

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vislyfa 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml zawiera 0,1 mg polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vislyfa jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Zalecana dawka ranibizumabu u dorosłych wynosi 0,5 mg, podawana w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykiwanego produktu leczniczego. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej cztery tygodnie.

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

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

Jeśli lekarz stwierdzi na podstawie ocenianej ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych, że kontynuacja leczenia nie przynosi poprawy stanu pacjenta, leczenie produktem Vislyfa należy przerwać.

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

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

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

Ranibizumab i fotokoagulacja laserowa w DME i obrzęku plamki wtórnym do BRVO

Istnieje pewne doświadczenie w podawaniu ranibizumabu jednocześnie z wykonywaniem fotokoagulacji laserowej (patrz punkt 5.1). W przypadku wykonania fotokoagulacji laserowej i podawania produktu leczniczego tego samego dnia, podanie ranibizumabu należy wykonać co najmniej 30 minut po wykonaniu fotokoagulacji laserowej. Ranibizumab można podawać pacjentom, u których wcześniej wykonano fotokoagulację laserową.

Ranibizumab i terapia fotodynamiczna z werteporfiną w CNV wtórnej do PM

Brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego podawania ranibizumabu i werteporfiny.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Fiolka do jednorazowego użytku wyłącznie do podania do ciała szklatego.

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

Należy obejrzeć produkt Vislyfa przed podaniem, czy nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił barwy.

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

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

Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Pacjenci z czynnym, ciężkim zapaleniem wewnątrzgałkowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklстого

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

Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego

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

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

Leczenie obu oczu

Ograniczone dane dotyczące leczenia ranibizumabem jednocześnie obu oczu (w tym podanie produktu leczniczego tego samego dnia) nie wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem jednego oka.

Immunogenność

Ranibizumab ma właściwości immunogenne. Ze względu na ryzyko zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji u pacjentów z DME, nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości w tej populacji pacjentów. Ponadto, należy pouczyć pacjentów, żeby zgłaszali nasilenie stanu zapalnego wewnątrz oka, co może być objawem klinicznym związanym z powstawaniem przeciwciał wewnątrz oka.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (czynniki wzrostu śródbłónki naczyniowego)

Ranibizumabu nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi (ogólnoustrojowo lub do oka) anty-VEGF.

Wstrzymanie podawania ranibizumabu u dorosłych

Dawkowanie produktu leczniczego należy wstrzymać i nie wznowiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą, jeśli wystąpi:

- pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
- ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥ 30 mmHg;
- rozerwanie siatkówki;
- krwotok podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki, lub jeśli wielkość wylewu wynosi $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej w ciągu ostatnich 28 dni lub w ciągu najbliższych 28 dni.

Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki

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

Przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwory w płamce żółtej u dorosłych

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

Populacje z ograniczonym doświadczeniem

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME spowodowanym cukrzycą typu I. Stosowanie ranibizumabu nie było badane u pacjentów, u których wcześniej zastosowano wstrzyknięcia do ciała szklanego, u pacjentów z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, ani u pacjentów ze współistniejącymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki lub otwór w płamce żółtej. Doświadczenie w leczeniu ranibizumabem pacjentów z cukrzycą i stężeniem HbA_{1c} powyżej 108 mmol/mol (12%) jest ograniczone i brak doświadczenia w leczeniu pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Lekarz w czasie leczenia takich pacjentów, powinien wziąć pod uwagę ten brak doświadczenia.

Brak jest wystarczających danych, by jednoznacznie ocenić wpływ ranibizumabu na pacjentów z niedokrwinną postacią RVO i nieodwracalną utratą funkcji wzrokowych.

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

Ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu do ciała szklanego

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

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

Produkt Vislyfa zawiera polisorbát 20

Ten produkt leczniczy zawiera 0,005 mg polisorbátu 20 w każdej podanej dawce 0,05 ml, co odpowiada stężeniu 0,1 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Leczenie skojarzone vPDT z ranibizumabem u pacjentów z wysiękową postacią AMD i PM, patrz punkt 5.1.

Łączne stosowanie fotokoagulacji laserowej i ranibizumabu w DME i BRVO, patrz punkty 4.2 i 5.1.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u kobiet

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

Na podstawie bardzo ograniczonych danych, ranibizumab w małych stężeniach może przenikać do mleka ludzkiego. Wpływ ranibizumabu na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią jest nieznany. Jako środek ostrożności nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania ranibizumabu.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Większość działań niepożądanych zgłaszanych po podaniu ranibizumabu związanych jest z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklanego.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi oczu występującymi po wstrzyknięciu ranibizumabu są: ból oka, przekrwienie oka, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zapalenie ciała szklanego, odłączenie ciała szklanego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, męty ciała szklanego, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie ciała obcego w oczach, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka i świąd oka.

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

Rzadziej zgłaszane, ale cięższe działania niepożądane obejmują zapalenie wnętrza gałki ocznej, ślepotę, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki i jatrogenną zaćmę pourazową (patrz

punkt 4.4).

Działania niepożądane odnotowane w następstwie podania ranibizumabu w trakcie badań klinicznych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych[#]

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

<i>Bardzo często</i>	Zapalenie nosogardła
<i>Często</i>	Zakażenie układu moczowego*

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Często</i>	Niedokrwistość
---------------	----------------

Zaburzenia układu immunologicznego

<i>Często</i>	Nadwrażliwość
---------------	---------------

Zaburzenia psychiczne

<i>Często</i>	Lęk
---------------	-----

Zaburzenia układu nerwowego

<i>Bardzo często</i>	Ból głowy
----------------------	-----------

Zaburzenia oka

<i>Bardzo często</i>	Zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, ból oka, męty ciała szklistego, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie ciała obcego w oczach, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oczu, świąd oka.
<i>Często</i>	Zwyrodnienie siatkówki, zaburzenia siatkówki, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, zmniejszona ostrość widzenia, krwotok do ciała szklistego, zaburzenia ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zaćma, zaćma podtorebkowa, zmętnienie torebki tylnej soczewki, punktowate zapalenie rogówki, otarcie rogówki, przymglenie w komorze przedniej, niewyraźne widzenie, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w obrębie oka, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, wydzielina z oka, fotopsja, światłowstręt, dyskomfort w oku, obrzęk powieki, ból powieki, przekrwienie spojówek.
<i>Niezbyt często</i>	Ślepotą, zapalenie wnętrza gałki ocznej, wysięk ropny w komorze przedniej oka, wylew krwi do przedniej komory oka, keratopatia, zrosty tęczówki, złogi w obrębie rogówki, obrzęk rogówki, fałdy rogówki, ból w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczucia w oku, podrażnienie powieki.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

<i>Często</i>	Kaszel
---------------	--------

Zaburzenia żołądka i jelit

Często

Nudności

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często

Reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, świąd, rumień)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często

Ból stawów

Badania diagnostyczne

Bardzo często

Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe

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

*obserwowane tylko w populacji DME

Działania niepożądane związane z klasą produktu

W badaniach III fazy dotyczących wysiękowej postaci AMD, całkowita częstość występowania krwotoków poza okiem, działania niepożądanego prawdopodobnie związanego z ogólnoustrojowym hamowaniem VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego), była nieznacznie zwiększona u pacjentów leczonych ranibizumabem. Jednakże, nie stwierdzono stałej zależności pomiędzy poszczególnymi krwotokami. Istnieje teoretyczne ryzyko występowania tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru i zawału mięśnia sercowego, po zastosowaniu inhibitorów VEGF w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z AMD, DME, PDR, RVO i CNV z zastosowaniem ranibizumabu obserwowano małą częstość występowania tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i nie wykazano znaczących różnic między grupami leczonymi ranibizumabem a grupami kontrolnymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z wysiękową postacią AMD i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano przypadki niezamierzonego przedawkowania. Działaniami niepożądanymi związanymi ze zgłoszonymi przypadkami były: wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, przemijająca ślepota, zmniejszenie ostrości widzenia, obrzęk rogówki, ból rogówki i ból oka. W razie przedawkowania należy kontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe i jeśli lekarz uzna to za konieczne, wdrożyć leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, leki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA04

Vislyfa jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Ranibizumab jest fragmentem rekombinowanego, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko ludzkiemu czynnikowi wzrostu śródbłónka naczyniowego typu A (VEGF-A). Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF110, VEGF121 i VEGF165) zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A z jego receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłónka i neowaskularyzacji, jak również do przecieku naczyniowego, co uważa się za czynniki przyczyniające się do progresji wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, patologicznej krótkowzroczności i CNV lub zaburzeń widzenia, spowodowanych albo cukrzycowym obrzękiem plamki albo obrzękiem plamki wtórnym do RVO u dorosłych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie wysiękowej postaci AMD

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

W badaniu FVF2598g (MARINA) 716 pacjentów ze zmianami minimalnie klasycznymi lub ukrytymi bez cech klasycznych zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących comiesięczne wstrzyknięcia ranibizumabu w dawce 0,3 mg, ranibizumabu w dawce 0,5 mg lub wstrzyknięcia pozorowane.

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

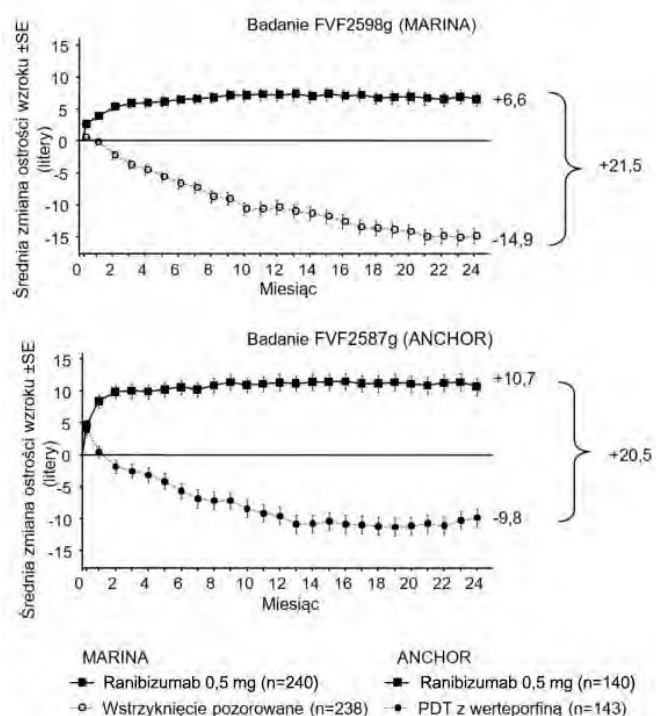
Kluczowe wyniki przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 1.

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

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

^ap < 0,01

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



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

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

W badaniu FVF3192g (PIER) 184 pacjentów z wszystkimi formami neowaskularnej postaci AMD zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących ranibizumab w dawce 0,3 mg, ranibizumab w dawce 0,5 mg lub wstrzyknięcia pozorowane raz na miesiąc przez 3 kolejne dawki, a następne dawki podawano raz na 3 miesiące. Od 14 miesiąca badania, pacjenci otrzymujący wstrzyknięcia pozorowane mogli otrzymywać leczenie ranibizumabem i od 19 miesiąca możliwe było zwiększenie częstości stosowania leczenia. Pacjenci leczeni ranibizumabem w badaniu PIER otrzymali średnio 10 iniekcji.

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

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

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych CNV wtórną do PM

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną ranibizumabu u pacjentów z zaburzeniami

widzenia spowodowanymi CNV w PM oceniano na podstawie danych zgromadzonych w okresie 12 miesięcy w podwójnie maskowanym, kontrolowanym badaniu rejestracyjnym F2301 (RADIANCE). W tym badaniu 277 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:2:1 do następujących grup:

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

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

Najważniejsze wyniki badania RADIANCE podsumowano w tabeli 2 i na rycinie 2.

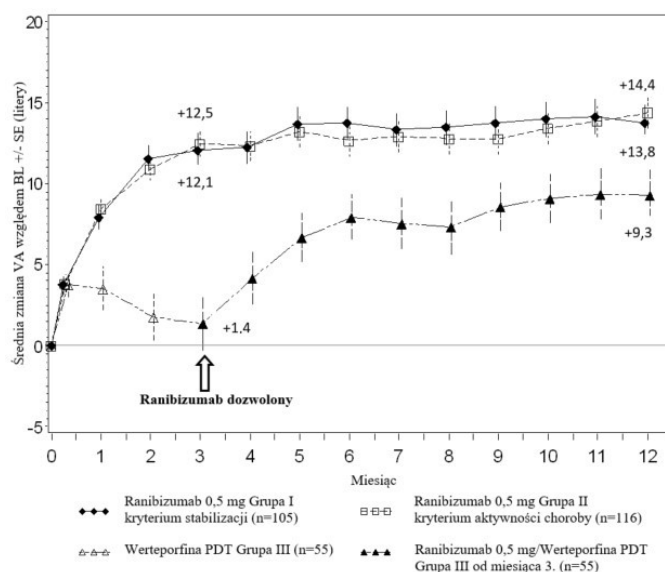
Tabela 2 Wyniki w miesiącu 3. i 12. (RADIANCE)

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

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

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

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



Poprawie widzenia towarzyszyło zmniejszenie grubości siatkówki centralnej.

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

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

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

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

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

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

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

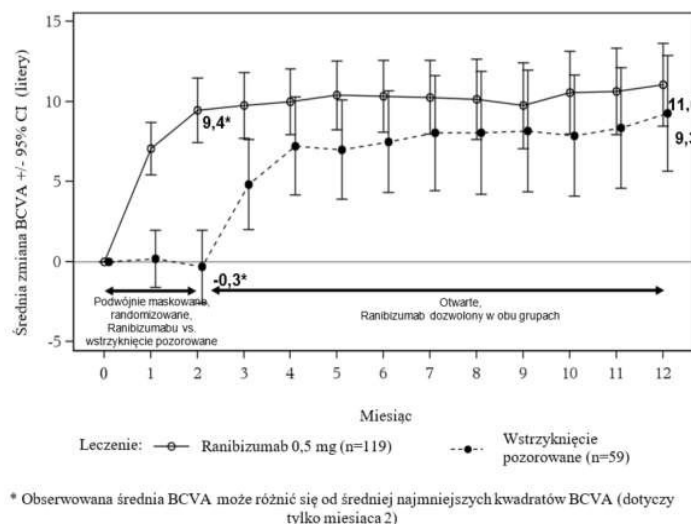
Tabela 3 Wyniki w miesiącu 2. (MINERVA)

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

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

^b CSFT – grubość centralnej części siatkówki

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



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

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

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

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

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

W badaniu rejestracyjnym G2301 (MINERVA) pięciu nastoletnich pacjentów w wieku 12 do 17 lat z zaburzeniami widzenia wtórnymi do CNV otrzymywało otwarte leczenie ranibizumabem w dawce 0,5 mg na początku badania, a następnie indywidualnie ustalony schemat leczenia jak dla populacji

pacjentów dorosłych. BCVA uległa poprawie od wartości wyjściowych do miesiąca 12. u wszystkich pięciu pacjentów i wyniosła od 5 do 38 liter (średnio 16,6 liter). Poprawie widzenia towarzyszyła stabilizacja lub zmniejszenie grubości centralnej części siatkówki w okresie 12 miesięcy. Średnia liczba wstrzyknięć ranibizumabu do badanego oka w ciągu 12 miesięcy wyniosła 3 (zakres od 2 do 5). Ogółem, leczenie ranibizumabem było dobrze tolerowane.

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych przez DME

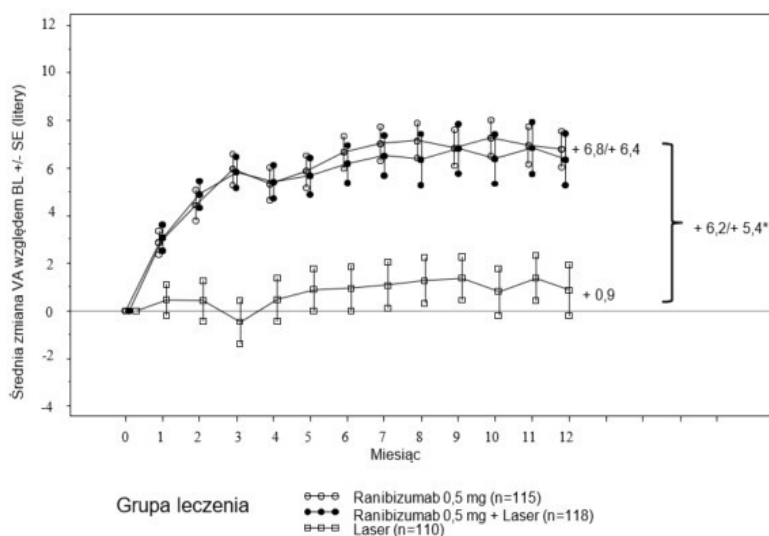
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu oceniano w trzech randomizowanych, kontrolowanych badaniach trwających przynajmniej 12 miesięcy. Do badań włączono w sumie 868 pacjentów (708 pacjentów w grupie aktywnego leczenia i 160 w grupie kontrolnej).

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

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

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

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



BL=stan wyjściowy; SE=błąd standardowy średniej

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

We wszystkich grupach ranibizumab podawano raz na miesiąc, aż do uzyskania stabilnych wyników

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

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

Najważniejsze wyniki przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6 Wyniki badania D2304 (RETAIN)

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

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

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

Leczenie PDR

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

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

W tym badaniu średnia zmiana ostrości widzenia po 2 latach wyniosła +2,7 litery w grupie leczonej

ranibizumabem w porównaniu z -0,7 litery w grupie PRP. Różnica średnich obliczanych metodą najmniejszych kwadratów wyniosła 3,5 litery (95% CI: [0,2 do 6,7]).

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

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

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

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

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

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

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do RVO

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ranibizumabu u pacjentów z zaburzeniami widzenia, spowodowanymi obrzękiem plamki wtórnym do RVO oceniano w randomizowanych, podwójnie

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

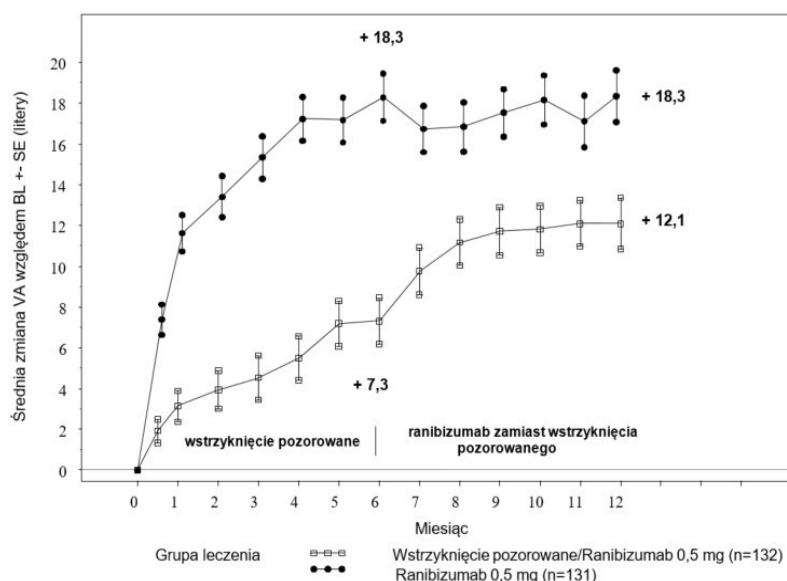
Kluczowe wyniki z badań BRAVO i CRUISE przedstawiono w tabeli 8 oraz na rycinach 5 i 6.

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

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

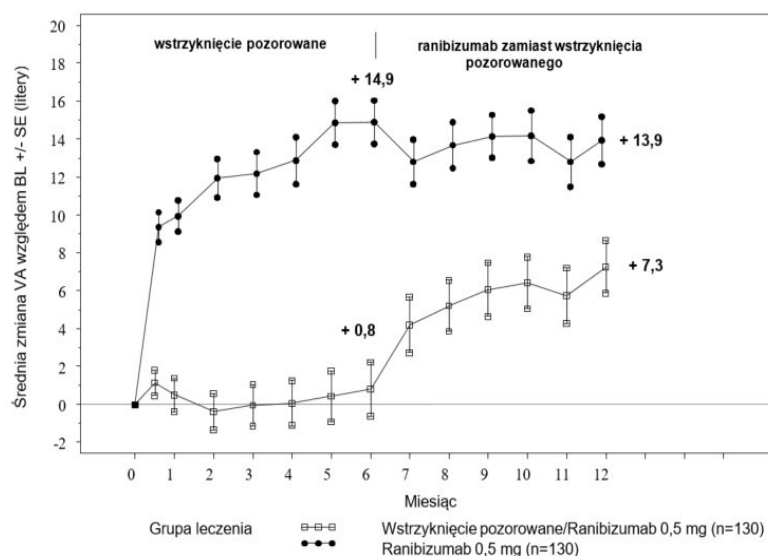
^ap < 0,0001 w obu badaniach

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



BL=stan wyjściowy; SE=błąd standardowy średniej

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



BL=stan wyjściowy; SE=błąd standardowy średniej

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

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

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

Długotrwałe (24-miesięczne) bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną ranibizumabu u

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

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

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

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

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

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

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

Wpływ leczenia na poprawę widzenia był obserwowany u wszystkich pacjentów otrzymujących monoterapię ranibizumabem w dawce 0,5 mg, niezależnie od czasu trwania choroby, zarówno w badaniu BRIGHTER, jak i CRYSTAL. U pacjentów z chorobą trwającą < 3 miesiące obserwowano poprawę ostrości wzroku o 13,3 i 10,0 liter w miesiącu 1; oraz o 17,7 i 13,2 liter w miesiącu 24.

odpowiednio w badaniu BRIGHTER i CRYSTAL. Analogiczny zysk dotyczący ostrości wzroku u pacjentów z chorobą trwającą ≥ 12 miesięcy wyniósł odpowiednio 8,6 i 8,4 liter w tych badaniach. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia w chwili ustalenia rozpoznania.

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego ranibizumab we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu neowaskularnej postaci AMD, zaburzeń widzenia spowodowanych DME, zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem płamki wtórnym do RVO, zaburzeń widzenia spowodowanych przez CNV i retinopatii cukrzycowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Wewnątrzgałkowo obserwowano zależne od dawki nasilenie odczynu zapalnego w komorze przedniej i wysięk z maksymalnym nasileniem 2 dni po wstrzyknięciu. Nasilenie reakcji zapalnej na ogół słabło po kolejnych wstrzyknięciach lub w czasie okresu zdrowienia. W odcinku tylnym występowały nacieki komórkowe i męty w cieple szklistym, które również miały tendencję do zależności od dawki i na ogół utrzymywały się do końca okresu leczenia. W badaniu 26-tygodniowym, nasilenie stanu zapalnego w cieple szklistym wzrastało wraz ze zwiększeniem liczby wstrzykiwań. Jednak, w okresie

zdrowienia obserwowano dowody świadczące o odwracalności tych zmian. Charakterystyka i czas trwania zapalenia w odcinku tylnym sugeruje odpowiedź przeciwciał zależną od układu immunologicznego, która może mieć znaczenie kliniczne. Powstawanie zaćmy było wtórne do ciężkiego zapalenia. Po wstrzyknięciach do ciała szklistego, niezależnie od wielkości dawki, obserwowano przemijające zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po podaniu dawki.

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

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

Brak danych dotyczących działania rakotwórczego lub mutagennego.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

α,α -trehaloza dwuwodna
Histydyny chlorowodorek, jednowodny
Histydyna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

24 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające fiolkę

Jedna fiołka (szkło typu I) z korkiem (guma chlorobutyłowa), zawierająca 0,23 ml jałowego roztworu. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Opakowanie zawierające fiolkę

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

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

igła z filtrem 5 µm (18G)

sterylna strzykawka o pojemności 1 ml (z oznaczoną dawką 0,05 ml) i igła iniekcyjna (30G × ½ cala), dla dorosłych pacjentów

Niniejsze opakowanie nie zawiera wymienionych wyrobów medycznych.

Aby przygotować produkt leczniczy Vislyfa do podania do ciała szklistego **pacjentom dorosłym**, należy postępować według poniższej instrukcji:

Przed pobraniem leku do strzykawki należy zdjąć nasadkę z fiołki i oczyścić gumowy korek fiołki (np. przemywając go wacikiem nasączonym 70% alkoholem).

Strzykawkę o pojemności 1 ml należy połączyć z igłą z filtrem 5 µm (18G × 1½ cala, 1,2 mm × 40 mm), zachowując ich jałowość. Igłą z filtrem przebić sam środek gumowej zatyczki i wprowadzić ją do fiołki tak głęboko, by koniec igły sięgał dna fiołki.

Należy pobrać całą zawartość fiołki do strzykawki, trzymając fiołkę w pozycji pionowej, nieznacznie przechyloną, co ułatwia pobranie całego płynu.

Podczas opróżniania fiołki należy upewnić się, że tłok strzykawki jest wystarczająco odciągnięty, dzięki czemu także igła z filtrem zostanie opróżniona z produktu leczniczego.

Odłączyć strzykawkę, pozostawiając igłę z filtrem w fiołce. Po pobraniu zawartości fiołki igłę z filtrem należy wyrzucić. Nie należy używać igły z filtrem do podawania produktu leczniczego do ciała szklistego.

Następnie w warunkach aseptycznych należy szczelnie połączyć strzykawkę z jałową igłą iniekcyjną (30G × ½ cala, 0,3 mm × 13 mm).

Należy ostrożnie zdjąć nakładkę ochronną z igły, starając się, by nie doszło do rozłączenia igły ze strzykawką.

Uwaga: Podczas zdejmowania nakładki należy przytrzymać palcami trzonek igły.

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2047/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vislyfa 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 10 mg ranibizumabu*. Jedna ampułko-strzykawka zawiera 0,165 ml, co odpowiada 1,65 mg ranibizumabu. Objętość możliwa do pobrania z jednej ampułko-strzykawki to 0,1 ml. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml, która zawiera 0,5 mg ranibizumabu.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml zawiera 0,1 mg polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty, bezbarwny do jasnobrązowego roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vislyfa jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Zalecana dawka ranibizumabu wynosi 0,5 mg, podawana w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykiwanego produktu leczniczego. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej cztery tygodnie.

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

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

Jeśli lekarz stwierdzi na podstawie ocenianej ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych, że kontynuacja leczenia nie przynosi poprawy stanu pacjenta, leczenie produktem Vislyfa należy przerwać.

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

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

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

Ranibizumab i fotokoagulacja laserowa w DME i obrzęku plamki wtórnym do BRVO

Istnieje pewne doświadczenie w podawaniu ranibizumabu jednocześnie z wykonywaniem fotokoagulacji laserowej (patrz punkt 5.1). W przypadku wykonania fotokoagulacji laserowej i podawania produktu leczniczego tego samego dnia, podanie ranibizumabu należy wykonać co najmniej 30 minut po wykonaniu fotokoagulacji laserowej. Ranibizumab można podawać pacjentom, u których wcześniej wykonano fotokoagulację laserową.

Ranibizumab i terapia fotodynamiczna z werteporfiną w CNV wtórnej do PM

Brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego podawania ranibizumabu i werteporfiny.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vislyfa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dostępne dane dotyczące pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z zaburzeniami widzenia spowodowanymi CNV opisano w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Ampułko-strzykawka do jednorazowego użytku wyłącznie do podania do ciała szklanego.

Ampułkostrzykawka zawiera dawkę większą niż zalecana dawka 0,5 mg. Nie należy wykorzystywać całej objętości możliwej do pobrania z ampułko-strzykawki (0,1 ml). Nadmierną ilość roztworu należy usunąć przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie całej objętości ampułko-strzykawki mogłoby spowodować przedawkowanie. Aby usunąć nadmiar produktu leczniczego i pęcherzyki powietrza należy wolno naciskać tłok aż do chwili, gdy brzeg poniżej wypukłości gumowej uszczelki zrówna się z czarną linią zalecaną dawki na strzykawce (co odpowiada 0,05 ml, tj. dawce 0,5 mg ranibizumabu).

Należy obejrzeć produkt leczniczy Vislyfa przed podaniem, czy nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił barwy.

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

Iglę iniekcyjną należy wprowadzić 3,5-4,0 mm za rąbką do ciała szklanego, unikając południka poziomego i kierując ją do części centralnej gałki ocznej. Następnie, należy wstrzyknąć produkt leczniczy w objętości 0,05 ml. Należy wybierać różne miejsca wkłucia na twardówce podczas kolejnych wstrzyknięć. Każda ampułko-strzykawka powinna być używana wyłącznie do leczenia jednego oka.

Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Pacjenci z czynnym ciężkim zapaleniem wewnątrzgałkowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie

zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklistego

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

Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego

W ciągu 60 minut po wstrzyknięciu ranibizumabu obserwowano przemijające zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *intraocular pressure*, IOP). Zaobserwowano również trwałe zwiększenie IOP (patrz punkt 4.8). Należy monitorować i wdrożyć odpowiednie postępowanie, dotyczące zarówno ciśnienia wewnątrzgałkowego jak i ukrwienia nerwu wzrokowego.

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

Leczenie obu oczu

Ograniczone dane dotyczące leczenia ranibizumabem jednocześnie obu oczu (w tym podanie produktu leczniczego tego samego dnia) nie wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem jednego oka.

Immunogenność

Ranibizumab ma właściwości immunogenne. Ze względu na ryzyko zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji u pacjentów z DME, nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości w tej populacji pacjentów. Ponadto, należy pouczyć pacjentów, żeby zgłaszali nasilenie stanu zapalnego wewnątrz oka, co może być objawem klinicznym związanym z powstawaniem przeciwciał wewnątrz oka.

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

Ranibizumabu nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi (ogólnoustrojowo lub do oka) anty-VEGF.

Wstrzymanie podawania ranibizumabu

Dawkowanie produktu leczniczego należy wstrzymać i nie wznowiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą, jeśli wystąpi:

- pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
- ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥ 30 mmHg;
- rozerwanie siatkówki;
- krwotok podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki, lub jeśli wielkość wylewu wynosi $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej w ciągu ostatnich 28 dni lub w

ciągu najbliższych 28 dni.

Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki

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

Przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwory w plamce żółtej

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

Populacje z ograniczonym doświadczeniem

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

Brak jest wystarczających danych, by jednoznacznie ocenić wpływ ranibizumabu na pacjentów z niedokrwinną postacią RVO i nieodwracalną utratą funkcji wzrokowych.

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

Ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu do ciała szklatego

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

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

Produkt Vislyfa zawiera polisorbata 20

Ten produkt leczniczy zawiera 0,005 mg polisorbata 20 w każdej podanej dawce 0,05 ml, co odpowiada stężeniu 0,1 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Leczenie skojarzone vPDT z ranibizumabem u pacjentów z wysiękową postacią AMD i PM, patrz punkt 5.1.

Łączne stosowanie fotokoagulacji laserowej i ranibizumabu w DME i BRVO, patrz punkty 4.2 i 5.1.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

Na podstawie bardzo ograniczonych danych, ranibizumab w małych stężeniach może przenikać do mleka ludzkiego. Wpływ ranibizumabu na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią jest nieznany. Jako środek ostrożności nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania ranibizumabu.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Większość działań niepożądanych zgłaszanych po podaniu ranibizumabu związanych jest z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklatego.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi oczu występującymi po wstrzyknięciu ranibizumabu są: ból oka, przekrwienie oka, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zapalenie ciała szklatego, odłączenie ciała szklatego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, męty ciała szklatego, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie ciała obcego w oczach, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka i świąd oka.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi nie dotyczącymi oczu są: ból głowy, zapalenie noso-gardła i ból stawów.

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

Działania niepożądane odnotowane w następstwie podania ranibizumabu w trakcie badań klinicznych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych[#]

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

<i>Bardzo często</i>	Zapalenie nosogardła
<i>Często</i>	Zakażenie układu moczowego*

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Często</i>	Niedokrwistość
---------------	----------------

Zaburzenia układu immunologicznego

<i>Często</i>	Nadwrażliwość
---------------	---------------

Zaburzenia psychiczne

<i>Często</i>	Lęk
---------------	-----

Zaburzenia układu nerwowego

<i>Bardzo często</i>	Ból głowy
----------------------	-----------

Zaburzenia oka

<i>Bardzo często</i>	Zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, ból oka, męty ciała szklistego, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie ciała obcego w oczach, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oczu, świąd oka.
<i>Często</i>	Zwyrodnienie siatkówki, zaburzenia siatkówki, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, zmniejszona ostrość widzenia, krwotok do ciała szklistego, zaburzenia ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zaćma, zaćma podtorebkowa, zmętnienie torebki tylnej soczewki, punktowate zapalenie rogówki, otarcie rogówki, przymglenie w komorze przedniej, niewyraźne widzenie, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w obrębie oka, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, wydzielina z oka, fotopsja, światłowstręt, dyskomfort w oku, obrzęk powieki, ból powieki, przekrwienie spojówek.
<i>Niezbyt często</i>	Ślepota, zapalenie wnętrza gałki ocznej, wysięk ropny w komorze przedniej oka, wylew krwi do przedniej komory oka, keratopatia, zrosty tęczówki, złogi w obrębie rogówki, obrzęk rogówki, fałdy rogówki, ból w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczucia w oku, podrażnienie powieki.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

<i>Często</i>	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Często</i>	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Często</i>	Reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, świąd, rumień)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często</i>	Ból stawów
Badania diagnostyczne	
<i>Bardzo często</i>	Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe
# Działania niepożądane zostały zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane (u co najmniej 0,5 punktów procentowych pacjentów), które wystąpiły z większą częstością (o co najmniej 2 punkty procentowe) u pacjentów leczonych ranibizumabem w dawce 0,5 mg niż u pacjentów z grupy kontrolnej (wstrzyknięcie pozorowane lub terapia PDT z werteporfiną).	
*obserwowane tylko w populacji DME	

Działania niepożądane związane z klasą produktu

W badaniach III fazy dotyczących wysiękowej postaci AMD, całkowita częstość występowania krwotoków poza okiem, działania niepożądanego prawdopodobnie związanego z ogólnoustrojowym hamowaniem VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego), była nieznacznie zwiększona u pacjentów leczonych ranibizumabem. Jednakże, nie stwierdzono stałej zależności pomiędzy poszczególnymi krwotokami. Istnieje teoretyczne ryzyko występowania tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru i zawału mięśnia sercowego, po zastosowaniu inhibitorów VEGF w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z AMD, DME, PDR, RVO i CNV z zastosowaniem ranibizumabu obserwowano małą częstość występowania tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i nie wykazano znaczących różnic między grupami leczonymi ranibizumabem a grupami kontrolnymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z wysiękową postacią AMD i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano przypadki niezamierzonego przedawkowania. Działaniami niepożądanymi związanymi ze zgłoszonymi przypadkami były wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, przemijająca ślepota, zmniejszenie ostrości widzenia, obrzęk rogówki, ból rogówki i ból oka. W razie przedawkowania należy kontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe, i jeśli lekarz uzna to za konieczne, wdrożyć leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, leki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA04

Vislyfa jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie

Mechanizm działania

Ranibizumab jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko ludzkiemu czynnikowi wzrostu śródbłónka naczyniowego typu A (VEGF-A). Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF110, VEGF121 i VEGF165) zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A z jego receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłónka i neowaskularyzacji, jak również do przecieku naczyniowego, co uważa się za czynniki przyczyniające się do progresji wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, patologicznej krótkowzroczności i CNV lub zaburzeń widzenia, spowodowanych albo cukrzycowym obrzękiem plamki albo obrzękiem plamki wtórnym do RVO u dorosłych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie wysiękowej postaci AMD

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

W badaniu FVF2598g (MARINA) 716 pacjentów ze zmianami minimalnie klasycznymi lub ukrytymi bez cech klasycznych zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących comiesięczne wstrzyknięcia ranibizumabu w dawce 0,3 mg, ranibizumabu w dawce 0,5 mg lub wstrzyknięcia pozorowane.

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

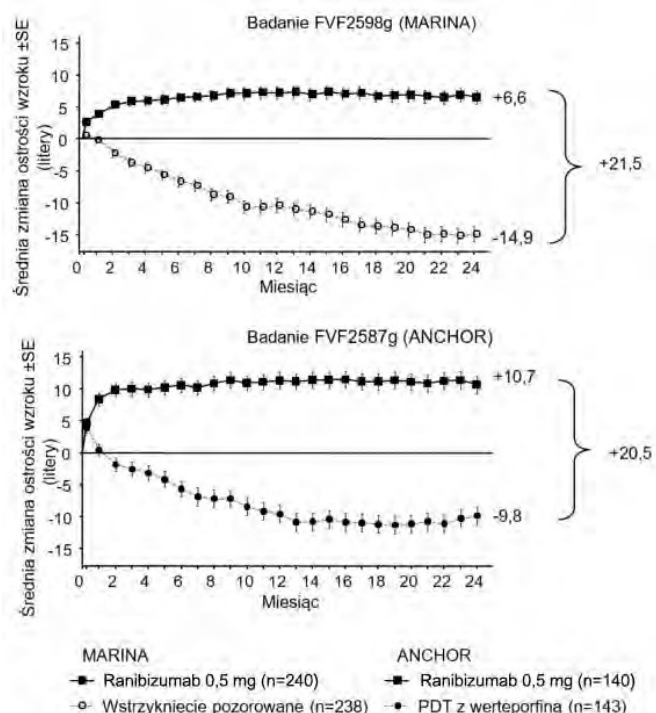
Kluczowe wyniki przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 1.

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

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

^ap < 0,01

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



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

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

W badaniu FVF3192g (PIER) 184 pacjentów z wszystkimi formami neowaskularnej postaci AMD zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących ranibizumab w dawce 0,3 mg, ranibizumab w dawce 0,5 mg lub wstrzyknięcia pozorowane raz na miesiąc przez 3 kolejne dawki, a następne dawki podawano raz na 3 miesiące. Od 14 miesiąca badania, pacjenci otrzymujący wstrzyknięcie pozorowane mogli otrzymywać leczenie ranibizumabem i od 19 miesiąca możliwe było zwiększenie częstości stosowania leczenia. Pacjenci leczeni ranibizumabem w badaniu PIER otrzymali średnio 10 iniekcji.

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

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

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych CNV wtórną do PM

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

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

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

Najważniejsze wyniki badania RADIANCE podsumowano w tabeli 2 i na rycinie 2.

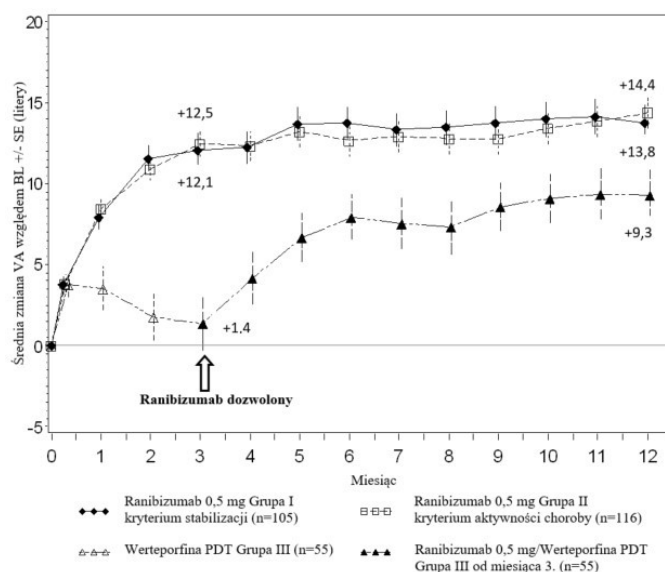
Tabela 2 Wyniki w miesiącu 3. i 12. (RADIANCE)

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

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

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

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



Poprawie widzenia towarzyszyło zmniejszenie grubości siatkówki centralnej.

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

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

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

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

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

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

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

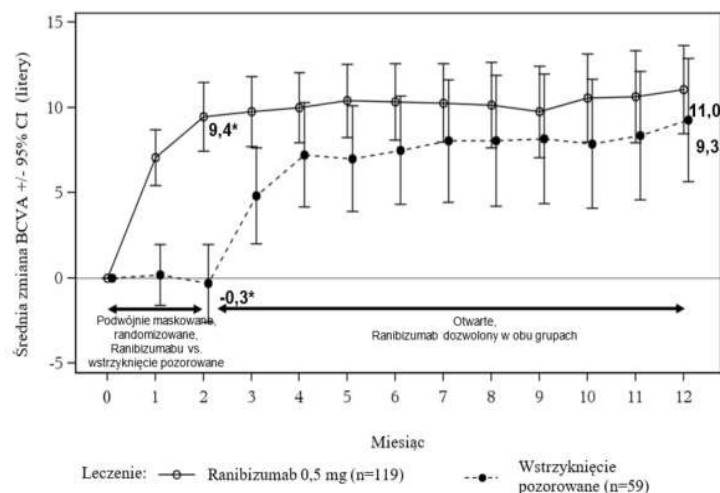
Tabela 3 Wyniki w miesiącu 2. (MINERVA)

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

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

^b CSFT – grubość centralnej części siatkówki

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



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

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

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

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

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

W badaniu rejestracyjnym G2301 (MINERVA) pięciu nastoletnich pacjentów w wieku 12 do 17 lat z zaburzeniami widzenia wtórnymi do CNV otrzymywało otwarte leczenie ranibizumabem w dawce

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

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych przez DME

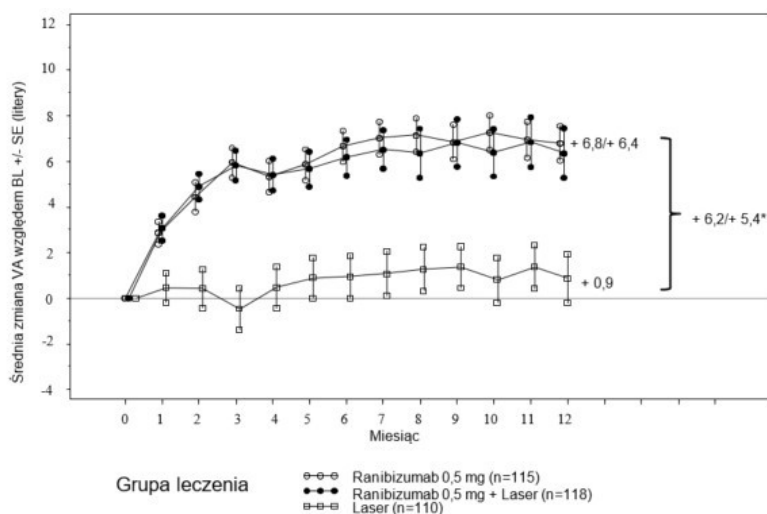
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu oceniano w trzech randomizowanych, kontrolowanych badaniach trwających przynajmniej 12 miesięcy. Do badań włączono w sumie 868 pacjentów (708 pacjentów w grupie aktywnego leczenia i 160 w grupie kontrolnej).

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

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

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

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



BL=stan wyjściowy; SE=błąd standardowy średniej

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

We wszystkich grupach ranibizumab podawano raz na miesiąc, aż do uzyskania stabilnych wyników

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

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

Najważniejsze wyniki przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6 Wyniki badania D2304 (RETAIN)

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

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

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

Leczenie PDR

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

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

W tym badaniu średnia zmiana ostrości widzenia po 2 latach wyniosła +2,7 litery w grupie leczonej

ranibizumabem w porównaniu z -0,7 litery w grupie PRP. Różnica średnich obliczanych metodą najmniejszych kwadratów wyniosła 3,5 litery (95% CI: [0,2 do 6,7]).

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

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

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

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

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

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

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do RVO

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ranibizumabu u pacjentów z zaburzeniami widzenia, spowodowanymi obrzękiem plamki wtórnym do RVO oceniano w randomizowanych, podwójnie

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

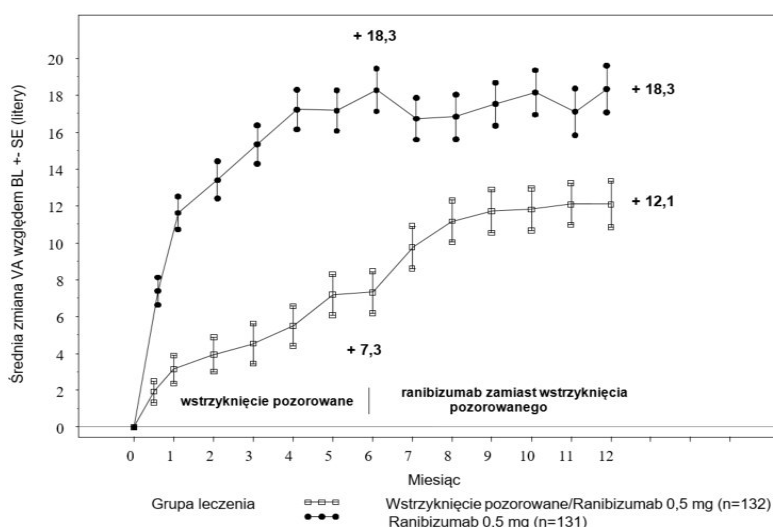
Kluczowe wyniki z badań BRAVO i CRUISE przedstawiono w tabeli 8 oraz na rycinach 5 i 6.

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

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

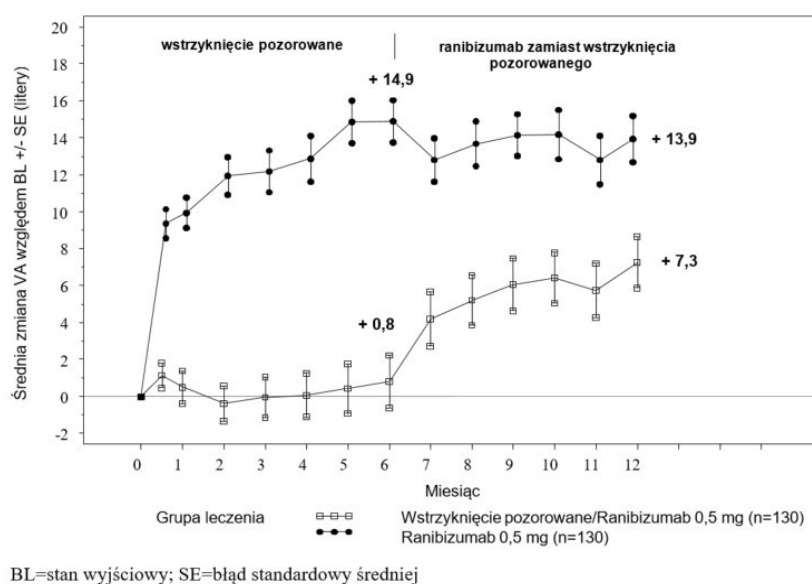
^ap < 0,0001 w obu badaniach

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



BL=stan wyjściowy; SE=błąd standardowy średniej

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



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

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

U pacjentów leczonych ranibizumabem obserwowano statystycznie istotne korzyści zgłaszane przez pacjentów w zakresie podskal związanych z widzeniem bliży i dali, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzane za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25.

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

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

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

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg n = 180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n = 178	Laser* n = 90	Ranibizumab 0,5 mg n = 356
Średnia zmiana BCVA w miesiącu 6. ^a (litery) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Średnia zmiana BCVA w	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)

miesiącu 24. ^b (liter) (SD)				
Zysk ≥ 15 liter w BCVA w miesiącu 24. (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Średnia liczba wstrzyknień (SD) (miesiące 0-23.)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	N/A	13,1 (6,39)
^a	p < 0,0001 dla obu porównań w badaniu BRIGHTER w miesiącu 6.: Ranibizumab 0,5 mg w porównaniu (vs.) z fotokoagulacją laserową i Ranibizumabem 0,5 mg + fotokoagulacja laserowa vs. fotokoagulacja laserowa.			
^b	p < 0,0001 dla hipotezy zerowej w badaniu CRYSTAL, zgodnie z którą średnia zmiana w miesiącu 24. od wartości początkowych wynosi zero.			
*	Począwszy od miesiąca 6. możliwe było leczenie ranibizumabem 0,5 mg (24 pacjentów otrzymywało wyłącznie fotokoagulację laserową).			

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo działania i skuteczność ranibizumabu 0,5 mg w ampułko-strzykawce u dzieci i młodzieży nie zostały zbadane.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego ranibizumab we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu neowaskularnej postaci AMD, zaburzeń widzenia spowodowanych DME, zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do RVO, zaburzeń widzenia spowodowanych przez CNV i retinopatii cukrzycowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po comiesięcznym podaniu ranibizumabu do ciała szklistego pacjentom z wysiękową postacią AMD, stężenia ranibizumabu w surowicy były na ogół małe, a stężenia maksymalne (C_{max}) były zasadniczo mniejsze od stężeń niezbędnych dla zahamowania biologicznej aktywności VEGF o 50% (11-

27 ng/ml, mierzone metodą proliferacji komórek *in vitro*). Wartości C_{max} były proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 0,05 do 1,0 mg/oko. Stężenia w surowicy u ograniczonej grupy pacjentów z DME wskazują, że nie można wykluczyć nieco zwiększonej ekspozycji w porównaniu do pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki. Stężenia ranibizumabu w surowicy pacjentów z RVO były podobne lub nieco większe niż stężenia ranibizumabu w surowicy pacjentów z wysiękową postacią AMD.

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Wewnątrzgałkowo obserwowano zależne od dawki nasilenie odczynu zapalnego w komorze przedniej i wysięk z maksymalnym nasileniem 2 dni po wstrzyknięciu. Nasilenie reakcji zapalnej na ogół słabło po kolejnych wstrzyknięciach lub w czasie okresu zdrowienia. W odcinku tylnym występowały nacieki komórkowe i męty w ciecie szklistym, które również miały tendencję do zależności od dawki i na ogół utrzymywały się do końca okresu leczenia. W badaniu 26-tygodniowym, nasilenie stanu zapalnego w ciecie szklistym wzrastało wraz ze zwiększeniem liczby wstrzykiwań. Jednak, w okresie zdrowienia obserwowano dowody świadczące o odwracalności tych zmian. Charakterystyka i czas trwania zapalenia w odcinku tylnym sugeruje odpowiedź przeciwciał zależną od układu immunologicznego, która może mieć znaczenie kliniczne. Powstawanie zaćmy było wtórne do ciężkiego zapalenia. Po wstrzyknięciach do ciała szklatego, niezależnie od wielkości dawki, obserwowano przemijające zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po podaniu dawki.

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

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

Brak danych dotyczących działania rakotwórczego lub mutagennego.

U ciężarnych małp podanie ranibizumabu do ciała szklatego powodowało maksymalną ekspozycję układową, w najgorszym przypadku 0,9-7 krotnie większą niż ekspozycja kliniczna, nie powodując toksycznego wpływu na rozwój płodu, ani wpływu teratogenego oraz nie wpływało na masę i

budowę łożyska, jednak na podstawie farmakologicznych działań ranibizumabu należy go traktować jako związek potencjalnie teratogeny i embrio/fetotoksyczny.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

α,α -trehaloza dwuwodna
Histydyny chlorowodorek, jednowodny
Histydyna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w szczelnie zamkniętej tacke w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem nieotwartą tackę można przechowywać w temperaturze pokojowej (25°C) do 24 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,165 ml jałowego roztworu w ampułko-strzykawce (polimer cykloolefinowy) z uszczelką tłoka wykonaną z gumy chlorobutylowej z powłoką i-coating™ (powłoka z żywicy silikonowej) i nakładką na strzykawkę składającą się z półprzejrystej, sztywnej plomby zamykającej z wykonanym z gumy chlorobutylowej kapturkiem na końcówkę strzykawki wraz z łącznikiem typu Luer.

Ampułko-strzykawka ma tłok oraz pierścień z uchwytem na palce i jest zapakowana w szczelnie zamkniętą tackę.

Opakowanie zawiera jedną ampułko-strzykawkę.

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

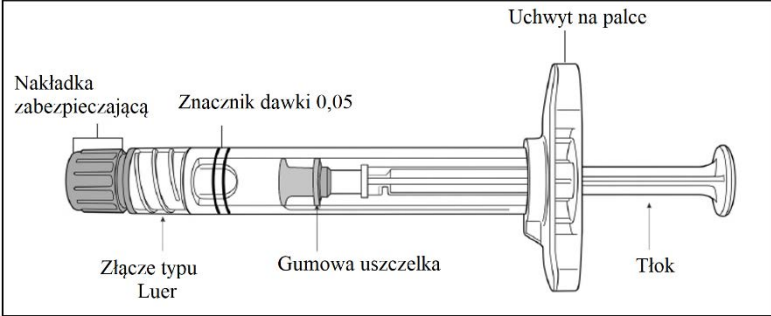
Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Ampułko-strzykawka jest jałowa. Nie należy używać tego produktu, jeśli jego opakowanie jest uszkodzone. Jałowość ampułko-strzykawki może być zagwarantowana tylko w przypadku, jeśli tacka pozostaje szczelnie

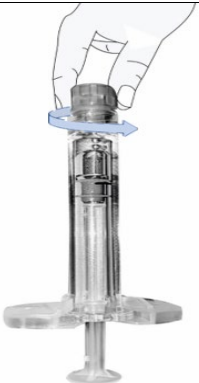
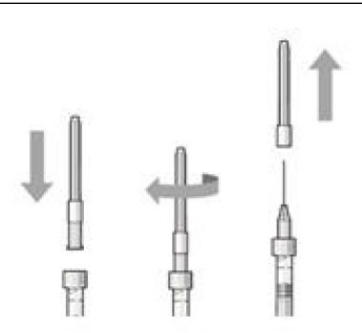
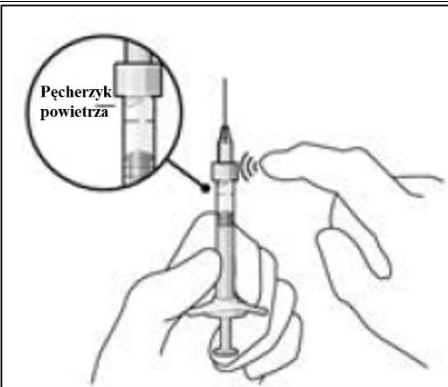
zamknięta. Nie należy używać ampułko-strzykawki, jeśli roztwór zmienił barwę, jest mętny lub zawiera cząstki.

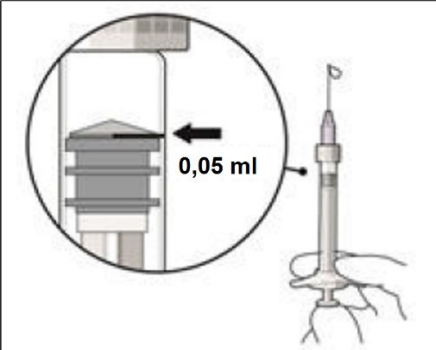
Ampułko-strzykawka zawiera dawkę większą niż zalecana dawka 0,5 mg. Nie należy wykorzystywać całej objętości możliwej do pobrania z ampułko-strzykawki (0,1 ml). Nadmierną ilość roztworu należy usunąć przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie całej objętości ampułko-strzykawki mogłoby spowodować przedawkowanie. Aby usunąć nadmiar produktu leczniczego i pęcherzyki powietrza, należy wolno naciskać tłok aż do chwili, gdy brzeg poniżej wypukłości gumowej uszczelki zrówna się z czarną linią zalecanej dawki na strzykawce (co odpowiada 0,05 ml, tj. dawce 0,5 mg ranibizumabu).

Do wykonania wstrzyknięcia do ciała szklistego należy użyć jałowej igły iniekcyjnej 30G × ½".

Aby przygotować produkt leczniczy Vislyfa do podania do ciała szklistego, należy postępować według poniższej instrukcji użycia:

Uwagi wstępne	1. Ampułko-strzykawka jest jałowa i przeznaczona wyłącznie do podania jednej dawki. Nie używać produktu, jeśli opakowanie produktu jest uszkodzone lub było otwierane. 2. Aby przygotować produkt Vislyfa do podania do ciała szklistego, należy przestrzegać tej instrukcji używania. Przed użyciem ampułko-strzykawki należy uważnie przeczytać całą instrukcję. 3. Otwarcie szczelnie zamkniętej tacki i wszystkie kolejne czynności należy wykonywać w warunkach aseptycznych. 4. Do wstrzyknięcia do ciała szklistego należy używać jałowej igły iniekcyjnej 30 G × ½ cala (niedostarczona w zestawie). Uwaga: Należy ustawić dawkę na 0,05 ml.
Opis ampułko-strzykawki	 Rycina 1 Ilustracja ampułko-strzykawki Vislyfa
Krok 1	PRZYGOTOWANIE: Sprawdzić, czy opakowanie zawiera: jałową ampułko-strzykawkę na szczelnie zamkniętej tacke. Zdjąć warstwę zabezpieczającą tackę i ostrożnie wyjąć strzykawkę, z zachowaniem aseptyki.
Krok 2 SPRAWDZIĆ STRZYKAWKĘ: 1. Lek RANIBIZUMAB powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego. 2. Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli: - nakładka strzykawki jest oddzielona od złącza typu Luer; - strzykawka jest uszkodzona; - widoczne są cząstki stałe, zmętnienia lub przebarwienia. 3. Jeśli którakolwiek z tych sytuacji występuje, ampułko-	 Rycina 2 Ampułko-strzykawka Vislyfa 0,5 mg z białym uchwytem na palec.

	strzykawkę należy wyrzucić i użyć nowej. Uwaga: Aby uniknąć utraty jałowości produktu, nie odciągać tłoka	
Krok 3	ZDJĄĆ NAKŁADKĘ STRZYKAWKI: Zdjąć nakładkę strzykawki, obracając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. (Patrz rycina 3). Uwaga: Nakładkę strzykawki należy otworzyć, gdy użytkownik będzie gotowy do wstrzyknięcia. Po otwarciu nakładki strzykawki nie należy jej zamykać; strzykawkę należy wyrzucić, jeśli użytkownik nie jest gotowy do wstrzyknięcia.	 Rycina 3 Zdejmowanie zakręcanej nakładki zamykającej
Krok 4	DOŁĄCZYĆ IGŁĘ: 1. Jałową igłę iniekcyjną 30G × ½" połączyć ściśle ze strzykawką, przykręcając ją mocno do złącza typu Luer (patrz rycina 4). 2. Ostrożnie zdjąć nakrywkę z igły, pociągając ją prosto do góry. Uwaga: Nie należy na żadnym etapie przecierać igły.	 Rycina 4 Dołączanie igły
Krok 5	USUNĄĆ PĘCHERZYKI POWIETRZA 1. Trzymać strzykawkę z igłą skierowaną do góry. 2. Jeśli w strzykawce są jakiegolwiek pęcherzyki powietrza, należy delikatnie opukać strzykawkę palcami, aby pęcherzyki powietrza przemieściły się do góry (patrz rycina 5).	 Rycina 5 Usuwanie pęcherzyków powietrza

Krok 6	WYPCHNĄĆ POWIETRZE I DOSTOSOWAĆ Dawkę LEKU. 1. Trzymać strzykawkę na wysokości oczu i delikatnie naciskać przęt tłoka aż do chwili, gdy brzeg poniżej wypukłości gumowej uszczelki zrówna się ze znacznikiem dawki 0,05 ml (patrz rycina 6). Uwaga: Przęt tłoka jest <u>przymocowany</u> do gumowego ogranicznika. Aby uniknąć uwieżienia powietrza, nie odciągać przęta tłoka.	 Rycina 6 Dostosowanie dawki
Krok 7	WSTRZYKNIĘCIE: 1. Wstrzyknięcie należy wykonywać w warunkach aseptycznych. 2. Igłę iniekcyjną należy wprowadzić 3,5-4,0 mm za rąbkim do ciała szklistego, unikając południka poziomego i kierując ją do części centralnej gałki ocznej. 3. Powoli wstrzykiwać lek aż do chwili, gdy gumowa uszczelka dosięgnie dna strzykawki, podając w ten sposób objętość 0,05 ml. 4. Po zakończeniu wstrzyknięcia nie należy zakładać nakładki z powrotem na igłę ani odłączać igły od strzykawki. Zużytą strzykawkę razem z igłą należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady lub usunąć ją zgodnie z lokalnymi przepisami.	

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2047/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu, podmiot odpowiedzialny w każdym państwie członkowskim, powinien uzgodnić ostateczną treść materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że po konsultacjach i uzgodnieniach z właściwymi organami krajowymi w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Vislyfa jest wprowadzany do obrotu, w momencie wprowadzenia do obrotu i po wprowadzeniu do obrotu wszystkie ośrodki okulistyczne, w których produkt leczniczy Vislyfa może być zastosowany, otrzymają aktualny pakiet informacyjny dla pacjenta.

Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien być dostarczony zarówno w postaci broszury informacyjnej dla pacjenta, jak i płyty CD w formacie audio, zawierającej następujące kluczowe elementów:

- Ulotka informacyjna dla pacjenta
- Jak przygotować się do leczenia produktem Vislyfa
- Jakie kroki należy podjąć po leczeniu produktem Vislyfa
- Najważniejsze przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkich działań niepożądanych, w tym zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zapalenie wewnątrzgałkowe, odwarstwienie siatkówki i przedarcie siatkówki oraz zakaźne zapalenie wnętrza gałki ocznej
- Kiedy należy zwrócić się pilnie do lekarza.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE FIOŁKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vislyfa 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
ranibizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml zawiera 10 mg ranibizumabu. Każda fiolka zawiera 2,3 mg ranibizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: α,α -trehaloza dwuwodna; histydyny chlorowodorek, jednowodny; histydyna; polisorbat 20; woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 × fiolka z 0,23 ml roztworu

Pojedyncza dawka dla pacjentów dorosłych: 0,5 mg/0,05 ml. Należy usunąć nadmiar roztworu.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego.

Fiolka przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2047/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Vislyfa 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
ranibizumab
Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,3 mg/0,23 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJACE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vislyfa 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ranibizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka z 0,165 ml roztworu zawiera 1,65 mg ranibizumabu (10 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: α,α -trehaloza dwuwodna; histydyny chlorowodorek, jednowodny; histydyna; polisorbat 20; woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,165 ml.

Pojedyncza dawka 0,5 mg/0,05 ml.

Nadmierną ilość leku należy usunąć ze strzykawki przed wykonaniem wstrzyknięcia.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Po otwarciu szczelnie zamkniętej tacki należy wykonywać wszystkie czynności w warunkach aseptycznych.

Należy ustawić dawkę na linii dawki 0,05 ml.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie do ciała szklatego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w szczelnie zamkniętej tacce w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2047/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BLISTER Z FOLII ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Vislyfa 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ranibizumab
Podanie do ciała szklistego

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lupin Europe GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

0,165 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Vislyfa 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ranibizumab
Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,165 ml

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vislyfa 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań ranibizumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vislyfa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vislyfa
3. Jak stosować lek Vislyfa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vislyfa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vislyfa i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Vislyfa

Lek Vislyfa jest roztworem wstrzykiwanym do oka. Lek Vislyfa należy do grupy leków zwanych lekami przeciwnowoskrzelinowymi. Zawiera substancję czynną zwaną ranibizumabem.

W jakim celu stosuje się lek Vislyfa

Lek Vislyfa jest stosowany u dorosłych w leczeniu kilku chorób powodujących zaburzenia widzenia.

Choroby te są wynikiem uszkodzenia siatkówki (światłoczułej warstwy znajdującej się w tylnej części oka) spowodowanego przez:

- rozrost nieszczelnych, nieprawidłowych naczyń krwionośnych. Występuje on w takich chorobach jak zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration, AMD) i proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (ang. proliferative diabetic retinopathy, choroba spowodowana przez cukrzycę, PDR). Może także występować w przebiegu nowoskrzelinacji naczyń siatkówki (ang. choroidal neovascularisation, CNV), spowodowanej patologiczną krótkowzrocznością (ang. pathologic myopia, PM), pasmami naczyńskładowymi, centralną surowiczą retinopatią lub zapalną CNV;
- obrzęk plamki (obrzęk centralnej części siatkówki). Może on być spowodowany przez cukrzycę (wówczas mamy do czynienia z cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. diabetic macular oedema, DME)) lub przez niedrożność żył siatkówki (zwaną niedrożnością naczyń żylnych siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO)).

Jak działa lek Vislyfa

Lek Vislyfa specyficznie rozpoznaje i wiąże białko zwane ludzkim czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyńowego typu A (VEGF-A), obecne w oku. Nadmierna ilość VEGF-A powoduje nieprawidłowy rozrost naczyń krwionośnych oraz obrzęk w oku, który może prowadzić do zaburzeń widzenia w takich chorobach, jak AMD, DME, PDR, RVO, PM i CNV. Wiążąc się z VEGF-A, lek Vislyfa może blokować te działania oraz zapobiec nieprawidłowemu rozrostowi naczyń i obrzękowi.

Lek Vislyfa może pomóc w stabilizacji tych chorób i w wielu przypadkach może spowodować

poprawę widzenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vislyfa

Kiedy nie stosować leku Vislyfa

- Jeśli pacjent ma uczulenie na ranibizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie oka lub jego okolicy.
- Jeśli u pacjenta występuje ból lub zaczerwienienie oka (ciężkie zapalenie wewnątrzgałkowe).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Vislyfa należy omówić to z lekarzem.

- Vislyfa jest podawany w postaci wstrzyknięcia do oka. Czasami po leczeniu lekiem Vislyfa może wystąpić zakażenie wewnętrznej części oka, ból lub zaczerwienienie (zapalenie), odwarstwienie lub przedarcie jednej z warstw tylnych oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki i odwarstwienie lub przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki), lub zmętnienie soczewki (zaćma). Ważne jest, aby takie zakażenie lub odwarstwienie siatkówki jak najszybciej rozpoznać i leczyć. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią takie objawy jak ból oka lub uczucie większego dyskomfortu w oku, nasilone zaczerwienienie oka, niewyraźne widzenie lub osłabione widzenie, zwiększona liczba drobnych plamek w polu widzenia lub zwiększona wrażliwość na światło.
- U niektórych pacjentów przez krótki czas bezpośrednio po wstrzyknięciu może zwiększyć się ciśnienie wewnątrzgałkowe. Może to być niezauważalne dla pacjenta, dlatego po każdym wstrzyknięciu leku lekarz może kontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały choroby oczu lub stosowano leczenie okulistyczne, lub jeśli przeżył udar lub wystąpiły u niego przemijające objawy udaru (osłabienie lub porażenie kończyn lub twarzy, trudności w mówieniu lub rozumieniu). Informacje te zostaną wzięte pod uwagę podczas podejmowania decyzji, czy lek Vislyfa jest odpowiednim lekiem dla danego pacjenta.

W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat działań niepożądanych, które mogą wystąpić w czasie leczenia lekiem Vislyfa, patrz punkt 4. („Możliwe działania niepożądane”).

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Stosowanie leku Vislyfa u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone i dlatego nie jest zalecane.

Lek Vislyfa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej trzy miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Vislyfa.
- Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku Vislyfa u kobiet w ciąży. Leku Vislyfa nie należy stosować w ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub planuje ciążę, powinna omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vislyfa.
- Niewielkie ilości leku Vislyfa mogą przenikać do mleka matki, dlatego nie zaleca się stosowania leku Vislyfa w okresie karmienia piersią. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vislyfa należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po leczeniu lekiem Vislyfa może wystąpić przemijające niewyraźne widzenie. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia objawów.

Ten lek zawiera polisorbat 20

Ten lek zawiera 0,005 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,05 ml, co odpowiada stężeniu 0,1 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Vislyfa

Lek Vislyfa jest podawany w postaci pojedynczego wstrzyknięcia do oka wykonywanego przez lekarza okulistę w znieczuleniu miejscowym.

Zwykle stosowana dawka wstrzyknięcia wynosi 0,05 ml (które zawiera 0,5 mg ranibizumabu). Odstęp między dwoma kolejnymi wstrzyknięciami do tego samego oka powinien wynosić co najmniej cztery tygodnie. Wszystkie wstrzyknięcia będą wykonywane przez lekarza okulistę.

Przed wstrzyknięciem, lekarz dokładnie przemyje oko pacjenta, aby zapobiec zakażeniu. Lekarz poda również lek znieczulający miejscowo w celu zmniejszenia lub uniknięcia bólu, który może wystąpić podczas wstrzyknięcia.

Leczenie rozpoczyna się podając jedno wstrzyknięcie leku Vislyfa na miesiąc. Lekarz będzie kontrolował stan oka pacjenta i w zależności od odpowiedzi na leczenie zdecyduje, czy i kiedy pacjent powinien otrzymać dalsze leczenie.

Szczegółowe instrukcje użytkowania znajdują się na końcu ulotki w części „Jak przygotować i podawać lek Vislyfa dorosłym pacjentom”.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)

Lek Vislyfa można stosować u osób w wieku 65 lat i starszych bez konieczności dostosowania dawki.

Przed zakończeniem leczenia lekiem Vislyfa

Jeśli pacjent rozważa przerwanie leczenia lekiem Vislyfa, należy zgłosić się na kolejną wyznaczoną wizytę i omówić to z lekarzem. Lekarz doradzi pacjentowi i podejmie decyzję o tym, jak długo należy prowadzić leczenie lekiem Vislyfa.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze zastosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane związane z podawaniem leku Vislyfa są spowodowane samym lekiem lub procedurą wstrzyknięcia i wpływają przede wszystkim na oko.

Najcięższe działania niepożądane są opisane poniżej:

Częste, ciężkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

Odwarstwienie lub przedarcie warstwy tylnej oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki) powodujące błyski światła oraz męty ciała szklistego, prowadzące do przemijającej utraty widzenia lub zmętnienie soczewki (zaćma).

Niezbýt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów): Ślepota, zakażenie gałki ocznej (zapalenie wnętrza gałki ocznej) z zapaleniem wewnętrznej części oka.

Objawy, które mogą wystąpić to: ból lub narastające uczucie dyskomfortu w oku, nasilone zaczerwienienie oka, niewyraźne lub osłabione widzenie, zwiększona liczba drobnych plamek w polu widzenia lub zwiększona wrażliwość na światło. **Należy natychmiast poinformować lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów.**

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane są opisane poniżej:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Działania niepożądane dotyczące oka: zapalenie oka, krwawienie w tylnej części oka (krwawienie w obrębie siatkówki), zaburzenia widzenia, ból oka, niewielkie cząsteczki lub plamki w polu widzenia (męty ciała szklistego), przekrwienie oka, podrażnienie oka, uczucie ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie lub zakażenie brzegów powieki, suchość oka, zaczerwienienie lub swędzenie oka oraz zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Działania niepożądane niedotyczące oka: ból gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, katar, ból głowy i ból stawów.

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić po podaniu leku Vislyfa są opisane poniżej:

Częste działania niepożądane

Działania niepożądane dotyczące oka: zmniejszenie ostrości widzenia, obrzęk części oka (błony naczyniowej, rogówki), zapalenie rogówki (przedniej części oka), niewielkie zmiany na powierzchni oka, niewyraźne widzenie, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie wewnątrzgałkowe, wydzielina z oka, której towarzyszy swędzenie, zaczerwienienie i obrzęk (zapalenie spojówek), wrażliwość na światło, uczucie dyskomfortu w oku, obrzęk powieki, ból powieki.

Działania niepożądane niedotyczące oka: zakażenie układu moczowego, mała liczba czerwonych krwinek (z takimi objawami, jak zmęczenie, duszności, zawroty głowy, błądliwość skóry), lęk, kaszel, nudności, reakcje alergiczne, takie jak wysypka, pokrzywka, świąd i zaczerwienienie skóry.

Niezbyt częste działania niepożądane

Działania niepożądane dotyczące oka: zapalenie i krwawienie w przedniej części oka, zropienie oka, zmiany na środkowej części powierzchni oka, ból lub podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczucie w oku, podrażnienie powieki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vislyfa

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiołki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
- Przed użyciem, nieotwartą fiołkę można przechowywać w temperaturze pokojowej (25°C) do 24 godzin.
- Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować opakowań, które zostały uszkodzone.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vislyfa

- Substancją czynną leku jest ranibizumab. Każdy ml zawiera 10 mg ranibizumabu. Każda fiołka zawiera 2,3 mg ranibizumabu w 0,23 ml roztworu. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml, która zawiera 0,5 mg ranibizumabu.
- Pozostałe składniki to: α , α -trehaloza dwuwodna; histydyny chlorowodorek jednowodny; histydyna; polisorbat 20; woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Vislyfa i co zawiera opakowanie

Vislyfa jest roztworem do wstrzykiwań, w fiołkach (0,23 ml). Roztwór jest przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego i wodny.

Lek Vislyfa jest dostępny w opakowaniu zawierającym jedną szklaną fiolkę z ranibizumabem z korkiem z gumy chlorobutyłowej. Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Niemcy

Wytwórca

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Lupin Europe GmbH
Tel: +49 69 96759087

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

INFORMACJE PRZEZNACZONE WYŁĄCZNIE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO:

Patrz również punkt 3 „Jak stosować lek Vislyfa”.

Jak przygotować i podawać produkt Vislyfa

Fiolka do jednorazowego użytku do podawania do ciała szklanego

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

W wysiękowej postaci AMD, w CNV, w PDR oraz zaburzeniach widzenia spowodowanych przez DME lub w obrzęku siwki w wyniku RVO zalecana dawka produktu leczniczego Vislyfa wynosi 0,5 mg podawana w postaci pojedynczego wstrzyknięcia. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykiwanego leku. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej cztery tygodnie.

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

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

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

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

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

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

Ranibizumab a fotokoagulacja laserowa w DME i obrzęku siwki wtórnym do BRVO

Istnieją pewne doświadczenia z podawaniem ranibizumabu jednocześnie z wykonywaniem fotokoagulacji laserowej. W przypadku wykonania fotokoagulacji laserowej i podawania leku tego samego dnia, z podaniem ranibizumabu należy odczekać co najmniej 30 minut po wykonaniu fotokoagulacji laserowej. Ranibizumab może być stosowany u pacjentów, u których wcześniej przeprowadzono fotokoagulację laserową.

Ranibizumab i terapia fotodynamiczna z werteporfiną w CNV wtórnej do PM
 Brak jest doświadczenia w jednoczesnym podawaniu ranibizumabu i werteporfiny.

Produkt Vislyfa należy obejrzeć przed podaniem pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany jego zabarwienia.

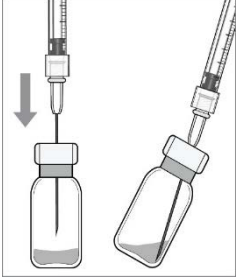
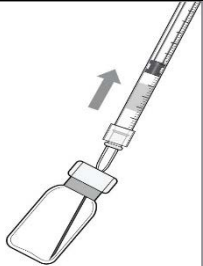
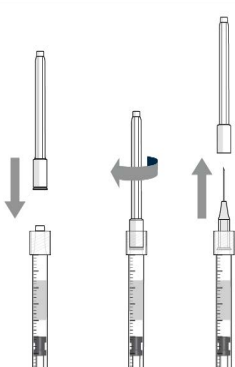
Zabieg wstrzyknięcia leku należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych, po chirurgicznej dezynfekcji rąk, z użyciem jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub innego podobnego przyrządu) oraz w warunkach umożliwiających wykonanie w sposób jałowy paracentezy (w razie konieczności). Przed podaniem leku do ciała szklistego należy uważnie zebrać wywiad lekarski pacjenta w celu wykrycia ewentualnych reakcji nadwrażliwości. Przed wstrzyknięciem leku należy zastosować odpowiednie znieczulenie i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania do dezynfekcji skóry wokół oka, powieki i powierzchni gałki ocznej, zgodnie z lokalną praktyką.

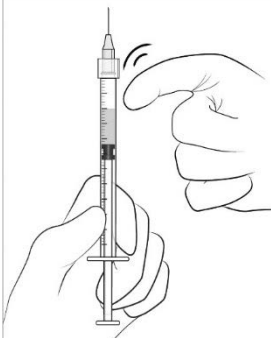
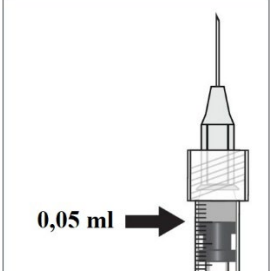
Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Po wstrzyknięciu wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy wyrzucić. Nie wolno użyć fiolki wykazującej oznaki uszkodzenia lub sfalszowania. Jałowość może być zagwarantowana tylko w przypadku, jeśli zamknięcie opakowania pozostaje nienaruszone. W celu przygotowania wstrzyknięcia do ciała szklistego potrzebne są następujące elementy zestawu do jednorazowego użytku:

- igła z filtrem 5 μ m (18G $\times$ 1½ cala, 1,2 mm $\times$ 40 mm)
- jałowa strzykawka o pojemności 1 ml (z oznaczoną dawką 0,05 ml)
- igła iniekcyjna (30G $\times$ ½ cala).

Te wyroby medyczne nie są dołączone do zestawu z produktem leczniczym Vislyfa.

Aby przygotować lek Vislyfa do podania do ciała szklistego dorosłym pacjentom należy postępować zgodnie z następującymi instrukcjami:

	Przed pobraniem produktu należy zdezynfekować zewnętrzną część gumowego korka fiolki. Umieścić 5-mikronową igłę z filtrem (18 G $\times$ 1-1/2 cala) na strzykawce Luer Lock o pojemności 1/2 ml, stosując technikę aseptyczną. Iglą z filtrem przebić sam środek gumowej zatyczki i wprowadzić ją do fiolki tak, by koniec igły sięgał dna fiolki. Należy pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki, trzymając fiolkę w pozycji pionowej, nieznacznie przechyloną, co ułatwia pobranie całego płynu.
	Podczas opróżniania fiolki należy upewnić się, że tłok strzykawki jest wystarczająco odciągnięty, dzięki czemu igła z filtrem zostanie opróżniona z produktu leczniczego. Po pobraniu zawartości fiolki igłę z filtrem należy wyrzucić. Nie należy używać igły z filtrem do podawania produktu leczniczego do ciała szklistego.
	Mocno przymocować jałową igłę iniekcyjną 30 G $\times$ 1/2 cala do strzykawki, dokręcając ją mocno na złącze Luer lock. Ostrożnie usunąć prostym ruchem nakładkę igły. Nie przecierać igły w żadnym momencie. Uwaga: Podczas zdejmowania nakładki należy przytrzymać palcami trzonek igły.

	Trzymać strzykawkę igłą skierowaną do góry. W przypadku pojawienia się pęcherzyków powietrza delikatnie uderzać palcem w strzykawkę, aż pęcherzyki przemieszczą się do góry. Uwaga: Nie przecierać igły iniekcyjnej. Nie odciągać tłoka.
	Trzymać strzykawkę na wysokości oczu i ostrożnie popchnąć pręt tłoka, aż końcówka tłoka znajdzie się w jednej linii z linią oznaczoną 0,05 ml na strzykawce.

Iglę iniekcyjną należy wprowadzić 3,5-4,0 mm za rąbkim do ciała szklistego, unikając południka poziomego i kierując ją do części centralnej gałki ocznej podając w ten sposób objętość 0,05 ml. Należy wybierać różne miejsca wkłucia na twardówce podczas kolejnych wstrzyknięć.

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vislyfa 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce ranibizumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vislyfa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vislyfa
3. Jak stosować lek Vislyfa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vislyfa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vislyfa i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Vislyfa

Lek Vislyfa jest roztworem wstrzykiwanym do oka. Lek Vislyfa należy do grupy leków zwanych lekami przeciwnowoskrzelinowymi. Zawiera substancję czynną zwaną ranibizumabem.

W jakim celu stosuje się lek Vislyfa

Lek Vislyfa jest stosowany u dorosłych w leczeniu kilku chorób powodujących zaburzenia widzenia.

Choroby te są wynikiem uszkodzenia siatkówki (światłoczułej warstwy znajdującej się w tylnej części oka) spowodowanego przez:

- rozrost nieszczelnych, nieprawidłowych naczyń krwionośnych. Występuje on w takich chorobach jak zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration, AMD) i proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (ang. proliferative diabetic retinopathy, choroba spowodowana przez cukrzycę, PDR). Może także występować w przebiegu nowoskrzelinacji naczyń siatkówki (ang. choroidal neovascularisation, CNV), spowodowanej patologiczną krótkowzrocznością (ang. pathologic myopia, PM), pasmami naczyńsiastymi, centralną surowiczą retinopatią lub zapalną CNV;
- obrzęk plamki (obrzęk centralnej części siatkówki). Może on być spowodowany przez cukrzycę (wówczas mamy do czynienia z cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular oedema*, DME)) lub przez niedrożność żył siatkówki (zwaną niedrożnością naczyń żylnych siatkówki (ang. *retinal vein occlusion*, RVO)).

Jak działa lek Vislyfa

Lek Vislyfa specyficznie rozpoznaje i wiąże białko zwane ludzkim czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyńowego typu A (VEGF-A), obecne w oku. Nadmierna ilość VEGF-A powoduje nieprawidłowy rozrost naczyń krwionośnych oraz obrzęk w oku, który może prowadzić do zaburzeń widzenia w takich chorobach, jak AMD, DME, PDR, RVO, PM i CNV. Wiążąc się z VEGF-A, lek Vislyfa może blokować te działania oraz zapobiec nieprawidłowemu rozrostowi naczyń i obrzękowi.

Lek Vislyfa może pomóc w stabilizacji tych chorób i w wielu przypadkach może spowodować

poprawę widzenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vislyfa

Kiedy nie stosować leku Vislyfa

- Jeśli pacjent ma uczulenie na ranibizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie oka lub jego okolicy.
- Jeśli u pacjenta występuje ból lub zaczerwienienie oka (ciężkie zapalenie wewnątrzgałkowe).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Vislyfa należy omówić to z lekarzem.

- Vislyfa jest podawany w postaci wstrzyknięcia do oka. Czasami po leczeniu lekiem Vislyfa może wystąpić zakażenie wewnętrznej części oka, ból lub zaczerwienienie (zapalenie), odwarstwienie lub przedarcie jednej z warstw tylnych oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki i odwarstwienie lub przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki), lub zmętnienie soczewki (zaćma). Ważne jest, aby takie zakażenie lub odwarstwienie siatkówki jak najszybciej rozpoznać i leczyć. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią takie objawy jak ból oka lub uczucie większego dyskomfortu w oku, nasilone zaczerwienienie oka, niewyraźne widzenie lub osłabione widzenie, zwiększona liczba drobnych plamek w polu widzenia lub zwiększona wrażliwość na światło.
- U niektórych pacjentów przez krótki czas bezpośrednio po wstrzyknięciu może zwiększyć się ciśnienie wewnątrzgałkowe. Może to być niezauważalne dla pacjenta, dlatego po każdym wstrzyknięciu leku lekarz może kontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały choroby oczu lub stosowano leczenie okulistyczne, lub jeśli przeżył udar lub wystąpiły u niego przemijające objawy udaru (osłabienie lub porażenie kończyn lub twarzy, trudności w mówieniu lub rozumieniu). Informacje te zostaną wzięte pod uwagę podczas podejmowania decyzji, czy lek Vislyfa jest odpowiednim lekiem dla danego pacjenta.

W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat działań niepożądanych, które mogą wystąpić w czasie leczenia lekiem Vislyfa, patrz punkt 4. („Możliwe działania niepożądane”).

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Stosowanie leku Vislyfa u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone i dlatego nie jest zalecane.

Lek Vislyfa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej trzy miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Vislyfa.
- Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku Vislyfa u kobiet w ciąży. Leku Vislyfa nie należy stosować w ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub planuje ciążę, powinna omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vislyfa.
- Niewielkie ilości leku Vislyfa mogą przenikać do mleka matki, dlatego nie zaleca się stosowania leku Vislyfa w okresie karmienia piersią. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vislyfa należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po leczeniu lekiem Vislyfa może wystąpić przemijające niewyraźne widzenie. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia objawów.

Ten lek zawiera polisorbat 20

Ten lek zawiera 0,005 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,05 ml, co odpowiada stężeniu 0,1 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Vislyfa

Lek Vislyfa jest podawany w postaci pojedynczego wstrzyknięcia do oka wykonywanego przez lekarza okulistę w znieczuleniu miejscowym.

Zwykle stosowana dawka wstrzyknięcia wynosi 0,05 ml (które zawiera 0,5 mg ranibizumabu). Ampułko-strzykawka zawiera dawkę większą niż zalecana dawka 0,5 mg. Nie należy wykorzystywać całej objętości możliwej do pobrania. Nadmierną ilość roztworu należy usunąć przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie całej objętości ampułkostrzykawki mogłoby spowodować przedawkowanie.

Odstęp między dwoma kolejnymi wstrzyknięciami do tego samego oka powinien wynosić co najmniej cztery tygodnie. Wszystkie wstrzyknięcia będą wykonywane przez lekarza okulistę.

Przed wstrzyknięciem, lekarz dokładnie przemyje oko pacjenta, aby zapobiec zakażeniu. Lekarz poda również ek znieczulający miejscowo w celu zmniejszenia lub uniknięcia bólu, który może wystąpić podczas wstrzyknięcia.

Leczenie rozpoczyna się podając jedno wstrzyknięcie leku Vislyfa na miesiąc. Lekarz będzie kontrolował stan oka pacjenta i w zależności od odpowiedzi na leczenie zdecyduje, czy i kiedy pacjent powinien otrzymać dalsze leczenie.

Szczegółowe instrukcje użytkowania znajdują się na końcu ulotki w części „Jak przygotować i podawać lek Vislyfa”.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)

Lek Vislyfa można stosować u osób w wieku 65 lat i starszych bez konieczności dostosowania dawki.

Przed zakończeniem leczenia lekiem Vislyfa

Jeśli pacjent rozważa przerwanie leczenia lekiem Vislyfa, należy zgłosić się na kolejną wyznaczoną wizytę i omówić to z lekarzem. Lekarz doradzi pacjentowi i podejmie decyzję o tym, jak długo należy prowadzić leczenie lekiem Vislyfa.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze zastosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane związane z podawaniem leku Vislyfa są spowodowane samym lekiem lub procedurą wstrzyknięcia i wpływają przede wszystkim na oko.

Najcięższe działania niepożądane są opisane poniżej:

Częste, ciężkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

Odwarstwienie lub przedarcie warstwy tylnej oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki) powodujące błyski światła oraz męty ciała szklistego prowadzące do przemijającej utraty widzenia lub zmętnienie soczewki (zaćma).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów): Ślepota, zakażenie gałki ocznej (zapalenie wnętrza gałki ocznej) z zapaleniem wewnętrznej części oka.

Objawy, które mogą wystąpić to ból lub narastające uczucie dyskomfortu w oku, nasilone zaczerwienienie oka, niewyraźne lub osłabione widzenie, zwiększona liczba drobnych plamek w polu widzenia, lub zwiększona wrażliwość na światło. **Należy natychmiast poinformować lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów.**

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane są opisane poniżej:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Działania niepożądane dotyczące oka: zapalenie oka, krwawienie w tylnej części oka (krwawienie w obrębie siatkówki), zaburzenia widzenia, ból oka, niewielkie cząsteczki lub plamki w polu widzenia (męty ciała szklistego), przekrwienie oka, podrażnienie oka, uczucie ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie lub zakażenie brzegów powieki, suchość oka, zaczerwienienie lub swędzenie oka oraz zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Działania niepożądane niedotyczące oka: ból gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, katar, ból głowy i ból stawów.

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić po podaniu leku Vislyfa są opisane poniżej:

Częste działania niepożądane

Działania niepożądane dotyczące oka: zmniejszenie ostrości widzenia, obrzęk części oka (błony naczyniowej, rogówki), zapalenie rogówki (przedniej części oka), niewielkie zmiany na powierzchni oka, niewyraźne widzenie, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie wewnątrzgałkowe, wydzielina z oka, której towarzyszy swędzenie, zaczerwienienie i obrzęk (zapalenie spojówek), wrażliwość na światło, uczucie dyskomfortu w oku, obrzęk powieki, ból powieki.

Działania niepożądane niedotyczące oka: zakażenie układu moczowego, mała liczba czerwonych krwinek (z takimi objawami, jak zmęczenie, duszności, zawroty głowy, bledność skóry), lęk, kaszel, nudności, reakcje alergiczne, takie jak wysypka, pokrzywka, świąd i zaczerwienienie skóry.

Niezbyt częste działania niepożądane

Działania niepożądane dotyczące oka: zapalenie i krwawienie w przedniej części oka, zropienie oka, zmiany na środkowej części powierzchni oka, ból lub podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczucie w oku, podrażnienie powieki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vislyfa

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie ampułko-strzykawki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
- Przed użyciem szczelnie zamkniętą tackę można przechowywać w temperaturze pokojowej (25°C) do 24 godzin.
- Przechowywać ampułko-strzykawkę w nieotwartej tacce w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować opakowań, które zostały uszkodzone.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vislyfa

- Substancją czynną leku jest ranibizumab. Każdy ml zawiera 10 mg ranibizumabu. Jedna ampułko-strzykawka zawiera 0,165 ml, co odpowiada 1,65 mg ranibizumabu. Taka ilość

- zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml, która zawiera 0,5 mg ranibizumabu.
- Pozostałe składniki to: α, α -trehaloza dwuwodna; histydyny chlorowodorek jednowodny; histydyna; polisorbat 20; woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Vislyfa i co zawiera opakowanie

Vislyfa jest roztworem do wstrzykiwań, w ampułko-strzykawce. Ampułko-strzykawka zawiera 0,165 ml jałowego, przezroczystego do lekko opalizującego, bezbarwnego do jasnobrązowego roztworu wodnego. Ampułko-strzykawka zawiera dawkę większą niż zalecana dawka 0,5 mg. Nie należy wykorzystywać całej objętości możliwej do pobrania. Nadmierną ilość roztworu należy usunąć przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie całej objętości ampułko-strzykawki mogłoby spowodować przedawkowanie.

Opakowanie zawiera jedną ampułko-strzykawkę, na szczelnie zamkniętej tacce. Ampułko-strzykawka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Niemcy

Wytwórca

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Lupin Europe GmbH
Tel: +49 69 96759087

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

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

INFORMACJE PRZEZNACZONE WYŁĄCZNIE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO:

Patrz również punkt 3 „Jak stosować lek Vislyfa”.

Jak przygotować i podawać produkt Vislyfa

Ampułko-strzykawka do jednorazowego użytku do podawania do ciała szklistego

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

W wysiękowej postaci AMD, w CNV, w PDR oraz zaburzeniach widzenia spowodowanych przez DME lub w obrzęku płamki w wyniku RVO zalecana dawka produktu leczniczego Vislyfa wynosi 0,5 mg podawana w postaci pojedynczego wstrzyknięcia. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykiwanego leku. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej cztery tygodnie.

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

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

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

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

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

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

Ranibizumab a fotokoagulacja laserowa w DME i obrzęku płamki wtórnym do BRVO

Istnieją pewne doświadczenia z podawaniem ranibizumabu jednocześnie z wykonywaniem fotokoagulacji laserowej. W przypadku wykonania fotokoagulacji laserowej i podawania leku tego samego dnia, z podaniem ranibizumabu należy odczekać co najmniej 30 minut po wykonaniu fotokoagulacji laserowej. Ranibizumab może być stosowany u pacjentów, u których wcześniej przeprowadzono fotokoagulację laserową.

Ranibizumab i terapia fotodynamiczna z werteporfiną w CNV wtórnej do PM
Brak jest doświadczenia w jednoczesnym podawaniu ranibizumabu i werteporfiny.

Produkt Vislyfa należy obejrzeć przed podaniem pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany jego zabarwienia.

Zabieg wstrzyknięcia leku należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych, po chirurgicznej dezynfekcji rąk, z użyciem jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub innego podobnego przyrządu) oraz w warunkach umożliwiających wykonanie w sposób jałowy paracentezy (w razie konieczności). Przed podaniem leku do ciała szklistego należy uważnie zebrać wywiad lekarski pacjenta w celu wykrycia ewentualnych reakcji nadwrażliwości. Przed wstrzyknięciem leku należy zastosować odpowiednie znieczulenie i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania do dezynfekcji skóry wokół oka, powieki i powierzchni gałki ocznej, zgodnie z lokalną praktyką.

Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Ampułko-strzykawka jest jałowa. Nie należy używać tego produktu, jeśli opakowanie jest uszkodzone. Jałowość ampułkostrzykawki może być zagwarantowana tylko w przypadku, jeśli tacka pozostaje szczelnie zamknięta. Nie należy używać ampułko-strzykawki, jeśli roztwór zmienił kolor, jest mętny lub zawiera cząstki.

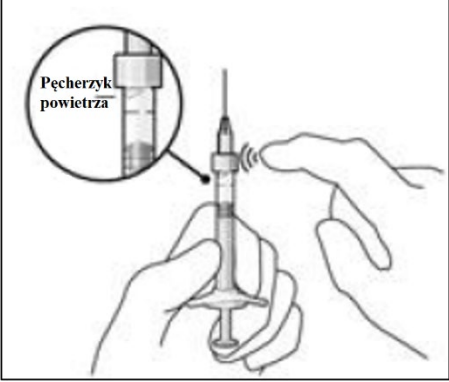
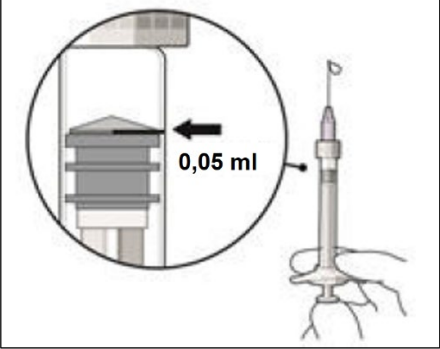
Ampułko-strzykawka zawiera dawkę większą niż zalecana dawka 0,5 mg. Nie należy wykorzystywać całej objętości możliwej do pobrania z ampułko-strzykawki (0,1 ml). Nadmierną ilość roztworu należy usunąć przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie całej objętości ampułko-strzykawki mogłoby spowodować przedawkowanie. Aby usunąć nadmiar produktu leczniczego i pęcherzyki powietrza, należy wolno naciskać tłok aż do chwili, gdy brzeg poniżej wypukłości gumowej uszczelki zrówna się z czarną linią zalecanej dawki, znajdującą się na strzykawce (co odpowiada 0,05 ml, tj. dawce 0,5 mg ranibizumabu).

Do wykonania wstrzyknięcia do ciała szklistego należy użyć jałowej igły iniekcyjnej 30G × ½".

Aby przygotować produkt leczniczy Vislyfa do podania do ciała szklistego, należy postępować według poniższej instrukcji użycia:

Uwagi wstępne	1. Ampułko-strzykawka jest jałowa i przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie używać produktu, jeśli opakowanie produktu jest uszkodzone lub było otwierane. 2. Aby przygotować produkt Vislyfa do podania do ciała szklistego, należy przestrzegać tej instrukcji używania. Przed użyciem ampułko-strzykawki należy dokładnie przeczytać całą instrukcję. 3. Otwarcie szczelnie zamkniętej tacki i wszystkie kolejne czynności należy wykonywać w warunkach aseptycznych. 4. Do wstrzyknięć do ciała szklistego należy używać jałowej igły iniekcyjnej 30 G × ½ cala (niedostarczona w zestawie). Uwaga: Należy ustawić dawkę na 0,05 ml.
Opis ampułko-strzykawki	Rycina 1 Ilustracja ampułko-strzykawki Vislyfa

Krok 1	PRZYGOTOWANIE: Sprawdzić, czy posiadany zestaw zawiera: jałową ampulko-strzykawkę na szczelnie zamkniętej tacce. Zdjąć warstwę zabezpieczającą tackę i ostrożnie wyjąć strzykawkę, z zachowaniem aseptyki.
Krok 2	SPRAWDZIĆ STRZYKAWKĘ: 1. Lek RANIBIZUMAB powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący. 2. Nie używać ampulko-strzykawki, jeśli: - nakładka strzykawki jest oddzielona od złącza typu Luer; - strzykawka jest uszkodzona; - widoczne są cząstki stałe, zmętnienia lub przebarwienia. 3. Jeśli którakolwiek z tych sytuacji występuje, ampulko-strzykawkę należy wyrzucić i użyć nowej. Uwaga: Aby uniknąć utraty jałowości produktu, nie odciągać tłoka Rycina 2 Ampulko-strzykawka Vislyfa 0,5 mg z białym uchwytem na palce.
Krok 3	ZDJĄĆ NAKŁADKĘ STRZYKAWKI: Zdjąć nakładkę strzykawki, obracając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. (Patrz Rycina 3). Uwaga: Nakładkę strzykawki należy otworzyć, gdy użytkownik będzie gotowy do wstrzyknięcia. Po otwarciu nakładki strzykawki nie zamykać; strzykawkę należy wyrzucić, jeśli użytkownik nie jest gotowy do wstrzyknięcia. Rycina 3 Zdejmowanie zakręcanej nakładki zamykającej
Krok 4	DOLĄCZYĆ IGŁĘ: 1. Jałową igłę iniekcyjną 30G × ½" połączyć ściśle ze strzykawką, przykręcając ją mocno do złącza typu Luer (patrz Rycina 4). 2. Ostrożnie zdjąć nakrywkę z igły, pociągając ją prosto do góry. Uwaga: Nie należy na żadnym etapie przecierać igły. Rycina 4 Dołączanie igły

Krok 5	USUNĄĆ PĘCHERZYKI POWIETRZA 1. Trzymać strzykawkę z igłą skierowaną do góry. 2. Jeśli w strzykawce są jakiegolwiek pęcherzyki powietrza, należy delikatnie opukać strzykawkę palcami, aby pęcherzyki powietrza przemieściły się do góry (patrz Rycina 5).	
Krok 6	WYPCHNĄĆ POWIETRZE I DOSTOSOWAĆ Dawkę LEKU. 1. Trzymać strzykawkę na wysokości oczu i delikatnie naciskać pręt tłoka aż do chwili, gdy brzeg poniżej wypukłości gumowej uszczelki zrówna się ze znacznikiem dawki 0,05 ml (patrz Rycina). Uwaga: Pręt tłoka jest przymocowany do gumowego ogranicznika. Aby uniknąć uwięzienia powietrza, nie odciągać pręta tłoka.	
Krok 7	WSTRZYKNIĘCIE: 1. Wstrzyknięcie należy wykonywać w warunkach aseptycznych. 2. Wprowadzić igłę do miejsca wstrzyknięcia. 3. Powoli wstrzykiwać lek aż do chwili, gdy gumowa uszczelka osiągnie dna strzykawki, podając w ten sposób objętość 0,05 ml. 4. Po zakończeniu wstrzyknięcia nie należy zakładać nakładki z powrotem na igłę ani odłączać igły od strzykawki. Zużyta strzykawkę razem z igłą należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady lub usunąć ją zgodnie z lokalnymi przepisami.	