (n = 74).

Sėkmingo gydymo rodmuo, apibrėžtas kaip aktyvios ROP požymių nebuvimas ir nepalankių struktūrinių išeičių nebuvimas abejose akyse praėjus 24 savaitėms po pirmojo tiriamojo gydymo skyrimo, buvo didžiausias 0,2 mg ranibizumabo dozę vartojusiųjų grupėje (80 %), lyginant su gydytųjų lazeriu grupe (66,2 %) (žr. 10 lentelę). Daugumai pacientų 0,2 mg ranibizumabo dozę vartojusiųjų grupėje (78,1 %) buvo skirta po vieną injekciją į kiekvieną akį.

10 lentelė. Išėitys po 24 savaičių (RAINBOW tyrimo duomenys)

	Sėkmingas gydymas					
Gydymas	n/M (%)	95 % PI	Palyginimas	Šansų santykis (ŠS) ^a	95 % PI	p reikšmė ^b
Ranibizumabas 0,2 mg (N = 74)	56/70 (80,0)	(0,6873; 0,8861)	Ranibizumabas 0,2 mg, lyginant su lazeriu	2,19	(0,9932; 4,8235)	0,0254
Gydymas lazeriu (N = 74)	45/68 (66,2)	(0,5368; 0,7721)				

PI – pasikliautinis intervalas, M – bendrasis pacientų skaičius, kuriems žinomi visi pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties duomenys (įskaitant priskirtąsias vertes), n – pacientų skaičius, kuriems nenustatyta aktyvios ROP požymių ir nenustatyta nepalankių struktūrinių išeičių abejose akyse praėjus 24 savaitėms po pirmojo tiriamojo gydymo skyrimo (įskaitant priskirtąsias vertes).

Jeigu pacientas mirė arba pakeitė tiriamąjį gydymą 24-ąją savaitę ar anksčiau, tuomet buvo vertinama, kad pacientui 24-ąją savaitę buvo aktyvios ROP požymių ir nepalankių struktūrinių išeičių.

^a Šansų santykis apskaičiuotas naudojant *Cochran-Mantel-Haenszel* testą ir vertinant pradinę ROP zoną (I zoną ir II zoną; pagal Duomenų anketos formos duomenis) kaip stratifikacijos faktorių.

^b p reikšmė poriniam palyginimui yra vienakrypčio intervalo. Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį, iš anksto nustatytas vienakrypčio p reikšmės intervalo reikšmingumo lygmuo buvo 0,025.

24 savaičių trukmės tyrimo laikotarpiu, mažesnei pacientų daliai 0,2 mg ranibizumabo dozę vartojusiųjų grupėje buvo pakeistas gydymas dėl atsako nebuvimo, lyginant su gydymu lazeriu grupe (14,9 %, lyginant su 24,3 %). Nepalankių struktūrinių išeičių buvo rečiau nustatyta 0,2 mg ranibizumabo dozę vartojusiųjų grupėje (1 pacientui, 1,4 %), lyginant su gydymu lazeriu grupe (7 pacientams, 10,1 %).

Ranibizumabo 0,2 mg dozės ilgalaikis veiksmingumas ir saugumas gydant *ROP* anksčiau laiko gimusiems kūdikiams įvertinti atlikus H2301E1 tyrimą (RAINBOW tęstinį tyrimą), kuris buvo H2301 (RAINBOW) tyrimo tęsinys, kai pacientų būklė buvo stebima iki jų 5-ojo gimtadienio.

Pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti regėjimo funkciją paciento 5-ojo gimtadienio vizito metu, vertinant regėjimo aštrumą pagal ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimo (angl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) skalę, naudojant Lea simbolių optotipus, geriau matančioje akyje (akyje, kuri įvertinta didesniais ETDRS skalės balais).

ETDRS balas pacientams jų 5-ojo gimtadienio vizito metu buvo įvertintas 83,3 % (45 iš 54) ir 76,6 % (36 iš 47) pacientų atitinkamai ranibizumabo 0,2 mg dozę vartojusiųjų ir gydymo lazeriu grupėse. Nustatytas šio rodmens mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkis (standartinė paklaida [SP]) skaitine reikšme buvo didesnis ranibizumabo 0,2 mg dozę vartojusiųjų grupėje (66,8 [1,95]), lyginant su gydymo lazeriu grupe (62,1 [2,18]), o ETDRS balo MK vidurkio skirtumas buvo 4,7 (95 % PI: -1,1; 10,5). Kategorizuotos regėjimo aštrumo vertinamosios baigtys, nustatytos geriau matančioje akyje pacientų 5-ojo gimtadienio vizito metu, pateikiamos 11 lentelėje.

11 lentelė. Regėjimo aštrumo baigtys, nustatytos geriau matančioje akyje¹ pacientų 5-ojo gimtadienio vizito metu

Regėjimo aštrumo kategorija	Ranibizumabas 0,2 mg N = 61 n (%)	Lazeris N = 54 n (%)
Nuo ≥ 1 iki ≤ 34 raidžių	1 (1,6)	2 (3,7)
Nuo ≥ 35 iki ≤ 70 raidžių	24 (39,3)	23 (42,6)
≥ 71 raidė	20 (32,8)	11 (20,4)
¹ Geriau matanti akis yra ta akis, kurioje nustatytas didesnis ETDRS raidžių skalės balas 5-ojo gimtadienio vizito metu. Jeigu abejose akyse nustatomas toks pat ETDRS raidžių skalės balas, tuomet dešinioji akis įvardijama kaip geriau matanti akis.		

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Lucentis tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, kuriems yra neovaskulinė *AMD*, sutrikęs regėjimas dėl *DME*, taip pat dėl *RVO* pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltas regos pablogėjimas, *CNV* ir diabetinės retinopatijos sukeltas regos pablogėjimas (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje). Be to, Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Lucentis tyrimų su šiais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis *ROP* indikacijai: laiku gimusiems naujagimiams, kūdikiams, vaikams ir paaugliams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pacientų, sergančių neovaskuline *AMD*, kas mėnesį švirkščiant Lucentis į stiklakūnį, ranibizumabo koncentracija kraujo serume bendrai buvo maža – didžiausia koncentracija (C_{max}) paprastai buvo mažesnė nei ta, kuri reikalinga 50 % nuslopinti biologinį VEGF aktyvumą (11-27 ng/ml, kaip nustatyta ląstelių proliferacijos tyrimu *in vitro*). C_{max} buvo proporcinga dozei, kai dozė svyravo nuo 0,05 iki 1,0 mg akiai. Ribotam kiekiui *DME* sergančių pacientų nustatyta vaistinio preparato koncentracija serume rodo, kad negalima atmesti šiek tiek didesnės sisteminės ekspozicijos, lyginant su sisteminėmis ekspozicijomis, stebėtomis neovaskuline *AMD* sergantiems pacientams. Ranibizumabo koncentracijos serume *RVO* sergantiems pacientams buvo panašios arba šiek tiek didesnės nei neovaskuline *AMD* sergantiems pacientams nustatytos koncentracijos.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize ir ranibizumabo išnykimu iš serumo neovaskuline AMD sergantiems pacientams, gydytiems 0,5 mg doze, vidutinis ranibizumabo pusinės eliminacijos iš stiklakūnio periodas yra maždaug 9 dienos. Kartą per mėnesį Lucentis švirkščiant į stiklakūnį 0,5 mg akiai doze, numatomas serumo ranibizumabo C_{max} , susidaręs maždaug po 1 dienos nuo vaistinio preparato sušvirkštimo, svyruoja nuo 0,79 iki 2,90 ng/ml, o numatomas C_{min} svyruoja nuo 0,07 iki 0,49 ng/ml. Numatoma, kad ranibizumabo koncentracija serume yra maždaug 90 000 kartų mažesnė, nei stiklakūnyje.

Pacientai, sergantys inkstų pažeidimu. Nebuvo atlikta formalių tyrimų, siekiant įvertinti Lucentis farmakokinetiką pacientams, sergantiems inkstų pažeidimu. Tiriant farmakokinetiką neovaskuline AMD sergančių pacientų populiacijoje, 68 % pacientų (136 iš 200) buvo inkstų pažeidimas (46,5 % nesunkus [50-80 ml/min.], 20 % vidutinio sunkumo [30-50 ml/min.] ir 1,5 % sunkus [< 30 ml/min.]). RVO sergančių pacientų populiacijoje 48,2 % pacientų (253 iš 525) buvo inkstų pažeidimas (36,4 % nesunkus, 9,5 % vidutinio sunkumo ir 2,3 % sunkus). Sisteminis klirensas buvo kiek mažesnis, tačiau tai nebuvo kliniškai reikšminga.

Pacientai, sergantys kepenų pažeidimu. Nebuvo atlikta formalių tyrimų, siekiant įvertinti Lucentis farmakokinetiką pacientams, sergantiems kepenų veiklos pažeidimu.

Vaikų populiacija

ROP sergantiems anksčiau laiko gimusiems kūdikiams į stiklakūnį suvirkštus 0,2 mg Lucentis dozę (į kiekvieną akį), ranibizumabo koncentracijos serume buvo didesnės nei nustatytosios neovaskuline AMD sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo skirta 0,5 mg dozę į vieną akį. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, C_{max} ir AUC_{inf} rodmenys buvo atitinkamai maždaug 16 kartų ir 12 kartų didesni. Tiriamas pusinės eliminacijos iš sisteminės kraujotakos periodas buvo maždaug 6 dienos. FK/FD analizės duomenys neparodė jokio aiškaus ryšio tarp sisteminės ranibizumabo koncentracijos ir sisteminės VEGF koncentracijos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ranibizumabo sušvirkštimas į abiejų akių stiklakūnius krabaėdėms makakoms, skiriant 0,25-2,0 mg akiai dozes vieną kartą per 2 savaites iki 26 savaitių, sukėlė nuo dozės priklausomą poveikį akims.

Akyse buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas priekinės kameros švytėjimo ir ląstelių kiekio padidėjimas, daugiausia praėjus 2 dienoms nuo injekcijos. Paprastai uždegiminio atsako sunkumas mažėjo po kitų injekcijų arba sveikstant. Užpakaliniame segmente buvo stiklakūnio infiltracija ląstelėmis bei „skraidančių muselių“, kurie taip pat priklausė nuo dozės ir paprastai išliko iki gydymo kurso pabaigos. 26 savaitių trukmės tyrime stiklakūnio uždegimo sunkumas didėjo, didėjant injekcijų skaičiui, tačiau pasveikus buvo pastebėta įrodymų, kad procesas yra grįžtamas. Užpakalinio segmento uždegimo prigimtis ir laikas leidžia galvoti apie imuninį antikūnų sukeltą atsaką, kuris gali būti kliniškai nereikšmingas. Kai kuriems gyvūnams po santykinai ilgo intensyvaus uždegimo laikotarpio buvo pastebėtas kataraktos formavimasis, iš kurio galima spręsti, kad lęšiuko pokyčiai buvo antriniai – nuo sunkaus uždegimo. Po injekcijų į stiklakūnį buvo pastebėtas laikinas akispūdžio padidėjimas, nepriklausomas nuo dozės.

Mikroskopiniai akių pokyčiai buvo susiję su uždegimu, o ne degeneracinių procesų požymis. Kai kurių akių optiniame diske buvo pastebėti granulominiai uždegiminiai pokyčiai. Šie užpakalinio segmento pokyčiai sveikstant mažėjo ir kai kuriais atvejais visai išnyko.

Švirkščiant vaistinį preparatą į stiklakūnį, sisteminio toksiškumo požymių nebuvo pastebėta. Kai kurių gydytų gyvūnų serume ir stiklakūnyje buvo rasta antikūnų ranibizumabui.

Nėra duomenų apie kancerogeniškumą ar mutageniškumą.

Tyrimų su vaikingomis beždžionėmis metu į stiklakūnį vartojamas ranibizumabas, kai didžiausia susidaranti sisteminė jo ekspozicija buvo 0,9-7 kartų didesnė nei didžiausia galima ekspozicija vaistinio preparato vartojant žmogui, toksinio poveikio vystymuisi ar teratogeninio poveikio nesukėlė, placentos svoris ar struktūra nepakito. Vis dėlto, atsižvelgiant į farmakologinį poveikį, ranibizumabą reikia laikyti vaistiniu preparatu, galinčiu sukelti teratogeninį poveikį bei toksinį poveikį embrionui ar vaisiui.

Tikėtina, kad ranibizumabo sukeliama poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi nebuvimas daugiausia yra susijęs su Fab fragmento negalėjimu prasiskverbti pro placentą. Vis dėlto aprašytas atvejis, kai motinos serume buvo didelė ranibizumabo koncentracija bei tai, kad šio vaistinio preparato buvo rasta vaisiaus serume, rodo, kad ranibizumabo antikūnai veikia kaip ranibizumabą pernešantys baltymai (jų sudėtyje yra Fc sritis), todėl mažėja motinos serumo klirensas ir vaistinis preparatas gali prasiskverbti pro placentą. Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai buvo atlikti su sveikomis vaikingomis patelėmis, o ligos (pvz., diabetas) gali keisti su Fab fragmentu susijusį gebėjimą prasiskverbti pro placentą, todėl tyrimų rezultatus reikėtų vertinti atsargiai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

α,α -trehalozė dihidratas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Histidinas
Polisorbatas 20
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Prieš vartojant neatidarytą flakoną galima laikyti kambario (25 °C) temperatūroje iki 24 valandų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pakuotė, kurioje yra tik flakonas

Vienas flakonas (I tipo stiklas) su kamščiu (iš chlorobutilo gumos), kuriame yra 0,23 ml sterilaus tirpalo.

Pakuotė, kurioje yra flakonas ir filtro adata

Vienas flakonas (I tipo stiklas) su kamščiu (iš chlorobutilo gumos), kuriame yra 0,23 ml sterilaus tirpalo ir 1 buka filtro adata (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Pakuotė, kurioje yra tik flakonas

Flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Po injekcijos nesuvertotą vaistinį preparatą reikia išmesti. Pastebėjus bet kokius flakono pažeidimo ar sugadinimo požymius, jo naudoti negalima. Sterilumas negali būti užtikrintas, jei pakuotė yra pažeista.

Injekcijos paruošimui ir injekcijai į stiklakūnį reikalingi toliau išvardyti medicininiai prietaisai, skirti tik vienkartiniam vartojimui:

- 5 µm filtro adata (18G);
- 1 ml sterilus švirkštas (su 0,05 ml žyme) ir injekcinė adata (30G x ½"), skirti suaugusiems pacientams;
- nedidelio tūrio didelio tikslumo sterilus švirkštas, tiekiamas kartu su injekcine adata (30G x ½") VISISURE rinkinyje, skirti anksčiau laiko gimusiems kūdikiams.

Šių medicininių prietaisų Lucentis pakuotėje nėra.

Pakuotė, kurioje yra flakonas ir filtro adata

Flakonas ir filtro adata skirti tik vienkartiniam vartojimui. Pakartotinas vartojimas gali sukelti infekciją ar kitą ligą/pakenkimą. Visi komponentai yra sterilūs. Pastebėjus bet kurio komponento pakuotės pažeidimo ar sugadinimo požymį, jo naudoti negalima. Sterilumas negali būti užtikrintas, jei pažeista komponento pakuotė.

Injekcijos paruošimui ir injekcijai į stiklakūnį reikalingi toliau išvardyti medicininiai prietaisai, skirti tik vienkartiniam vartojimui:

- 5 µm filtro adata (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, esanti pakuotėje);
- 1 ml sterilus švirkštas (su 0,05 ml žyme, kurio nėra Lucentis pakuotėje) ir injekcinė adata (30G x ½", kurios nėra Lucentis pakuotėje), skirti suaugusiems pacientams;
- nedidelio tūrio didelio tikslumo sterilus švirkštas, tiekiamas kartu su injekcine adata (30G x ½") VISISURE rinkinyje (kurių nėra šioje Lucentis pakuotėje), skirti anksčiau laiko gimusiems kūdikiams.

Ruošdami Lucentis injekcijai į stiklakūnį **suaugusiesiems**, laikykitės šių instrukcijų:

1. Prieš ištraukiant tirpalą iš flakono, nuimkite flakono dangtelį ir nuvalykite flakono membraną (pvz., 70 % alkoholiu suvilgytu tamponu).
2. Laikydami aseptikos reikalavimų, 5 µm filtro adatą (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) uždėkite ant 1 ml švirkšto. Įbeskite buką filtro adatą į flakono kamščio centrą ir kiškite ją tol, kol pasieks flakono dugną.
3. Ištraukite visą tirpalą iš flakono; flakoną laikykite vertikaliai, šiek tiek palenktą, kad būtų lengviau ištraukti visą tirpalą.
4. Įsitikinkite, kad ištraukdami tirpalą iš flakono, stūmoklį atitraukėte pakankamai, kad tirpalas būtų ištrauktas ir iš filtro adatos.
5. Palikite buką filtro adatą flakone ir atskirkite švirkštą nuo filtro adatos. Ištraukus tirpalą iš flakono, filtro adatą reikia išmesti, jos negalima naudoti injekcijai į stiklakūnį.
6. Laikydami aseptikos reikalavimų, tvirtai ant švirkšto uždėkite injekcinę adatą (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

7. Nuimkite injekcinės adatos dangtelį atsargiai, kad neatskirtumėte injekcinės adatos nuo švirkšto.

Pastaba: Nuimdami dangtelį, laikykite injekcinę adatą už žymės.

8. Atsargiai išstumkite orą kartu su tirpalo pertekliumi pakoreguodami dozę iki 0,05 ml žymės ant švirkšto. Švirkštas paruoštas injekcijai.

Pastaba: Nevalykite injekcinės adatos. Netraukite stūmoklio atgal.

Po injekcijos adatos neuždenkite dangteliu ir nenuimkite nuo švirkšto. Panaudotą švirkštą kartu su adata išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą konteinerį arba laikantis vietinių reikalavimų.

Vartojimas vaikų populiacijai

Ruošdami Lucentis injekcijai į stiklakūnį **anksčiau laiko gimusiems kūdikiams**, laikykitės VISISURE rinkinyje tiekiamų vartojimo instrukcijų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. sausio 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. lapkričio 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lucentis 10 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename mililitre yra 10 mg ranibizumabo* (*ranibizumabum*). Viename užpildytame švirkšte yra 0,165 ml tirpalo, atitinkančio 1,65 mg ranibizumabo. Vieno užpildyto švirkšto išstumiamasis tūris yra 0,1 ml. Toks kiekis leidžia sušvirkšti vieną 0,05 ml dozę, kurioje yra 0,5 mg ranibizumabo.

*Ranibizumabas yra žmogaus monokloninių antikūnų fragmentas, pagamintas *Escherichia coli* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Skaidrus vandeninis tirpalas, kurio spalva – nuo bespalvės iki blyškiai rusvai geltonos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lucentis skirtas suaugusiems žmonėms:

- neovaskulinės („šlapiosios“, arba eksudacinės) su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos (angl. *age-related macular degeneration - AMD*) gydymui;
- diabetinės geltonosios dėmės edemos (angl. *diabetic macular oedema - DME*) sukeltam regos pablogėjimui gydyti;
- proliferuojančiai diabetinei retinopatijai (PDR) gydyti;
- dėl tinklainės venos šakos ar centrinės tinklainės venos okliuzijos (angl. *retinal vein occlusion - RVO*) pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltam regos pablogėjimui gydyti;
- gyslainės neovaskuliarizacijos (angl. *choroidal neovascularisation - CNV*) sukeltam regos pablogėjimui gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Lucentis švirkšti gali tik kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Lucentis dozė yra 0,5 mg, ji švirkščiami per kartą į stiklakūnį. Tokia dozė atitinka 0,05 ml injekcinio tirpalo. Intervalas tarp dviejų dozių injekcijų į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės.

Gydymas pradedamas skiriant po vieną injekciją kas mėnesį ir tęsiamas tol, kol pasiekiamas maksimalus regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, t. y., kai skiriant tęstinį gydymą nesikeičia regos aštrumas ir kiti ligos požymiai ar simptomai. Pacientams, kuriems yra nustatyta šlapioji *AMD*, *DME*, *PDR* ir *RVO*, gydymo pradžioje reikia skirti kasmėnesines injekcijas tris ar daugiau mėnesių iš eilės.

Vėliau gydytojas turi nustatyti būklės stebėjimo ir injekcijų skyrimo intervalus, atsižvelgdamas į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regos aštrumą ir (arba) anatominius rodmenis.

Jeigu, gydytojo nuomone, skiriant tęstinį gydymą pacientui nėra regos ir anatominių rodmenų pagerėjimo, gydymą Lucentis reikia nutraukti.

Ligos aktyvumo stebėjimas gali apimti klinikinį paciento ištyrimą, funkcinius mėginius ar vaizdinius tyrimus (pvz., optinę koherentinę tomografiją ar angiografiją su fluoresceinu).

Jeigu pacientams skiriamas gydymas pagal intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl., *treat-and-extend*) schemą, ši intervalą galima laipsniškai ilginti, kai pasiekiamas maksimalus regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, iki kol vėl pasireiškia ligos aktyvumo požymių ar pablogėja rega. Intervalą tarp injekcijų vienu kartu reikėtų ilginti ne daugiau kaip po dvi savaites sergantiems eksudacine AMD bei ne daugiau kaip vieną mėnesį sergantiems DME. Sergantiems PDR ir RVO gydymo intervalai taip pat gali būti palaipsniui ilginami, tačiau nėra pakankamai duomenų kaip parinkti tinkamiausią laiko tarpą tarp intervalų. Jeigu atsinaujina ligos aktyvumo požymiai, intervalus tarp injekcijų reikia atitinkamai trumpinti.

CNV sukeltas regos pablogėjimo gydymas turi būti nustatomas individualiai pacientui, atsižvelgiant į ligos aktyvumą. Kai kuriems pacientams per pirmuosius 12 mėnesių gali prireikti tik vienos injekcijos, kitiems pacientams gydymą gali reikėti skirti dažniau, įskaitant injekcijas kas mėnesį. Dėl patologinės miopijos (PM) pasireiškiančios CNV sukeltam regos pablogėjimui gydyti, daugeliui pacientų per pirmuosius metus gali prireikti tik vienos ar dviejų vaistinio preparato injekcijų (žr. 5.1 skyrių).

Lucentis ir lazerinė fotokoaguliacija esant DME arba dėl tinklainės venos šakos okliuzijos (BRVO) pasireiškiančiai geltonosios dėmės edemai

Yra Lucentis vartojimo kartu su lazerine fotokoaguliacija patirties (žr. 5.1 skyrių). Jei abu gydymo metodai taikomi tą pačią dieną, Lucentis reikia švirkšti po lazerinės fotokoaguliacijos praėjus mažiausiai 30 minučių. Šio vaistinio preparato galima skirti ligoniams, kuriems lazerinė fotokoaguliacija taikyta anksčiau.

Lucentis ir verteporfino fotodinaminis gydymas pacientams, kuriems yra dėl PM pasireiškianti CNV
Lucentis ir verteporfino skyrimo kartu patirties nėra.

Specialios pacientų grupės

Pacientai, kuriems yra kepenų pažeidimas

Lucentis poveikis pacientams, turintiems kepenų pažeidimą, neištirtas. Tačiau šiai pacientų grupei vaistinio preparato skyrimo koreguoti nereikia.

Pacientai, kuriems yra inkstų pažeidimas

Pacientams, turintiems inkstų pažeidimą, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vyresnio amžiaus pacientai

Vyresnio amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia. Vyresnių nei 75 metų amžiaus pacientų, sergančių DME, gydymo patirtis yra ribota.

Vaikų populiacija

Lucentis saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys paaugliams nuo 12 iki 17 metų, kuriems yra CNV sukeltas regos pablogėjimas, aprašyti 5.1 skyriuje.

Vartojimo metodas

Užpildytas švirkštas vienkartiniam vartojimui, vartoti tik į stiklakūnį. Užpildytame švirkšte yra didesnė nei rekomenduojama 0,5 mg dozė. Negalima vartoti viso iš užpildyto švirkšto išstumiamo tirpalo tūrio (0,1 ml). Prieš injekciją tirpalo perteklių reikia išstumti. Sušvirkštus visą užpildytame švirkšte esantį tirpalą, vaistinio preparato galima perdozuoti. Norėdami išstumti oro burbuliuką kartu su vaistinio preparato pertekliumi, lėtai stumkite stūmoklį, kol žemiau guminio kamščio kupolo esantis jo kraštas susilygins su ant švirkšto pažymėta juoda dozės linija (tai atitiks 0,05 ml, t. y., 0,5 mg ranibizumabo).

Prieš švirkščiant Lucentis tirpalą reikia apžiūrėti, kad nebūtų matomų dalelių ir spalvos pasikeitimo.

Injekcijos procedūra turi būti atliekama aseptinėmis sąlygomis, įskaitant chirurginę rankų dezinfekciją, sterilias pirštines, sterilią paklodę ir sterilų akies vokų skėtiklį (arba atitikmenį), taip pat turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę (jei prireiktų). Prieš atliekant injekciją į stiklakūnį, reikia atidžiai įvertinti paciento padidėjusio jautrumo reakcijų anamnezę (žr. 4.4 skyrių). Prieš injekciją reikia dezinfekuoti odą apie akį, vokus ir akies paviršių, skirti tinkamą nejautrą ir plataus veikimo spektro vietinių antiseptikų laikantis vietinių reikalavimų.

Kaip paruošti Lucentis, žr. 6.6 skyrių.

Injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnį 3,5-4,0 mm už ragenos krašto, vengiant horizontalaus meridiano ir taikantis į akies obuolio centrą. Suleidžiama 0,05 ml tirpalo, kitos injekcijos turi būti atliekamos į kitas odenos vietas. Kiekvieną užpildytą švirkštą reikia naudoti tik vienos akies gydymui.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems yra aktyvios arba įtariamos akies arba aplinkinių audinių infekcijos.

Pacientai, kuriems yra aktyvus sunkus vidinis akies uždegimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Reakcijos, susijusios su injekcijomis į stiklakūnį

Injekcijos į stiklakūnį, įskaitant Lucentis, yra susijusios su endoftalmitu, vidiniu akies uždegimu, plėštine tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimu ir jatrogenine traumine katarakta (žr. 4.8 skyrių). Švirkščiant Lucentis visada būtina laikytis tinkamų aseptikos sąlygų. Be to, savaitę po injekcijos pacientus reikia stebėti, kad infekcijos atsiradimo atveju būtų galima pradėti ankstyvą gydymą. Pacientus reikia įspėti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokį simptomą, verčiantį galvoti apie endoftalmitą arba apie bet kokią kitą aukščiau minėtą komplikaciją.

Padidėjęs akispūdis

Pastebėta, kad 60 minučių laikotarpiu po Lucentis sušvirkštimo laikinai padidėja akispūdis. Taip pat nustatyta ir ilgalaikio akispūdžio padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Būtina matuoti akispūdį ir regos nervo kraujotaką ir tinkamai gydyti atsiradus sutrikimų.

Pacientus reikia informuoti apie šių galimų nepageidaujamų reakcijų simptomus ir jiems nurodyti, kad pasakytų gydytojui, jeigu pasireikštų tokių požymių, kaip akies skausmas ar padidėjęs diskomforto pojūtis, sustiprėjęs akies paraudimas, neryškus ar susilpnėjęs regėjimas, padidėjęs smulkių dalelių regėjimo lauke kiekis arba padidėjęs jautrumas šviesai (žr. 4.8 skyrių).

Abipusis gydymas

Nepakanka duomenų apie padidėjusią sisteminio nepageidaujamo poveikio riziką, skiriant Lucentis gydymą abiem akims (įskaitant vaistinių preparatų vartojimą tą pačią dieną) lyginant su vienos akies gydymu.

Imunogeniškas

Lucentis gali sukelti imunogeniškumą. Gali padidėti sisteminė ekspozicija *DME* sergančių pacientų organizme, todėl negalima paneigti padidėjusio jautrumo atsiradimo rizikos padidėjimo tokiems ligoniams. Be to, pacientus reikia įspėti, kad jie praneštų, jei sustiprėja vidinis akies uždegimas, nes tai gali būti klinikinis antikūnų formavimosi akyje požymis.

Gydymas kartu su kitais anti-VEGF (prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių nukreiptais vaistiniais preparatais, angl. *vascular endothelial growth factor*)

Lucentis neturi būti skiriamas tuo pačiu metu, kaip ir kiti anti-VEGF vaistiniai preparatai (sisteminiai ar į akį).

Gydymo Lucentis nutraukimas

Neturi būti švirkščijama kita Lucentis dozė ir gydymas neturi būti pratęstas anksčiau, nei tai numatoma pagal planą, jeigu yra:

- geriausio koreguoto regos aštrumo (GKRA) pablogėjimas ≥ 30 raidžių, lyginant su paskutiniu regos aštrumo įvertinimu;
- akispūdis ≥ 30 mm Hg;
- tinklainės įplėša;
- kraujavimas po tinklaine, apimantis duobės (*fovea*) centrą, arba jo dydis sudaro ≥ 50 % bendro pažeidimo ploto;
- per pastarąsias 28 dienas buvo atlikta akies operacija arba ji planuojama per kitas 28 dienas.

Tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimas

Vienas iš rizikos veiksnių, susijusių su tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimo susiformavimu skiriant eksudacinės *AMD* ir taip pat galimai kitų formų *CNV* gydymą anti-VEGF vaistiniais preparatais, yra plati ir (arba) aukšta tinklainės pigmentinio epitelio atšoka. Pacientams, kuriems yra šių tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimo susiformavimo rizikos veiksnių, gydymą ranibizumabu reikia pradėti skirti atsargiai.

Plėstinė tinklainės atšoka arba geltonosios dėmės defektai

Gydymą reikia nutraukti pacientams, turintiems plėstinę tinklainės atšoką arba 3 ar 4 stadijos geltonosios dėmės defektus.

Populiacijos, apie kurias duomenų yra mažai

Pacientų, sergančių I tipo diabeto sukelta *DME*, gydymo patirties yra nedaug. Ligonų, kuriems anksčiau buvo atliekamos injekcijos į stiklakūnį, kuriems yra aktyvi sisteminė infekcija ar kita akių liga, pvz., tinklainės atšoka ar geltonosios dėmės defektas, gydymas Lucentis netirtas. Diabetu sergančių ligonių, kurių HbA1c rodmuo yra didesnis kaip 108 mmol/mol (12 %), gydymo Lucentis patirties nepakanka, o pacientų, kuriems yra nekontroliuojama hipertenzija, gydymo patirties nėra. Gydytojai turi įvertinti gydymą pacientų, apie kuriuos yra mažai informacijos.

Nėra pakankamai duomenų, leidžiančių spręsti apie Lucentis poveikį pacientams, kuriems yra *RVO* ir pasireiškia negrįžtamas išeminės kilmės regėjimo netekimas.

Yra nedaug duomenų apie Lucentis poveikį pacientams, kuriems yra PM ir kuriems anksčiau skirta fotodinaminė terapija verteporfinu (*vPDT*) buvo nesėkminga. Nors pastebėtas panašus vaistinio preparato poveikis pacientams, kuriems pažeidimas pasireiškė po centrinės tinklainės duobute ir šalia jos, tačiau nepakanka duomenų patvirtinti Lucentis poveikį PM sergantiems pacientams, kuriems pažeidimas pasireiškia toliau nuo centrinės tinklainės duobutės.

Sisteminis poveikis po vartojimo į stiklakūnį

Gauta pranešimų, kad po VEGF inhibitorių vartojimo į stiklakūnį pasireiškė sisteminio poveikio nepageidaujamų reiškinių, įskaitant kraujosruvas (kitokias nei į akis) ir arterinės tromboembolijos atvejus.

Duomenų, kad Lucentis saugu gydyti *DME*, dėl *RVO* pasireiškiančia geltonosios dėmės edema ir dėl PM pasireiškiančia *CNV* sergančius ligonius, kuriuos buvo ištikęs insultas ar praeinančios išemijos priepuolis, yra nedaug. Tokius ligonius būtina gydyti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių sąveikos tyrimų neatlikta.

Informacija apie papildomą šlapiosios *AMD* ir PM gydymą fotodinamine terapija (*PDT*) verteporfinu ir Lucentis pateikiama 5.1 skyriuje.

Informacija apie papildomą *DME* bei *BRVO* gydymą lazerine fotokoaguliacija ir Lucentis pateikiama 4.2 ir 5.1 skyriuose.

Klinikinių tyrimų metu vaistinio preparato skiriant pacientams, kuriems buvo *DME* sukeltas regos pablogėjimas, nustatyta, kad kartu paskyrus tiazolidindionų Lucentis poveikis nepakito, vertinant pagal regos aštrumą ar centrinės tinklainės dalies storį (angl., *central retinal subfield thickness – CSFT*).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų/moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moteris turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie ranibizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su pavieniais (beždžionėmis) tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai ar embriono ar vaisiaus vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Manoma, kad sisteminė ekspozicija ranibizumabui vartojant jo į akis yra maža, tačiau dėl savo veikimo mechanizmo ranibizumabas turi būti laikomas galimai teratogeniškas ir pasižymintis toksiniu poveikiu embrionui bei vaisiui. Taigi ranibizumabo nėštumo laikotarpiu vartoti negalima, nebent tikėtinas teigiamas poveikis viršija galimą riziką vaisiui. Jei ranibizumabu gydyta moteris nori pastoti, rekomenduojama, kad apvaisinimas įvyktų po paskutinės ranibizumabo dozės pavartojimo praėjus mažiausiai 3 mėnesiams.

Žindymas

Remiantis labai ribotais duomenimis, nedidelis ranibizumabo kiekis gali patekti į motinos pieną. Ranibizumabo poveikis žindomam naujagimiui/kūdikiui nežinomas. Lucentis vartojimo laikotarpiu dėl atsargumo žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gydymo procedūra gali sukelti laikinų regėjimo sutrikimų, kurie gali paveikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, kurie jaučia šiuos požymius, turi nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie laikini regėjimo sutrikimai nusiūgsta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Daugelis po Lucentis vartojimo pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų yra susijusios su injekcijos į stiklakūnį procedūra.

Dažniausios po Lucentis injekcijos pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų akims yra šios: akies skausmas, akių hiperemija, padidėjęs akispūdis, stiklakūnio uždegimas, stiklakūnio atšoka, tinklainės kraujosruva, regėjimo sutrikimas, „skraidančios muselės“, junginės kraujosruva, akies sudirginimas, svetimkūnio akyse pojūtis, sustiprėjęs ašarojimas, blefaritas, akies sausumas ir akies niežulys.

Dažniausiai pasireiškę nepageidaujami ne akių sutrikimai yra galvos skausmas, nazofaringitas ir sąnarių skausmas.

Rečiau pasireiškusių, tačiau sunkesnės nepageidaujamų reakcijų yra endoftalmitas, aklumas, tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimas ir jatrogeninė trauminė katarakta (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu vartojant Lucentis pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų duomenys apibendrinti toliau pateiktoje lentelėje.

Lentelėje pateikiamos nepageidaujamų reakcijų[#]

Nepageidaujamų reakcijų išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, taikant tokį apibūdinimą: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamų reakcijų pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos

Labai dažnas

Nazofaringitas

Dažnas

Šlapimo takų infekcija*

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažnas

Mažakraujystė

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnas

Padidėjęs jautrumas

Psichikos sutrikimai

Dažnas

Nerimas

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažnas

Galvos skausmas

Akių sutrikimai
Labai dažnas

Stiklakūnio uždegimas, stiklakūnio atšoka, tinklainės kraujavimas, regėjimo sutrikimas, akies skausmas, „skraidančios muselės“, junginės kraujavimas, akies sudirginimas, svetimkūnio akyse pojūtis, sustiprėjęs ašarojimas, blefaritas, akies sausumas, akies hiperemija, akies niežulys.

Dažnas

Tinklainės degeneracija, tinklainės pažeidimas, tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimas, tinklainės pigmentinio epitelio atšoka, tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimas, sumažėjęs regos aštrumas, stiklakūnio kraujavimas, stiklakūnio pažeidimas, uveitas, iritas, iridociklitas, katarakta, subkapsulinė katarakta, užpakalinės kapsulės drumstumas, taškinis keratitas, ragenos erozijos, priekinės kameros švytėjimas, neryškus matymas, kraujavimas injekcijos vietoje, akies kraujavimas, konjunktyvitas, alerginis konjunktyvitas, išskyros iš akies, fotopsija, šviesos baimė, akių diskomfortas, akies vokų pabrinkimas, akies vokų skausmas, junginių hiperemija.

Nedažnas

Aklumas, endoftalmitas, pūlių kaupimasis priekinėje akies kameroje (*hypopyon*), kraujosruva į priekinę akies kamerą (*hyphaema*), keratopatija, rainelės sąaugos, nuosėdos ragenoje, ragenos pabrinkimas, ragenos drūžės, skausmas injekcijos vietoje, injekcijos vietos sudirginimas, nemalonus akies pojūtis, akies vokų sudirginimas.

Nežinomas

Tinklainės vaskulitas**, tinklainės okliuzinis vaskulitas**

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai
Dažnas

Kosulys

Virškinimo trakto sutrikimai
Dažnas

Pykinimas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Dažnas

Alerginės reakcijos (išbėrimas, dilgėlinė, niežulys, eritema)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Labai dažnas

Sąnarių skausmas

Tyrimai

Labai dažnas

Padidėjęs akispūdis

Nepageidaujamos reakcijos buvo apibrėžiamos kaip nepageidaujami reiškiniai (pasireiškę mažiausia 0,5 procento pacientų), kurių dažniau (bent 2 procentiniais punktais) pastebėta 0,5 mg Lucentis doze gydytų pacientų grupėje nei vartojusiųjų palyginamąjį vaistinį preparatą (placebą ar verteporfino *PDT*) grupėje.

*Pastebėti tik ligoniams, kuriems buvo *DME*.

**Remiantis duomenimis vaistiniui preparatui esant rinkoje.

Visai vaistinio preparato grupei būdingos nepageidaujamos reakcijos

III fazės šlapiosios *AMD* klinikinių tyrimų duomenimis nepageidaujamų reiškinių, potencialiai susijusių su sisteminiais VEGF (vascular endothelial growth factor - kraujagyslių endotelio augimo veiksnys) inhibitoriais, bendras neovaskuliarinio kraujavimo dažnis nežymiai išaugo ranibizumabu gydytiems pacientams. Tačiau pastovių pavyzdžių tarp skirtingų hemoragijų nebuvo. Egzistuoja teorinė rizika, kad sušvirkštus į stiklakūnį VEGF inhibitorių, gali pasireikšti arterinių tromboembolijų, įskaitant insultą ir miokardo infarktą. Atliekant klinikinius Lucentis tyrimus, kuriuose dalyvavo *AMD*, *DME*, *PDR*, *RVO* ir *CNV* sergantys pacientai, nustatytas nedidelis arterinių tromboembolijų pasireiškimo dažnis, kuris ranibizumabo vartojusių pacientų ir kontrolinėje grupėje ženkliai nesiskyrė.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių šlapiosios *DME* tyrimų metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie atsitiktinio perdozavimo atvejus. Šiais atvejais dažniausiai pasireiškė tokios nepageidaujamos reakcijos: padidėjęs akispūdis, praeinantis aklumas, sumažėjęs regos aštrumas, ragenos edema, ragenos skausmas ir akies skausmas. Perdozavus vaistinio preparato budintis gydytojas turėtų stebėti ir, jeigu reikia, koreguoti akispūdį.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – oftalmologiniai, vaskuliarizaciją slopinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – S01LA04

Veikimo mechanizmas

Ranibizumabas yra žmogaus rekombinantinis monokloninių antikūnų fragmentas, nukreiptas prieš žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktorių A (VEGF-A). Jis dideliu afinitetu susijungia su VEGF-A izoformomis (pvz., VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ ir VEGF₁₆₅), tuo būdu trukdydamas VEGF-A susijungti su receptoriais VEGFR-1 ir VEGFR-2. VEGF-A susijungus su receptoriais vyksta endotelio ląstelių proliferacija ir neovaskuliarizacija, taip pat padidėja kraujagyslių pralaidumas. Manoma, kad visa tai skatina su amžiumi susijusios tinklainės dėmės neovaskulinės degeneracijos progresavimą, patologinę miopiją ir *CNV* ar diabetinės geltonosios dėmės edemos arba dėl *RVO* pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukiamą regos pablogėjimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šlapiosios AMD gydymas

Klinikinis Lucentis saugumas ir veiksmingumas tirtas trijuose atsitiktinės atrankos dvigubo kodavimo placebo arba aktyvia medžiaga kontroliuojamuose 24 mėnesių trukmės šlapiosios *AMD* klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys neovaskuline *AMD*. Šiuose klinikiniuose tyrimuose iš viso dalyvavo 1 323 pacientai (879 aktyviai gydomi ir 444 kontrolinės grupės asmenys).

Klinikiniame tyrime FVF2598g (MARINA) 716 pacientų su minimalia klasikine arba slapta ne klasikine pažaida atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems kas mėnesį buvo švirkščijama Lucentis po 0,3 mg, Lucentis po 0,5 mg arba placebo.

Klinikiniame tyrime FVF2587g (ANCHOR) 423 pacientai, kuriems buvo daugiausia klasikinė CNV, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo švirkščiamas Lucentis po 0,3 mg kas mėnesį, Lucentis po 0,5 mg kas mėnesį arba skiriama PDT verteporfinu (tyrimo pradžioje ir vėliau kas 3 mėnesius, jeigu fluorescencinėje angiogramoje pastebėtas persistuojantis arba atsinaujinęs kraujagyslių pralaidumas).

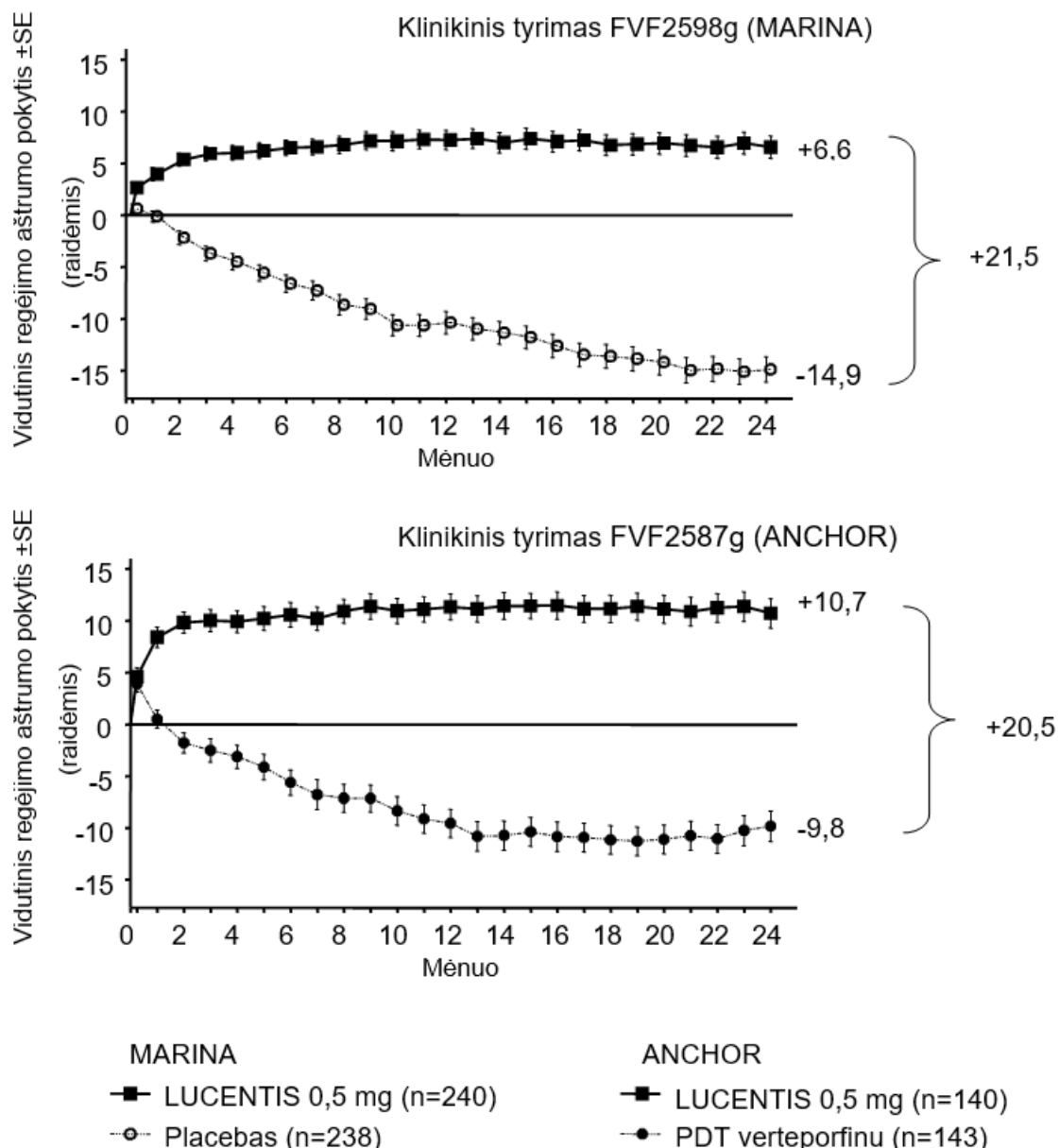
Svarbiausių tyrimų išeičių rodiklių santrauka pateikiama 1 lentelėje bei 1 paveiksle.

1 lentelė. Klinikinių tyrimų FVF2598g (MARINA) ir FVF2587g (ANCHOR) išeitys po 12 ir 24 mėnesių

Išeities matmuo	Mėnuo	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Placebas (n = 238)	Lucentis 0,5 mg (n = 240)	PDT verteporfinu (n = 143)	Lucentis 0,5 mg (n = 140)
Regėjimo aštrumo sumažėjimas mažiau nei 15 raidžių (%) ^a (regėjimas išlikęs, pirminė vertinamoji baigtis)	12 mėnuo	62 %	95 %	64 %	96 %
	24 mėnuo	53 %	90 %	66 %	90 %
Regėjimo aštrumo padidėjimas daugiau arba lygiai 15 raidžių (%) ^a	12 mėnuo	5 %	34 %	6 %	40 %
	24 mėnuo	4 %	33 %	6 %	41 %
Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis (raidėmis) (SN) ^a	12 mėnuo	-10,5 (16,6)	+ 7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+ 11,3 (14,6)
	24 mėnuo	-14,9 (18,7)	+ 6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+ 10,7 (16,5)

^a p < 0,01

1 paveikslas. Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 mėnesio klinikiniuose tyrimuose FVF2598g (MARINA) ir FVF2587g (ANCHOR)



Šių dviejų tyrimų rezultatai rodo, kad gydymą ranibizumabu taip pat gali būti naudinga tęsti pacientams, kurių geriausias koreguotas regos aštrumas (GKRA) pirmaisiais gydymo metais pablogėjo ≥ 15 raidžių.

Abiejų MARINA ir ANCHOR klinikinių tyrimų metu ranibizumabo vartojusiųjų grupėse nustatytas statistiškai reikšmingas pacientų pastebėtas teigiamas poveikis regos funkcijai, vertinant pagal Nacionalinio akių instituto Regos funkcijos klausimyną (NEI VFQ-25) ir lyginant su kontrolinėmis grupėmis.

Klinikinio tyrimo FVF3192g (PIER) metu 184 pacientai, sergantys visomis neovaskulinės AMD formomis, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo švirkščiamas Lucentis po 0,3 mg, Lucentis po 0,5 mg arba placebo vieną kartą per mėnesį tris kartus iš eilės, vėliau – kas 3 mėnesius. Nuo 14-ojo tyrimo mėnesio placebo vartojusiems pacientams buvo leidžiama skirti ranibizumabo, o nuo 19-ojo tyrimo mėnesio vaistinį preparatą buvo galima švirkšti dažniau. Pacientai, PIER klinikiniam tyrimui gydyti Lucentis, vidutiniškai gavo iš viso 10 gydymų.

Vidutiniškai vertinant, po pradinio regėjimo aštrumo pagerėjimo (po dozavimo kas mėnesį) pradėjus švirkšti Lucentis kas ketvirtį, regėjimo aštrumas mažėjo, kol 12 mėnesį sugrįžo į pradinį lygį ir šis poveikis iš esmės išliko daugumai (82 %) ranibizumabu gydytų pacientų po 24 mėnesių. Riboti duomenys apie placebo vartojusius tiriamuosius asmenis, kuriems vėliau buvo paskirta ranibizumabo rodo, kad ankstyva gydymo pradžia gali būti susijusi su geriau išsaugotu regėjimo aštrumu.

Dviejų po vaistinio preparato rinkodaros teisių suteikimo atliktų tyrimų (MONT BLANC, BPD952A2308 ir DENALI, BPD952A2309) duomenys patvirtino Lucentis veiksmingumą, tačiau neparodė papildomo naudingo poveikio skiriant verteporfiną (Visudyne PDT) ir Lucentis derinį, lyginant su Lucentis monoterapijos poveikiu.

Dėl PM pasireiškiančios CNV sukkelto regos pablogėjimo gydymas

Lucentis klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl PM pasireiškiančios CNV sukeltam regos pablogėjimui gydyti įvertintas remiantis dvigubai maskuotu būdu atlikto, kontroliuojamojo pagrindinio F2301 (RADIANCE) tyrimo metu gautais 12 mėnesių duomenimis. Šio tyrimo metu 277 pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:2:1 buvo suskirstyti į toliau nurodytas grupes:

- I grupė (0,5 mg ranibizumabo, dozavimo režimas siejamas su „stabilumo“ kriterijais, kurie apibrėžiami kaip nepasikeitęs GKRA lyginant su dviem anksčiau atliktais kasmėnesiniais įvertinimais).
 - II grupė (0,5 mg ranibizumabo, dozavimo režimas siejamas su „ligos aktyvumo“ kriterijais, kurie apibrėžiami kaip regos sutrikimas, susijęs su dėl CNV pažeidimo pasireiškiančiu skysčių susikaupimu ar aktyviu prasisunkimu į tinklainę arba po tinklainę bei nustatomu atlikus optinę koherentinę tomografiją ir (arba) angiografiją su fluoresceinu).
 - III grupė (vPDT – pacientams buvo galima skirti gydymą ranibizumabu nuo 3-iojo mėnesio).
- Per 12 mėnesių trukmės tyrimo laikotarpį II grupės pacientų tarpe (tai yra rekomenduojamas dozavimo režimas, žr. 4.2 skyrių) 50,9 % pacientų reikėjo skirti 1 arba 2 injekcijas, 34,5 % pacientų reikėjo skirti 3-5 injekcijas, o 14,7 % pacientų reikėjo skirti 6-12 injekcijų. 62,9 % II grupės pacientų nereikėjo skirti vaistinio preparato injekcijų per paskutiniuosius 6 tyrimo mėnesius.

Svarbiausių RADIANCE tyrimo baigčių santrauka pateikiama 2 lentelėje ir 2 paveiksle.

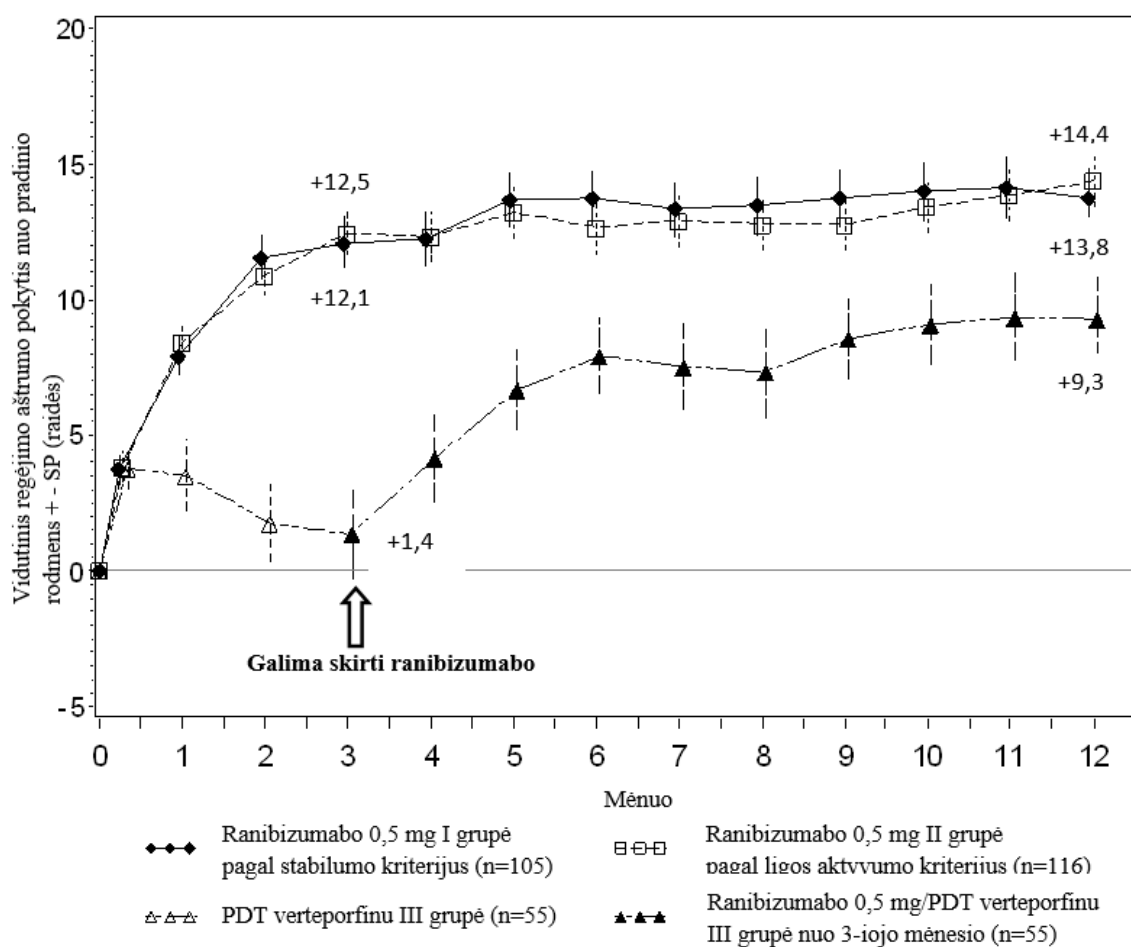
2 lentelė. Baigtys po 3 ir 12 mėnesių (RADIANCE tyrimas)

	I grupė Ranibizumabo 0,5 mg „regos stabilumas“ (n = 105)	II grupė Ranibizumabo 0,5 mg „ligos aktyvumas“ (n = 116)	III grupė vPDT^b (n = 55)
3 mėnuo			
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 3 mėnesio, lyginant su pradiniu įvertinimu ^a (raidėmis)	+ 10,5	+ 10,6	+ 2,2
Pacientų dalis, kuriems nustatytas pagerėjimas:			
≥ 15 raidžių arba pasiekta ≥ 84 raidės GKRA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
12 mėnuo			
Injekcijų skaičius iki 12-ojo mėnesio:			
Vidurkis	4,6	3,5	N/A
Mediana	4,0	2,5	N/A
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 12 mėnesio, lyginant su pradiniu įvertinimu (raidėmis)	+ 12,8	+ 12,5	N/A
Pacientų dalis, kuriems nustatytas pagerėjimas:			
≥ 15 raidžių arba pasiekta ≥ 84 raidės GKRA	53,3 %	51,7 %	N/A

^a $p < 0,00001$, lyginant su kontroline vPDT grupe.

^b Palyginamoji kontrolinė grupė iki 3-iojo mėnesio. Pacientams, kurie atsitiktiniu būdu buvo priskirti vPDT grupei, nuo 3-iojo mėnesio buvo galima skirti gydymą ranibizumabu (III grupėje 38 pacientams nuo 3-iojo mėnesio buvo skirta ranibizumabo).

2 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis laike nuo pradinio rodmens iki 12-ojo mėnesio (RADIANCE tyrimas)



Regos pagerėjimas pasireiškė kartu su centrinės tinklainės storio sumažėjimu.

Pacientų įvertinto palankaus vaistinio preparato poveikio rodiklis ranibizumabo vartojusiųjų grupėse buvo didesnis nei vPDT grupėje (p reikšmė < 0,05), analizuojant NEI VFQ-25 klausimyno bendrojo balo ir keleto atskirų skalių (bendrojo regėjimo, veiklos iš arti, psichinės sveikatos ir priklausomybės) įvertinimų pagerėjimą.

CNV sukulto regos pablogėjimo gydymas (pasireiškiančios dėl kitų priežasčių nei PM ir šlapioji AMD)

Lucentis klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams CNV sukeltam regos pablogėjimui gydyti įvertintas remiantis dvigubai maskuotu būdu atlikto, placebo kontroliuojamojo pagrindinio G2301 (MINERVA) tyrimo metu gautais 12 mėnesių duomenimis. Šio tyrimo metu 178 suaugusiems pacientams atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo paskirta:

- 0,5 mg ranibizumabo prieš gydymą, pagal individualų dozavimo režimą, atsižvelgiant į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regos aštrumą ir (arba) anatominius rodmenis (pvz. regos aštrumo pablogėjimą, skysčių susikaupimą į tinklainę arba po tinklainę, kraujavimą arba prasisunkimą);
- placebo injekcija tyrimo pradžioje, pagal individualų gydymo režimą, atsižvelgiant į ligos aktyvumą.

Po 2 mėnesių visiems pacientams kaip reikia buvo skirtas atviras gydymas ranibizumabu.

Svarbiausių MINERVA tyrimo baigčių santrauka pateikiama 3 lentelėje ir 3 paveiksle. Regos pagerėjimas pastebėtas ir pasireiškė kartu su centrinės tinklainės dalies storio sumažėjimu per 12 mėnesių laikotarpį.

Vidutinis injekcijų skaičius pacientams skiriamas per 12 mėnesių buvo 5,8 ranibizumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 5,4 placebo vartojusiųjų grupėje, kuriems tolimesnis gydymas ranibizumabu buvo skirtas nuo 2 mėnesio. Tyrimo metu placebo vartojusiųjų grupėje 7 iš 59 pacientų nebuvo skirtas joks gydymas ranibizumabu per 12 mėnesių laikotarpį.

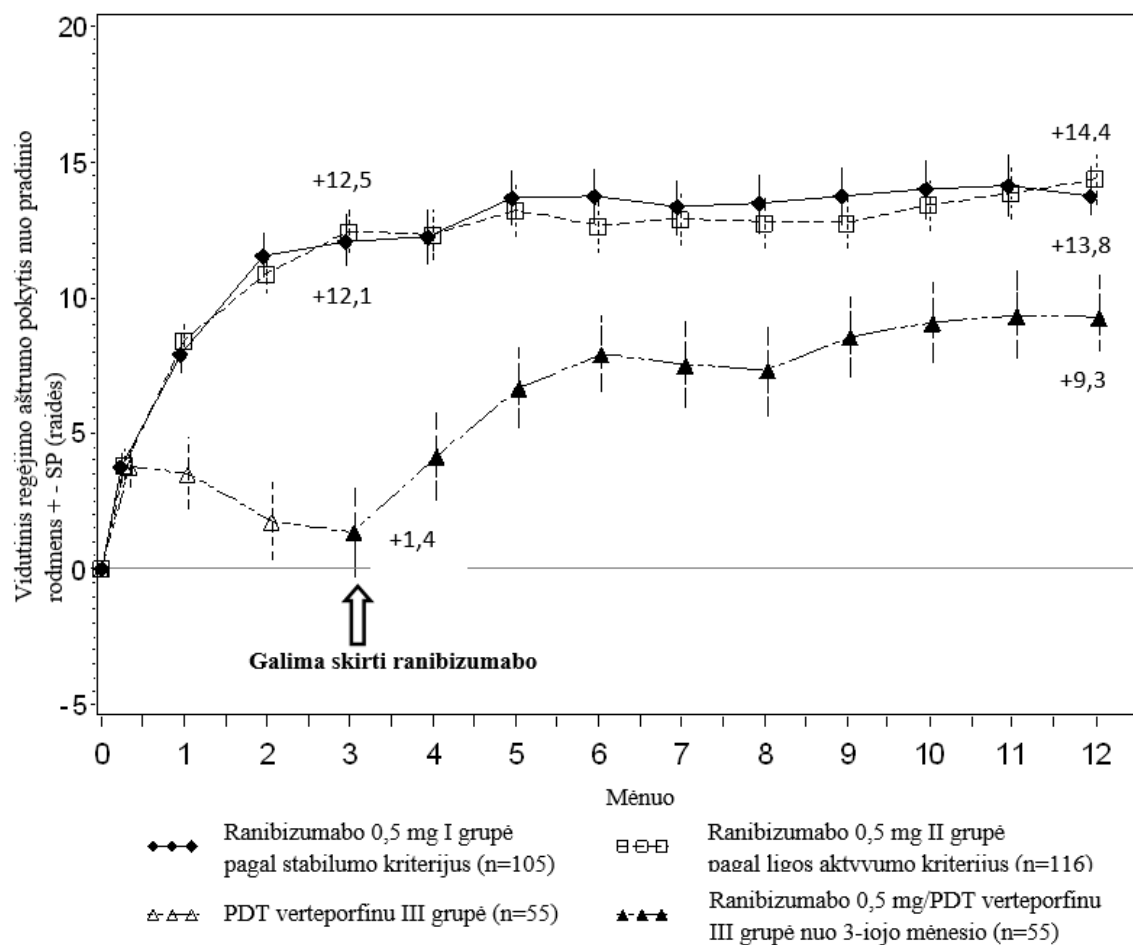
3 lentelė. Baigtys po 2 mėnesių (MINERVA tyrimas)

	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 119)	Placebo (n = 59)
GKRA rodmens pokytis nuo pradinės reikšmės iki 2-ojo mėnesio ^a	9,5 raidės	-0,4 raidės
Patientai, kuriems padidėjo ≥ 15 raidžių nuo pradinės reikšmės ar pasiekė 84 raides po 2 mėnesių	31,4 %	12,3 %
Patientai, kuriems nesumažėjo > 15 raidžių nuo pradinės reikšmės po 2 mėnesių	99,2 %	94,7 %
CSFT ^b rodiklio sumažėjimas nuo pradinės reikšmės iki 2-ojo mėnesio ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Vienpusis $p < 0,001$, lyginant su placebo grupe

^b CSFT - centrinės tinklainės dalies storis

3 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio rodmenų iki 12-ojo mėnesio laiko atžvilgiu (MINERVA tyrimas)



Lyginant ranibizumabo su placebo vartojusiųjų rodmenis po 2 mėnesių, buvo pastebėtas nuoseklus bendras ir visų pradinės etiologijos pogrūpių gydymo poveikis:

4 lentelė. Bendras ir po pradinės etiologijos gydymo poveikis pogrūpiuose

Bendra ir pradinė etiologija	Gydymo placebo rezultatas [raidės]	Pacientų skaičius [n] (gydymas + placebo)
Bendra	9,9	178
Angioidiniai ruoželiai	14,6	27
Použdegiminė retinohoroidopatija	6,5	28
Centrinė cerozinė chorioretinopatija	5,0	23
Idiopatinė chorioretinopatija	11,4	63
Įvairios etiologijos ^a	10,6	37

^a apima įvairias mažo dažnio etiologijas, kurių nėra kituose pogrūpiuose

Pagrindinio tyrimo G2301 (MINERVA) metu, penkiems paaugliams nuo 12 iki 17 metų, kurie sirgo *CNV* sukeltu regos pablogėjimu, buvo skirtas atviras pradinis gydymas 0,5 mg ranibizumabo doze pagal individualų gydymo režimą kaip ir suaugusiųjų populiacijoje. GKRA rodmens pagerėjimas nuo pradinės reikšmės iki 12-ojo mėnesio visiems penkiems pacientams, svyruoja nuo 5 iki 38 raidžių (vidutiniškai 16,6 raidės). Regos pagerėjimas pasireiškė kartu su centrinės tinklainės dalies storio stabilizavimu ar sumažėjimu per 12 mėnesių laikotarpį. Vidutinis ranibizumabo injekcijų skaičius, skiriamas tyrimo metu per 12 mėnesių buvo 3 (svyravo nuo 2 iki 5). Bendrai gydymas ranibizumabu buvo gerai toleruojamas.

DME sukulto regos pablogėjimo gydymas

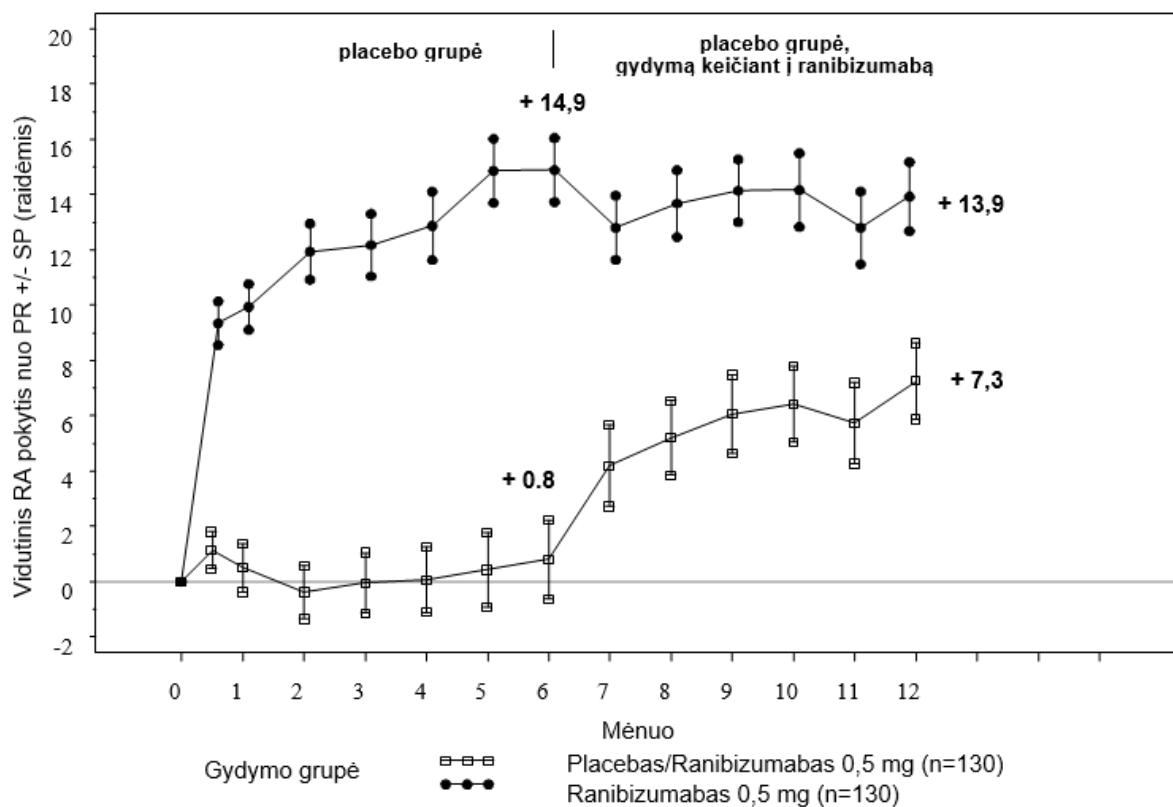
Lucentis veiksmingumas ir saugumas vertinti trijų atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų bent 12 mėnesių trukmės tyrimų metu. Iš viso į šiuos tyrimus buvo įtraukti 868 pacientai (708 į aktyvią ir 160 į kontrolinę grupę).

II fazės tyrimo D2201 (RESOLVE) metu 151 pacientui į stiklakūnį kas mėnesį buvo švirkščiamas ranibizumabo (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) arba placebo (n = 49). GKRA rodmens pokyčio vidurkis nuo 1-ojo mėnesio iki 12-ojo mėnesio, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, buvo + 7,8 (± 7,72) raidės apibendrintoje ranibizumabo vartojusių pacientų grupėje (n = 102), lyginant su -0,1 (± 9,77) raidės pacientams, kuriems buvo skirta placebo; o GKRA rodmens pokyčio vidurkis 12-ąjį mėnesį, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, buvo atitinkamai 10,3 (± 9,1) raidės, lyginant su -1,4 (± 14,2) raidės (skirtumo tarp abiejų tiriamųjų grupių p < 0,0001).

III fazės D2301 tyrime (RESTORE) 345 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo švirkščiamas arba 0,5 mg ranibizumabo dozė (monoterapija) ir taikoma lazerinės fotokoaguliacijos imitacija, arba švirkščiamas 0,5 mg ranibizumabo dozė ir taikoma lazerinė fotokoaguliacija, arba švirkščiamas placebo ir taikoma lazerinės fotokoaguliacija. 240 pacientų, kurie baigė dalyvavimą 12 mėnesių trukmės RESTORE tyrime, buvo įtraukta į atvirąjį, daugiacentrį, 24 mėnesių trukmės tęstinį tyrimą (RESTORE tęsinys). Šiems pacientams į tą pačią pagrindinio (D2301 RESTORE) tyrimo metu pasirinktą tiriamąją akį pagal poreikį buvo švirkščiamas 0,5 mg ranibizumabo dozė.

Svarbiausių tyrimo baigčių rodiklių santrauka pateikiama 5 lentelėje (RESTORE tyrimas ir jo tęsinys) bei 4 paveiksle (RESTORE tyrimas).

4 paveikslas. Vidutinis regos aštrumo pokytis nuo pradinio rodmens laiko atžvilgiu D2301 (RESTORE) tyrime



PR=pradinis rodmuo; SP=standartinė vidurkio paklaida

Poveikis po 12 mėnesių buvo panašus daugelyje pogrupių. Vis dėlto tiriamiesiems, kurių pradinis GKRA buvo > 73 raidės bei kuriems buvo geltonosios dėmės edema ir kurių tinklainės centrinės dalies storis buvo < 300 μ m, gydymas ranibizumabu, palyginti su lazerine fotokoaguliacija, papildomo palankaus poveikio nesukėlė.

5 lentelė. D2301 tyrimo (RESTORE) baigtys po 12 mėnesių ir D2301-E1 tyrimo (RESTORE tęsinio) baigtys po 36 mėnesių

D2301 tyrimo (RESTORE) metu įvertintos baigtys po 12 mėnesių, palyginti su pradiniais rodmenimis	Ranibizumabas 0,5 mg n = 115	Ranibizumabas 0,5 mg + lazeris n = 118	Lazeris n = 110
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 12 mėnesio ^a (± SN)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Vidutinis GKRA pokytis po 12 mėnesių (± SN)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Padidėjimas ≥ 15 raidžių arba GKRA rodiklis ≥ 84 raidės po 12 mėnesių (%)	22,6	22,9	8,2
Vidutinis injekcijų skaičius (0-11 mėnesiais)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
D2301-E1 tyrimo (RESTORE tęsinio) metu įvertintos baigtys po 36 mėnesių, palyginti su pradiniais D2301 tyrimo (RESTORE) metu nustatytais rodmenimis	Anksčiau skirtas ranibizumabas 0,5 mg n = 83	Anksčiau skirtas ranibizumabas 0,5 mg + lazeris n = 83	Anksčiau skirtas lazeris n = 74
Vidutinis GKRA pokytis po 24 mėnesių (SN)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Vidutinis GKRA pokytis po 36 mėnesių (SN)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Padidėjimas ≥ 15 raidžių arba GKRA rodiklis ≥ 84 raidės po 36 mėnesių (%)	27,7	30,1	21,6
Vidutinis injekcijų skaičius (12-35 mėnesiais)*	6,8	6,0	6,5

^ap < 0,0001, lyginant ranibizumabo vartojusiųjų grupę su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu. n – D2301-E1 tyrimui (RESTORE tęsinio) tai pacientų skaičius, kuriems įvertinti tiek pradiniai rodmenys D2301 tyrimo (RESTORE) metu (0 mėnuo), tiek 36-ojo mėnesio vizito metu.

* Pacientų, kuriems tęstinio tyrimo metu nereikėjo skirti gydymo ranibizumabu, dalis buvo, atitinkamai, 19 %, 25 % ir 20 % anksčiau ranibizumabo vartojusiųjų, anksčiau gydytų ranibizumabu + lazeriu bei anksčiau tik lazeriu gydytų pacientų grupėse.

Ranibizumabo vartojusiųjų (su lazeriu ar be jo) grupėse, lyginant su kontroline grupe, nustatytas statistiškai reikšmingas pacientų pastebėtas teigiamas poveikis daugeliui su rega susijusių funkcijų, vertinant pagal NEI VFQ-25 skalę. Vertinant kitas šio klausimyno dalis, skirtumų tarp tiriamųjų grupių nustatyti nebuvo galima.

24 mėnesių trukmės tęstinio tyrimo metu nustatytas ilgalaikio ranibizumabo vartojimo saugumo savybių pobūdis yra panašus į žinomą Lucentis saugumo pobūdį.

IIIb fazės D2304 tyrimo (RETAIN) metu 372 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo švirkščiamas:

- ranibizumabo 0,5 mg dozė, kartu skiriant lazerinę fotokoaguliaciją, pagal intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl., *treat-and-extend* – TE) schemą, arba
- vien ranibizumabo 0,5 mg dozė (monoterapija) pagal TE schemą, arba
- vien ranibizumabo 0,5 mg dozė (monoterapija) pagal gydymo pagal poreikį (lot., *pro re nata* – PRN) schemą.

Visų grupių pacientams ranibizumabo buvo skiriama kartą per mėnesį, kol mažiausiai tris mėnesius iš eilės tyrimų metu buvo nustatomas toks pat regos aštrumas. Pagal TE schemą ranibizumabo buvo skiriama gydymo intervalais kas 2-3 mėnesius. Visų grupių pacientams gydymas ranibizumabu kas mėnesinėmis injekcijomis buvo vėl atnaujinamas, jei buvo nustatomas DME progresavimo sukeltas GKRA sumažėjimas, ir gydymas tęsiamas, kol vėl buvo pasiekiamas stabilus GKRA rodiklis.

Po pirmųjų 3 injekcijų suplanuotų gydymo vizitų skaičius buvo, atitinkamai, 13 ir 20, vaistinio preparato skiriant pagal TE ir PRN schemas. Vaistinio preparato skiriant pagal abi TE schemas, daugiau kaip 70 % pacientų GKRA rodiklis išliko stabilus, kai vidutinis vizitų dažnis buvo ≥ 2 mėnesiai.

Svarbiausių tyrimo baigčių rodiklių santrauka pateikiama 6 lentelėje.

6 lentelė. D2304 tyrimo (RETAIN) baigtys

Įvertintos baigtys, palyginti su pradiniais rodmenimis	TE ranibizumabas 0,5 mg + lazeris n = 117	Tik TE ranibizumabas 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumabas 0,5 mg n = 117
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 12 mėnesio (SN)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 24 mėnesio (SN)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Vidutinis GKRA pokytis po 24 mėnesių (SN)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Padidėjimas ≥ 15 raidžių arba GKRA rodiklis ≥ 84 raidės po 24 mėnesių (%)	25,6	28,0	30,8
Vidutinis injekcijų skaičius (0-23 mėnesiais)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001, vertinant ne prastesnį poveikį ir lyginant su PRN schema.

Tiriant pacientus, kuriems buvo *DME*, visose tiriamosiose grupėse GKRA rodiklio pagerėjimas nustatytas kartu su ilgai nei mažėjančiu vidutiniu *CSFT* rodikliu.

PDR gydymas

Klinikinis Lucentis saugumas ir veiksmingumas *PDR* sergantiems pacientams buvo ištirti atlikus „Protocol S“ tyrimą, kurio metu buvo vertinamas į stiklakūnį suleisto 0,5 mg ranibizumabo poveikis, lyginant su visos tinklainės fotokoaguliacija (angl. *panretinal photocoagulation*, *PRP*). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis regos aštrumo pokytis praėjus 2 metams. Be to, buvo vertinamas diabetinės retinopatijos (DR) sunkumo pokytis pagal akių dugno fotografijas naudojant DR sunkumo laipsnio (angl. *Diabetic retinopathy severity score*, *DRSS*) skalę.

„Protocol S“ buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, veikliuoju gydymo metodu kontroliuojamas, lygiagrečių grupių priskyrimo, ne prastesnio poveikio nustatymo, III fazės tyrimas, į kurį buvo įtraukti 305 pacientai (394 tiriamosios akys), kuriems buvo nustatyta *PDR* ir kuriems tyrimo pradžioje kartu buvo *DME* arba šios būklės nebuvo. Tyrimo metu buvo lyginamas į stiklakūnį suleisto 0,5 mg ranibizumabo poveikis su įprastiniu gydymu *PRP*. Iš viso 191 akiai (48,5 %) atsitiktiniu būdu buvo skirtas gydymas 0,5 mg ranibizumabo, o 203 akims (51,5 %) atsitiktiniu būdu buvo taikytas gydymas *PRP*. Iš viso 88 akyse (22,3 %) tyrimo pradžioje buvo nustatyta *DME*: atitinkamai 42 akyse (22,0 %) ir 46 akyse (22,7 %) ranibizumabo vartojusiųjų ir *PRP* grupėse.

Šio tyrimo duomenimis, vidutinis regos aštrumo pokytis po 2 metų buvo + 2,7 raidės ranibizumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su -0,7 raidės gydymo *PRP* grupėje. Mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas buvo 3,5 raidės (95 % PI: [0,2-6,7]).

Po 1 metų DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais nustatytas 41,8 % akių skiriant gydymą ranibizumabu ($n = 189$), lyginant su pagerėjimu 14,6 % akių skiriant *PRP* ($n = 199$). Apskaičiuotasis skirtumas tarp ranibizumabo ir lazerio poveikio buvo 27,4 % (95 % PI: [18,9; 35,9]).

7 lentelė. DRSS įvertinimo pagerėjimas ar pablogėjimas ≥ 2 etapais arba ≥ 3 etapais po 1 metų „Protocol S“ tyrimo duomenimis (LOCF metodas)

Kategorizuotas pokytis nuo pradinių reikšmių	Protocol S		
	Ranibizumabo 0,5 mg (N = 189)	<i>PRP</i> (N = 199)	Santykių skirtumas (%), PI
≥ 2 etapų pagerėjimas			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 etapų pagerėjimas			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 etapų pablogėjimas			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 etapų pablogėjimas			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS – diabetinės retinopatijos sunkumo laipsnis, n – pacientų, kurie vizito metu atitiko būklės įvertinimo kriterijus, skaičius, N – bendrasis tiriamųjų akių skaičius.			

„Protocol S“ tyrimo duomenimis, po 1 metų ranibizumabo vartojusiųjų grupėje DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais buvo panašus tiek akyse be *DME* (39,9 %), tiek ir akyse, kuriose tyrimo pradžioje buvo nustatyta *DME* (48,8 %).

Išanalizavus „Protocol S“ tyrimo 2 metų trukmės duomenis nustatyta, kad ranibizumabo vartojusiųjų grupėje DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais nuo pradinių reikšmių nustatytas 42,3 % ($n = 80$) akių, lyginant su 23,1 % ($n = 46$) akių *PRP* grupėje. Ranibizumabo vartojusiųjų grupėje DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais nuo pradinių reikšmių nustatytas 58,5 % ($n = 24$) akių, kuriose tyrimo pradžioje buvo *DME*, ir 37,8 % ($n = 56$) akių be *DME*.

DRSS taip pat buvo įvertintas trijų atskirų aktyviai kontroliuojamų III fazės *DME* tyrimų metu (0,5 mg ranibizumabo PRN lyginant su lazeriu), kuriuose dalyvavo 875 pacientai, iš kurių maždaug 75 % buvo azijiečiai. Šių tyrimų metaanalizės duomenys parodė, kad 48,4 % iš 315 pacientų pogrupio, kurie gydymo pradžioje sirgo vidutinio sunkumo ar sunkesne neproliferacine DR (NPDR) ir kuriems buvo įvertinamas DRSS laipsnis, DRSS rodiklis pagerėjo ≥ 2 etapais nuo pradinio rodmens po 12 mėnesių gydymo ranibizumabu ($n = 192$), lyginant su 14,6 % pacientų po gydymo lazeriu ($n = 123$). Apskaičiuotas gydymo ranibizumabu ir lazeriu skirtumas buvo 29,9 % (95 % PI: [20,0; 39,7]). 405 pacientams su vidutinio sunkumo ar mažesnio laipsnio NPDR, kuriems buvo įvertinamas DRSS laipsnis, DRSS pagerėjo ≥ 2 etapais atitinkamai 1,4 % vartojusiųjų ranibizumabo ir 0,9 % lazeriu gydytų pacientų grupėje.

Dėl RVO pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukulto regos pablogėjimo gydymas

Lucentis klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl *RVO* pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltam regos pablogėjimui gydyti tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai maskuotu būdu atliktų, kontroliuojamųjų BRAVO ir CRUISE tyrimų metu. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo, atitinkamai, *BRVO* ($n = 397$) arba *CRVO* ($n = 392$). Abiejų tyrimų metu pacientams į buvo švirkščiamą 0,3 mg arba 0,5 mg ranibizumabo dozė arba skiriama placebo (menama) injekcija. Po 6 mėnesių placebo grupių pacientams gydymas buvo keičiamas ir jiems buvo paskiriama 0,5 mg ranibizumabo.

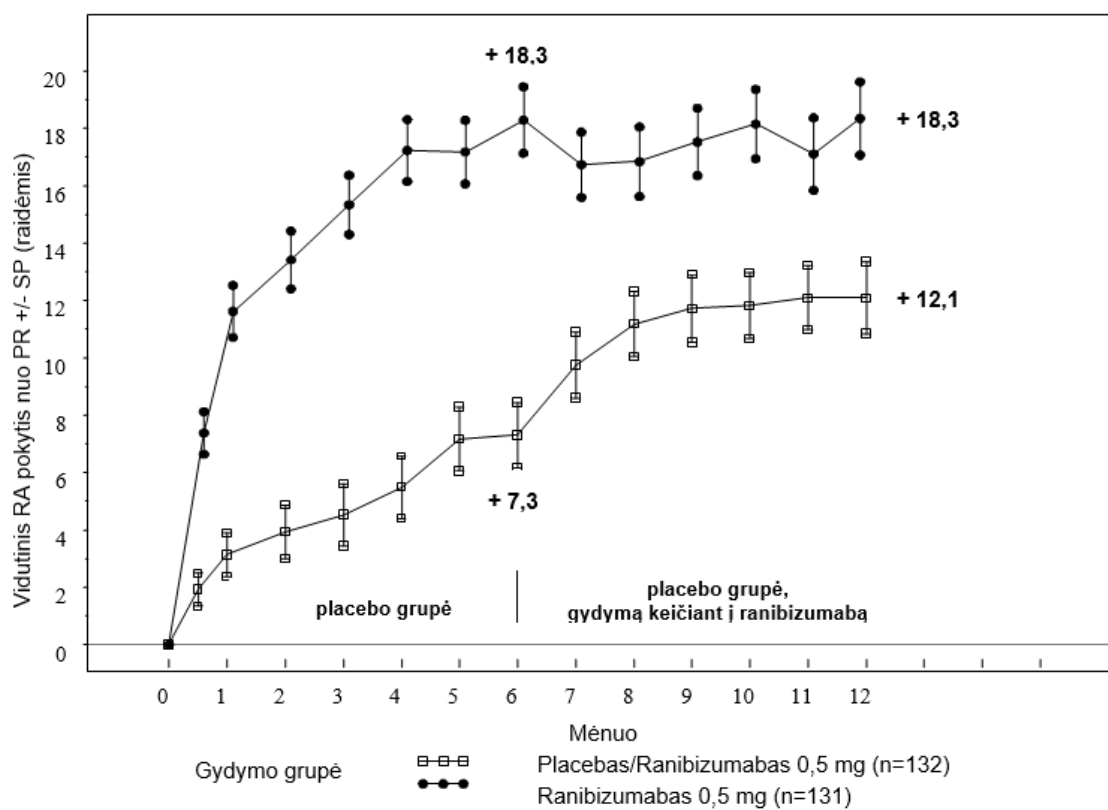
Svarbiausių BRAVO ir CRUISE tyrimų baigčių rodiklių santrauka pateikiama 8 lentelėje bei 5 ir 6 paveiksluose.

8 lentelė. Baigtys po 6 ir 12 mėnesių (BRAVO ir CRUISE tyrimai)

	BRAVO		CRUISE	
	Placebas/Lucentis 0,5 mg (n = 132)	Lucentis 0,5 mg (n = 131)	Placebas/ Lucentis 0,5 mg (n = 130)	Lucentis 0,5 mg (n = 130)
Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis po 6 mėnesių ^a (raidės) (SN) (pirminė vertinamoji baigtis)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Vidutinis GKRA pokytis po 12 mėnesių (raidės) (SN)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Regėjimo aštrumo pagerėjimas $\geq$ 15 raidžių po 6 mėnesių ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Regėjimo aštrumo pagerėjimas $\geq$ 15 raidžių po 12 mėnesių (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Pacientų dalis (%), kuriems per 12 mėnesių gelbstinčiam gydymui buvo skirtas lazeris	61,4	34,4	NP	NP

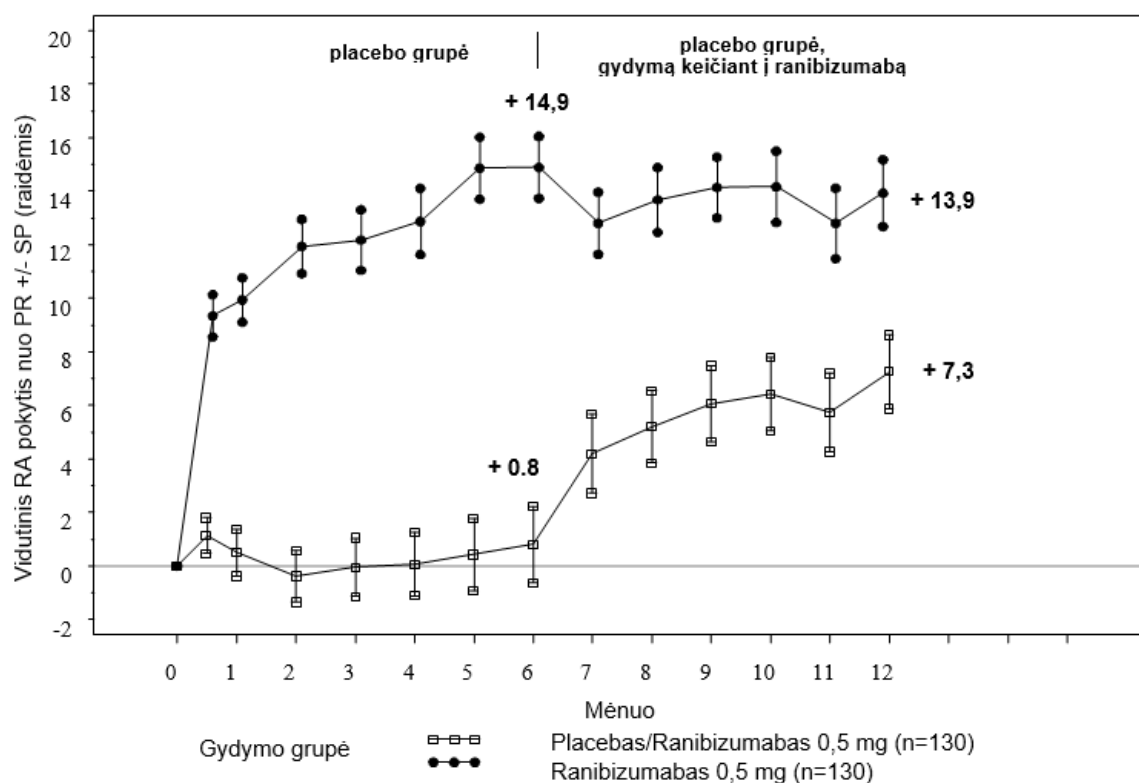
^ap < 0,0001 abiem tyrimams

5 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio rodmenio iki 6-ojo ir iki 12-ojo mėnesių laiko atžvilgiu (BRAVO tyrimas)



PR=pradinis rodmuo; SP=standartinė vidurkio paklaida

6 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio rodmenų iki 6-ojo ir iki 12-ojo mėnesių laiko atžvilgiu (CRUISE tyrimas)



PR=pradinis rodmuo; SP=standartinė vidurkio paklaida

Abiejų tyrimų metu regos pagerėjimas pasireiškė kartu su besitęsiančiu ir reikšmingu geltonosios dėmės edemos mažėjimu, vertintu matuojant tinklainės centrinės tinklainės dalies storį.

Pacientams, kuriems yra *CRVO* (CRUISE tyrimas ir tęstinis tyrimas HORIZON): asmenims, kuriems pirmuosius 6 mėnesius buvo skiriama placebo injekcijų ir vėliau buvo paskirta ranibizumabo, regėjimo aštrumas iki 24-ojo mėnesio nepagerėjo tiek (~6 raidės), kad būtų panašus į pagerėjimą pacientams, kuriems ranibizumabo buvo skiriama nuo tyrimo pradžios (~12 raidžių).

Ranibizumabo vartojusiųjų grupėse, lyginant su kontroline grupe, nustatytas statistškai reikšmingas pacientų pastebėtas teigiamas poveikis, vertinant pagal NEI VFQ-25 skalės rezultatus, susijusius su veikla iš arti ir iš toli.

Ilgalaikis (24 mėnesių) Lucentis klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl *RVO* pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltam regos pablogėjimui gydyti tirtas BRIGHTER (*BRVO*) ir CRYSTAL (*CRVO*) tyrimų metu. Abiejų tyrimų metu pacientams buvo švirkščiamas 0,5 mg ranibizumabo dozė PRN, dozavimo režimas siejamas su individualiais stabilizavimo kriterijais. BRIGHTER buvo 3 atšakų atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamas tyrimas, kurio metu palyginimui pacientams buvo švirkščiamas 0,5 mg ranibizumabo dozė (monoterapija) arba švirkščiamas 0,5 mg ranibizumabo dozė ir taikoma lazerinė fotokoaguliacija, arba taikoma tik lazerinė fotokoaguliacija. Po 6 mėnesių gydymo lazeriu, pacientai galėjo gauti 0,5 mg ranibizumabo. CRYSTAL tyrimo metu pacientams buvo skiriama tik 0,5 mg ranibizumabo (monoterapija).

Svarbiausi BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimų išeičių rodikliai pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. Baigtys po 6 ir 24 mėnesių (BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimai)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N = 180	Lucentis 0,5 mg + Lazeris N = 178	Lazeris* N = 90	Lucentis 0,5 mg N = 356
Vidutinis GKRA pokytis po 6 mėnesių ^a (raidės) (SN)	+ 14,8 (10,7)	+ 14,8 (11,13)	+ 6,0 (14,27)	+ 12,0 (13,95)
Vidutinis GKRA pokytis po 24 mėnesių ^b (raidės) (SN)	+ 15,5 (13,91)	+ 17,3 (12,61)	+ 11,6 (16,09)	+ 12,1 (18,60)
GKRA rodiklis ≥ 15 raidžių po 24 mėnesių (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Vidutinis injekcijų skaičius (0-23 mėnesiais)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NP	13,1 (6,39)
^a p < 0,0001 lyginant abu BRIGHTER tyrimo rodiklius po 6 mėnesių: Lucentis 0,5 mg vartojusiųjų grupę su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu ir Lucentis 0,5 mg vartojusiųjų grupę ir kuriems skirtas gydymas lazeriu, su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu. ^b p < 0,0001 bevertė hipotezė CRYSTAL tyrime, kai vidutinis pokytis po 24 mėnesių nuo pradinio rodmenų yra lygus nuliui. * Po 6 mėnesių buvo leista pradėti gydymą 0,5 mg ranibizumabo doze (24 pacientai buvo gydomi tik lazeriu).				

BRIGHTER tyrimo metu, 0,5 mg ranibizumabo vartojimas kartu su papildoma lazerio terapija parodė ne prastesnį poveikį lyginant su ranibizumabo monoterapijos pradinėmis reikšmėmis iki 24-ojo mėnesio (95 % PI -2,8, 1,4).

Abiejų tyrimų metu, 1-ąjį mėnesį buvo pastebėtas greitas ir statistiškai reikšmingas centrinės tinklainės dalies storio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis. Šis poveikis išliko iki 24-ojo mėnesio.

Ranibizumabo gydymo poveikis buvo panašus nepriklausomai nuo tinklainės išemijos buvimo. BRIGHTER tyrimo metu pacientams, sergantiems išemija (N = 46) ar jai nesant (N = 133) ir gydytiems ranibizumabo monoterapija rodmenų pokyčio vidurkis 24-ąjį mėnesį buvo atitinkamai + 15,3 ir + 15,6 raidės, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. CRYSTAL tyrimo metu pacientams, sergantiems išemija (N = 53) ar jai nesant (N = 300) ir gydytiems ranibizumabo monoterapija rodmenų pokyčio vidurkis buvo atitinkamai + 15,0 ir + 11,5 raidės, lyginant su pradinėmis reikšmėmis.

Regos pagerėjimo poveikis buvo pastebėtas abiejų, tiek BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimų metu visiems pacientams, gydytiems 0,5 mg ranibizumabo monoterapija, nepriklausomai nuo jų ligos trukmės. Pacientams, kurių ligos trukmė buvo < 3 mėnesiai regos aštrumo padidėjimas buvo matomas 1-ąjį mėnesį atitinkamai 13,3 ir 10,0 raidžių, o 17,7 ir 13,2 raidės 24-ąjį mėnesį BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimų metu. Atitinkamų tyrimų metu, atitinkamas regėjimo aštrumo rodiklis pacientams, kurių ligos trukmė ≥ 12 mėnesių, buvo 8,6 ir 8,4 raidės. turėtų būti laikoma pradiniam gydymui tuo diagnozės nustatymo metu. Tyrimo pradžia turi būti apsvaistytą diagnozės metu.

Ilgalaikiai ranibizumabo saugumo duomenys, kurie buvo stebimi 24 mėnesių tyrimų metu atitiko jau žinomus Lucentis saugumo duomenis.

Vaikų populiacija

Ranibizumabo 0,5 mg dozės užpildytame švirkšte saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Lucentis tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, kuriems yra neovaskulinė AMD, sutrikęs regėjimas dėl DME, taip pat dėl RVO pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltas regos pablogėjimas ir CNV bei diabetinės retinopatijos sukeltas regos pablogėjimas (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pacientų, sergančių neovaskuline AMD, kas mėnesį švirkščiant Lucentis į stiklakūnį, ranibizumabo koncentracija kraujo serume bendrai buvo maža – didžiausia koncentracija ($C_{\max}$) paprastai buvo mažesnė nei ta, kuri reikalinga 50 % nuslopinti biologinį VEGF aktyvumą (11-27 ng/ml, kaip nustatyta ląstelių proliferacijos tyrimu *in vitro*). $C_{\max}$ buvo proporcinga dozei, kai dozė svyravo nuo 0,05 iki 1,0 mg akiai. Ribotam kiekiui DME sergančių pacientų nustatyta vaistinio preparato koncentracija serume rodo, kad negalima atmesti šiek tiek didesnės sisteminės ekspozicijos, lyginant su sisteminėmis ekspozicijomis, stebėta neovaskuline AMD sergantiems pacientams. Ranibizumabo koncentracijos serume RVO sergantiems pacientams buvo panašios arba šiek tiek didesnės nei neovaskuline AMD sergantiems pacientams nustatytos koncentracijos.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize ir ranibizumabo išnykimu iš serumo neovaskuline AMD sergantiems pacientams, gydytiems 0,5 mg doze, vidutinis ranibizumabo pusinės eliminacijos iš stiklakūnio periodas yra maždaug 9 dienos. Kartą per mėnesį Lucentis švirkščiant į stiklakūnį 0,5 mg akiai doze, numatomas serumo ranibizumabo $C_{\max}$, susidaręs maždaug po 1 dienos nuo vaistinio preparato sušvirkštimo, svyruoja nuo 0,79 iki 2,90 ng/ml, o numatomas $C_{\min}$ svyruoja nuo 0,07 iki 0,49 ng/ml. Numatoma, kad ranibizumabo koncentracija serume yra maždaug 90 000 kartų mažesnė, nei stiklakūnyje.

Pacientai, sergantys inkstų pažeidimu. Nebuvo atlikta formalių tyrimų, siekiant įvertinti Lucentis farmakokinetiką pacientams, sergantiems inkstų pažeidimu. Tiriant farmakokinetiką neovaskuline AMD sergančių pacientų populiacijoje, 68 % pacientų (136 iš 200) buvo inkstų pažeidimas (46,5 % nesunkus [50-80 ml/min.], 20 % vidutinio sunkumo [30-50 ml/min.] ir 1,5 % sunkus [< 30 ml/min.]). RVO sergančių pacientų populiacijoje 48,2 % pacientų (253 iš 525) buvo inkstų pažeidimas (36,4 % nesunkus, 9,5 % vidutinio sunkumo ir 2,3 % sunkus). Sisteminis klirensas buvo kiek mažesnis, tačiau tai nebuvo kliniškai reikšminga.

Pacientai, sergantys kepenų pažeidimu. Nebuvo atlikta formalių tyrimų, siekiant įvertinti Lucentis farmakokinetiką pacientams, sergantiems kepenų veiklos pažeidimu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ranibizumabo sušvirkštimas į abiejų akių stiklakūnius krabaėdėms makakoms, skiriant 0,25-2,0 mg akiai dozes vieną kartą per 2 savaites iki 26 savaitių, sukėlė nuo dozės priklausomą poveikį akims.

Akyse buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas priekinės kameros švytėjimo ir ląstelių kiekio padidėjimas, daugiausia praėjus 2 dienoms nuo injekcijos. Paprastai uždegiminio atsako sunkumas mažėjo po kitų injekcijų arba sveikstant. Užpakaliniame segmente buvo stiklakūnio infiltracija ląstelėmis bei „skraidančių muselių“, kurie taip pat priklausė nuo dozės ir paprastai išliko iki gydymo kurso pabaigos. 26 savaitių trukmės tyrime stiklakūnio uždegimo sunkumas didėjo, didėjant injekcijų skaičiui, tačiau pasveikus buvo pastebėta įrodymų, kad procesas yra grįžtamas. Užpakalinio segmento uždegimo prigimtis ir laikas leidžia galvoti apie imuninį antikūnų sukeltą atsaką, kuris gali būti kliniškai nereikšmingas. Kai kuriems gyvūnams po santykinai ilgo intensyvaus uždegimo laikotarpio buvo pastebėtas kataraktos formavimasis, iš kurio galima spręsti, kad lęšiuko pokyčiai buvo antriniai – nuo sunkaus uždegimo. Po injekcijų į stiklakūnį buvo pastebėtas laikinas akispūdžio padidėjimas, nepriklausomas nuo dozės.

Mikroskopiniai akių pokyčiai buvo susiję su uždegimu, o ne degeneracinių procesų požymis. Kai kurių akių optiniame diske buvo pastebėti granulominiai uždegiminiai pokyčiai. Šie užpakalinio segmento pokyčiai sveikstant mažėjo ir kai kuriais atvejais visai išnyko.

Švirkščiant vaistinį preparatą į stiklakūnį, sisteminio toksiškumo požymių nebuvo pastebėta. Kai kurių gydytų gyvūnų serume ir stiklakūnyje buvo rasta antikūnų ranibizumabui.

Nėra duomenų apie kancerogeniškumą ar mutageniškumą.

Tyrimų su vaikingomis beždžionėmis metu į stiklakūnį vartojamas ranibizumabas, kai didžiausia susidaranti sisteminė jo ekspozicija buvo 0,9-7 kartų didesnė nei didžiausia galima ekspozicija vaistinio preparato vartojant žmogui, toksinio poveikio vystymuisi ar teratogeninio poveikio nesukėlė, placentos svoris ar struktūra nepakito. Vis dėlto, atsižvelgiant į farmakologinį poveikį, ranibizumabą reikia laikyti vaistiniu preparatu, galinčiu sukelti teratogeninį poveikį bei toksinį poveikį embrionui ar vaisiui.

Tikėtina, kad ranibizumabo sukeliama poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi nebuvimas daugiausia yra susijęs su Fab fragmento negalėjimu prasiskverbti pro placentą. Vis dėlto aprašytas atvejis, kai motinos serume buvo didelė ranibizumabo koncentracija bei tai, kad šio vaistinio preparato buvo rasta vaisiaus serume, rodo, kad ranibizumabo antikūnai veikia kaip ranibizumabą pernešantys baltymai (jų sudėtyje yra Fc sritis), todėl mažėja motinos serumo klirensas ir vaistinis preparatas gali prasiskverbti pro placentą. Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai buvo atlikti su sveikomis vaikingomis patelėmis, o ligos (pvz., diabetas) gali keisti su Fab fragmentu susijusį gebėjimą prasiskverbti pro placentą, todėl tyrimų rezultatus reikėtų vertinti atsargiai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

α,α -trehalozė dihidratas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Histidinas
Polisorbatas 20
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti jo sandariame dėkle, dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Prieš vartojant neatidarytą dėklą galima laikyti kambario (25 °C) temperatūroje iki 24 valandų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,165 ml sterilaus tirpalo užpildytame švirkšte (I tipo stiklas) su stūmoklio tarpine iš brombutilo gumos ir švirkšto dangteliu, kurį sudaro baltos spalvos kieta plomba (parodanti sugadinimą), pilkos spalvos brombutilo gumos antgalio dangtelis ir *Luer* užrakto adapteris. Užpildytas švirkštas turi stūmoklio rankeną ir laikiklį pirštams; švirkštas supakuotas sandariame dėkle.

Pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas.

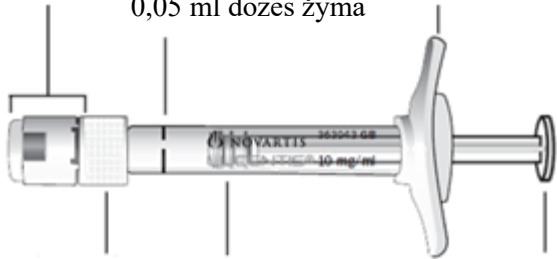
6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

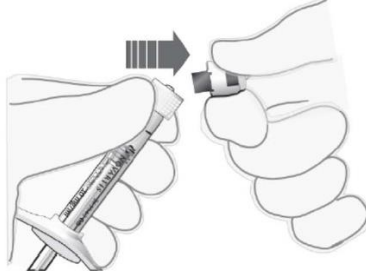
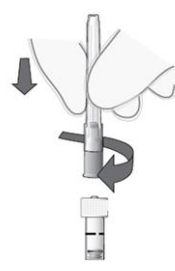
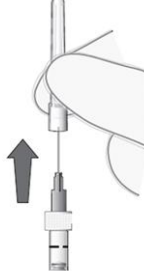
Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Užpildytas švirkštas yra sterilus. Nenaudokite vaistinio preparato, jei jo pakuotė pažeista. Užpildyto švirkšto sterilumas negali būti užtikrintas, jei pažeistas jo sandarus dėklas. Nenaudokite užpildyto švirkšto, jeigu pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame yra dalelių.

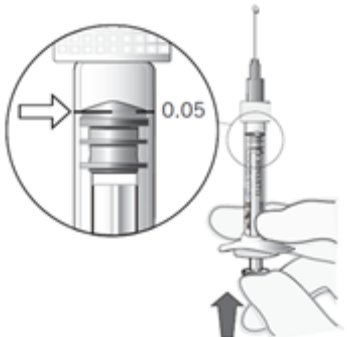
Užpildytame švirkšte yra didesnė nei rekomenduojama 0,5 mg dozė. Negalima vartoti viso iš užpildyto švirkšto išstumiamo tirpalo tūrio (0,1 ml). Prieš injekciją tirpalo perteklių reikia išstumti. Sušvirkštus visą užpildytame švirkšte esantį tirpalą, vaistinio preparato galima perdozuoti. Norėdami išstumti oro burbuliuką kartu su vaistinio preparato pertekliumi, lėtai stumkite stūmoklį, kol žemiau guminės tarpinės kupolo esantis jo kraštas susilygins su ant švirkšto pažymėta juoda dozės linija (tai atitiks 0,05 ml, t. y., 0,5 mg ranibizumabo).

Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30G x ½" sterilią injekcinę adatą.

Ruošdami Lucentis injekcijai į stiklakūnį, laikykitės šių vartojimo instrukcijų:

Įvadas	Prieš naudodami užpildytą švirkštą, atidžiai perskaitykite visas instrukcijas. Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Užpildytas švirkštas yra sterilus. Nenaudokite vaistinio preparato, jei jo pakuotė pažeista. Sandarų dėklą atidarykite ir visus kitus veiksmus atlikite laikydamiesi aseptinių sąlygų. Pastaba: būtina nustatyti 0,05 ml dozę.
Užpildyto švirkšto apibūdinimas	Švirkšto dangtelis 0,05 ml dozės žyma Laikiklis pirštams  „Luer užraktas“ Guminė tarpinė Stūmoklio rankena 1 pav.
Pasiruošimas	1. Įsitikinkite, kad pakuotėje yra: • sterilus užpildytas sandariame dėkle. 2. Nuplėškite švirkšto dėklo viršelį laikydamiesi aseptinių sąlygų ir atsargiai išimkite švirkštą.

Patikrinkite švirkštą	3. Patikrinkite, kad: • švirkšto dangtelis nebūtų atsijungęs nuo <i>Luer</i> užrakto; • švirkštas nebūtų pažeistas; • tirpalas būtų skaidrus, bespalvis ar blyškiai rusvai gelsvos spalvos ir kad jame nebūtų dalelių. 4. Jeigu neatitinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų, užpildytą švirkštą išmeskite ir naudokite kitą.	
Nuimkite švirkšto dangtelį	5. Nulaužkite švirkšto dangtelį (dangtelio nesukite) (žr. 2 pav.). 6. Švirkšto dangtelį išmeskite (žr. 3 pav.).	 2 pav.  3 pav.
Pritvirtinkite adatą	7. Pritvirtinkite 30G x ½" sterilią injekcinę adatą prie švirkšto, ją tvirtai prisukdami prie <i>Luer</i> užrakto (žr. 4 pav.). 8. Atsargiai nuimkite adatos dangtelį jį nutraukdami tiesia kryptimi (žr. 5 pav.). Pastaba: niekada negalima adatos valyti.	 4 pav.  5 pav.

Pašalinkite oro burbuliukus	9. Laikykite švirkštą nukreipę aukštyn. 10. Jeigu jame yra oro burbuliukų, švelniai pirštu patapšnokite švirkštą, kol burbuliukai pakils aukštyn (žr. 6 pav.).	 6 pav.
Nustatykite dozę	11. Laikykite švirkštą akių lygyje ir atsargiai stumkite stūmoklį, kol žemiau guminės tarpinės kupolo esantis jo kraštas susilygins su dozės žyma (žr. 7 pav.). Tokiu būdu išstumsite orą ir tirpalo perteklių bei nustatysite 0,05 ml dozę. Pastaba: stūmoklio rankena nėra pritvirtinta prie guminės tarpinės – tokiu būdu siekiama apsaugoti, kad į švirkštą vėl nebūtų įtraukta oro.	 7 pav.
Sušvirkškite	Injekcijos procedūrą reikia atlikti laikantis aseptinių sąlygų. 12. Injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnį 3,5-4,0 mm už ragenos krašto, vengiant horizontalaus meridiano ir taikantis į akies obuolio centrą. 13. Lėtai suleiskite tirpalą, kol guminė tarpinė pasiekia švirkšto viršūnę, tokiu būdu suleidžiamas 0,05 ml tirpalo tūris. 14. Kitos injekcijos turi būti atliekamos į kitas odenos vietas. 15. Po injekcijos adatos neuždenkite dangteliu ir nenuimkite nuo švirkšto. Panaudotą švirkštą kartu su adata išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą konteinerį arba laikantis vietinių reikalavimų.	

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/374/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. sausio 22 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. lapkričio 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI,
ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Injekcinis tirpalas

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

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

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

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pradėdamas vaistinį preparatą tiekti į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti naujausią mokomąją medžiagą su nacionaline kompetentingąja institucija.

Registruotojas turi garantuoti, kad aptarus ir suderinus su kiekvienos valstybės narės, kurioje Lucentis yra registruotas, nacionaline kompetentingąja institucija, visoms akių ligų klinikoms, kuriose gali būti skiriama Lucentis, prieš pradedant vaistinį preparatą tiekti į rinką ir jam esant rinkoje būtų pateiktas naujausias paciento informavimo rinkinys.

Paciento informavimo rinkinyje turi būti ir paciento informacijos bukletas, ir garsinis kompaktinis diskas, kuriuose būtų tokia pagrindinė informacija:

- informacinis lapelis pacientui;
- kaip pasiruošti gydymui Lucentis;
- ką daryti po gydymo Lucentis;
- sunkių nepageidaujamų reiškinių požymiai ir simptomai, įskaitant padidėjusį akispūdį, vidinį akies uždegimą, tinklainės atšoką bei tinklainės įplyšimą ir infekcinį endoftalmitą;
- kada skubiai kreiptis į sveikatos priežiūros darbuotoją.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lucentis 10 mg/ml injekcinis tirpalas
ranibizumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml yra 10 mg ranibizumabo. Flakone yra 2,3 mg ranibizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: α,α -trehalozės dihidrato; histidino hidrochlorido monohidrato; histidino; polisorbato 20; injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 x 0,23 ml flakonas

Vienkartinė dozė suaugusiesiems: 0,5 mg/0,05 ml. Tirpalo perteklių reikia išstumti.

Vienkartinė dozė anksčiau laiko gimusiems kūdikiams: 0,2 mg/0,02 ml. Tirpalo perteklių reikia išstumti.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į stiklakūnį.

Flakonas tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/374/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Lucentis 10 mg/ml injekcinis tirpalas

ranibizumabum

Vartoti į stiklakūnį

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,3 mg/0,23 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lucentis 10 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ranibizumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,165 ml tirpalo, kuriame yra 1,65 mg ranibizumabo (10 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: α,α -trehalozės dihidrato; histidino hidrochlorido monohidrato; histidino; polisorbato 20; injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 0,165 ml tirpalo.
Vienkartinė dozė 0,5 mg/0,05 ml.
Prieš atliekant injekciją tirpalo perteklių reikia išstumti.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui. Atidarę sandarą dėklą, tolesnius veiksmus atlikite laikydamiesi aseptinių sąlygų.
Nustatykite dozę ties 0,05 ml dozės žyma.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į stiklakūnį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti jo sandariame dėkle, dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/374/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJA
UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Lucentis 10 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ranibizumabum
Vartoti į stiklakūnį

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

0,165 ml

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Lucentis 10 mg/ml injekcinis tirpalas

ranibizumabum

Vartoti į stiklakūnį

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,165 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

FLAKONAS + FILTRO ADATA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lucentis 10 mg/ml injekcinis tirpalas
ranibizumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml yra 10 mg ranibizumabo. Flakone yra 2,3 mg ranibizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: α,α -trehalozės dihidrato; histidino hidrochlorido monohidrato; histidino; polisorbato 20; injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 x 0,23 ml flakonas, 1 filtro adata.

Vienkartinė dozė suaugusiesiems: 0,5 mg/0,05 ml. Tirpalo perteklių reikia išstumti.

Vienkartinė dozė anksčiau laiko gimusiems kūdikiams: 0,2 mg/0,02 ml. Tirpalo perteklių reikia išstumti.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į stiklakūnį.

Flakonas ir filtro adata tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Filtro adatos nenaudoti injekcijai.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRUOTOJO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/374/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Lucentis 10 mg/ml injekcinis tirpalas

ranibizumabum

Vartoti į stiklakūnį

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,3 mg/0,23 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija suaugusiam pacientui

Lucentis 10 mg/ml injekcinis tirpalas ranibizumabas (*ranibizumabum*)

SUAUGUSIESIEMS

Anksčiau laiko gimusiems kūdikiams skirta informacija pateikta kitoje šio lapelio pusėje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lucentis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš skiriant Lucentis
3. Kaip skiriamas Lucentis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lucentis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lucentis ir kam jis vartojamas

Kas yra Lucentis

Lucentis yra tirpalas, leidžiamas į akį. Lucentis priklauso vaistų grupei, kurie vadinami vaskuliarizaciją slopinančiais vaistais. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos ranibizumabu.

Kam Lucentis vartojamas

Lucentis vartojamas suaugusiesiems gydant keletą akių ligų, kurios sukelia regėjimo pablogėjimą.

Šias ligas sukelia tinklainės (šviesai jautraus užpakalinės akies srities dangalo) pažeidimas, kuris pasireiškia dėl:

- Pralaidžių, pakitusių kraujagyslių susidarymo. Šių pokyčių atsiranda sergant tokiomis ligomis, kaip su amžiumi susijusi geltonosios dėmės degeneracija (*AMD*) ir proliferuojanti diabetinė retinopatija (*PDR*, cukrinio diabeto sukeliamą ligą). Jie taip pat gali būti susiję su dėl patloginės miopijos (*PM*) pasireiškiančia gyslainės neovaskuliarizacija (*CNV*), angioidiniais ruoželiais, centrine serozine chorioretinopatija arba uždegimine *CNV*.
- Geltonosios dėmės edemos (centrinės tinklainės srities patinimo). Šį patinimą gali sukelti diabetas (liga vadinama diabetine geltonosios dėmės edema (*DME*)) arba kraujotakos sutrikimas tinklainės venose (liga vadinama tinklainės venos okliuzija (*RVO*)).

Kaip Lucentis veikia

Lucentis specifiskai atpažįsta ir prisijungia prie akyje esančio baltymo, kuris vadinamas žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriumi A (angl. *human vascular endothelial growth factor A* – *VEGF-A*). Kai yra *VEGF-A* perteklius (sergant tokiomis ligomis kaip *AMD*, *DME*, *PDR*, *RVO*, *PM* ir *CNV*), tai skatina neįprastą kraujagyslių augimą ir akies dangalo patinimą, o tai gali sukelti regėjimo sutrikimą. Prisijungdamas prie *VEGF-A*, Lucentis gali slopinti jo aktyvumą ir apsaugoti nuo šio nenormalaus kraujagyslių augimo ir akies dangalo patinimo.

Šiomis ligomis sergantiems pacientams Lucentis gali padėti stabilizuoti, o daugeliu atvejų pagerinti regėjimą.

2. Kas žinotina prieš skiriant Lucentis

Jums neturi būti sušvirkštas Lucentis

- jeigu yra alergija ranibizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs turite akies arba aplinkinių akies audinių infekciją;
- jeigu Jums skauda akį arba ji yra paraudusi (sunkus vidinis akies uždegimas).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Lucentis.

- Lucentis švirkščiamas į akį. Retkarčiais po gydymo Lucentis gali atsirasti vidinės akies dalies infekcija, skausmas ar paraudimas (uždegimas), vieno iš užpakalinių akies sluoksnių atsiskyrimas arba įplyšimas (tinklainės atsoka ar įplyšimas ir pigmentinio tinklainės epitelio atsoka ar įplyšimas), arba lęšiuko padrumstėjimas (katarakta). Svarbu kaip galima greičiau nustatyti ir gydyti tokią infekciją ar tinklainės atsoką. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu jums atsiranda tokie požymiai, kaip akies skausmas arba padidėjęs diskomfortas, sustiprėjęs akies paraudimas, neryškus arba pablogėjęs regėjimas, padidėjęs smulkių dalelių, kurias matote, skaičius arba padidėjęs jautrumas šviesai.
- Kai kuriems pacientams iškart po injekcijos gali trumpam padidėti akispūdis. Gali būti, kad Jūs to nepastebėsite, todėl gydytojas po kiekvienos injekcijos tai tikrins.
- Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums anksčiau yra buvę akių sutrikimų ar buvo gydytos akių ligos arba Jus buvo ištikęs insultas ar buvo atsiradę laikinų insulto požymių (galūnių ar veido silpnumas ar paralyžius, pablogėjęs gebėjimas kalbėti ar suprasti). Į šią informaciją bus atsižvelgta įvertinant, ar gydymas Lucentis tinka Jums.

Smulkesnė informacija apie šalutinį poveikį, kuris gali atsirasti gydymo Lucentis metu, žiūrėkite 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų)

Išskyrus neišnešiotų kūdikių retinopatijos gydymui, vaikams ir paaugliams Lucentis vartojimas neištirtas, todėl nerekomenduojamas. Informacija apie anksčiau laiko gimusių kūdikių, sergančių neišnešiotų kūdikių retinopatija (angl. *ROP*), gydymą pateikta kitoje šio lapelio pusėje.

Kiti vaistai ir Lucentis

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Gydymo metu ir dar mažiausiai tris mėnesius po paskutinės Lucentis injekcijos galinčios pastoti moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.
- Nėra patirties vartojant Lucentis nėščių moterų gydymui. Lucentis negalima vartoti nėštumo metu, nebent laukiama nauda yra didesnė už galimą riziką negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš gydymą Lucentis pasitarkite su gydytoju.
- Nedidelis Lucentis kiekis gali patekti į motinos pieną, todėl Lucentis nerekomenduojamas žindymo laikotarpiu. Prieš pradėdama gydymą Lucentis pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Po Lucentis pavartojimo kurį laiką galite neryškiai matyti. Jeigu taip atsitinka, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol ši būklė praeis.

3. Kaip skiriamas Lucentis

Lucentis skiriamas vienkartinės injekcijos į akį būdu; vaisto sušvirkš akių gydytojas vietinėje neįtaroje. Įprasta vienos injekcijos metu sušvirkščiamą dozė yra 0,05 ml (kurioje yra 0,5 mg veikliosios medžiagos). Laikotarpis tarp dviejų dozių švirkštimo į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės. Visas injekcijas atliks Jūsų akių gydytojas.

Prieš injekciją Jūsų gydytojas Jums kruopščiai išplaus akį, kad išvengtumėte infekcijos. Taip pat gydytojas naudos vietinių anestetikų, kad sumažintų ar visai pašalintų skausmą, kurį galite jausti injekcijos metu.

Gydymas pradedamas skiriant po vieną Lucentis injekciją kas mėnesį. Jūsų gydytojas stebės Jūsų akies būklę. Priklausomai nuo to, ar gydymas buvo veiksmingas, gydytojas nuspręs, ar Jums reikia skirti tolesnį gydymą ir kada skirti vaisto.

Išsamūs nurodymai apie tai, kaip vaistas skiriamas, pateikti šio lapelio pabaigoje poskyryje „Kaip paruošti ir vartoti Lucentis suaugusiems“.

Vyresnio amžiaus asmenys (65 metų ir vyresni)

65 metų ir vyresniems asmenims gydyti galima vartoti Lucentis nekoreguojant dozės.

Prieš nutraukiant gydymą Lucentis

Jeigu Jūs svarstote apie gydymo Lucentis nutraukimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Gydytojas patars Jums ir nuspręs, kiek laiko turėtumėte būti gydoma(s) Lucentis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant Lucentis nustatomi šalutiniai reiškiniai yra susiję arba su paties vaisto poveikiu, arba su injekcijos procedūra, ir daugiausia pasireiškia akies sutrikimais.

Sunkiausi šalutiniai poveikiai nurodyti toliau:

Dažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų): užpakalinio akies sluoksnio atsiskyrimas arba įplyšimas (tinklainės atšoka ar įplyšimas), dėl kurių pasireiškia šviesos blyksniai ir „skraidančios muselės“, progresuojantys iki laikino regėjimo netekimo, arba lęšiuko padrumstėjimas (katarakta).

Nedažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų): aklumas, akies obuolio audinių infekcija (endofthalmitas) su akies vidaus uždegimu.

Simptomai, kuriuos galite jausti yra skausmas ar padidėjęs diskomfortas akyje, sustiprėjęs akies paraudimas, neryškus arba pablogėjęs regėjimas, padidėjęs smulkių dalelių, kurias matote, skaičius arba padidėjęs jautrumas šviesai. **Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šio šalutinio poveikio atvejų, nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Dažniausiai pasireiškę šalutiniai poveikiai nurodyti toliau:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų)

Regos sutrikimai yra tokie: akies uždegimas, užpakalinės akies dalies kraujavimas (tinklainės kraujavimas), regėjimo sutrikimas, akies skausmas, smulkios dalelės arba dėmelės regėjimo lauke („skraidančios muselės“), kraujų pasrūvusi akis, akies sudirginimas, svetimkūnio akyje pojūtis, sustiprėjęs ašarojimas, akies vokų kraštų uždegimas ar infekcija, akies sausumas, akies paraudimas ar niežėjimas ir padidėjęs akispūdis.

Su regėjimu nesusijęs šalutinis poveikis yra toks: gerklės skausmas, nosies užgulimas, sloga, galvos skausmas ir sąnarių skausmas.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti po Lucentis suleidimo, nurodytas toliau:

Dažnas šalutinis poveikis

Regos sutrikimai yra tokie: sumažėjęs regėjimo aštrumas, akies dalių (rainelės, ragenos) pabrinkimas, ragenos (priekinės akies dalies) uždegimas, mažos dėmės ant akies paviršiaus, neryškus matymas, kraujavimas injekcijos vietoje, kraujavimas akyje, išskyros iš akies su niežėjimu, akies paraudimas ir pabrinkimas (konjunktyvitas), padidėjęs jautrumas šviesai, akių diskomfortas, akies vokų pabrinkimas, akies vokų skausmas.

Su regėjimu nesusiję šalutiniai poveikiai yra tokie: šlapimo takų infekcija, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (kurio simptomais gali būti nuovargis, dusulys, galvos svaigimas, odos pablyškimas), nerimas, kosulys, pykinimas, alerginės reakcijos kaip išbėrimas, dilgėlinė, niežulys ir odos raudonis.

Nedažnas šalutinis poveikis

Regos sutrikimai yra tokie: priekinės akies dalies uždegimas ir kraujavimas, pūlių sanakaupa akyje, centrinio akies paviršiaus pakitimai, injekcijos vietos skausmas ir sudirginimas, nemalonus akies pojūtis, akies vokų sudirginimas.

Nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Tinklainės vaskulitas (akies dugne esančių kraujagyslių uždegimas).

Tinklainės okliuzinis vaskulitas (akies dugne esančių kraujagyslių užsikimšimas, paprastai pasireiškiantis esant uždegimui).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lucentis

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Prieš vartojant neatidarytą flakoną galima laikyti kambario (25 °C) temperatūroje iki 24 valandų.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jeigu pakuotė pažeista, vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lucentis sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ranibizumabas. Kiekviename ml yra 10 mg ranibizumabo. Kiekviename 0,23 ml tirpalo flakone yra 2,3 mg ranibizumabo. Toks kiekis leidžia sušvirkšti vieną 0,05 ml dozę, kurioje yra 0,5 mg ranibizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra α, α -trehalozė dihidratas; histidino hidrochloridas monohidratas; histidinas; polisorbatas 20; injekcinis vanduo.

Lucentis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lucentis yra injekcinis tirpalas flakone (0,23 ml). Tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai rusvai geltonos spalvos, vandeninis.

Yra du skirtingi pakuotės tipai:

Pakuotė, kurioje yra tik flakonas

Pakuotėje yra vienas stiklinis flakonas ranibizumabo su chlorobutilo gumos kamščiu. Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Pakuotė, kurioje yra flakonas ir filtro adata

Pakuotėje yra vienas stiklinis flakonas ranibizumabo su chlorobutilo gumos kamščiu ir viena buka filtro adata (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), skirta ištraukti flakono turinį. Visi komponentai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

TOLIAU PATEIKTA INFORMACIJA SKIRTA TIK SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS:

Taip pat remkitės 3 skyriumi „Kaip skiriamas Lucentis“.

Kaip paruošti ir suleisti Lucentis suaugusiesiems

Flakonas vienkartiniam vartojimui tik į stiklakūnį.

Lucentis turi švirkšti kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį patirties.

Jei yra šlapioji *AMD*, *CNV* ir *PDR* bei *DME*, dėl *RVO* ar pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltas regos pablogėjimas, rekomenduojama Lucentis dozė yra 0,5 mg, ji vienu kartu švirkščijama į stiklakūnį. Tokia dozė atitinka 0,05 ml injekcinio tirpalo. Intervalas tarp dviejų dozių injekcijų į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės.

Gydymas pradedamas skiriant po vieną injekciją kas mėnesį ir tęsiamas tol, kol pasiekiamas maksimalus regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, t. y., kai skiriant tęstinį gydymą nesikeičia regos aštrumas ir kiti ligos požymiai ar simptomai. Pacientams kuriems yra šlapioji *AMD*, *DME*, *PDR* ir *RVO* gali reikėti skirti injekcijų kas mėnesį gydymo pradžioje, tris ar daugiau mėnesių iš eilės.

Vėliau gydytojas turi nustatyti būklės stebėjimo ir injekcijų skyrimo intervalus, atsižvelgdamas į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regos aštrumą ir (arba) anatominius rodmenis.

Jeigu, gydytojo nuomone, skiriant tęstinį gydymą pacientui nėra regos ir anatominių rodmenų pagerėjimo, gydymą Lucentis reikia nutraukti.

Ligos aktyvumo stebėjimas gali apimti klinikinį paciento ištyrimą, funkcinius mėginius ar vaizdinius tyrimus (pvz., optinę koherentinę tomografiją ar angiografiją su fluoresceinu).

Jeigu pacientams skiriamas gydymas pagal intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl., *treat-and-extend*) schemą, šį intervalą galima laipsniškai ilginti, kai pasiekiamas maksimalus regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, iki kol vėl pasireiškia ligos aktyvumo požymių ar pablogėja rega. Intervalą tarp injekcijų vienu kartu reikėtų ilginti ne daugiau kaip po dvi savaites sergantiesiems eksudacine *AMD* bei ne daugiau kaip vieną mėnesį sergantiesiems *DME*. Sergantiems *PDR* ir *RVO* gydymo intervalai taip pat gali būti palaipsniui ilginami, tačiau nėra pakankamai duomenų kaip parinkti tinkamiausią laiko tarpą tarp intervalų. Jeigu atsinaujina ligos aktyvumo požymiai, intervalus tarp injekcijų reikia atitinkamai trumpinti.

CNV sukeltas regos pablogėjimo gydymas turi būti nustatomas individualiai pacientui, atsižvelgiant į ligos aktyvumą. Kai kuriems pacientams per pirmuosius 12 mėnesių gali prireikti tik vienos injekcijos, kitiems pacientams gydymą gali reikėti skirti dažniau, įskaitant injekcijas kas mėnesį. Dėl patologinės miopijos (*PM*) pasireiškiančios *CNV* sukeltam regos pablogėjimui gydyti, daugeliui pacientų per pirmuosius metus gali prireikti tik vienos ar dviejų vaistinio preparato injekcijų.

Lucentis ir lazerinė fotokoaguliacija esant DME ir dėl BRVO pasireiškiančiai geltonosios dėmės edemai

Yra Lucentis vartojimo kartu su lazerine fotokoaguliacija patirties. Jei abu gydymo metodai taikomi tą pačią dieną, Lucentis reikia švirkšti po lazerinės fotokoaguliacijos praėjus mažiausiai 30 minučių. Šio vaistinio preparato galima skirti ligoniams, kuriems lazerinė fotokoaguliacija taikyta anksčiau.

Lucentis ir verteporfino fotodinaminis gydymas pacientams, kuriems yra dėl PM pasireiškianti CNV
Lucentis ir verteporfino skyrimo kartu patirties nėra.

Prieš sušvirkšdiant Lucentis tirpalą reikia apžiūrėti, kad nebūtų matomų dalelių ir spalvos pasikeitimo.

Injekcijos procedūra turi būti atliekama aseptinėmis sąlygomis, įskaitant chirurginę rankų dezinfekciją, sterilias pirštines, sterilią paklodę ir sterilų akies vokų skėtiklį (arba atitikmenį), taip pat turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę, jei prireiks. Prieš atliekant injekciją į stiklakūnį, reikia atidžiai įvertinti paciento padidėjusio jautrumo reakcijų anamnezę. Prieš injekciją reikia dezinfekuoti odą apie akis, voką ir akies paviršių ir skirti tinkamą nejautrą ir plataus veikimo spektro vietinių antiseptikų laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotė, kurioje yra tik flakonas

Flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Po injekcijos nesuvartotą vaistinį preparatą reikia išmesti. Pastebėjus bet kokius flakono pažeidimo ar sugadinimo požymius, jo naudoti negalima. Sterilumas negali būti užtikrintas, jei pakuotė yra pažeista.

Injekcijos paruošimui ir injekcijai į stiklakūnį reikalingi toliau išvardyti medicininiai prietaisai, skirti vienkartiniam vartojimui:

- 5 µm filtro adata (18G);
- 1 ml sterilus švirkštas (su 0,05 ml žyme);
- injekcinė adata (30G x ½").

Šių medicininių prietaisų Lucentis pakuotėje nėra.

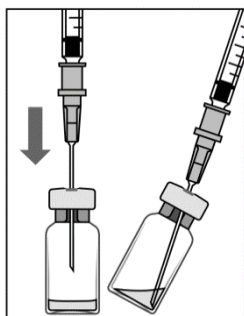
Pakuotė, kurioje yra flakonas ir filtro adata

Visi komponentai yra sterilūs ir skirti steriliai vartojimui. Pastebėjus bet kurio komponento pakuotės pažeidimo ar sugadinimo požymį, jo naudoti negalima. Sterilumas negali būti užtikrintas, jei pažeista komponento pakuotė. Pakartotinas vartojimas gali sukelti infekciją ar kitą ligą/sužalojimą.

Injekcijos paruošimui ir injekcijai į stiklakūnį reikalingi toliau išvardyti medicininiai prietaisai, skirti tik vienkartiniam vartojimui:

- 5 µm filtro adatos (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, esančios pakuotėje);
- 1 ml sterilus švirkštas (su 0,05 ml žyme, kurio nėra Lucentis pakuotėje);
- injekcinės adatos (30G x ½"; kurios nėra Lucentis pakuotėje).

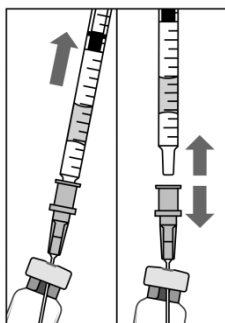
Ruošdami Lucentis injekcijai į stiklakūnį suaugusiesiems, laikykitės šių instrukcijų:



1. Prieš ištraukiant tirpalą iš flakono, nuimkite flakono dangtelį ir nuvalykite flakono membraną (pvz., 70 % alkoholiu suvilgytu tamponu).

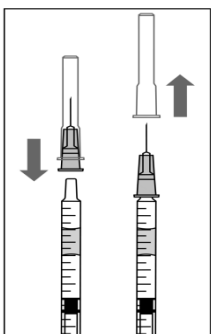
2. Laikydami aseptikos reikalavimų, 5 µm filtro adatą (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) uždėkite ant 1 ml švirkšto. Įbeskite buką filtro adatą į flakono kamščio centrą ir kiškite ją tol, kol pasieks flakono dugną.

3. Ištraukite visą tirpalą iš flakono; flakoną laikykite vertikaliai, šiek tiek palenktą, kad būtų lengviau ištraukti visą tirpalą.



4. Įsitikinkite, kad ištraukdami tirpalą iš flakono, stūmoklį atitraukėte pakankamai, kad tirpalas būtų ištrauktas ir iš filtro adatos.

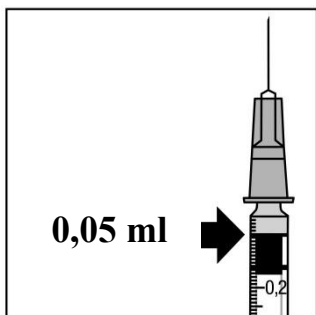
5. Palikite buką filtro adatą flakone ir atskirkite švirkštą nuo filtro adatos. Ištraukus tirpalą iš flakono, filtro adatą reikia išmesti, jos negalima naudoti injekcijai į stiklakūnį.



6. Laikydami aseptikos reikalavimų, tvirtai ant švirkšto uždėkite injekcinę adatą (30G x 1/2", 0,3 mm x 13 mm).

7. Nuimkite injekcinės adatos dangtelį atsargiai, kad neatskirtumėte injekcinės adatos nuo švirkšto.

Pastaba: Nuimdami dangtelį, laikykite injekcinę adatą už žymės.



8. Atsargiai išstumkite orą kartu su tirpalo pertekliumi pakoreguodami dozę iki 0,05 ml žymės ant švirkšto. Švirkštas paruoštas injekcijai.

Pastaba: Nevalykite injekcinės adatos. Netraukite stūmoklio atgal.

Injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnį 3,5-4,0 mm už ragenos krašto, vengiant horizontalaus meridiano ir taikantis į akies obuolio centrą. Suleidžiama 0,05 ml tirpalo. Kitoms injekcijoms odenos vieta keičiama.

Po injekcijos adatos neuždenkite dangteliu ir nenuimkite nuo švirkšto. Panaudotą švirkštą kartu su adata išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą konteinerį arba laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Lucentis 10 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte ranibizumabas (*ranibizumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lucentis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš skiriant Lucentis
3. Kaip skiriamas Lucentis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lucentis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lucentis ir kam jis vartojamas

Kas yra Lucentis

Lucentis yra tirpalas, leidžiamas į akį. Lucentis priklauso vaistų grupei, kurie vadinami vaskuliarizaciją slopinančiais vaistais. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos ranibizumabu.

Kam Lucentis vartojamas

Lucentis vartojamas suaugusiesiems gydant keletą akių ligų, kurios sukelia regėjimo pablogėjimą.

Šias ligas sukelia tinklainės (šviesai jautraus užpakalinės akies srities dangalo) pažeidimas, kuris pasireiškia dėl:

- Pralaidžių, pakitusių kraujagyslių susidarymo. Šių pokyčių atsiranda sergant tokiomis ligomis, kaip su amžiumi susijusi geltonosios dėmės degeneracija (*AMD*) ir proliferuojanti diabetinė retinopatija (*PDR*, cukrinio diabeto sukeliamą ligą). Jie taip pat gali būti susiję su dėl patloginės miopijos (*PM*) pasireiškiančia gyslainės neovaskuliarizacija (*CNV*), angiodiniais ruoželiais, centrine serozine chorioretinopatija arba uždegimine *CNV*.
- Geltonosios dėmės edemos (centrinės tinklainės srities patinimo). Šį patinimą gali sukelti diabetas (liga vadinama diabetine geltonosios dėmės edema (*DME*)) arba kraujotakos sutrikimas tinklainės venose (liga vadinama tinklainės venos okliuzija (*RVO*)).

Kaip Lucentis veikia

Lucentis specifiskai atpažįsta ir prisijungia prie akyje esančio baltymo, kuris vadinamas žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriumi A (angl. *human vascular endothelial growth factor A* – *VEGF-A*). Kai yra *VEGF-A* perteklius (sergant tokiomis ligomis kaip *AMD*, *DME*, *PDR*, *RVO*, *PM* ir *CNV*), tai skatina neįprastą kraujagyslių augimą ir akies dangalo patinimą, o tai gali sukelti regėjimo sutrikimą. Prisijungdamas prie *VEGF-A*, Lucentis gali slopinti jo aktyvumą ir apsaugoti nuo šio nenormalaus kraujagyslių augimo ir akies dangalo patinimo.

Šiomis ligomis sergantiems pacientams Lucentis gali padėti stabilizuoti, o daugeliu atvejų pagerinti regėjimą.

2. Kas žinotina prieš skiriant Lucentis

Jums neturi būti sušvirkštas Lucentis

- jeigu yra alergija ranibizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs turite akies arba aplinkinių akies audinių infekciją;
- jeigu Jums skauda akį arba ji yra paraudusi (sunkus vidinis akies uždegimas).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Lucentis.

- Lucentis švirkščiamas į akį. Retkarčiais po gydymo Lucentis gali atsirasti vidinės akies dalies infekcija, skausmas ar paraudimas (uždegimas), vieno iš užpakalinių akies sluoksnių atsiskyrimas arba įplyšimas (tinklainės atsoka ar įplyšimas ir pigmentinio tinklainės epitelio atsoka ar įplyšimas), arba lęšiuko padrumstėjimas (katarakta). Svarbu kaip galima greičiau nustatyti ir gydyti tokią infekciją ar tinklainės atsoką. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu jums atsiranda tokie požymiai, kaip akies skausmas arba padidėjęs diskomfortas, sustiprėjęs akies paraudimas, neryškus arba pablogėjęs regėjimas, padidėjęs smulkių dalelių, kurias matote, skaičius arba padidėjęs jautrumas šviesai.
- Kai kuriems pacientams iškart po injekcijos gali trumpam padidėti akispūdis. Gali būti, kad Jūs to nepastebėsite, todėl gydytojas po kiekvienos injekcijos tai tikrins.
- Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums anksčiau yra buvę akių sutrikimų ar buvo gydytos akių ligos arba Jus buvo ištikęs insultas ar buvo atsiradę laikinų insulto požymių (galūnių ar veido silpnumas ar paralyžius, pablogėjęs gebėjimas kalbėti ar suprasti). Į šią informaciją bus atsižvelgta įvertinant, ar gydymas Lucentis tinka Jums.

Smulkesnė informacija apie šalutinį poveikį, kuris gali atsirasti gydymo Lucentis metu, žiūrėkite 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų)

Vaikams ir paaugliams Lucentis vartojimas nėra nustatytas, todėl nerekomenduojamas.

Kiti vaistai ir Lucentis

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Gydymo metu ir dar mažiausiai tris mėnesius po paskutinės Lucentis injekcijos galinčios pastoti moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.
- Nėra patirties vartojant Lucentis nėščių moterų gydymui. Lucentis negalima vartoti nėštumo metu, nebent laukiama nauda yra didesnė už galimą riziką negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš gydymą Lucentis pasitarkite su gydytoju.
- Nedidelis Lucentis kiekis gali patekti į motinos pieną, todėl Lucentis nerekomenduojamas žindymo laikotarpiu. Prieš pradėdama gydymą Lucentis pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Po Lucentis pavartojimo kurį laiką galite neryškiai matyti. Jeigu taip atsitinka, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol ši būklė praeis.

3. Kaip skiriamas Lucentis

Lucentis skiriamas vienkartinės injekcijos į akį būdu; vaisto sušvirkš akių gydytojas vietinėje neįtaroje. Įprasta vienos injekcijos metu sušvirkščiamą dozė yra 0,05 ml (kurioje yra 0,5 mg veikliosios medžiagos). Užpildytame švirkšte yra didesnė nei rekomenduojama 0,5 mg dozė. Negalima vartoti viso išstumiamo tirpalo tūrio. Prieš injekciją tirpalo perteklių reikia išstumti. Sušvirkštus visą užpildytame švirkšte esantį tirpalą, vaisto galima perdozuoti.

Laikotarpis tarp dviejų dozių švirkštimo į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės. Visas injekcijas atliks Jūsų akių gydytojas.

Prieš injekciją Jūsų gydytojas Jums kruopščiai išplaus akį, kad išvengtumėte infekcijos. Taip pat gydytojas naudos vietinių anestetikų, kad sumažintų ar visai pašalintų skausmą, kurį galite jausti injekcijos metu.

Gydymas pradedamas skiriant po vieną Lucentis injekciją kas mėnesį. Jūsų gydytojas stebės Jūsų akies būklę. Priklausomai nuo to, ar gydymas buvo veiksmingas, gydytojas nuspręs, ar Jums reikia skirti tolesnį gydymą ir kada skirti vaisto.

Išsamūs nurodymai apie tai, kaip vaistas skiriamas, pateikti šio lapelio pabaigoje poskyryje „Kaip paruošti ir vartoti Lucentis“.

Vyresnio amžiaus asmenys (65 metų ir vyresni)

65 metų ir vyresniems asmenims gydyti galima vartoti Lucentis nekoreguojant dozės.

Prieš nutraukiant gydymą Lucentis

Jeigu Jūs svarstote apie gydymo Lucentis nutraukimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Gydytojas patars Jums ir nuspręs, kiek laiko turėtumėte būti gydoma(s) Lucentis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant Lucentis nustatomi šalutiniai reiškiniai yra susiję arba su paties vaisto poveikiu, arba su injekcijos procedūra, ir daugiausia pasireiškia akies sutrikimais.

Sunkiausi šalutiniai poveikiai nurodyti toliau:

Dažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų): užpakalinio akies sluoksnio atsiskyrimas arba įplyšimas (tinklainės atšoka ar įplyšimas), dėl kurių pasireiškia šviesos blyksniai ir „skraidančios muselės“, progresuojantys iki laikino regėjimo netekimo, arba lęšiuko padrumstėjimas (katarakta).

Nedažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų): aklumas, akies obuolio audinių infekcija (endoftalmitas) su akies vidaus uždegimu.

Simptomai, kuriuos galite jausti yra skausmas ar padidėjęs diskomfortas akyje, sustiprėjęs akies paraudimas, neryškus arba pablogėjęs regėjimas, padidėjęs smulkių dalelių, kurias matote, skaičius arba padidėjęs jautrumas šviesai. **Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šio šalutinio poveikio atvejų, nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Dažniausiai pasireiškęs šalutinis poveikis nurodytas toliau:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų)

Regos sutrikimai yra tokie: akies uždegimas, užpakalinės akies dalies kraujavimas (tinklainės kraujavimas), regėjimo sutrikimas, akies skausmas, smulkios dalelės arba dėmelės regėjimo lauke („skraidančios muselės“), krauju pasrūvusi akis, akies sudirginimas, svetimkūnio akyje pojūtis, sustiprėjęs ašarojimas, akies vokų kraštų uždegimas ar infekcija, akies sausumas, akies paraudimas ar niežėjimas ir padidėjęs akispūdis.

Su regėjimu nesusijęs šalutinis poveikis yra toks: gerklės skausmas, nosies užgulimas, sloga, galvos skausmas ir sąnarių skausmas.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti po Lucentis švirkštimo, nurodyti toliau:

Dažnas šalutinis poveikis

Regos sutrikimai yra tokie: sumažėjęs regėjimo aštrumas, akies dalių (rainelės, ragenos) pabrinkimas, ragenos (priekinės akies dalies) uždegimas, mažos dėmės ant akies paviršiaus, neryškus matymas, kraujavimas injekcijos vietoje, kraujavimas akyje, išskyros iš akies su niežėjimu, akies paraudimas ir pabrinkimas (konjunktyvitas), padidėjęs jautrumas šviesai, akių diskomfortas, akies vokų pabrinkimas, akies vokų skausmas.

Su regėjimu nesusiję šalutiniai poveikiai yra tokie: šlapimo takų infekcija, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (kurio simptomais gali būti nuovargis, dusulys, galvos svaigimas, odos pablyškimas), nerimas, kosulys, pykinimas, alerginės reakcijos kaip išbėrimas, dilgėlinė, niežulys ir odos raudonis.

Nedažnas šalutinis poveikis

Regos sutrikimai yra tokie: priekinės akies dalies uždegimas ir kraujavimas, pūlių sanakaupa akyje, centrinio akies paviršiaus pakitimai, injekcijos vietos skausmas ir sudirginimas, nemalonus akies pojūtis, akies vokų sudirginimas.

Nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Tinklainės vaskulitas (akies dugne esančių kraujagyslių uždegimas).

Tinklainės okliuzinis vaskulitas (akies dugne esančių kraujagyslių užsikimšimas, paprastai pasireiškiantis esant uždegimui).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lucentis

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir užpildyto švirkšto po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Prieš vartojant sandarų dėklą galima laikyti kambario (25 °C) temperatūroje iki 24 valandų.
- Užpildytą švirkštą laikyti neatidarytame dėkle, dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jeigu pakuotė pažeista, vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lucentis sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ranibizumabas. Kiekviename ml yra 10 mg ranibizumabo. Viena užpildytame švirkšte yra 0,165 ml tirpalo, atitinkančio 1,65 mg ranibizumabo. Toks kiekis leidžia sušvirkšti vieną 0,05 ml dozę, kurioje yra 0,5 mg ranibizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra α, α -trehalozė dihidratas; histidino hidrochloridas monohidratas; histidinas; polisorbatas 20; injekcinis vanduo.

Lucentis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lucentis yra injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte. Užpildytame švirkšte yra 0,165 ml sterilaus, skaidraus, bespalvio arba blyškiai rusvai geltonos spalvos, vandeninio tirpalo. Užpildytame švirkšte yra didesnė nei rekomenduojama 0,5 mg dozė. Negalima vartoti viso išstumiamo tirpalo tūrio. Prieš injekciją tirpalo perteklių reikia išstumti. Sušvirkštus visą užpildytame švirkšte esantį tirpalą, vaisto galima perdozuoti.

Pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas sandariame dėkle. Užpildytas švirkštas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Taip pat remkitės 3 skyriumi „Kaip skiriamas Lucentis“.

Kaip paruošti ir vartoti Lucentis

Užpildytas švirkštas vienkartiniam vartojimui tik į stiklakūnį.

Lucentis turi švirkšti kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį patirties.

Jei yra šlapioji *AMD*, *CNV* ir *PDR* bei *DME*, dėl *RVO* ar pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltas regos pablogėjimas, rekomenduojama Lucentis dozė yra 0,5 mg, ji vienu kartu švirkščijama į stiklakūnį. Tokia dozė atitinka 0,05 ml injekcinio tirpalo. Intervalas tarp dviejų dozių injekcijų į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės.

Gydymas pradedamas skiriant po vieną injekciją kas mėnesį ir tęsiamas tol, kol pasiekiamas maksimalus regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, t. y., kai skiriant tęstinį gydymą nesikeičia regos aštrumas ir kiti ligos požymiai ar simptomai. Pacientams kuriems yra šlapioji *AMD*, *DME*, *PDR* ir *RVO* gali reikėti skirti injekcijų kas mėnesį gydymo pradžioje, tris ar daugiau mėnesių iš eilės.

Vėliau gydytojas turi nustatyti būklės stebėjimo ir injekcijų skyrimo intervalus, atsižvelgdamas į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regos aštrumą ir (arba) anatominis rodmenis.

Jeigu, gydytojo nuomone, skiriant tęstinį gydymą pacientui nėra regos ir anatominių rodmenų pagerėjimo, gydymą Lucentis reikia nutraukti.

Ligos aktyvumo stebėjimas gali apimti klinikinį paciento ištyrimą, funkcinius mėginius ar vaizdinius tyrimus (pvz., optinę koherentinę tomografiją ar angiografiją su fluoresceinu).

Jeigu pacientams skiriamas gydymas pagal intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl., *treat-and-extend*) schemą, šį intervalą galima laipsniškai ilginti, kai pasiekiamas maksimalus regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, iki kol vėl pasireiškia ligos aktyvumo požymių ar pablogėja rega. Intervalą tarp injekcijų vienu kartu reikėtų ilginti ne daugiau kaip po dvi savaites sergantiesiems eksudacine *AMD* bei ne daugiau kaip vieną mėnesį sergantiesiems *DME*. Sergantiems *PDR* ir *RVO* gydymo intervalai taip pat gali būti palaipsniui ilginami, tačiau nėra pakankamai duomenų kaip parinkti tinkamiausią laiko tarpą tarp intervalų. Jeigu atsinaujina ligos aktyvumo požymiai, intervalus tarp injekcijų reikia atitinkamai trumpinti.

CNV sukeltas regos pablogėjimo gydymas turi būti nustatomas individualiai pacientui, atsižvelgiant į ligos aktyvumą. Kai kuriems pacientams per pirmuosius 12 mėnesių gali prireikti tik vienos injekcijos, kitiems pacientams gydymą gali reikėti skirti dažniau, įskaitant injekcijas kas mėnesį. Dėl patologinės miopijos (*PM*) pasireiškiančios *CNV* sukeltam regos pablogėjimui gydyti, daugeliui pacientų per pirmuosius metus gali prireikti tik vienos ar dviejų vaistinio preparato injekcijų.

Lucentis ir lazerinė fotokoaguliacija esant DME ir dėl BRVO pasireiškiančiai geltonosios dėmės edemai

Yra Lucentis vartojimo kartu su lazerine fotokoaguliacija patirties. Jei abu gydymo metodai taikomi tą pačią dieną, Lucentis reikia švirkšti po lazerinės fotokoaguliacijos praėjus mažiausiai 30 minučių. Šio vaistinio preparato galima skirti ligoniams, kuriems lazerinė fotokoaguliacija taikyta anksčiau.

Lucentis ir verteporfino fotodinaminis gydymas pacientams, kuriems yra dėl PM pasireiškianti CNV
Lucentis ir verteporfino skyrimo kartu patirties nėra.

Prieš sušvirkšdiant Lucentis tirpalą reikia apžiūrėti, kad nebūtų matomų dalelių ir spalvos pasikeitimo.

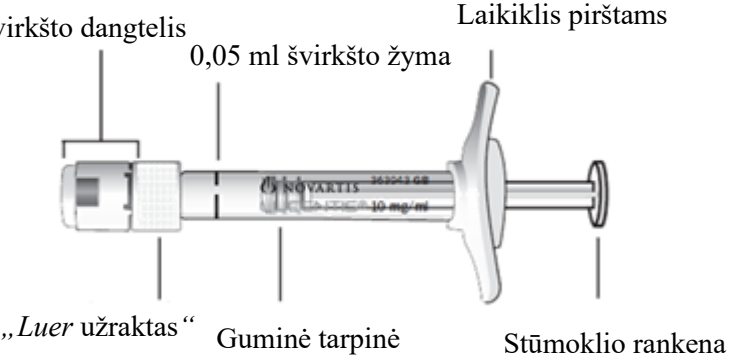
Injekcijos procedūra turi būti atliekama aseptinėmis sąlygomis, įskaitant chirurginę rankų dezinfekciją, sterilias pirštines, sterilią paklodę ir sterilų akies vokų skėtiklį (arba atitikmenį), taip pat turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę, jei prireiks. Prieš atliekant injekciją į stiklakūnį, reikia atidžiai įvertinti paciento padidėjusio jautrumo reakcijų anamnezę. Prieš injekciją reikia dezinfekuoti odą apie akis, voką ir akies paviršių ir skirti tinkamą nejautrą ir plataus veikimo spektro vietinių antiseptikų laikantis vietinių reikalavimų.

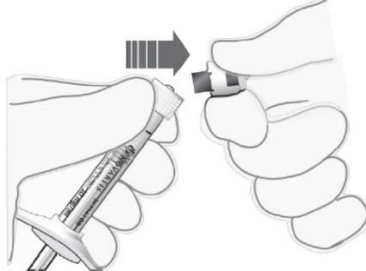
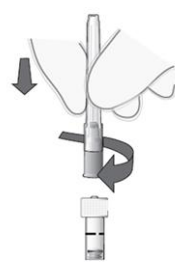
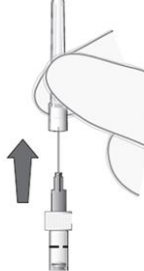
Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Užpildytas švirkštas yra sterilus. Nenaudokite vaistinio preparato, jei jo pakuotė pažeista. Užpildyto švirkšto sterilumas negali būti užtikrintas, jei pažeistas jo sandarus dėklas. Nenaudokite užpildyto švirkšto, jeigu pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame yra dalelių.

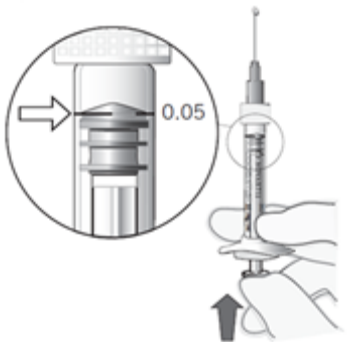
Užpildytame švirkšte yra didesnė nei rekomenduojama 0,5 mg dozė. Negalima vartoti viso iš užpildyto švirkšto išstumiamo tirpalo tūrio (0,1 ml). Prieš injekciją tirpalo perteklių reikia išstumti. Sušvirkštus visą užpildytame švirkšte esantį tirpalą, vaistinio preparato galima perdozuoti. Norėdami išstumti oro burbuliuką kartu su vaistinio preparato pertekliumi, lėtai stumkite stūmoklį, kol žemiau guminės tarpinės kupolo esantis jo kraštas susilygins su ant švirkšto pažymėta juoda dozės linija (tai atitiks 0,05 ml, t. y., 0,5 mg ranibizumabo).

Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30G x ½" sterilią injekcinę adatą.

Ruošdami Lucentis injekcijai į stiklakūnį, laikykitės šių vartojimo instrukcijų:

Įvadas	Prieš naudodami užpildytą švirkštą, atidžiai perskaitykite visas instrukcijas. Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Užpildytas švirkštas yra sterilus. Nenaudokite vaistinio preparato, jei jo pakuotė pažeista. Sandarų dėklą atidarykite ir visus kitus veiksmus atlikite laikydamiesi aseptinių sąlygų. Pastaba: būtina nustatyti 0,05 ml dozę.
Užpildyto švirkšto apibūdinimas	
Pasiruošimas	1. Įsitikinkite, kad pakuotėje yra: • sterilus užpildytas švirkštas sandariame dėkle. 2. Nuplėškite švirkšto dėklo viršelį laikydamiesi aseptinių sąlygų ir atsargiai išimkite švirkštą.

Patikrinkite švirkštą	3. Patikrinkite, kad: • švirkšto dangtelis nebūtų atsijungęs nuo <i>Luer</i> užrakto; • švirkštas nebūtų pažeistas; • tirpalas būtų skaidrus, bespalvis ar blyškiai rusvai gelsvos spalvos ir kad jame nebūtų dalelių. 4. Jeigu neatitinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų, užpildytą švirkštą išmeskite ir naudokite kitą.	
Nuimkite švirkšto dangtelį	5. Nulaužkite švirkšto dangtelį (dangtelio nesukite) (žr. 2 pav.). 6. Švirkšto dangtelį išmeskite (žr. 3 pav.).	 2 pav.  3 pav.
Pritvirtinkite adatą	7. Pritvirtinkite 30G x ½" sterilią injekcinę adatą prie švirkšto, ją tvirtai prisukdami prie <i>Luer</i> užrakto (žr. 4 pav.). 8. Atsargiai nuimkite adatos dangtelį jį nutraukdami tiesia kryptimi (žr. 5 pav.). Pastaba: niekada negalima adatos valyti.	 4 pav.  5 pav.

Pašalinkite oro burbuliukus	9. Laikykite švirkštą nukreipę aukštyn. 10. Jeigu jame yra oro burbuliukų, švelniai pirštu patapšnokite švirkštą, kol burbuliukai pakils aukštyn (žr. 6 pav.).	 6 pav.
Nustatykite dozę	11. Laikykite švirkštą akių lygyje ir atsargiai stumkite stūmoklį, kol žemiau guminės tarpinės kupolo esantis jo kraštas susilygins su dozės žyma (žr. 7 pav.). Tokiu būdu išstumsite orą ir tirpalo perteklių bei nustatysite 0,05 ml dozę. Pastaba: stūmoklio rankena nėra pritvirtinta prie guminės tarpinės – tokiu būdu siekiama apsaugoti, kad į švirkštą vėl nebūtų įtraukta oro.	 7 pav.
Sušvirkškite	Injekcijos procedūrą reikia atlikti laikantis aseptinių sąlygų. 12. Injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnį 3,5-4,0 mm už ragenos krašto, vengiant horizontalaus meridiano ir taikantis į akies obuolio centrą. 13. Lėtai suleiskite tirpalą, kol guminė tarpinė pasiekia švirkšto viršūnę, tokiu būdu suleidžiamas 0,05 ml tirpalo tūris. 14. Kitos injekcijos turi būti atliekamos į kitas odenos vietas. 15. Po injekcijos adatos neuždenkite dangteliu ir nenuimkite nuo švirkšto. Panaudotą švirkštą kartu su adata išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą konteinerį arba laikantis vietinių reikalavimų.	

Pakuotės lapelis: informacija anksčiau laiko gimusių kūdikių globėjams

Lucentis 10 mg/ml injekcinis tirpalas ranibizumabas (*ranibizumabum*)

ANKSČIAU LAIKO GIMUSIEMS KŪDIKIAMS

Suaugusiesiems skirta informacija pateikta kitoje šio lapelio pusėje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų kūdikiui skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į kūdikio gydytoją.
- Jeigu Jūsų kūdikiui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į kūdikio gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lucentis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų kūdikiui skiriant Lucentis
3. Kaip skiriamas Lucentis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lucentis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lucentis ir kam jis vartojamas

Kas yra Lucentis

Lucentis yra tirpalas, leidžiamas į akį. Lucentis priklauso vaistų grupei, kurie vadinami vaskuliarizaciją slopinančiais vaistais. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos ranibizumabu.

Kam Lucentis vartojamas

Lucentis vartojamas anksčiau laiko gimusių kūdikių, sergančių neišnešiotų kūdikių retinopatija (angl. *retinopathy of prematurity - ROP*), gydymui. Ši liga sukelia regėjimo pablogėjimą dėl pažeidimo akies užpakalinėje dalyje (tinklainėje), kuris pasireiškia dėl pakitusio kraujagyslių augimo.

Kaip Lucentis veikia

Lucentis specifiskai atpažįsta ir prisijungia prie akyje esančio baltymo, kuris vadinamas žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriumi A (angl. *human vascular endothelial growth factor A – VEGF-A*). Kai yra *VEGF-A* perteklius, tai skatina neįprastą kraujagyslių augimą akyje. Prisijungdamas prie *VEGF-A*, Lucentis gali slopinti jo aktyvumą ir apsaugoti nuo šio nenormalaus kraujagyslių augimo.

2. Kas žinotina prieš Jūsų kūdikiui skiriant Lucentis

Jūsų kūdikiui neturi būti sušvirkštas Lucentis

- jeigu Jūsų kūdikiui yra alergija ranibizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų kūdikiui yra akies arba aplinkinių akies audinių infekcija;
- jeigu Jūsų kūdikiui skauda akį arba ji yra paraudusi (sunkus vidinis akies uždegimas).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su kūdikio gydytoju, prieš Jūsų kūdikiui skiriant Lucentis.

- Lucentis švirkščiamas į akį. Retkarčiais po gydymo Lucentis gali atsirasti vidinės akies dalies infekcija, skausmas ar paraudimas (uždegimas), vieno iš užpakalinių akies sluoksnių atsiskyrimas arba įplyšimas (tinklainės atšoka ar įplyšimas ir pigmentinio tinklainės epitelio atšoka ar įplyšimas), arba lęšiuko padrumstėjimas (katarakta). Svarbu kaip galima greičiau nustatyti ir gydyti tokią infekciją ar tinklainės atšoką. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jūsų kūdikiui atsiranda tokie požymiai, kaip akies skausmas arba sustiprėjęs akies paraudimas.**
- Kai kuriems pacientams iškart po injekcijos gali trumpam padidėti akispūdis. Jūsų kūdikio gydytojas po kiekvienos injekcijos tai tikrins.

Smulkesnė informacija apie šalutinį poveikį, kuris gali atsirasti gydymo Lucentis metu, žiūrėkite 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Kiti vaistai ir Lucentis

Jeigu Jūsų kūdikis vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite Jūsų kūdikio gydytojui.

3. Kaip skiriamas Lucentis

Lucentis suleis akių gydytojas vienkartinės injekcijos į Jūsų kūdikio akis būdu; vaisto akių gydytojas paprastai sušvirkš vietinėje neįtaroje. Įprasta vienos injekcijos metu sušvirkščiamą dozė yra 0,02 ml (kurioje yra 0,2 mg veikliosios medžiagos). Laikotarpis tarp dviejų dozių švirkštimo į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės. Visas injekcijas atliks akių gydytojas.

Prieš injekciją Jūsų kūdikio gydytojas Jūsų kūdikiui kruopščiai išplaus akis, kad kūdikis išvengtų infekcijos. Taip pat gydytojas Jūsų kūdikiui paskirs vietinių anestetikų, kad sumažintų ar visai pašalintų skausmą.

Gydymas pradedamas skiriant po vieną Lucentis injekciją į kiekvieną akį (kai kuriems kūdikiams gali reikėti gydymo tik į vieną akį). Gydytojas stebės Jūsų kūdikio akies (akių) būklę. Priklausomai nuo to, ar gydymas Jūsų kūdikiui buvo veiksmingas, gydytojas nuspręs, ar Jūsų kūdikiui reikia skirti tolesnį gydymą ir kada skirti vaisto.

Išsamūs nurodymai apie tai, kaip vaistas skiriamas, pateikti šio lapelio pabaigoje poskyryje „Kaip paruošti ir suleisti Lucentis anksčiau laiko gimusiems kūdikiams“.

Prieš nutraukiant gydymą Lucentis

Jeigu Jūs svarstote apie gydymo Lucentis nutraukimą Jūsų kūdikiui, aptarkite tai su Jūsų kūdikio gydytoju kito vizito metu. Jūsų kūdikio gydytojas patars jums ir nuspręs, kiek laiko Jūsų kūdikis turi būti gydoma(s) Lucentis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į Jūsų kūdikio gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant Lucentis nustatomi šalutiniai reiškiniai yra susiję arba su paties vaisto poveikiu, arba su injekcijos procedūra, ir daugiausia pasireiškia akies sutrikimais.

Anksčiau laiko gimusiems kūdikiams dažniausiai pasireiškęs šalutinis poveikis aprašytas toliau.

Regos sutrikimai yra tokie: užpakalinės akies dalies kraujavimas (tinklainės kraujavimas), kraujavimas akyje ar injekcijos vietoje bei kraujų pasrūvusi akis (junginės kraujavimas).

Su regėjimu nesusijęs šalutinis poveikis yra toks: gerklės skausmas, nosies užgulimas ir sloga, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (kurio simptomais gali būti nuovargis, dusulys, odos pablyškimas), kosulys, šlapimo takų infekcija, alerginės reakcijos, tokios kaip išbėrimas ir odos paraudimas.

Žemiau išvardytas papildomas šalutinis poveikis, nustatytas Lucentis skiriant suaugusiesiems. Šis šalutinis poveikis taip pat gali pasireikšti anksčiau laiko gimusiems kūdikiams.

Sunkiausias šalutinis poveikis suaugusiesiems nurodytas toliau:

Dažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų): užpakalinio akies slauksnio atsiskyrimas arba įplyšimas (tinklainės atšoka ar įplyšimas), progresuojantys iki laikino regėjimo netekimo, arba lęšiuko padrumstėjimas (katarakta).

Nedažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų): aklumas, akies obuolio audinių infekcija (endoftalmitas) su akies vidaus uždegimu.

Labai svarbu kaip galima greičiau nustatyti ir gydyti sunkų šalutinį poveikį, tokį kaip akies obuolio infekcija ar tinklainės atšoka. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jūsų kūdikiui pasireikštų tokių požymių, kaip akies skausmas ar sustiprėjęs akies paraudimas.**

Kitas suaugusiesiems pasireiškęs šalutinis poveikis nurodytas toliau:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų)

Regos sutrikimai yra tokie: akies uždegimas, regėjimo sutrikimas, akies skausmas, smulkios dalelės arba dėmelės regėjimo lauke („skraidančios muselės“), akies sudirginimas, svetimkūnio akyje pojūtis, sustiprėjęs ašarojimas, akies vokų kraštų uždegimas ar infekcija, akies sausumas, akies paraudimas ar niežėjimas ir padidėjęs akispūdis.

Su regėjimu nesusijęs šalutinis poveikis yra toks: galvos skausmas ir sąnarių skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis

Regos sutrikimai yra tokie: sumažėjęs regėjimo aštrumas, akies dalių (rainelės, ragenos) pabrinkimas, ragenos (priekinės akies dalies) uždegimas, mažos dėmės ant akies paviršiaus, neryškus matymas, išskyros iš akies su niežėjimu, akies paraudimas ir pabrinkimas (konjunktyvitas), padidėjęs jautrumas šviesai, akių diskomfortas, akies vokų pabrinkimas, akies vokų skausmas.

Su regėjimu nesusijęs šalutinis poveikis yra tokie: nerimas, pykinimas.

Nedažnas šalutinis poveikis

Regos sutrikimai yra tokie: priekinės akies dalies uždegimas ir kraujavimas, pūlių sankaupa akyje, centrinio akies paviršiaus pakitimai, injekcijos vietos skausmas ir sudirginimas, nemalonus akies pojūtis, akies vokų sudirginimas.

Nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Tinklainės vaskulitas (akies dugne esančių kraujagyslių uždegimas).

Tinklainės okliuzinis vaskulitas (akies dugne esančių kraujagyslių užsikimšimas, paprastai pasireiškiantis esant uždegimui).

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie bet kurį šalutinį poveikį, kreipkitės į Jūsų kūdikio gydytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų kūdikiui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite Jūsų kūdikio gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lucentis

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Prieš vartojant neatidarytą flakoną galima laikyti kambario (25 °C) temperatūroje iki 24 valandų.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jeigu pakuotė pažeista, vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lucentis sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ranibizumabas. Kiekviename ml yra 10 mg ranibizumabo. Kiekviename 0,23 ml tirpalo flakone yra 2,3 mg ranibizumabo. Toks kiekis leidžia sušvirkšti vieną 0,02 ml dozę, kurioje yra 0,2 mg ranibizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra α, α -trehalozė dihidratas; histidino hidrochloridas monohidratas; histidinas; polisorbatas 20; injekcinis vanduo.

Lucentis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lucentis yra injekcinis tirpalas flakone (0,23 ml). Tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai rusvai geltonos spalvos, vandeninis.

Yra du skirtingi pakuotės tipai:

Pakuotė, kurioje yra tik flakonas

Pakuotėje yra vienas stiklinis flakonas ranibizumabo su chlorobutilo gumos kamščiu. Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Pakuotė, kurioje yra flakonas ir filtro adata

Pakuotėje yra vienas stiklinis flakonas ranibizumabo su chlorobutilo gumos kamščiu ir viena buka filtro adata (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), skirta ištraukti flakono turinį. Visi komponentai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

TOLIAU PATEIKTA INFORMACIJA SKIRTA TIK SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS:

Taip pat remkitės 3 skyriumi „Kaip skiriamas Lucentis“.

Kaip paruošti ir suleisti Lucentis anksčiau laiko gimusiems kūdikiams

Flakonas vienkartiniam vartojimui tik į stiklakūnį.

Lucentis turi švirkšti kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį anksčiau laiko gimusiems kūdikiams patirties.

Anksčiau laiko gimusių kūdikių gydymui reikia naudoti nedidelio tūrio didelio tikslumo švirkštą, kuris tiekiamas kartu su injekcine adata (30G x ½") VISISURE rinkinyje.

Anksčiau laiko gimusiems kūdikiams rekomenduojama Lucentis dozė yra 0,2 mg, kuri švirkščiama vienos injekcijos į stiklakūnį būdu. Tokia dozė atitinka 0,02 ml injekcinio tirpalo. Anksčiau laiko gimusiems kūdikiams neišnešiotų kūdikių retinopatijos (*ROP*) gydymas pradedamas skiriant po vieną injekciją į kiekvieną akį; injekcijas galima atlikti į abi akis tą pačią dieną. Jeigu yra ligos aktyvumo požymių, į akį galima skirti iš viso iki trijų injekcijų per šešis mėnesius nuo gydymo pradžios. 24 savaičių trukmės RAINBOW klinikinio tyrimo metu daugumai pacientų (78 %) buvo skirta po vieną injekciją į kiekvieną akį. Pacientams, kuriems šio klinikinio tyrimo metu buvo skirtas gydymas 0,2 mg doze, neprireikė skirti papildomo gydymo tolesnio ilgalaikio tęstinio tyrimo metu, kai pacientų būklė buvo stebima iki penkerių metų amžiaus. Daugiau kaip trijų injekcijų skyrimas į kiekvieną akį neištirtas. Intervalas tarp dviejų dozių injekcijų į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės.

Prieš sušvirkščiant Lucentis tirpalą reikia apžiūrėti, kad nebūtų matomų dalelių ir spalvos pasikeitimo.

Injekcijos procedūra turi būti atliekama aseptinėmis sąlygomis, įskaitant chirurginę rankų dezinfekciją, sterilias pirštines, sterilią paklodę ir sterilų akies vokų skėtiklį (arba atitikmenį), taip pat turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę, jei prireiks. Prieš atliekant injekciją į stiklakūnį, reikia atidžiai įvertinti paciento padidėjusio jautrumo reakcijų anamnezę. Prieš injekciją reikia dezinfekuoti odą apie akis, voką ir akies paviršių ir skirti tinkamą nejautrą ir plataus veikimo spektro vietinių antiseptikų laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotė, kurioje yra tik flakonas

Flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Po injekcijos nesuvartotą vaistinį preparatą reikia išmesti. Pastebėjus bet kokius flakono pažeidimo ar sugadinimo požymius, jo naudoti negalima. Sterilumas negali būti užtikrintas, jei pakuotė yra pažeista.

Injekcijos paruošimui ir injekcijai į stiklakūnį reikalingi toliau išvardyti medicininiai prietaisai, skirti vienkartiniam vartojimui:

- 5 µm filtro adata (18G); nėra Lucentis pakuotėje;
- nedidelio tūrio didelio tikslumo sterilus švirkštas (tiekiamas atskirai VISISURE rinkinio sudėtyje);
- injekcinė adata (30G x ½") (tiekiama atskirai VISISURE rinkinio sudėtyje).

Pakuotė, kurioje yra flakonas ir filtro adata

Visi komponentai yra sterilūs ir skirti steriliam vartojimui. Pastebėjus bet kurio komponento pakuotės pažeidimo ar sugadinimo požymių, jo naudoti negalima. Sterilumas negali būti užtikrintas, jei pažeista komponento pakuotė. Pakartotinas vartojimas gali sukelti infekciją ar kitą ligą/sužalojimą.

Injekcijos paruošimui ir injekcijai į stiklakūnį reikalingi toliau išvardyti medicininiai prietaisai, skirti tik vienkartiniam vartojimui:

- 5 µm filtro adata (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, esanti pakuotėje);
- nedidelio tūrio didelio tikslumo sterilus švirkštas (teikiamas atskirai VISISURE rinkinio sudėtyje);
- injekcinė adata (30G x ½") (teikiama atskirai VISISURE rinkinio sudėtyje).

Ruošdami Lucentis injekcijai į stiklakūnį anksčiau laiko gimusiems kūdikiams, laikykitės VISISURE rinkinyje tiekiamų vartojimo instrukcijų.

Injekcinę adatą reikia įdurti į akį 1,0-2,0 mm už ragenos krašto, adatą nukreipiant į regos nervą. Tuomet suleidžiama 0,02 ml injekcinio tirpalo.

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą ranibizumabo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus klinikinių tyrimų, literatūros šaltinių ir spontaninių pranešimų duomenis apie tinklainės vaskulitą su okliuzija ar be jos, taip pat į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp ranibizumabo vartojimo ir tinklainės vaskulito su okliuzija ar be jos yra bent jau pagrįstai galimas.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl ranibizumabo, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ranibizumabo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.