

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lucentis 10 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 10 mg ranibizumabu*. Každá injekčná liekovka obsahuje 2,3 mg ranibizumabu v 0,23 ml roztoku. Je to použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml, ktorá obsahuje 0,5 mg ranibizumabu, dospelým pacientom, a jednorazovej dávky 0,02 ml, ktorá obsahuje 0,2 mg ranibizumabu, predčasne narodeným deťom.

*Ranibizumab je fragment humanizovanej monoklonálnej protilátky vytvorenej v bunkách *Escherichia coli* rekombinantnou DNA technológiou.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až svetlohnedožltý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lucentis je indikovaný dospelým na:

- Liečbu neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM)
- Liečbu poškodenia zraku v dôsledku diabetického edému makuly (DEM)
- Liečbu proliferatívnej diabetickej retinopatie (PDR)
- Liečbu poškodenia zraku v dôsledku edému makuly po oklúzii žily sietnice (vetvovej RVO alebo kmeňovej RVO)
- Liečbu poškodenia zraku v dôsledku neovaskularizácie chorioidey (CNV)

Lucentis je indikovaný predčasne narodeným deťom na:

- Liečbu retinopatie nedonosených detí (ROP) v zóne I (štádium 1+, 2+, 3 alebo 3+), zóne II (štádium 3+) alebo AP-ROP (agresívnej posteriórnej ROP).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Lucentis smie podávať kvalifikovaný oftalmológ so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka Lucentisu u dospelých je 0,5 mg, podávaná ako jednorazová intravitreálna injekcia. To zodpovedá objemu injekcie 0,05 ml. Interval medzi dvoma dávkami podanými do toho istého oka má byť najmenej štyri týždne.

Liečba dospelých sa začína jednou injekciou za mesiac až do dosiahnutia maximálnej zrakovej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity ochorenia, t.j. žiadna zmena zrakovej ostrosti a iných prejavov a príznakov choroby pri pokračujúcej liečbe. U pacientov s vlhkou VPDM, DEM, PDR a RVO môže byť na začiatku potrebné podať po sebe tri alebo viac mesačných injekcií.

Následné sledovanie a intervaly medzi podaniami má určovať lekár a majú byť založené na aktivite choroby, stanovenej prostredníctvom zrakovej ostrosti a/alebo anatomických parametrov.

Ak zrakové a anatomické parametre podľa názoru lekára ukazujú, že pokračujúca liečba pre pacienta nie je prínosom, podávanie Lucentisu sa má ukončiť.

Sledovanie aktivity choroby môže zahŕňať klinické vyšetrenie, testovanie funkcie alebo zobrazovacie techniky (napr. optickú koherentnú tomografiu alebo fluoresceínovú angiografiu).

Ak sa pacient lieči v režime podávania a predlžovania intervalov medzi podaniami, po dosiahnutí maximálnej zrakovej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity choroby sa intervaly medzi podaniami môžu postupne predlžovať až do opätovného objavenia sa prejavov aktivity choroby alebo zhoršenia zraku. Interval medzi podaniami sa nemá naraz predĺžiť o viac ako dva týždne pri vlhkej VPDM a môže sa naraz predĺžiť až o jeden mesiac pri DEM. Pri PDR a RVO sa intervaly medzi podaniami tiež môžu postupne predlžovať, avšak nie je dostatok údajov na určenie dĺžky týchto intervalov. Ak sa opäť objaví aktivita choroby, interval medzi podaniami sa má patrične skrátiť.

O liečbe poškodenia zraku v dôsledku CNV sa má u pacienta rozhodovať individuálne na základe aktivity choroby. Niektorí pacienti môžu potrebovať len jednu injekciu počas prvých 12 mesiacov; iní môžu potrebovať častejšie podania, vrátane injekcie každý mesiac. Pri sekundárnej CNV v dôsledku patologickej myopie (PM) môžu mnohí pacienti potrebovať počas prvého roka len jednu alebo dve injekcie (pozri časť 5.1).

Lucentis a laserová fotokoagulácia pri DEM a pri edéme makuly po BRVO

S podávaním Lucentisu súčasne s laserovou fotokoaguláciou sú určité skúsenosti (pozri časť 5.1). Pri podávaní v ten istý deň sa Lucentis má podať minimálne 30 minút po laserovej fotokoagulácii. Lucentis sa môže podávať pacientom, ktorí boli v minulosti liečení laserovou fotokoaguláciou.

Lucentis a fotodynamická liečba verteporfinom pri CNV v dôsledku PM

Nie sú skúsenosti so súbežným podávaním Lucentisu a verteporfinu.

Predčasne narodené deti

Odporúčaná dávka Lucentisu u predčasne narodených detí je 0,2 mg, podávaná ako intravitreálna injekcia. To zodpovedá injikovanému objemu 0,02 ml. U predčasne narodených detí sa liečba ROP začína jednou injekciou do oka a liečba sa môže podať bilaterálne v ten istý deň. Celkovo sa môžu podať do oka až tri injekcie počas šiestich mesiacov od začatia liečby, ak sa vyskytnú prejavy aktivity choroby. V klinickej štúdii RAINBOW trvajúcej 24 týždňov dostala väčšina pacientov (78 %) do oka jednu injekciu. Pacienti, ktorí boli v tejto klinickej štúdii liečení dávkou 0,2 mg, nevyžadovali ďalšiu liečbu v následnej dlhodobej extenzii štúdie, ktorá sledovala pacientov do veku piatich rokov (pozri časť 5.1). Podanie viac ako troch injekcií do oka sa neskúmalo. Interval medzi dvoma dávkami podanými do toho istého oka má byť najmenej štyri týždne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Lucentis sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene. U tejto populácie však nie sú potrebné zvláštne opatrenia.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávkovania u starších ľudí nie je potrebná. Skúsenosti s pacientmi s DEM staršími ako 75 rokov sú obmedzené.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Lucentisu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov v iných indikáciách ako retinopatia nedonosených detí neboli stanovené. Dostupné údaje o dospievajúcich pacientoch vo veku 12 až 17 rokov s poškodením zraku v dôsledku CNV sú uvedené v časti 5.1, nie je však možné dať odporúčanie pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Injekčná liekovka na jednorazové použitie len na intravitreálne podanie.

Keďže objem, ktorý obsahuje liekovka (0,23 ml), je väčší ako odporúčaná dávka (0,05 ml pre dospelých a 0,02 ml pre predčasne narodené deti), časť objemu obsiahnutého v liekovke sa pred podaním musí zlikvidovať.

Lucentis sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu sfarbenia.

Informácie o príprave Lucentisu, pozri časť 6.6.

Podanie injekcie sa má uskutočniť za aseptických podmienok, ktoré zahŕňajú chirurgickú dezinfekciu rúk, použitie sterilných rukavíc, sterilného rúška a sterilného rozvierača mihalníc (alebo náhrady) a dostupnosť sterilnej paracentézy (pre prípad potreby). Pred vykonaním intravitreálneho zákroku sa má dôsledne preskúmať pacientova anamnéza so zreteľom na reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.4). Pred podaním injekcie sa má v súlade s lokálnou klinickou praxou podať náležitá anestézia a širokospektrálny lokálny mikrobicídny prostriedok na dezinfekciu kože v okolí oka, mihalnice a povrchu oka.

Dospelí

U dospelých sa injekčná ihla zavádza 3,5-4,0 mm za limbom do dutiny sklovca, vyhýba sa horizontálnemu poludníku a smeruje do centra očnej gule. Potom sa podá objem injekcie 0,05 ml; pri následných injekciách sa má použiť iné miesto na sklére.

Pediatrická populácia

Na liečbu predčasne narodených detí sa má použiť maloobjemová vysoko presná injekčná striekačka, ktorá sa dodáva spolu s injekčnou ihlou (30G x ½") v súprave VISISURE (pozri aj časť 6.6).

U predčasne narodených detí sa injekčná ihla zavádza do oka 1,0 až 2,0 mm za limbom, pričom ihla smeruje k zrkovému nervu. Potom sa podá objem injekcie 0,02 ml.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s aktívnymi alebo suspektnými očnými alebo periokulárnymi infekciami.

Pacienti s aktívnym ťažkým vnútroočným zápalom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s intravitreálnou injekciou

Podanie intravitreálnych injekcií vrátane injekcií Lucentisu sa spájalo s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, rhytmogénnym odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a iatrogénnou traumatickou kataraktou (pozri časť 4.8). Pri podaní Lucentisu sa musia vždy dodržať náležité aseptické injekčné postupy. Okrem toho je potrebné pacientov sledovať počas týždňa po podaní injekcie, čo umožní včasnú liečbu v prípade infekcie. Pacienti majú byť poučení, aby bezodkladne oznámili akýkoľvek príznak, ktorý poukazuje na endoftalmitídu alebo na niektorú z vyššie uvedených udalostí.

Zvýšenia vnútroočného tlaku

U dospelých sa v priebehu 60 minút po podaní injekcie Lucentisu pozorovalo prechodné zvýšenie vnútroočného tlaku (IOP). Zistilo sa aj trvalé zvýšenie IOP (pozri časť 4.8). Vnútroočný tlak aj perfúzia hlavy zrakového nervu sa musia monitorovať a náležite liečiť.

Pacientov je potrebné informovať o prejavoch týchto potenciálnych nežiaducich reakcií a poučiť ich, aby informovali svojho lekára, ak u nich vzniknú príznaky ako bolesť oka alebo zvýšenie nepríjemných pocitov, zhoršujúce sa sčervenanie oka, neostre alebo zhoršené videnie, zvýšený počet malých čiastočiek v zornom poli, alebo zvýšená citlivosť na svetlo (pozri časť 4.8).

Bilaterálna liečba

Obmedzené údaje o bilaterálnom použití Lucentisu (vrátane podania v ten istý deň) nenaznačujú zvýšené riziko systémových nežiaducich udalostí v porovnaní s unilaterálnou liečbou.

Imunogenita

Lucentis môže byť imunogénny. Keďže je možnosť zvýšenej systémovej expozície u osôb s DEM, nemožno vylúčiť zvýšené riziko vzniku precitlivenosti u tejto populácie pacientov. Pacienti majú byť tiež poučení, aby hlásili akékoľvek zvýšenie závažnosti vnútroočného zápalu, ktoré môže byť klinickým príznakom zodpovedajúcim tvorbe protilátok vo vnútri oka.

Súbežné použitie s inými anti-VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor)

Lucentis sa nemá podávať súbežne s inými anti-VEGF liekmi (systémovými alebo okulárnymi).

Prerušenie liečby Lucentisom u dospelých

Dávka sa nemá podať a v liečbe sa nemá pokračovať skôr ako počas najbližšej plánovanej návštevy v prípade:

- poklesu najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (BCVA) o ≥ 30 písmen v porovnaní s posledným stanovením zrakovej ostrosti;
- intraokulárneho tlaku ≥ 30 mmHg;
- trhliny v sietnici;
- subretinálneho krvácania postihujúceho stred fovey, alebo ak rozsah krvácania je ≥ 50 % celkovej plochy lézie;
- uskutočneného alebo plánovaného intraokulárneho chirurgického zákroku počas uplynulých alebo nasledujúcich 28 dní.

Trhlina v pigmentovom epiteli sietnice

Rizikové faktory, ktoré sa spájajú so vznikom trhliny v pigmentovom epiteli sietnice po anti-VEGF liečbe pri vlhkej VPD a prípadne aj pri iných formách CNV, zahŕňajú veľké a/alebo vysoko uložené odlúčenie pigmentového epitelu sietnice. Pri začatí liečby ranibizumabom je potrebná opatrnosť u pacientov s týmito rizikovými faktormi pre trhliny v pigmentovom epiteli sietnice.

Regmatogénne odlúčenie sietnice alebo makulárne diery u dospelých

Liečba sa má ukončiť u osôb s regmatogénnym odlúčením sietnice alebo makulárnymi dierami 3. alebo 4. stupňa.

Pediatrická populácia

Upozornenia a bezpečnostné opatrenia u dospelých sa vzťahujú aj na predčasne narodené deti s ROP. Dlhodobá bezpečnosť u predčasne narodených detí s ROP sa skúmala v štúdií RAINBOW extension do veku piatich rokov. Profil bezpečnosti ranibizumabu 0,2 mg počas extenzie štúdie sa zhodoval s profilom pozorovaným v základnej štúdií po 24 týždňoch (pozri časť 4.8).

Skupiny pacientov, u ktorých sú skúsenosti obmedzené

S liečbou osôb s DEM spôsobeným diabetom typu I sú len obmedzené skúsenosti. Lucentis sa neskúmal u pacientov, ktorí v minulosti dostali intravitreálne injekcie, u pacientov s aktívnymi systémovými infekciami alebo u pacientov so sprievodnými očnými ochoreniami, napr. s odlúčením sietnice alebo makulárnou dierou. Skúsenosti s liečbou Lucentisom u pacientov s diabetom s HbA1c vyšším ako 108 mmol/mol (12 %) sú obmedzené a u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou nie sú žiadne skúsenosti. Pri liečbe takýchto pacientov má lekár vziať do úvahy tento nedostatok informácií.

Nie je dostatok údajov, z ktorých by bolo možné vyvodit' závery o účinku Lucentisu u pacientov s RVO, u ktorých dôjde k ireverzibilnej strate zrakovej funkcie pre ischémiu.

Údaje o účinku Lucentisu sú obmedzené u pacientov s PM, ktorí v minulosti podstúpili neúspešnú fotodynamickú liečbu verteporfinom (vPDT). Zatiaľ čo sa pozoroval zhodný účinok u osôb so subfoveálnymi a juxtafoveálnymi léziami, nie je tiež dostatok údajov, z ktorých by bolo možné usudzovať na účinok Lucentisu u osôb s PM, ktoré majú extrafoveálne lézie.

Systémové účinky po intravitreálnom použití

Po intravitreálnej injekcii inhibítorov VEGF sa zaznamenali systémové nežiaduce udalosti vrátane krvácaní mimo oka a artériových tromboembolických príhod.

Údaje o bezpečnosti liečby u pacientov s DEM, edémom makuly po RVO a s CNV v dôsledku PM, ktorí majú v anamnéze cievnú mozgovú príhodu alebo tranzitórne ischemické ataky, sú obmedzené. Pri liečbe takýchto pacientov je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie.

Adjuvantné použitie fotodynamickej liečby (PDT) verteporfinom a Lucentisu pri vlhkej VPDM a PM, pozri časť 5.1.

Adjuvantné použitie laserovej fotokoagulácie a Lucentisu pri DEM a BRVO, pozri časti 4.2 a 5.1.

V klinických skúšaníach liečby poškodenia zraku v dôsledku DEM súbežná liečba tiazolidíndiónmi neovplyvnila výsledky týkajúce sa zrakovej ostrosti alebo hrúbky čiastkového poľa centrálnej sietnice (CSTF) u pacientov liečených Lucentisom.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby.

Gravidita

Nie sú dostupné klinické údaje o použití ranibizumabu v gravidite. Štúdie na makakoch krabožravých nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity alebo vývinu embrya/plodu (pozri časť 5.3). Systémová expozícia ranibizumabu po podaní do oka je nízka, ale vzhľadom na jeho mechanizmus účinku sa ranibizumab musí považovať za potenciálne teratogénny a embryo-/fetotoxický. Preto sa ranibizumab nemá používať v gravidite, pokiaľ očakávaný prínos nie je väčší ako možné riziko pre plod. Ženám, ktoré chcú otehotnieť a boli liečené ranibizumabom, sa odporúča počkať s počatím dieťaťa aspoň 3 mesiace od poslednej dávky ranibizumabu.

Dojčenie

Na základe veľmi obmedzených údajov sa ranibizumab môže v nízkych hladinách vylučovať do materského mlieka. Účinok ranibizumabu na dojčeného novorodenca/dojča nie je známy. Ako preventívne opatrenie sa počas používania lieku Lucentis neodporúča dojčiť.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liečba môže vyvolať dočasné poruchy videnia, čo môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, kým tieto dočasné poruchy zraku neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Väčšina nežiaducich reakcií hlásených po podaní Lucentisu súvisí s postupom intravitreálnej injekcie.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie týkajúce sa očí po podaní injekcie Lucentisu sú: bolesť oka, hyperémia oka, zvýšený vnútroočný tlak, vitritída, odlúčenie sklovca, retinálne krvácanie, poruchy videnia, opacity v sklovci, krvácanie do spojovky, podráždenie oka, pocit cudzieho telieska v očiach, zvýšené slzenie, blefaritída, suché oko a svrbenie oka.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie netýkajúce sa očí sú bolesť hlavy, nazofaryngitída a bolesť kĺbov.

Medzi menej často hlásené, ale závažnejšie nežiaduce reakcie patria endoftalmitída, slepota, odlúčenie sietnice, trhliny v sietnici a iatrogénna traumatická katarakta (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli po podaní Lucentisu v klinických štúdiách, sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií[#]

Nežiaduce reakcie sú zatriedené podľa orgánových systémov a frekvencie podľa nasledujúcich konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Veľmi časté

Nazofaryngitída

Časté

Infekcia močových ciest*

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté

Anémia

Poruchy imunitného systému

Časté

Precitlivenosť

Psychické poruchy

Časté

Úzkosť

Poruchy nervového systému

Veľmi časté

Bolesť hlavy

Poruchy oka

Veľmi časté

Vitritída, odlúčenie sklovca, retinálne krvácanie, poruchy videnia, bolesť oka, opacita v sklovci, krvácanie do spojovky, podráždenie oka, pocit cudzieho telieska v očiach, zvýšené slzenie, blefaritída, suché oko, hyperémia oka, svrbenie oka.

Časté

Degenerácia sietnice, porucha sietnice, odlúčenie sietnice, trhliny v sietnici, odlúčenie pigmentového epitelu sietnice, trhliny v pigmentovom epiteli sietnice, znížená zraková ostrosť, krvácanie do sklovca, porucha sklovca, uveitída, iritída, iridocyklitída, katarakta, subkapsulárna katarakta, opacifikácie zadného puzdra šošovky, bodkovitá keratitída, abrázia rohovky, zápal prednej očnej komory, neostre videnie, krvácanie v mieste podania injekcie, krvácanie do oka, konjunktivitída, alergická konjunktivitída, výtok z oka, fotopsia, fotofóbia, nepríjemné pocity v oku, edém mihalnice, bolesť mihalnice, hyperémia spojoviek.

Menej časté

Slepotá, endoftalmitída, hypopyon, hyféma, keratopatia, adhézia dúhovky, depozity v rohovke, edém rohovky, strie rohovky, bolesť v mieste podania injekcie, podráždenie v mieste podania injekcie, abnormálne pocity v oku, podráždenie mihalnice.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté

Kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté

Nauzea

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté

Alergické reakcie (exantém, urtikária, pruritus, erytém)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi časté

Artralgia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté

Zvýšenie vnútroočného tlaku

Nežiaduce reakcie boli definované ako nežiaduce udalosti (u najmenej 0,5 percentuálneho bodu pacientov), ktoré sa vyskytli častejšie (najmenej 2 percentuálne body) u pacientov liečených Lucentisom 0,5 mg, ako u pacientov, ktorí dostávali kontrolnú liečbu (simulované podanie alebo PDT verteporfinom).

* pozorované iba u populácie s DEM

Nežiaduce reakcie súvisiace so skupinou liekov

V klinických skúšaní fázy III pri vlhkej VPDM bola celková frekvencia krvácaní mimo oka, čo je nežiaduca udalosť potenciálne súvisiaca so systémovou inhibíciou VEGF (vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora), mierne zvýšená u pacientov liečených ranibizumabom. Charakteristika rôznych krvácaní však nebola zhodná. Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF existuje teoretické riziko arteriálnych tromboembolických príhod vrátane cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu. V klinických štúdiách Lucentisu sa pozorovala nízka incidencia arteriálnych tromboembolických príhod u pacientov s VPDM, DEM, PDR, RVO a CNV a neboli významné rozdiely medzi skupinami liečenými ranibizumabom v porovnaní s kontrolnou liečbou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť Lucentisu 0,2 mg sa skúmala v klinickej štúdii trvajúcej 6 mesiacov (RAINBOW), do ktorej bolo zaradených 73 predčasne narodených detí s ROP liečených 0,2 mg ranibizumabu (pozri časť 5.1). Nežiaduce reakcie týkajúce sa očí hlásené u viac ako jedného pacienta liečeného 0,2 mg ranibizumabu boli retinálne krvácanie a krvácanie do spojovky. Nežiaduce reakcie netýkajúce sa očí hlásené u viac ako jedného pacienta liečeného 0,2 mg ranibizumabu boli nazofaryngitída, anémia, kašeľ, infekcie močových ciest a alergické reakcie. Nežiaduce reakcie zistené pri indikáciách dospelých sa považujú za aplikovateľné na predčasne narodené deti s ROP, hoci nie všetky sa pozorovali v štúdii RAINBOW.

Dlhodobá bezpečnosť u predčasne narodených detí s ROP sa skúmala do veku piatich rokov v štúdii RAINBOW extension a nepreukázala žiadne nové bezpečnostné signály. Profil bezpečnosti ranibizumabu 0,2 mg počas extenzie štúdie sa zhodoval s profilom pozorovaným v základnej štúdii po 24 týždňoch.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené prípady náhodného predávkovania v klinických skúšaní pri vlhkej VPDM a z údajov po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie súvisiace s týmito hlásenými prípadmi boli zvýšenie vnútroočného tlaku, prechodná slepota, znížená zraková ostrosť, edém rohovky, bolesť rohovky a bolesť oka. Ak dôjde k predávkovaniu, je potrebné sledovať a liečiť vnútroočný tlak, ak to ošetrojúci lekár považuje za potrebné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká, látky s antineovaskularizačným účinkom, ATC kód: S01LA04

Mechanizmus účinku

Ranibizumab je fragment humanizovanej rekombinantnej monoklonálnej protilátky, ktorého cieľom je ľudský vaskulárny endoteliálny rastový faktor A (VEGF-A). Viaže sa s vysokou afinitou na izoformy VEGF-A (napr. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ a VEGF₁₆₅), a tým zabraňuje vzniku väzby VEGF-A na jeho receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Naviazanie VEGF-A na jeho receptory má za následok proliferáciu endotelových buniek a neovaskularizáciu, ako aj únik tekutín z ciev, čo všetko sa považuje za faktory prispievajúce k progresii neovaskulárnej formy vekom podmienenej degenerácie makuly, patologickej myopie a CNV alebo poškodeniu zraku spôsobeného buď diabetickým edémom makuly, alebo edémom makuly po RVO u dospelých a retinopatiou nedonosených detí u predčasne narodených detí.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba vlhkej VPDM

Pri vlhkej VPDM sa klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu hodnotila v troch randomizovaných, dvojito maskovaných, simulovane alebo aktívne kontrolovaných klinických skúšaniach trvajúcich 24 mesiacov u pacientov s neovaskulárnou VPDM. Do týchto klinických skúšaní bolo zaradených celkovo 1 323 pacientov (879 v aktívnej a 444 v kontrolnej skupine).

V klinickom skúšaní FVF2598g (MARINA) 716 pacientov s minimálne klasickou alebo okultnou léziou bez klasických lézií bolo randomizovaných v pomere 1:1:1, aby dostávali každý mesiac injekcie Lucentisu 0,3 mg, Lucentisu 0,5 mg, alebo simulované injekcie.

V klinickom skúšaní FVF2587g (ANCHOR) 423 pacientov s prevažne klasickými CNV léziami bolo randomizovaných v pomere 1:1:1, aby dostávali každý mesiac Lucentis 0,3 mg, každý mesiac Lucentis 0,5 mg, alebo PDT verteporfinom (pri zaradení do skúšania a potom každé 3 mesiace, ak fluoresceínová angiografia ukázala pretrvávajúce alebo recidívu úniku tekutín z ciev).

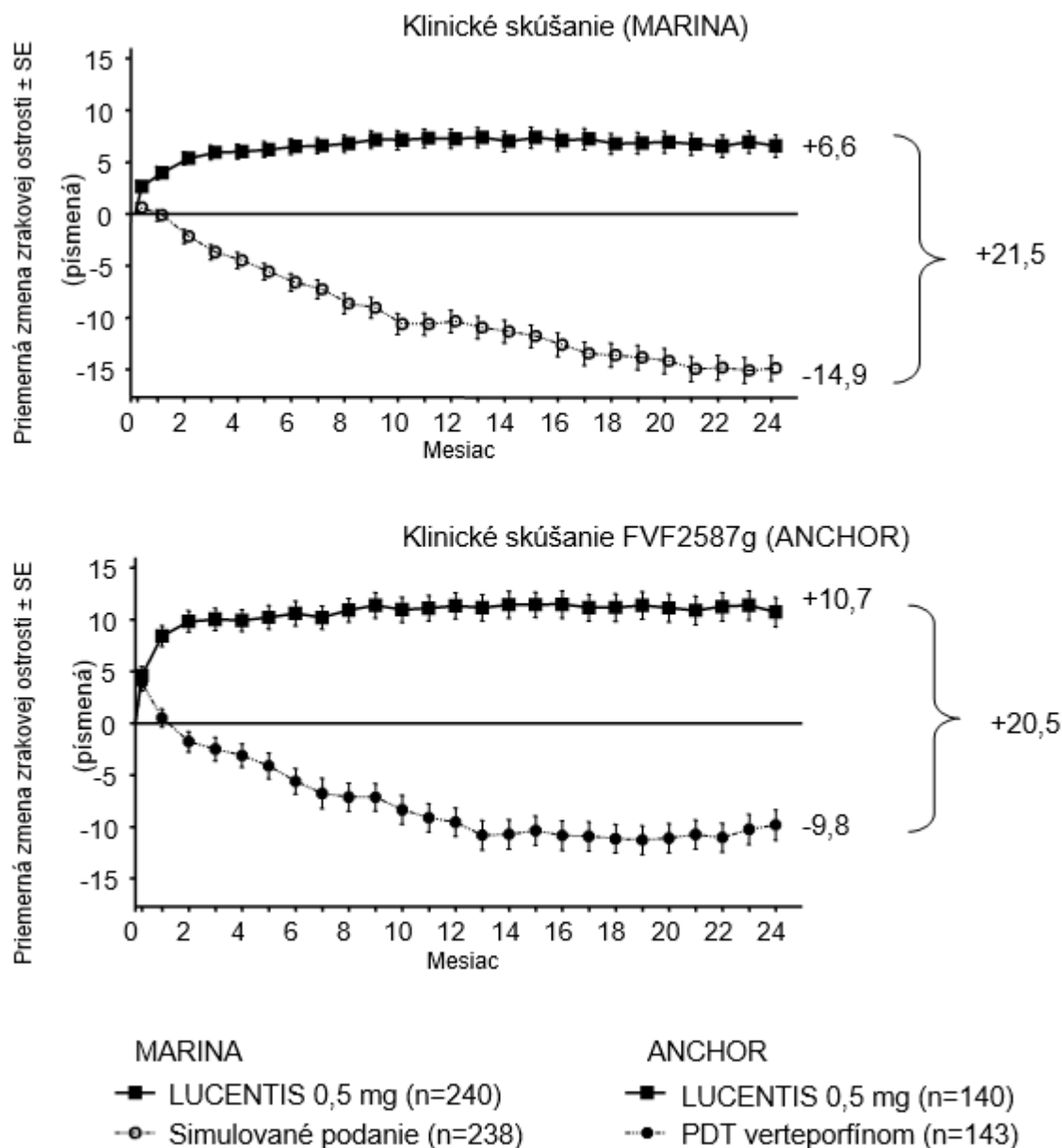
Kľúčové merané parametre sú zhrnuté v Tabuľke 1 a na Obrázku 1.

Tabuľka 1 Výsledky po 12 mesiacoch a 24 mesiacoch v klinickom skúšaní FVF2598g (MARINA) a FVF2587g (ANCHOR)

Meraný parameter	Mesiac	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Simulované podanie (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)	PDT verteporfinom (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Strata <15 písmen zrakovej ostrosti (%) ^a (zachovanie vízu, primárny ukazovateľ)	12. mesiac	62 %	95 %	64 %	96 %
	24. mesiac	53 %	90 %	66 %	90 %
Zisk ≥15 písmen zrakovej ostrosti (%) ^a	12. mesiac	5 %	34 %	6 %	40 %
	24. mesiac	4 %	33 %	6 %	41 %
Priemerná zmena zrakovej ostrosti (písmená) (SD) ^a	12. mesiac	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. mesiac	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^ap<0,01

Obrázok 1 Priemerná zmena zrakovej ostrosti od východiskovej hodnoty do 24. mesiaca v klinickom skúšaní FVF2598g (MARINA) a v klinickom skúšaní FVF2587g (ANCHOR)



Výsledky oboch klinických štúdií ukázali, že pokračujúca liečba ranibizumabom môže predstavovať prínos aj pre pacientov, ktorí stratili ≥ 15 písmen najlepšie korigovanej zrakovnej ostrosti (BCVA) v prvom roku liečby.

V skúšaní MARINA aj ANCHOR sa pozoroval štatisticky významný prínos pre funkcie súvisiace so zrakom udávaný pacientmi pri liečbe ranibizumabom v porovnaní s kontrolnou skupinou, čo sa stanovilo prostredníctvom NEI VFQ-25.

V klinickom skúšaní FVF3192g (PIER) 184 pacientov so všetkými formami neovaskulárnej VPDM bolo randomizovaných v pomere 1:1:1, aby dostávali Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg, alebo simulované injekcie raz za mesiac v 3 po sebe idúcich dávkach, po ktorých nasledovalo podávanie dávky každé 3 mesiace. Od 14. mesiaca klinického skúšania sa u pacientov so simulovaným podaním povolilo podávanie ranibizumabu a od 19. mesiaca boli možné častejšie podania. Pacienti liečení Lucentisom v PIER dostali priemerne 10 kompletných liečebných cyklov.

Po počiatočnom zvýšení zrakovej ostrosti (po podávaní raz za mesiac) sa zrková ostrosť pacientov v priemere zhoršovala pri podávaní raz za štvrtýrok a vrátila sa na východiskovú hodnotu v 12. mesiaci, pričom tento účinok sa zachoval u väčšiny pacientov liečených ranibizumabom (82 %) do 24. mesiaca. Obmedzené údaje u osôb, ktorým sa podávala simulovaná liečba a ktoré neskôr dostávali ranibizumab, naznačili, že včasný začiatok liečby sa môže spájať s lepším zachovaním zrakovej ostrosti.

Údaje z dvoch štúdií (MONT BLANC, BPD952A2308 a DENALI, BPD952A2309), ktoré sa vykonali po registrácii lieku, potvrdili účinnosť Lucentisu, ale nepreukázali prídavný účinok pri kombinovanom podaní verteporfinu (Visudyne PDT) a Lucentisu oproti monoterapii Lucentisom.

Liečba poškodenia zraku v dôsledku sekundárnej CNV pri PM

Klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu u pacientov s poškodením zraku v dôsledku CNV pri PM sa stanovili na základe údajov z 12 mesiacov dvojito maskovaného, kontrolovaného pivotného klinického skúšania F2301 (RADIANCE). V tomto skúšaní bolo 277 pacientov randomizovaných v pomere 2:2:1 do nasledujúcich skupín:

- Skupina I (ranibizumab 0,5 mg, režim dávkovania určený kritériami „stability“, definovanými ako žiadna zmena BCVA v porovnaní s dvomi predchádzajúcimi mesačnými hodnoteniami).
- Skupina II (ranibizumab 0,5 mg, režim dávkovania určený kritériami „aktivity choroby“, definovanými ako zhoršenie zraku, ktoré možno pripísať intra- alebo subretinálnej tekutine alebo aktívnemu presakovaniu v dôsledku CNV lézie, stanovené prostredníctvom optickej koherentnej tomografie a/alebo fluorescenčnej angiografie).
- Skupina III (vPDT – pacienti mali od 3. mesiaca povolené dostať liečbu ranibizumabom).

V skupine II, ktorá zodpovedá odporúčanému dávkovaniu (pozri časť 4.2), 50,9 % pacientov potrebovalo 1 alebo 2 injekcie, 34,5 % potrebovalo 3 až 5 injekcií a 14,7 % potrebovalo 6 až 12 injekcií počas 12 mesiacov trvania skúšania. V skupine II nepotrebovalo injekcie 62,9 % pacientov v druhom 6-mesačnom období skúšania.

Najdôležitejšie výsledky RADIANCE sú zhrnuté v Tabuľke 2 a na Obrázku 2.

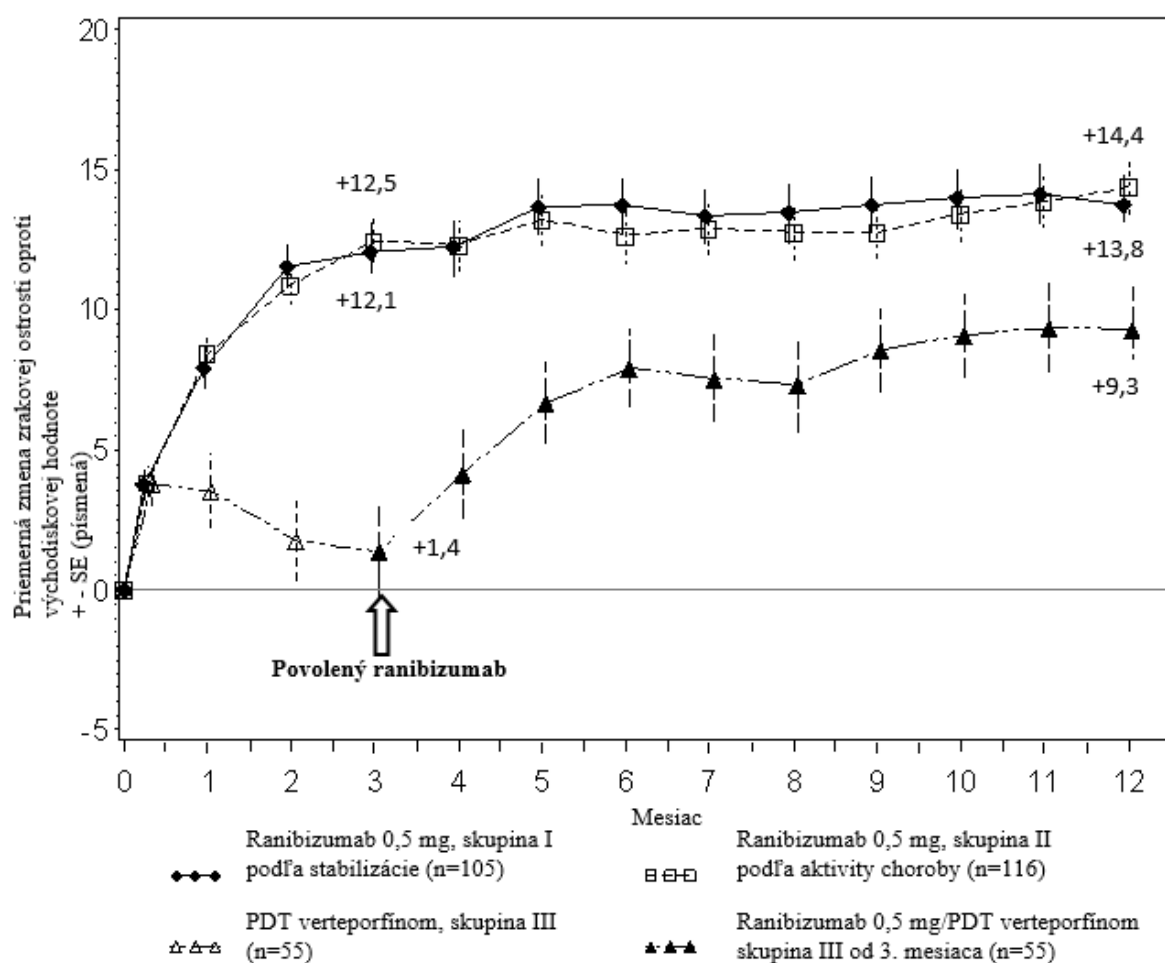
Tabuľka 2 Výsledky po 3. a 12. mesiaci (RADIANCE)

	Skupina I ranibizumab 0,5 mg „stabilita zraku“ (n=105)	Skupina II ranibizumab 0,5 mg „aktivita choroby“ (n=116)	Skupina III vPDT^b (n=55)
3. mesiac			
Priemerná zmena BCVA od 1. do 3. mesiaca v porovnaní s východiskovou hodnotou ^a (písmená)	+10,5	+10,6	+2,2
Podiel pacientov, ktorí získali: ≥ 15 písmen, alebo dosiahli ≥ 84 písmen BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
12. mesiac			
Počet injekcií do 12. mesiaca:			
Priemer	4,6	3,5	N/A
Stred	4,0	2,5	N/A
Priemerná zmena BCVA od 1. do 12. mesiaca v porovnaní s východiskovou hodnotou (písmená)	+12,8	+12,5	N/A
Podiel pacientov, ktorí získali: ≥ 15 písmen, alebo dosiahli ≥ 84 písmen BCVA	53,3 %	51,7 %	N/A

^a $p < 0,00001$ v porovnaní s kontrolou vPDT

^b Porovnávací kontrola do 3. mesiaca. Pacienti randomizovaní do skupiny vPDT mali od 3. mesiaca povolené dostať liečbu ranibizumabom (v skupine III dostalo ranibizumab od 3. mesiaca 38 pacientov)

Obrázok 2 Priemerná zmena od východiskovej hodnoty BCVA do 12. mesiaca (RADIANCE)



Zlepšenie zraku sprevádzal pokles hrúbky strednej sietnice.

Prínos liečby hlásený pacientmi sa pozoroval vo väčšej miere v skupinách ranibizumabu v porovnaní s vPDT (hodnota $p < 0,05$) z hľadiska zlepšenia kombinovaného skóre a niekoľkých podskál NEI VFQ-25 (celkové videnie, aktivity vyžadujúce videnie do blízka, duševné zdravie a odkázanosť na iných).

Liečba poškodenia zraku v dôsledku CNV (inej ako sekundárnej pri PM a vlhkej VPDM)

Klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu u pacientov s poškodením zraku v dôsledku CNV sa stanovili na základe údajov z 12 mesiacov dvojito maskovaného, simulovaným podaním kontrolovaného pivotného klinického skúšania G2301 (MINERVA). V tomto skúšaní bolo 178 dospelých pacientov randomizovaných v pomere 2:1 na podávanie:

- ranibizumab 0,5 mg na začiatku skúšania, po ktorom nasledoval individuálne prispôbený režim dávkovania určený aktivitou choroby, stanovenej prostredníctvom zrakové ostrosti a/alebo anatomických parametrov (napr. zhoršenie zrakové ostrosti, intra/subretinálna tekutina, krvácanie alebo presakovanie);
- simulované podanie injekcie na začiatku skúšania, po ktorom nasledoval individuálne prispôbený režim liečby určený aktivitou choroby.

Po 2 mesiacoch všetci pacienti dostávali otvorenú liečbu ranibizumabom podľa potreby.

Najdôležitejšie výsledky MINERVA sú zhrnuté v Tabuľke 3 a na Obrázku 3. Pozorovalo sa zlepšenie zraku, ktoré sprevádzal pokles hrúbky centrálnej časti sietnice počas obdobia 12 mesiacov.

Priemerný počet injekcií podaných počas 12 mesiacov bol 5,8 v skupine ranibizumabu a 5,4 u tých pacientov v skupine simulovaného podania, ktorí spĺňali podmienky pre podávanie ranibizumabu od

2. mesiaca. V skupine simulovaného podania nedostalo 7 z 59 pacientov v období 12 mesiacov liečbu ranibizumabom do skúšaného oka.

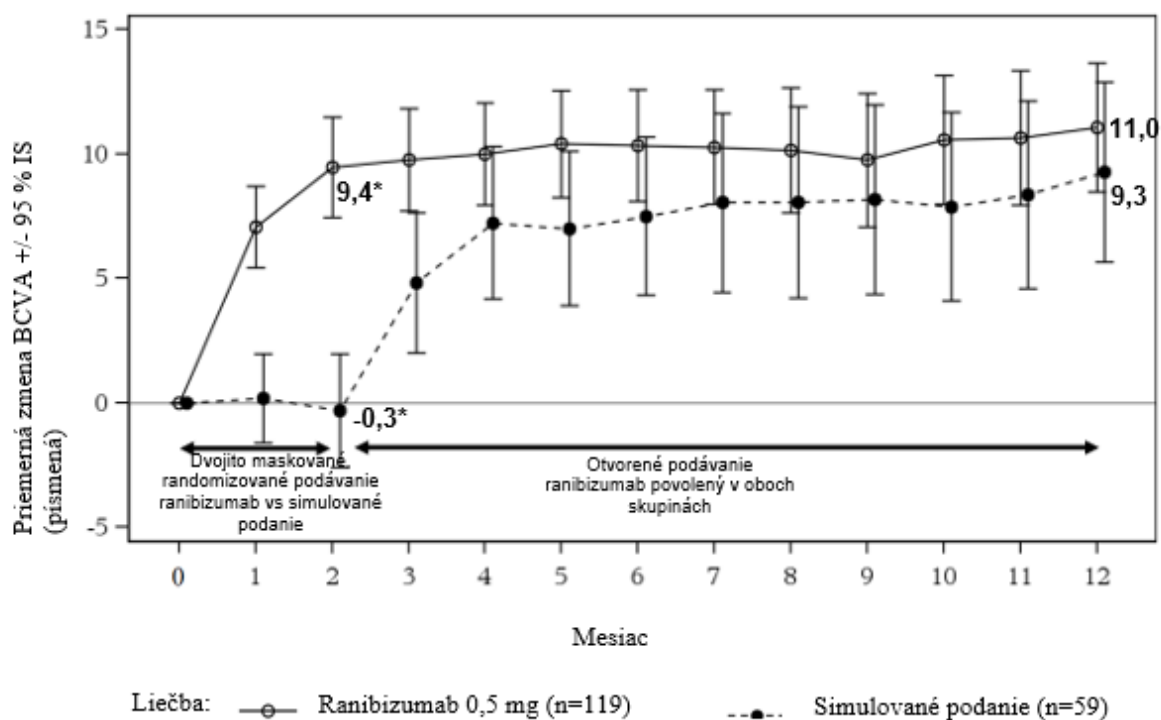
Tabuľka 3 Výsledky po 2. mesiaci (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Simulované podanie (n=59)
Priemerná zmena BCVA po 2. mesiaci v porovnaní s východiskovou hodnotou ^a	9,5 písmen	-0,4 písmena
Pacienti, ktorí po 2. mesiaci získali ≥ 15 písmen alebo dosiahli 84 písmen v porovnaní s východiskovou hodnotou	31,4 %	12,3 %
Pacienti, ktorí po 2. mesiaci nestratili > 15 písmen v porovnaní s východiskovou hodnotou	99,2 %	94,7 %
Pokles CSFT ^b po 2. mesiaci v porovnaní s východiskovou hodnotou ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Jednostranné $p < 0,001$ pre porovnanie s kontrolným simulovaným podaním

^b CSFT – hrúbka centrálnej časti sietnice

Obrázok 3 Priemerná zmena od východiskovej hodnoty BCVA do 12. mesiaca (MINERVA)



* Pozorovaná priemerná BCVA sa môže líšiť od priemernej BCVA stanovenej metódou najmenších štvorcov (platí len od 2. mesiaca)

Pri porovnaní ranibizumabu a kontrolného simulovaného podania po 2. mesiaci sa pozoroval zhodný účinok liečby celkovo, ako aj naprieč podskupinami podľa východiskovej etiológie.

Tabuľka 4 Účinok liečby celkovo a naprieč podskupinami podľa východiskovej etiológie

Celkovo a podľa východiskovej etiológie	Účinok liečby oproti simulovanému podaniu [písmená]	Počet pacientov [n] (liečba + simulované podanie)
Celkovo	9,9	178
Angioidné pruhy	14,6	27
Pozápalová retinohoroidopatia	6,5	28
Centrálna serózna chorioretinopatia	5,0	23
Idiopatická chorioretinopatia	11,4	63
Rôzne etiológie ^a	10,6	37

^a zahŕňa rôzne etiológie s nízkou frekvenciou výskytu, ktoré nie sú obsiahnuté v iných podskupinách

V pivotnom klinickom skúšaní G2301 (MINERVA) dostalo na začiatku skúšania päť dospelých pacientov vo veku 12 až 17 rokov s poškodením zraku v dôsledku CNV otvorenú liečbu ranibizumabom 0,5 mg, po ktorej nasledoval individuálne prispôbený režim liečby ako u dospelých populácie. BCVA sa zlepšovala od východiskovej hodnoty do 12. mesiaca u všetkých piatich pacientov a bola v rozmedzí od 5 do 38 písmen (priemer 16,6 písmen). Zlepšenie zraku sprevádzali stabilizácia alebo pokles hrúbky centrálnej časti sietnice počas obdobia 12 mesiacov. Priemerný počet injekcií ranibizumabu podaný počas 12 mesiacov do skúšaného oka bol 3 (rozmedzie od 2 do 5). Celkovo sa liečba ranibizumabom dobre znášala.

Liečba poškodenia zraku v dôsledku DEM

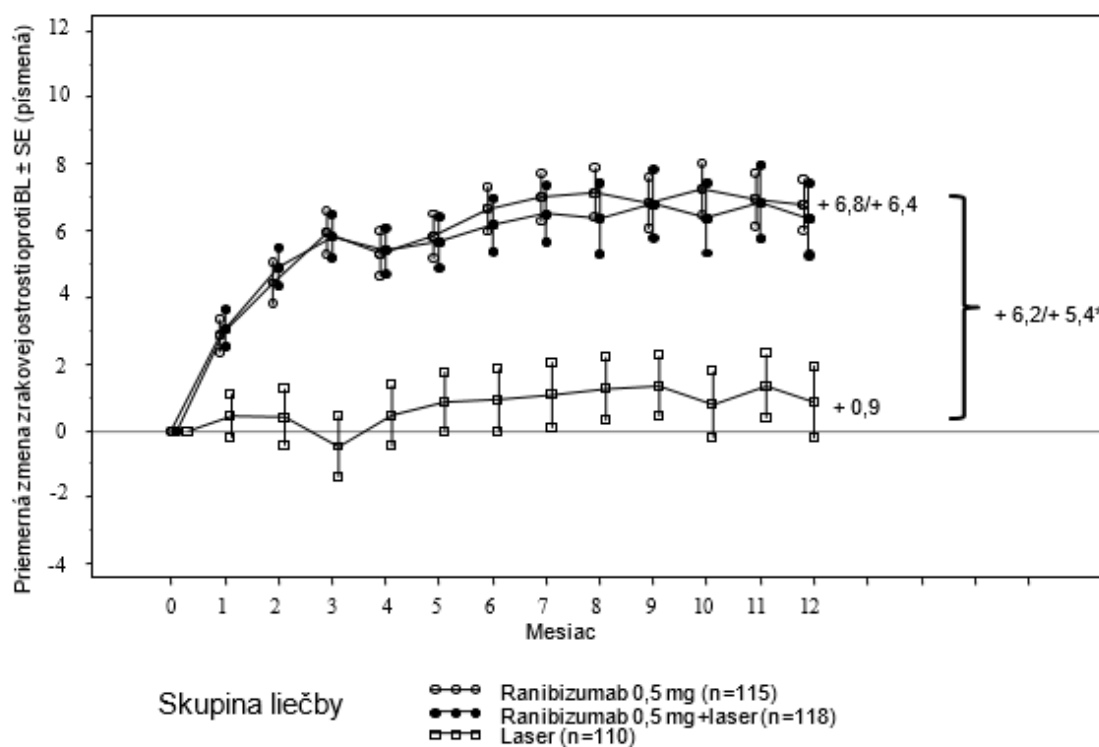
Bezpečnosť a účinnosť Lucentisu sa vyhodnotili v troch randomizovaných, kontrolovaných štúdiách trvajúcich najmenej 12 mesiacov. Do týchto štúdií bolo zaradených celkovo 868 pacientov (708 s aktívnou liečbou a 160 ako kontrola).

V štúdií fázy II, D2201 (RESOLVE), dostávalo 151 pacientov ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) alebo simulovanú liečbu (n=49) intravitreálnymi injekciami raz za mesiac. Priemerná zmena BCVA od 1. mesiaca do 12. mesiaca v porovnaní s východiskovou hodnotou bola +7,8 (±7,72) písmen u všetkých pacientov liečených ranibizumabom (n=102) v porovnaní s -0,1 (±9,77) písmen u pacientov pri simulovanej liečbe; priemerná zmena BCVA po 12. mesiaci oproti východiskovej hodnote bola 10,3 (±9,1) písmen v porovnaní s -1,4 (±14,2) písmenami ($p < 0,0001$ pre rozdiel v liečbe).

V klinickom skúšaní fázy III, D2301 (RESTORE), bolo randomizovaných 345 pacientov v pomere 1:1:1, aby dostávali 0,5 mg ranibizumabu ako monoterapiu a simulovanú laserovú fotokoaguláciu, kombináciu 0,5 mg ranibizumabu a laserovej fotokoagulácie, alebo simulovanú injekciu a laserovú fotokoaguláciu. 240 pacientov, ktorí predtým ukončili 12-mesačné klinické skúšanie RESTORE, bolo zaradených do otvorenej, multicentrickej extenzie skúšania trvajúcej 24 mesiacov (RESTORE Extension). Pacienti dostávali 0,5 mg ranibizumabu *pro re nata* (PRN) do toho istého oka ako v základnom klinickom skúšaní (D2301, RESTORE).

Kľúčové merané parametre sú zhrnuté v Tabuľke 5 (RESTORE a Extension) a na Obrázku 4 (RESTORE).

Obrázok 4 Priemerná zmena zrakovej ostrosti v čase oproti východiskovej hodnote v štúdiu D2301 (RESTORE)



BL=východisková hodnota; SE=stredná chyba priemeru

* Rozdiel metódou najmenších štvorcov, $p < 0,0001/0,0004$ na základe dvojstranného stratifikovaného testu podľa Cochran-Mantel-Haenszela

Účinok po 12 mesiacoch sa zhodoval u väčšiny podskupín. Avšak pre osoby s východiskovou hodnotou BCVA >73 písmen a edémom makuly s hrúbkou centrálnej retiny <300 μm sa liečba ranibizumabom v porovnaní laserovou fotokoaguláciou nezdala prínosom.

Tabuľka 5 Výsledky po 12 mesiacoch v klinickom skúšaní D2301 (RESTORE) a po 36 mesiacoch v skúšaní D2301-E1 (RESTORE Extension)

Meraný parameter po 12 mesiacoch v porovnaní s východiskovou hodnotou v skúšaní D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	Laser n=110
Priemerná zmena BCVA od 1. do 12. mesiaca ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Priemerná zmena BCVA po 12. mesiacoch (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Zisk ≥15 písmen alebo BCVA ≥84 písmen po 12 mesiacoch (%)	22,6	22,9	8,2
Priemerný počet injekcií (0.-11. mesiac)	7,0	6,8	7,3 (simulované podanie)
Meraný parameter po 36 mesiacoch v skúšaní D2301-E1 (RESTORE Extension) v porovnaní s východiskovou hodnotou v skúšaní D2301 (RESTORE)	Predtým ranibizumab 0,5 mg n=83	Predtým ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Predtým laser n=74
Priemerná zmena BCVA po 24 mesiacoch (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Priemerná zmena BCVA po 36 mesiacoch (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Zisk ≥15 písmen alebo BCVA ≥84 písmen po 36 mesiacoch (%)	27,7	30,1	21,6
Priemerný počet injekcií (12.-35. mesiac)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0,0001 pre porovnania skupín ranibizumabu oproti skupine laseru.

n v D2301-E1 (RESTORE Extension) je počet pacientov s východiskovou hodnotou (0. mesiac) v D2301 (RESTORE) a tiež s hodnotou z návštevy po 36. mesiaci.

* Podiel pacientov, ktorí nepotrebovali liečbu ranibizumabom počas fázy extenzie, bol 19 % v skupine predchádzajúceho podávania ranibizumabu, 25 % v skupine predchádzajúceho podávania ranibizumabu + liečby laserom a 20 % v skupine predchádzajúcej liečby laserom.

Štatisticky významný pacientmi udávaný prínos vzhľadom na väčšinu funkcií súvisiacich so zrakom sa pozoroval pri liečbe ranibizumabom (s laserom, alebo bez neho) v porovnaní s kontrolnou skupinou, čo sa stanovilo prostredníctvom NEI VFQ-25. Rozdiely medzi druhmi liečby sa nezistili podľa iných podšálk tohto dotazníka.

Profil dlhodobej bezpečnosti ranibizumabu, ktorý sa pozoroval v 24-mesačnej extenzii klinického skúšania, sa zhoduje so známym profilom bezpečnosti Lucentisu.

V klinickom skúšaní fázy IIIb, D2304 (RETAIN), 372 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1:1, aby dostávali:

- 0,5 mg ranibizumabu súbežne s laserovou fotokoaguláciou v režime podávania a predlžovania intervalov medzi podaniami (treat-and-extend, TE),
- 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii v režime TE,
- 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii v režime PRN.

Vo všetkých skupinách sa ranibizumab podával raz za mesiac až do dosiahnutia stabilnej BCVA pri najmenej troch po sebe nasledujúcich mesačných hodnoteniach. Pri TE sa ranibizumab podával s intervalmi v liečbe 2-3 mesiace. Vo všetkých skupinách sa obnovilo podávanie každý mesiac pri poklese BCVA v dôsledku progresie DEM a pokračovalo sa v ňom až do opätovného dosiahnutia stabilnej BCVA.

Počet plánovaných návštev s podaním liečby po začiatkových 3 injekciách bol 13 pri režime TE a 20 pri režime PRN. Pri oboch režimoch TE si viac ako 70 % pacientov udržalo ich BCVA pri priemernej frekvencii návštev ≥ 2 mesiace.

Kľúčové merané parametre sú zhrnuté v Tabuľke 6.

Tabuľka 6 Výsledky v klinickom skúšaní D2304 (RETAIN)

Meraný parameter v porovnaní s východiskovou hodnotou	Ranibizumab 0,5 mg + laser pri TE n=117	Samotný ranibizumab 0,5 mg pri TE n=125	Ranibizumab 0,5 mg pri PRN n=117
Priemerná zmena BCVA od 1. do 12. mesiaca (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Priemerná zmena BCVA od 1. do 24. mesiaca (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Priemerná zmena BCVA po 24 mesiacoch (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Zisk ≥ 15 písmen alebo BCVA ≥ 84 písmen po 24 mesiacoch (%)	25,6	28,0	30,8
Priemerný počet injekcií (0.-23. mesiac)	12,4	12,8	10,7

^ap<0,0001 pre stanovenie neinferiority oproti PRN

V klinických skúšaní pri DEM sprevádzalo zlepšenie BCVA postupom času zníženie priemernej CSFT vo všetkých skupinách liečby.

Liečba PDR

Klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu u pacientov s PDR bola posudzovaná v Protokole S, ktorý hodnotil liečbu intravitreálnymi injekciami ranibizumabu 0,5 mg v porovnaní s panretinálnou fotokoaguláciou (PRP). Primárny ukazovateľ bola priemerná zmena zrakovej ostrosti v 2. roku. Navyše bola zmena závažnosti diabetickej retinopatie (DR) hodnotená na základe snímky očného pozadia pomocou skóre závažnosti DR (DRSS).

Protokol S bola multicentrická, randomizovaná, aktívne kontrolovaná, paralelne zadaná, neinferitná štúdia fázy III, do ktorej bolo zaradených 305 pacientov (394 študovaných očí) s PDR, s DEM alebo bez DEM, na začiatku štúdie. Štúdia porovnávala intravitreálne injekcie ranibizumabu 0,5 mg so štandardnou liečbou PRP. Celkom 191 očí (48,5 %) bolo randomizovaných na ranibizumab 0,5 mg a 203 očí (51,5 %) očí bolo randomizovaných na PRP. Celkovo 88 očí (22,3 %) malo na začiatku liečby DEM: 42 (22,0 %) očí v skupine ranibizumab a 46 (22,7 %) očí v skupine PRP.

V tejto štúdii bola priemerná zmena zrakovej ostrosti v 2. roku +2,7 písmen v skupine ranibizumab, v porovnaní s -0,7 písmen v skupine PRP. Rozdiel metódou najmenších štvorcov bol 3,5 písmen (95 % IS: [0,2 až 6,7]).

V 1. roku došlo u 41,8 % očí k ≥ 2 -stupňovému zlepšeniu DRSS pri liečbe ranibizumabom (n=189), v porovnaní s 14,6 % očí liečených PRP (n=199). Odhadovaný rozdiel medzi ranibizumabom a laserom bol 27,4 % (95 % IS: [18,9; 35,9]).

Tabuľka 7 ≥ 2 alebo ≥ 3 -stupňové zlepšenie alebo zhoršenie DRSS v 1. roku v Protokole S (LOCF Metóda)

Kategória zmeny od začiatku liečby	Protokol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Rozdiel v podiele (%), IS
≥ 2 -stupňové zlepšenie			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 -stupňové zlepšenie			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 -stupňové zhoršenie			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 -stupňové zhoršenie			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = skóre závažnosti diabetickej retinopatie, n = počet pacientov spĺňajúcich podmienku pri kontrole, N = celkový počet očí v štúdiu			

V 1. roku v skupine liečenej ranibizumabom v Protokole S bolo ≥ 2 -stupňové zlepšenie DRSS u očí bez DEM (39,9 %) a s DEM (48,8 %) na začiatku liečby.

Analýza dvojročných údajov z Protokolu S preukázala, že 42,3 % (n=80) očí v skupine liečenej ranibizumabom malo ≥ 2 -stupňové zlepšenie DRSS oproti východiskovým hodnotám v porovnaní s 23,1 % (n=46) očí v skupine PRP. V skupine liečenej ranibizumabom bolo ≥ 2 -stupňové zlepšenie DRSS oproti východiskovým hodnotám pozorované u 58,5 % (n=24) očí s DEM na začiatku liečby a u 37,8 % (n=56) očí bez DEM na začiatku liečby.

Skóre závažnosti diabetickej retinopatie (DRSS) bolo tiež hodnotené v troch samostatných aktívne kontrolovaných DEM štúdiách fázy III (ranibizumab 0,5 mg PRN vs laser), ktoré zahŕňali celkovo 875 pacientov, z ktorých približne 75 % bolo ázijského pôvodu. V metaanalýze týchto štúdií malo počas liečby ranibizumabom 48,4 % z 315 pacientov so stúpajúcim DRSS skóre, v podskupine pacientov s mierne závažnou neproliferatívnou DR (NPDR) alebo horšou na začiatku liečby, ≥ 2 -stupňové zlepšenie DRSS v 12. mesiaci (n=192) vs 14,6 % pacientov liečených laserom (n=123). Odhadovaný rozdiel medzi liečbou ranibizumabom a laserom bol 29,9 % (95 % IS: [20,0; 39,7]). U 405 pacientov so stúpajúcim DRSS, s miernou NPDR alebo lepšou, sa pozorovalo ≥ 2 -stupňové zlepšenie DRSS u 1,4 % v skupine ranibizumab a 0,9 % v skupine laser.

Liečba poškodenia zraku v dôsledku edému makuly po RVO

Klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu u pacientov s poškodením zraku v dôsledku edému makuly po RVO sa vyhodnotili v randomizovaných, dvojito maskovaných, kontrolovaných štúdiách BRAVO a CRUISE, do ktorých boli zaradené osoby s BRVO (n=397) a CRVO (n=392). V oboch štúdiách pacienti dostávali buď 0,3 mg, alebo 0,5 mg ranibizumabu, alebo simulované injekcie. Po 6 mesiacoch pacienti z kontrolných skupín simulovaného podania prešli na 0,5 mg ranibizumabu.

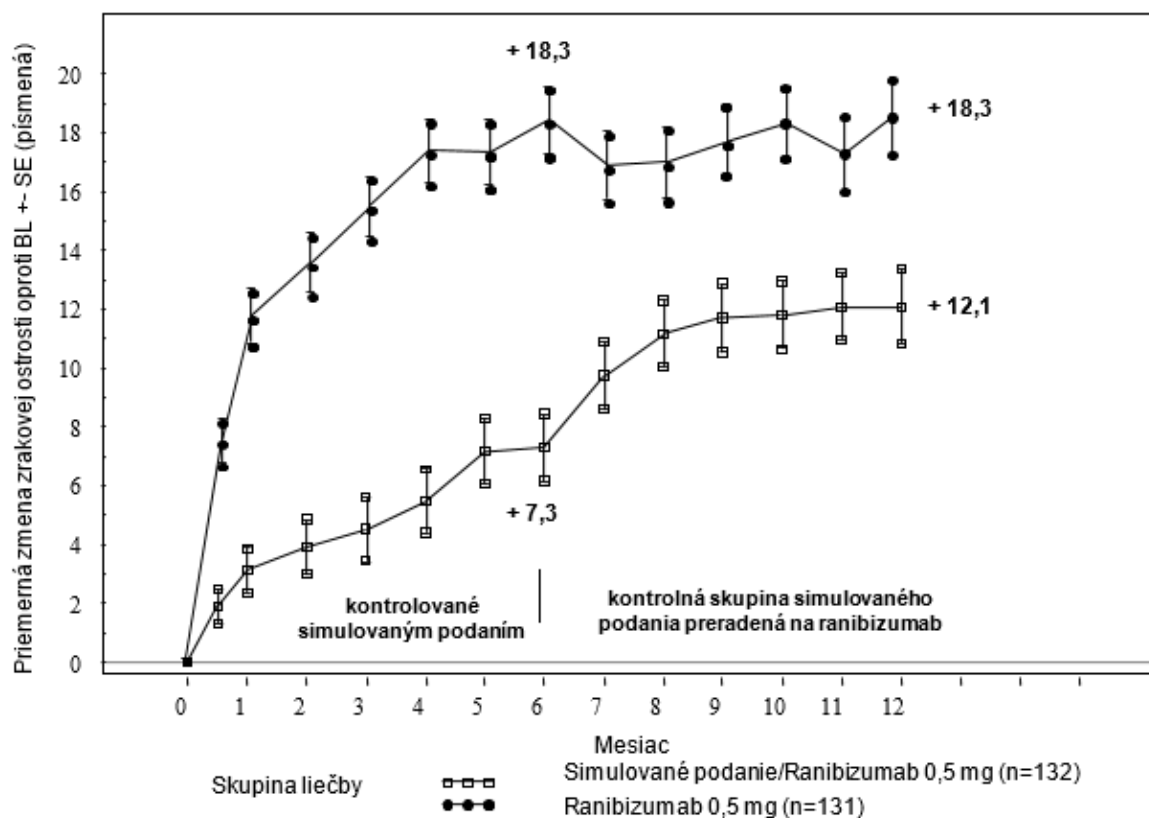
Kľúčové merané parametre z BRAVO a CRUISE sú zhrnuté v Tabuľke 8 a na Obrázkoch 5 a 6.

Tabuľka 8 Výsledky po 6 a 12 mesiacoch (BRAVO a CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Simulované podanie/ Lucentis 0,5 mg (n=132)	Lucentis 0,5 mg (n=131)	Simulované podanie/ Lucentis 0,5 mg (n=130)	Lucentis 0,5 mg (n=130)
Priemerná zmena zrakovej ostrosti po 6 mesiacoch ^a (písmená) (SD) (primárny ukazovateľ)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Priemerná zmena BCVA po 12 mesiacoch (písmená) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Zisk ≥15 písmen zrakovej ostrosti po 6 mesiacoch ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Zisk ≥15 písmen zrakovej ostrosti po 12 mesiacoch (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Podiel (%), ktorý dostal záchrannú liečbu laserom počas 12 mesiacov	61,4	34,4	NA	NA

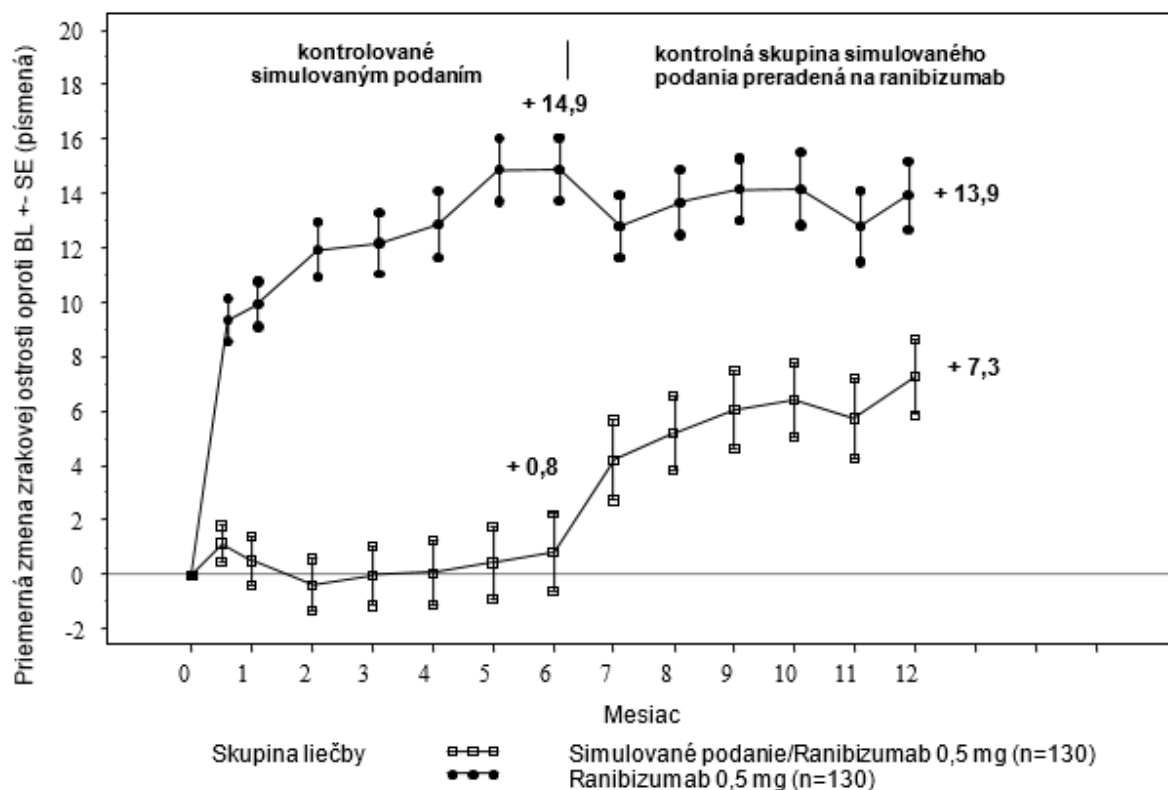
^ap<0,0001 pre obidve štúdie

Obrázok 5 Priemerná zmena BCVA oproti východiskovej hodnote v čase do 6. a 12. mesiaca (BRAVO)



BL=východisková hodnota; SE=stredná chyba priemeru

Obrázok 6 Priemerná zmena BCVA oproti východiskovej hodnote v čase do 6. a 12. mesiaca (CRUISE)



BL=východisková hodnota; SE=stredná chyba priemeru

V oboch štúdiách zlepšenie zraku sprevádzalo kontinuálne a významné zmenšovanie edému makuly, merané ako hrúbka centrálnej retiny.

Pacienti s CRVO (CRUISE a extenzia štúdie HORIZON): Pacienti, ktorým sa počas prvých 6 mesiacov podávali simulované injekcie a potom dostávali ranibizumab, nedosiahli do 24. mesiaca porovnateľné zlepšenie zrakovnej ostrosti (~6 písmen) ako pacienti, ktorí boli liečení ranibizumabom od začiatku štúdie (~12 písmen).

Štatisticky významný prínos udávaný pacientmi vzhľadom na aktivity vyžadujúce videnie do blízka a videnie do diaľky sa pozoroval pri liečbe ranibizumabom v porovnaní s kontrolnou skupinou, čo sa stanovilo prostredníctvom NEI VFQ-25.

Dlhodobá (24 mesiacov) klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu u pacientov so zhoršením zraku spôsobeným edémom makuly po RVO sa stanovili v štúdiách BRIGHTER (BRVO) a CRYSTAL (CRVO). Účastníci dostávali v oboch štúdiách 0,5 mg ranibizumabu v režime dávok PRN, určenom individuálne prispôbenými stabilizačnými kritériami. BRIGHTER bola randomizovaná, účinnou liečbou kontrolovaná štúdia s 3 skupinami, ktorá porovnávala 0,5 mg ranibizumabu podávaného ako monoterapia alebo v kombinácii s adjuvantnou laserovou fotokoaguláciou so samotnou laserovou fotokoaguláciou. Účastníci v skupine lasera mohli po 6 mesiacoch dostať 0,5 mg ranibizumabu. CRYSTAL bola štúdia s jednou skupinou monoterapie 0,5 mg ranibizumabu.

Kľúčové výsledné hodnoty z BRIGHTER a CRYSTAL sú uvedené v Tabuľke 9.

Tabuľka 9 Výsledky po 6 a 24 mesiacoch (BRIGHTER a CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N=180	Lucentis 0,5 mg + laser N=178	Laser* N=90	Lucentis 0,5 mg N=356
Priemerná zmena BCVA po 6 mesiacoch ^a (písmená) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Priemerná zmena BCVA po 24 mesiacoch ^b (písmená) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Zisk ≥ 15 písmen BCVA po 24 mesiacoch (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Priemerný počet injekcií (SD) (0.-23. mesiac)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a $p < 0,0001$ pre obe porovnania v BRIGHTER po 6 mesiacoch: Lucentis 0,5 mg oproti laseru a Lucentis 0,5 mg + laser oproti laseru. ^b $p < 0,0001$ pre nulovú hypotézu v CRYSTAL, podľa ktorej priemerná zmena oproti východiskovej hodnote po 24 mesiacoch je nula. * Počínajúc 6. mesiacom bola povolená liečba 0,5 mg ranibizumabu (24 pacientov dostalo len liečbu laserom).				

V BRIGHTER preukázalo 0,5 mg ranibizumabu s adjuvantnou laserovou liečbou neinferioritu oproti monoterapii ranibizumabom od východiskovej hodnoty do 24. mesiaca (95% IS -2,8; 1,4).

V oboch štúdiách sa po 1. mesiaci pozoroval rýchly a štatisticky významný pokles hrúbky centrálnej časti sietnice. Tento účinok pretrval až do 24. mesiaca.

Účinok liečby ranibizumabom bol podobný bez ohľadu na prítomnosť ischémie sietnice. U pacientov s prítomnou ischémiou (N=46) alebo bez ischémie (N=133), ktorí v BRIGHTER dostali monoterapiu ranibizumabom, bola po 24. mesiacoch priemerná zmena oproti východiskovej hodnote +15,3 a +15,6 písmen, v uvedenom poradí. V CRYSTAL u pacientov s prítomnou ischémiou (N=53) alebo bez ischémie (N=300), ktorí dostali monoterapiu ranibizumabom, bola priemerná zmena oproti východiskovej hodnote +15,0 a +11,5 písmen, v uvedenom poradí.

Účinok vyjadrený ako zlepšenie zraku sa pozoroval bez ohľadu na trvanie choroby v BRIGHTER aj CRYSTAL u všetkých pacientov, ktorí dostali monoterapiu 0,5 mg ranibizumabu. U pacientov s trvaním choroby <3 mesiace sa pozorovalo zvýšenie zrakovéj ostrosti o 13,3 a 10,0 písmen po 1. mesiaci a o 17,7 a 13,2 písmen po 24. mesiaci v BRIGHTER a CRYSTAL, v uvedenom poradí. Zodpovedajúci zisk zrakovéj ostrosti u pacientov s trvaním choroby ≥ 12 mesiacov v uvedených štúdiách bol 8,6 a 8,4 písmen. Má sa zväžiť začatie liečby v čase stanovenia diagnózy.

Profil dlhodobej bezpečnosti ranibizumabu pozorovaný v štúdiách trvajúcich 24 mesiacov sa zhoduje so známym profilom bezpečnosti Lucentisu.

Pediatrická populácia

Liečba ROP u predčasne narodených detí

Klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu 0,2 mg v liečbe ROP u predčasne narodených detí sa stanovili na základe údajov zo 6 mesiacov randomizovanej, otvorenej štúdie superiority s 3 skupinami

v paralelnom usporiadaní H2301 (RAINBOW), ktorá bola určená na vyhodnotenie 0,2 mg a 0,1 mg ranibizumabu podávaného intravitreálnymi injekciami v porovnaní s laserovou liečbou. Vhodní pacienti mali na sietnici v každom oku jeden z nasledujúcich nálezov:

- zóna I, štádium choroby 1+, 2+, 3 alebo 3+, alebo
- zóna II, štádium choroby 3+, alebo
- agresívna posteriórna (AP) ROP.

V tejto štúdii bolo 225 pacientov randomizovaných v pomere 1:1:1 na intravitreálne podávanie ranibizumabu 0,2 mg (n=74), 0,1 mg (n=77), alebo na laserovú liečbu (n=74).

Úspešnosť liečby meraná ako neprítomnosť aktívnej ROP a neprítomnosť nepriaznivých štrukturálnych zmien v oboch očiach 24 týždňov po prvom podaní skúšaného lieku bola najvyššia pri 0,2 mg ranibizumabu (80 %) v porovnaní s laserovou liečbou (66,2 %) (pozri tabuľku 10). Väčšina pacientov liečených 0,2 mg ranibizumabu (78,1 %) dostala do oka jednu injekciu.

Tabuľka 10 Výsledky po 24. týždni (RAINBOW)

Liečba	Úspešnosť liečby					
	n/M (%)	95 % IS	Porovnanie	Pomer pravdepodobností ^a	95 % IS	Hodnota p ^b
Ranibizumab 0,2 mg (N=74)	56/70 (80,0)	(0,6873, 0,8861)	Ranibizumab 0,2 mg oproti laseru	2,19	(0,9932, 4,8235)	0,0254
Laserová liečba (N=74)	45/68 (66,2)	(0,5368, 0,7721)				

IS = interval spoľahlivosti, M = celkový počet pacientov bez chýbajúcej hodnoty výsledku primárnej účinnosti (vrátane imputovaných hodnôt), n = počet pacientov bez aktívnej ROP a bez nepriaznivých štrukturálnych zmien v oboch očiach 24 týždňov po prvom podaní skúšaného lieku (vrátane imputovaných hodnôt).

Ak pacient zomrel alebo zmenil liečbu v štúdii pred 24. týždňom alebo počas 24. týždňa, potom sa považoval za pacienta s aktívnou ROP a nepriaznivými štrukturálnymi zmenami po 24. týždni.

^a Pomer pravdepodobností sa vypočíta prostredníctvom testu podľa Cochran-Mantel-Haenszela s východiskovou zónou ROP (zóna I a II; podľa CRF) ako skupinovým faktorom.

^b Hodnota p pre párové porovnanie je jednostranná. Pre primárny ukazovateľ bola vopred stanovená hladina významnosti 0,025 pre jednostrannú hodnotu p.

Počas 24 týždňov štúdie prešlo na iný spôsob liečby pre nedostatočnú odpoveď v skupine 0,2 mg ranibizumabu menej pacientov v porovnaní so skupinou lasera (14,9 % oproti 24,3 %). Nepriaznivé štrukturálne zmeny boli hlásené menej často pri 0,2 mg ranibizumabu (1 pacient, 1,4 %) v porovnaní s liečbou laserom (7 pacientov, 10,1 %).

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť ranibizumabu 0,2 mg na liečbu ROP u predčasne narodených detí sa hodnotila v štúdii H2301E1 (RAINBOW extension), extenzia štúdie H2301 (RAINBOW), sledujúca pacientov do ich 5. narodenín.

Primárnym cieľom bolo zhodnotiť zrakovú funkciu pri návšteve pacienta v období dovŕšenia 5. narodenín hodnotením zrakovej ostrosti pomocou Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) optotypom s Lea symbolmi v lepšie vidiacom oku (oko s vyšším skóre ETDRS).

Skóre ETDRS u pacientov, ktorí dokončili návštevu v období dovŕšenia 5. narodenín, bolo zaznamenané u 83,3 % (45/54) a 76,6 % (36/47) pacientov v ramene s ranibizumabom 0,2 mg a laserovom ramene, v uvedenom poradí. Priemer najmenších štvorcov (LS) (SE) bol numericky vyšší v ramene s ranibizumabom 0,2 mg (66,8 [1,95]) v porovnaní s laserovým ramenom (62,1 [2,18]) s rozdielom v LS priemerného skóre ETDRS 4,7 (95 % CI : -1,1; 10,5). Kategorizované výsledky zrakovnej ostrosti v lepšie vidiacom oku v období 5. narodenín pacientov sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11 Výsledky zrakovej ostrosti v lepšie vidiacom oku¹ pri návšteve pacientov v období 5. narodenín

Kategória zrakovej ostrosti	Ranibizumab 0,2 mg N=61 n (%)	Laser N=54 n (%)
≥1 to ≤34 písmen	1 (1,6)	2 (3,7)
≥35 to ≤70 písmen	24 (39,3)	23 (42,6)
≥71 písmen	20 (32,8)	11 (20,4)
¹ Lepšie vidiace oko je oko s vyšším skóre písmen ETDRS pri návšteve v období 5. narodenín. Ak majú obe oči rovnaké skóre písmen ETDRS, potom sa pravé oko priradí ako lepšie vidiace oko.		

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lucentisom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre neovaskulárnu VPDM, poškodenie zraku v dôsledku DEM, poškodenie zraku v dôsledku edému makuly po RVO, poškodenie zraku v dôsledku CNV a diabetickú retinopatiu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2). Okrem toho Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lucentisom v nasledujúcich podskupinách pediatrickej populácie pre ROP: novorodenci narodení v riadnom termíne, dojčatá, deti a dospelávajúci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravitreálnom podaní Lucentisu raz mesačne pacientom s neovaskulárnou VPDM boli sérové koncentrácie ranibizumabu vo všeobecnosti nízke, s maximálnymi hladinami ($C_{\max}$) spravidla pod koncentráciou ranibizumabu potrebnou na inhibovanie biologickej aktivity VEGF o 50 % (11-27 ng/ml, ako sa stanovilo *in vitro* v teste bunkovej proliferácie). $C_{\max}$ bola úmerná dávke v rozmedzí dávok 0,05 až 1,0 mg/oko. Koncentrácie v sére obmedzeného počtu pacientov s DEM naznačujú, že nemožno vylúčiť o niečo vyššiu systémovú expozíciu v porovnaní s expozíciou, aká sa pozorovala u pacientov s neovaskulárnou VPDM. Koncentrácie ranibizumabu v sére pacientov s RVO boli podobné alebo mierne vyššie v porovnaní s koncentráciami, ktoré sa pozorovali u pacientov s neovaskulárnou VPDM.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky a vymiznutia ranibizumabu zo séra pacientov s neovaskulárnou VPDM liečených dávkou 0,5 mg, priemerný vitreálny eliminačný polčas ranibizumabu je približne 9 dní. Pri intravitreálnom podávaní Lucentisu 0,5 mg/oko raz mesačne sa predpokladá, že $C_{\max}$ ranibizumabu v sére, ktorá sa dosiahne približne 1 deň po podaní, bude vo všeobecnosti v rozmedzí medzi 0,79 a 2,90 ng/ml, a $C_{\min}$ sa vo všeobecnosti predpokladá v rozmedzí medzi 0,07 a 0,49 ng/ml. Predpokladaná sérová koncentrácia ranibizumabu je približne 90 000-násobne nižšia ako vitreálna koncentrácia ranibizumabu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: Nevykonali sa formálne štúdie na sledovanie farmakokinetiky Lucentisu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. V populačnej farmakokinetickej analýze pacientov s neovaskulárnou VPDM malo 68 % (136 z 200) pacientov poruchu funkcie obličiek (46,5 % ľahká [50-80 ml/min], 20 % stredne ťažká [30-50 ml/min] a 1,5 % ťažká [<30 ml/min]). U pacientov s RVO malo 48,2 % (253 z 525) poruchu funkcie obličiek (36,4 % ľahká, 9,5 % stredne ťažká a 2,3 % ťažká). Systémový klírens bol trochu nižší, čo však nebolo klinicky významné.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Nevykonali sa formálne štúdie na sledovanie farmakokinetiky Lucentisu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Po intravitreálnom podaní Lucentisu predčasne narodeným deťom s ROP v dávke 0,2 mg (do každého oka) boli koncentrácie ranibizumabu v sére vyššie, ako sa pozorovali u dospelých pacientov s neovaskulárnou VPDM, ktorí dostali 0,5 mg do jedného oka. Podľa analýzy populačnej farmakokinetiky boli rozdiely $C_{\max}$ približne 16-krát a $AUC_{\inf}$ 12-krát vyššie. Zdanlivý systémový

polčas bol približne 6 dní. Analýza farmakokinetiky/farmakodynamiky nepreukázala jednoznačný vzťah medzi systémovými koncentráciami ranibizumabu a systémovými koncentráciami VEGF.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bilaterálne intravitreálne podávanie ranibizumabu opiciam rodu *Cynomolgus* v dávkach medzi 0,25 mg/oko a 2,0 mg/oko raz za 2 týždne až do 26 týždňov malo za následok účinky na oči závislé od dávky.

Intraokulárne sa zaznamenalo od dávky závislé zosilnenie zápalu a zvýšenie počtu buniek v prednej očnej komore s maximom 2 dni po podaní injekcie. Závažnosť zápalovej odpovede sa spravidla znížila pri podaní ďalších injekcií alebo počas zotavenia. V zadnom segmente sa pozorovala vitreálna infiltrácia buniek a zákaly sklovca, ktoré tiež mali tendenciu závisieť od dávky a spravidla pretrvávali do konca liečebného obdobia. V štúdiu trvajúcej 26 týždňov sa intenzita zápalu sklovca zvyšovala s počtom injekcií. Po zotavení sa však pozorovali dôkazy reverzibility. Povaha a načasovanie zápalu zadného segmentu poukazuje na imunitne sprostredkovanú odpoveď protilátok, čo môže byť klinicky nevýznamné. Pri niektorých zvieratách sa pozoroval vznik katarakty po relatívne dlhom období intenzívneho zápalu, čo naznačuje, že zmeny na šošovke sú sekundárne po ťažkom zápale. Prechodné zvýšenie vnútroočného tlaku po podaní sa pozorovalo po intravitreálnych injekciách bez ohľadu na dávku.

Mikroskopické očné zmeny súviseli so zápalom a nepoukazovali na degeneratívne procesy. V niektorých očiach sa zaznamenali granulomatózne zápalové zmeny na papile. Tieto zmeny v zadnom segmente ustupovali a v niektorých prípadoch vymizli počas zotavovania.

Po intravitreálnom podaní sa nezistili žiadne známky systémovej toxicity. V podsúbore liečených zvierat sa našli sérové a sklovcové protilátky voči ranibizumabu.

Nie sú dostupné údaje o karcinogenite alebo mutagenite.

U gravidných opíc nespôsobil intravitreálne podávanie ranibizumabu, ktoré malo za následok maximálne systémové expozície 0,9- až 7-násobne vyššie ako najhorší prípad klinickej expozície, vývojovú toxicitu alebo teratogenitu a nemalo žiadny vplyv na hmotnosť alebo štruktúru placenty, hoci ranibizumab sa vzhľadom na jeho mechanizmus účinku má považovať za potenciálne teratogénny a embryo- a fetotoxický.

Neprítomnosť účinkov na vývoj embrya a plodu sprostredkovaných ranibizumabom pravdepodobne súvisí hlavne s neschopnosťou fragmentu Fab prešľapovať cez placentu. Napriek tomu bol popísaný prípad vysokých hladín ranibizumabu v sére matky a prítomnosti ranibizumabu v sére plodu, čo naznačuje, že protilátka proti ranibizumabu fungovala ako transportná bielkovina (obsahujúca segment Fc) pre ranibizumab, čím sa znižoval klírens zo séra matky a umožňoval sa prestup cez placentu. Keďže sledovania vývoja embryí a plodov sa robili u zdravých gravidných zvierat a ochorenie (napr. diabetes) môže meniť priepustnosť placenty pre fragment Fab, štúdia sa má interpretovať s opatrnosťou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát α,α -trehalózy
Monohydrát histidíniumchloridu
Histidín
Polysorbát 20
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pred použitím sa môže neotvorená injekčná liekovka uchovávať pri izbovej teplote (25 °C) najviac 24 hodín.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce len injekčnú liekovku

Jedna injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (chlórobutylová guma) obsahujúca 0,23 ml sterilného roztoku.

Balenie obsahujúce injekčnú liekovku + ihlu s filtrom

Jedna injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (chlórobutylová guma) obsahujúca 0,23 ml sterilného roztoku) a 1 tupá ihla s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Balenie obsahujúce len injekčnú liekovku

Injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie. Po podaní injekcie sa všetok nespotrebovaný liek musí zlikvidovať. Akákoľvek injekčná liekovka, ktorá vykazuje známky poškodenia alebo nesprávnej manipulácie, sa nesmie použiť. Sterilitu nemožno zaručiť, ak uzáver obalu nie je neporušený.

Na prípravu a podanie intravitreálnej injekcie sú potrebné nasledujúce pomôcky na jednorazové použitie:

- ihla s 5 µm filtrom (18G)
- sterilná injekčná striekačka 1 ml (s ryskou pre objem 0,05 ml) a injekčná ihla (30G x ½") pre dospelých pacientov
- maloobjemová vysoko presná sterilná injekčná striekačka dodávaná spolu s injekčnou ihlou (30G x ½") v súprave VISISURE pre predčasne narodené deti

Tieto pomôcky nie sú súčasťou tohto balenia.

Balenie obsahujúce injekčnú liekovku + ihlu s filtrom

Injekčná liekovka a ihla s filtrom sú určené len na jednorazové použitie. Opakované použitie môže mať za následok infekciu alebo iné ochorenie/poškodenie zdravia. Všetky zložky sú sterilné. Akákoľvek zložka, ktorej obal vykazuje známky poškodenia alebo nesprávnej manipulácie, sa nesmie použiť. Sterilitu nemožno zaručiť, ak uzáver obalu zložky nie je neporušený.

Na prípravu a podanie intravitreálnej injekcie sú potrebné nasledujúce pomôcky na jednorazové použitie:

- ihla s 5 µm filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, je súčasťou balenia)
- sterilná injekčná striekačka 1 ml (s ryskou pre objem 0,05 ml, nie je súčasťou tohto balenia) a injekčná ihla (30G x ½", nie je súčasťou tohto balenia) pre dospelých pacientov
- maloobjemová vysoko presná sterilná injekčná striekačka, dodávaná spolu s injekčnou ihlou (30G x ½") v súprave VISISURE (nie je súčasťou tohto balenia) pre predčasne narodené deti

Pri príprave Lucentisu na intravitreálne podanie **dospelým** dodržiavajte, prosím, nasledujúce pokyny:

1. Pred odobratím obsahu odstráňte viečko z injekčnej liekovky a očistite vonkajšiu časť zátky injekčnej liekovky (napr. tampónom napusteným 70 % alkoholom).
2. Asepticky nasadte ihlu s 5 µm filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) na 1 ml injekčnú striekačku. Vtlačte hrubú ihlu s filtrom do stredu zátky liekovky, až sa ihla dotkne dna injekčnej liekovky.
3. Odoberte všetku tekutinu z injekčnej liekovky, pri čom liekovka má byť vo zvislej polohe, mierne naklonená, aby sa uľahčilo úplné odobratie obsahu.
4. Dbajte na to, aby ste pri vyprázdnení injekčnej liekovky dostatočne potiahli piest, aby sa ihla s filtrom úplne vyprázdnila.
5. Hrubú ihlu s filtrom nechajte v injekčnej liekovke a odpojte injekčnú striekačku od hrubej ihly s filtrom. Ihla s filtrom sa má po odobratí obsahu injekčnej liekovky zahodiť a nemá sa použiť na intravitreálnu injekciu.
6. Asepticky pevne nasadte injekčnú ihlu (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) na injekčnú striekačku.
7. Opatrne odstráňte kryt z injekčnej ihly bez toho, aby ste odpojili injekčnú ihlu od injekčnej striekačky.

Poznámka: Pri odstránení krytu pridržte násadec injekčnej ihly.

8. Opatrne vytlačte vzduch spolu s nadbytočným roztokom a upravte dávku na rysku označujúcu 0,05 ml na striekačke. Injekčná striekačka je pripravená na podanie injekcie.

Poznámka: Injekčnú ihlu neutierajte. Nepotiahnite piest injekčnej striekačky.

Po podaní injekcie nenasadte kryt späť na injekčnú ihlu, ani ihlu neodpojte od injekčnej striekačky. Zahodte použitú injekčnú striekačku spolu s ihlou do odpadovej nádoby na ostré predmety, alebo zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Použitie v pediatrickej populácii

Pri príprave Lucentisu na intravitreálne podanie **predčasne narodeným deťom** dodržiavajte prosím pokyny, ktoré sa dodávajú so súpravou VISISURE.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/374/002

EU/1/06/374/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. január 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. november 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Lucentis 10 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 10 mg ranibizumabu*. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,165 ml, čo zodpovedá 1,65 mg ranibizumabu. Objem, ktorý možno získať z jednej naplnenej injekčnej striekačky, je 0,1 ml. Poskytuje využiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml, ktoré obsahujú 0,5 mg ranibizumabu.

*Ranibizumab je fragment humanizovanej monoklonálnej protilátky vytvorenej v bunkách *Escherichia coli* rekombinantnou DNA technológiou.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až svetlohnedožltý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lucentis je indikovaný dospelým na:

- Liečbu neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM)
- Liečbu poškodenia zraku v dôsledku diabetického edému makuly (DEM)
- Liečbu proliferatívnej diabetickej retinopatie (PDR)
- Liečbu poškodenia zraku v dôsledku edému makuly po oklúzii žily sietnice (vetvovej RVO alebo kmeňovej RVO)
- Liečbu poškodenia zraku v dôsledku neovaskularizácie chorioidey (CNV)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Lucentis smie podávať kvalifikovaný oftalmológ so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Lucentisu je 0,5 mg, podávaná ako jednorazová intravitreálna injekcia. To zodpovedá objemu injekcie 0,05 ml. Interval medzi dvoma dávkami podanými do toho istého oka má byť najmenej štyri týždne.

Liečba sa začína jednou injekciou za mesiac až do dosiahnutia maximálnej zrakovkej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity ochorenia, t.j. žiadna zmena zrakovkej ostrosti a iných prejavov a príznakov choroby pri pokračujúcej liečbe. U pacientov s vlhkou VPDM, DEM, PDR a RVO môže byť na začiatku potrebné podať po sebe tri alebo viac mesačných injekcií.

Následné sledovanie a intervaly medzi podaniami má určovať lekár a majú byť založené na aktivite choroby, stanovenej prostredníctvom zrakovkej ostrosti a/alebo anatomických parametrov.

Ak zrakové a anatomické parametre podľa názoru lekára ukazujú, že pokračujúca liečba pre pacienta nie je prínosom, podávanie Lucentisu sa má ukončiť.

Sledovanie aktivity choroby môže zahŕňať klinické vyšetrenie, testovanie funkcie alebo zobrazovacie techniky (napr. optickú koherentnú tomografiu alebo fluoresceínovú angiografiu).

Ak sa pacient lieči v režime podávania a predlžovania intervalov medzi podaniami, po dosiahnutí maximálnej zrakovkej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity choroby sa intervaly medzi podaniami môžu postupne predlžovať až do opätovného objavenia sa prejavov aktivity choroby alebo zhoršenia zraku. Interval medzi podaniami sa nemá naraz predĺžiť o viac ako dva týždne pri vlhkej VPDM a môže sa naraz predĺžiť až o jeden mesiac pri DEM. Pri PDR a RVO sa intervaly medzi podaniami tiež môžu postupne predlžovať, avšak nie je dostatok údajov na určenie dĺžky týchto intervalov. Ak sa opäť objaví aktivita choroby, interval medzi podaniami sa má patrične skrátiť.

O liečbe poškodenia zraku v dôsledku CNV sa má u pacienta rozhodovať individuálne na základe aktivity choroby. Niektorí pacienti môžu potrebovať len jednu injekciu počas prvých 12 mesiacov; iní môžu potrebovať častejšie podania, vrátane injekcie každý mesiac. Pri sekundárnej CNV v dôsledku patologickej myopie (PM) môžu mnohí pacienti potrebovať počas prvého roka len jednu alebo dve injekcie (pozri časť 5.1).

Lucentis a laserová fotokoagulácia pri DEM a pri edéme makuly po BRVO

S podávaním Lucentisu súčasne s laserovou fotokoaguláciou sú určité skúsenosti (pozri časť 5.1). Pri podávaní v ten istý deň sa Lucentis má podať minimálne 30 minút po laserovej fotokoagulácii. Lucentis sa môže podávať pacientom, ktorí boli v minulosti liečení laserovou fotokoaguláciou.

Lucentis a fotodynamická liečba verteporfínom pri CNV v dôsledku PM

Nie sú skúsenosti so súbežným podávaním Lucentisu a verteporfínu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Lucentis sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene. U tejto populácie však nie sú potrebné zvláštne opatrenia.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávkovania u starších ľudí nie je potrebná. Skúsenosti s pacientmi s DEM staršími ako 75 rokov sú obmedzené.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Lucentisu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Dostupné údaje o dospievajúcich pacientoch vo veku 12 až 17 rokov s poškodením zraku v dôsledku CNV sú uvedené v časti 5.1.

Spôsob podávania

Naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie len na intravitreálne podanie. Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac lieku, ako je odporúčaná dávka 0,5 mg. Objem, ktorý možno získať z naplnenej injekčnej striekačky (0,1 ml), sa nemá celý použiť. Nadbytočné množstvo sa má vytlačiť zo striekačky pre podanie injekcie. Podanie celého objemu naplnenej injekčnej striekačky môže mať za následok predávkovanie. Vzduchovú bublinu spolu s nadbytočným liekom vytlačte pomalým posúvaním piesta, až sa hrana pod vypuklou gumenou zátkou kryje s čiernou čiarkou vyznačujúcou dávkou na injekčnej striekačke (zodpovedá 0,05 ml, t.j. 0,5 mg ranibizumabu).

Lucentis sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu sfarbenia.

Podanie injekcie sa má uskutočniť za aseptických podmienok, ktoré zahŕňajú chirurgickú dezinfekciu rúk, použitie sterilných rukavíc, sterilného rúška a sterilného rozvierača mihalníc (alebo náhrady) a dostupnosť sterilnej paracentézy (pre prípad potreby). Pred vykonaním intravitreálneho zákroku sa má dôsledne preskúmať pacientova anamnéza so zreteľom na reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.4). Pred podaním injekcie sa má v súlade s lokálnou klinickou praxou podať náležitá anestézia a širokospektrálny lokálny mikrobicídny prostriedok na dezinfekciu kože v okolí oka, mihalnice a povrchu oka.

Informácie o príprave Lucentisu, pozri časť 6.6.

Injekčná ihla sa zavádza 3,5-4,0 mm za limbom do dutiny sklovca, vyhýba sa horizontálnemu poludníku a smeruje do centra očnej gule. Potom sa podá objem injekcie 0,05 ml; pri následných injekciách sa má použiť iné miesto na sklére. Každá naplnená injekčná striekačka sa má použiť len na podanie do jedného oka.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s aktívnymi alebo suspektnými očnými alebo periokulárnymi infekciami.

Pacienti s aktívnym ťažkým vnútroočným zápalom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s intravitreálnou injekciou

Podanie intravitreálnych injekcií vrátane injekcií Lucentisu sa spájalo s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, rhegmatogénnym odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a iatrogénnou traumatickou kataraktou (pozri časť 4.8). Pri podaní Lucentisu sa musia vždy dodržať náležité aseptické injekčné postupy. Okrem toho je potrebné pacientov sledovať počas týždňa po podaní injekcie, čo umožní včasnú liečbu v prípade infekcie. Pacienti majú byť poučení, aby bezodkladne oznámili akýkoľvek príznak, ktorý poukazuje na endoftalmitídu alebo na niektorú z vyššie uvedených udalostí.

Zvýšenia vnútroočného tlaku

V priebehu 60 minút po podaní injekcie Lucentisu sa pozorovalo prechodné zvýšenie vnútroočného tlaku (IOP). Zistilo sa aj trvalé zvýšenie IOP (pozri časť 4.8). Vnútroočný tlak aj perfúzia hlavy zrkovitého nervu sa musia monitorovať a náležite liečiť.

Pacientov je potrebné informovať o prejavoch týchto potenciálnych nežiaducich reakcií a poučiť ich, aby informovali svojho lekára, ak u nich vzniknú príznaky ako bolesť oka alebo zvýšenie nepríjemných pocitov, zhoršujúce sa sčervenanie oka, neostré alebo zhoršené videnie, zvýšený počet malých čiastočiek v zornom poli, alebo zvýšená citlivosť na svetlo (pozri časť 4.8).

Bilaterálna liečba

Obmedzené údaje o bilaterálnom použití Lucentisu (vrátane podania v ten istý deň) nenaznačujú zvýšené riziko systémových nežiaducich udalostí v porovnaní s unilaterálnou liečbou.

Imunogenita

Lucentis môže byť imunogénny. Keďže je možnosť zvýšenej systémovej expozície u osôb s DEM, nemožno vylúčiť zvýšené riziko vzniku precitlivenosti u tejto populácie pacientov. Pacienti majú byť tiež poučení, aby hlásili akékoľvek zvýšenie závažnosti vnútroočného zápalu, ktoré môže byť klinickým príznakom zodpovedajúcim tvorbe protilátok vo vnútri oka.

Súbežné použitie s inými anti-VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor)

Lucentis sa nemá podávať súbežne s inými anti-VEGF liekmi (systémovými alebo okulárnymi).

Prerušenie liečby Lucentisom

Dávka sa nemá podať a v liečbe sa nemá pokračovať skôr ako počas najbližšej plánovanej návštevy v prípade:

- poklesu najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (BCVA) o ≥ 30 písmen v porovnaní s posledným stanovením zrakovej ostrosti;
- intraokulárneho tlaku ≥ 30 mmHg;
- trhliny v sietnici;
- subretinálneho krvácania postihujúceho stred fovey, alebo ak rozsah krvácania je ≥ 50 % celkovej plochy lézie;
- uskutočneného alebo plánovaného intraokulárneho chirurgického zákroku počas uplynulých alebo nasledujúcich 28 dní.

Trhlina v pigmentovom epiteli sietnice

Rizikové faktory, ktoré sa spájajú so vznikom trhliny v pigmentovom epiteli sietnice po anti-VEGF liečbe pri vlhkej VPD a prípadne aj pri iných formách CNV, zahŕňajú veľké a/alebo vysoko uložené odlúčenie pigmentového epitelu sietnice. Pri začatí liečby ranibizumabom je potrebná opatrnosť u pacientov s týmito rizikovými faktormi pre trhliny v pigmentovom epiteli sietnice.

Regmatogénne odlúčenie sietnice alebo makulárne diery

Liečba sa má ukončiť u osôb s regmatogénnym odlúčením sietnice alebo makulárnymi dierami 3. alebo 4. stupňa.

Skupiny pacientov, u ktorých sú skúsenosti obmedzené

S liečbou osôb s DEM spôsobeným diabetom typu I sú len obmedzené skúsenosti. Lucentis sa neskúmal u pacientov, ktorí v minulosti dostali intravitreálne injekcie, u pacientov s aktívnymi systémovými infekciami alebo u pacientov so sprievodnými očnými ochoreniami, napr. s odlúčením sietnice alebo makulárnou dierou. Skúsenosti s liečbou Lucentisom u pacientov s diabetom s HbA1c vyšším ako 108 mmol/mol (12 %) sú obmedzené a u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou nie sú žiadne skúsenosti. Pri liečbe takýchto pacientov má lekár vziať do úvahy tento nedostatok informácií.

Nie je dostatok údajov, z ktorých by bolo možné vyvodiť závery o účinku Lucentisu u pacientov s RVO, u ktorých dôjde k ireverzibilnej strate zrakovej funkcie pre ischémiu.

Údaje o účinku Lucentisu sú obmedzené u pacientov s PM, ktorí v minulosti podstúpili neúspešnú fotodynamickú liečbu verteporfinom (vPDT). Zatiaľ čo sa pozoroval zhodný účinok u osôb so subfoveálnymi a juxtafoveálnymi léziami, nie je tiež dostatok údajov, z ktorých by bolo možné usudzovať na účinok Lucentisu u osôb s PM, ktoré majú extrafoveálne lézie.

Systémové účinky po intravitreálnom použití

Po intravitreálnej injekcii inhibítorov VEGF sa zaznamenali systémové nežiaduce udalosti vrátane krvácaní mimo oka a artériových tromboembolických príhod.

Údaje o bezpečnosti liečby u pacientov s DEM, edémom makuly po RVO a s CNV v dôsledku PM, ktorí majú v anamnéze cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórne ischemické ataky, sú obmedzené. Pri liečbe takýchto pacientov je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie.

Adjuvantné použitie fotodynamickej liečby (PDT) verteporfinom a Lucentisu pri vlhkej VPDM a PM, pozri časť 5.1.

Adjuvantné použitie laserovej fotokoagulácie a Lucentisu pri DEM a BRVO, pozri časti 4.2 a 5.1.

V klinických skúšaníach liečby poškodenia zraku v dôsledku DEM súbežná liečba tiazolidíndiónmi neovplyvnila výsledky týkajúce sa zrakovej ostrosti alebo hrúbky čiastkového poľa centrálnej sietnice (CSTF) u pacientov liečených Lucentisom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby.

Gravidita

Nie sú dostupné klinické údaje o použití ranibizumabu v gravidite. Štúdie na makakoch krabožravých nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity alebo vývinu embrya/plodu (pozri časť 5.3). Systémová expozícia ranibizumabu po podaní do oka je nízka, ale vzhľadom na jeho mechanizmus účinku sa ranibizumab musí považovať za potenciálne teratogénny a embryo-/fetotoxický. Preto sa ranibizumab nemá používať v gravidite, pokiaľ očakávaný prínos nie je väčší ako možné riziko pre plod. Ženám, ktoré chcú otehotnieť a boli liečené ranibizumabom, sa odporúča počkať s počatím dieťaťa aspoň 3 mesiace od poslednej dávky ranibizumabu.

Dojčenie

Na základe veľmi obmedzených údajov sa ranibizumab môže v nízkych hladinách vylučovať do materského mlieka. Účinok ranibizumabu na dojčeného novorodenca/dojča nie je známy. Ako preventívne opatrenie sa počas používania lieku Lucentis neodporúča dojčiť.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liečba môže vyvolať dočasné poruchy videnia, čo môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, kým tieto dočasné poruchy zraku neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Väčšina nežiaducich reakcií hlásených po podaní Lucentisu súvisí s postupom intravitreálnej injekcie.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie týkajúce sa očí po podaní injekcie Lucentisu sú: bolesť oka, hyperémia oka, zvýšený vnútroočný tlak, vitritída, odlúčenie sklovca, retinálne krvácanie, poruchy videnia, opacity v sklovci, krvácanie do spojovky, podráždenie oka, pocit cudzieho telieska v očiach, zvýšené slzenie, blefaritída, suché oko a svrbenie oka.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie netýkajúce sa očí sú bolesť hlavy, nazofaryngitída a bolesť kĺbov.

Medzi menej často hlásené, ale závažnejšie nežiaduce reakcie patria endoftalmitída, slepota, odlúčenie sietnice, trhlina v sietnici a iatrogénna traumatická katarakta (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli po podaní Lucentisu v klinických štúdiách, sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií[#]

Nežiaduce reakcie sú zatriedené podľa orgánových systémov a frekvencie podľa nasledujúcich konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy	
<i>Veľmi časté</i>	Nazofaryngitída
<i>Časté</i>	Infekcia močových ciest*
Poruchy krvi a lymfatického systému	
<i>Časté</i>	Anémia
Poruchy imunitného systému	
<i>Časté</i>	Precitlivenosť
Psychické poruchy	
<i>Časté</i>	Úzkosť
Poruchy nervového systému	
<i>Veľmi časté</i>	Bolesť hlavy
Poruchy oka	
<i>Veľmi časté</i>	Vitritída, odlúčenie sklovca, retinálne krvácanie, poruchy videnia, bolesť oka, opacity v sklovci, krvácanie do spojovky, podráždenie oka, pocit cudzieho telieska v očiach, zvýšené slzenie, blefaritída, suché oko, hyperémia oka, svrbenie oka.
<i>Časté</i>	Degenerácia sietnice, porucha sietnice, odlúčenie sietnice, trhlina v sietnici, odlúčenie pigmentového epitelu sietnice, trhlina v pigmentovom epiteli sietnice, znížená zraková ostrosť, krvácanie do sklovca, porucha sklovca, uveitída, iritída, iridocyklitída, katarakta, subkapsulárna katarakta, opacifikácie zadného puzdra šošovky, bodkovitá keratitída, abrázia rohovky, zápal prednej očnej komory, neostré videnie, krvácanie v mieste podania injekcie, krvácanie do oka, konjunktivitída, alergická konjunktivitída, výtok z oka, fotopsia, fotofóbia, neprijemné pocity v oku, edém mihalnice, bolesť mihalnice, hyperémia spojoviek.
<i>Menej časté</i>	Slepota, endoftalmitída, hypopyon, hyféma, keratopatia, adhézia dúhovky, depozity v rohovke, edém rohovky, strie rohovky, bolesť v mieste podania injekcie, podráždenie v mieste podania injekcie, abnormálne pocity v oku, podráždenie mihalnice.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Časté</i>	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Časté</i>	Nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>Časté</i>	Alergické reakcie (exantém, urtikária, pruritus, erytém)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
<i>Veľmi časté</i>	Artralgia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
<i>Veľmi časté</i>	Zvýšenie vnútroočného tlaku

Nežiaduce reakcie boli definované ako nežiaduce udalosti (u najmenej 0,5 percentuálneho bodu pacientov), ktoré sa vyskytli častejšie (najmenej 2 percentuálne body) u pacientov liečených Lucentisom 0,5 mg, ako u pacientov, ktorí dostávali kontrolnú liečbu (simulované podanie alebo PDT verteporfinom).

* pozorované iba u populácie s DEM

Nežiaduce reakcie súvisiace so skupinou liekov

V klinických skúšaní fázy III pri vlhkej VPDM bola celková frekvencia krvácaní mimo oka, čo je nežiaduca udalosť potenciálne súvisiaca so systémovou inhibíciou VEGF (vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora), mierne zvýšená u pacientov liečených ranibizumabom. Charakteristika rôznych krvácaní však nebola zhodná. Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF existuje teoretické riziko arteriálnych tromboembolických príhod vrátane cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu. V klinických štúdiách Lucentisu sa pozorovala nízka incidencia arteriálnych tromboembolických príhod u pacientov s VPDM, DEM, PDR, RVO a CNV a neboli významné rozdiely medzi skupinami liečenými ranibizumabom v porovnaní s kontrolnou liečbou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené prípady náhodného predávkovania v klinických skúšaní pri vlhkej VPDM a z údajov po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie súvisiace s týmito hlásenými prípadmi boli zvýšenie vnútroočného tlaku, prechodná slepota, znížená zraková ostrosť, edém rohovky, bolesť rohovky a bolesť oka. Ak dôjde k predávkovaniu, je potrebné sledovať a liečiť vnútroočný tlak, ak to ošetrojúci lekár považuje za potrebné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká, látky s antineovaskularizačným účinkom, ATC kód: S01LA04

Mechanizmus účinku

Ranibizumab je fragment humanizovanej rekombinantnej monoklonálnej protilátky, ktorého cieľom je ľudský vaskulárny endoteliálny rastový faktor A (VEGF-A). Viaže sa s vysokou afinitou na izoformy VEGF-A (napr. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ a VEGF₁₆₅), a tým zabraňuje vzniku väzby VEGF-A na jeho receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Naviazanie VEGF-A na jeho receptory má za následok proliferáciu endotelových buniek a neovaskularizáciu, ako aj únik tekutín z ciev, čo všetko sa považuje za faktory prispievajúce k progresii neovaskulárnej formy vekom podmienenej degenerácie makuly, patologickej myopie a CNV alebo poškodeniu zraku spôsobeného buď diabetickým edémom makuly, alebo edémom makuly po RVO.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba vlhkej VPDM

Pri vlhkej VPDM sa klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu hodnotila v troch randomizovaných, dvojito maskovaných, simulovane alebo aktívne kontrolovaných klinických skúšaní trvajúcich 24 mesiacov u pacientov s neovaskulárnou VPDM. Do týchto klinických skúšaní bolo zaradených celkovo 1 323 pacientov (879 v aktívnej a 444 v kontrolnej skupine).

V klinickom skúšaní FVF2598g (MARINA) 716 pacientov s minimálne klasickou alebo okultnou léziou bez klasických lézií bolo randomizovaných v pomere 1:1:1, aby dostávali každý mesiac injekcie Lucentisu 0,3 mg, Lucentisu 0,5 mg, alebo simulované injekcie.

V klinickom skúšaní FVF2587g (ANCHOR) 423 pacientov s prevažne klasickými CNV léziami bolo randomizovaných v pomere 1:1:1, aby dostávali každý mesiac Lucentis 0,3 mg, každý mesiac Lucentis 0,5 mg, alebo PDT verteporfinom (pri zaradení do skúšania a potom každé 3 mesiace, ak fluoresceínová angiografia ukázala pretrvávajúce alebo recidívu úniku tekutín z ciev).

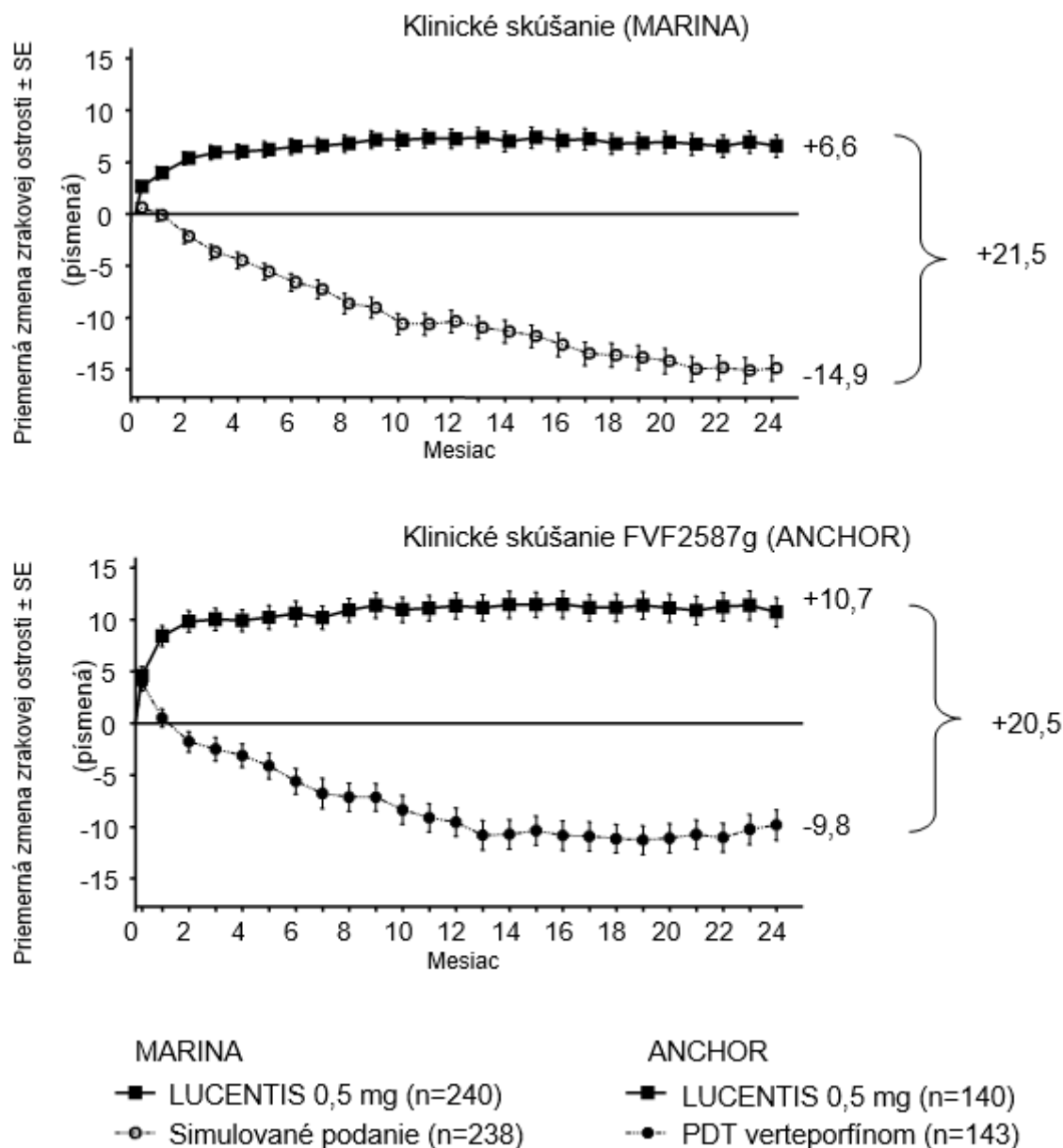
Kľúčové merané parametre sú zhrnuté v Tabuľke 1 a na Obrázku 1.

Tabuľka 1 Výsledky po 12 mesiacoch a 24 mesiacoch v klinickom skúšaní FVF2598g (MARINA) a FVF2587g (ANCHOR)

Meraný parameter	Mesiac	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Simulované podanie (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)	PDT verteporfinom (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Strata <15 písmen zrakovej ostrosti (%) ^a (zachovanie vízu, primárny ukazovateľ)	12. mesiac	62 %	95 %	64 %	96 %
	24. mesiac	53 %	90 %	66 %	90 %
Zisk ≥15 písmen zrakovej ostrosti (%) ^a	12. mesiac	5 %	34 %	6 %	40 %
	24. mesiac	4 %	33 %	6 %	41 %
Priemerná zmena zrakovej ostrosti (písmená) (SD) ^a	12. mesiac	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. mesiac	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Obrázok 1 Priemerná zmena zrakovej ostrosti od východiskovej hodnoty do 24. mesiaca v klinickom skúšaní FVF2598g (MARINA) a v klinickom skúšaní FVF2587g (ANCHOR)



Výsledky oboch klinických štúdií ukázali, že pokračujúca liečba ranibizumabom môže predstavovať prínos aj pre pacientov, ktorí stratili ≥ 15 písmen najlepšie korigovanej zrakovnej ostrosti (BCVA) v prvom roku liečby.

V skúšaní MARINA aj ANCHOR sa pozoroval štatisticky významný prínos pre funkcie súvisiace so zrakom udávaný pacientmi pri liečbe ranibizumabom v porovnaní s kontrolnou skupinou, čo sa stanovilo prostredníctvom NEI VFQ-25.

V klinickom skúšaní FVF3192g (PIER) 184 pacientov so všetkými formami neovaskulárnej VPDM bolo randomizovaných v pomere 1:1:1, aby dostávali Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg, alebo simulované injekcie raz za mesiac v 3 po sebe idúcich dávkach, po ktorých nasledovalo podávanie dávky každé 3 mesiace. Od 14. mesiaca klinického skúšania sa u pacientov so simulovaným podaním povolilo podávanie ranibizumabu a od 19. mesiaca boli možné častejšie podania. Pacienti liečení Lucentisom v PIER dostali priemerne 10 kompletných liečebných cyklov.

Po počiatočnom zvýšení zrakovej ostrosti (po podávaní raz za mesiac) sa zraková ostrosť pacientov v priemere zhoršovala pri podávaní raz za štvrtrok a vrátila sa na východiskovú hodnotu v 12. mesiaci, pričom tento účinok sa zachoval u väčšiny pacientov liečených ranibizumabom (82 %) do 24. mesiaca. Obmedzené údaje u osôb, ktorým sa podávala simulovaná liečba a ktoré neskôr dostávali ranibizumab, naznačili, že včasný začiatok liečby sa môže spájať s lepším zachovaním zrakovej ostrosti.

Údaje z dvoch štúdií (MONT BLANC, BPD952A2308 a DENALI, BPD952A2309), ktoré sa vykonali po registrácii lieku, potvrdili účinnosť Lucentisu, ale nepreukázali prídavný účinok pri kombinovanom podaní verteporfinu (Visudyne PDT) a Lucentisu oproti monoterapii Lucentisom.

Liečba poškodenia zraku v dôsledku sekundárnej CNV pri PM

Klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu u pacientov s poškodením zraku v dôsledku CNV pri PM sa stanovili na základe údajov z 12 mesiacov dvojito maskovaného, kontrolovaného pivotného klinického skúšania F2301 (RADIANCE). V tomto skúšaní bolo 277 pacientov randomizovaných v pomere 2:2:1 do nasledujúcich skupín:

- Skupina I (ranibizumab 0,5 mg, režim dávkovania určený kritériami „stability“, definovanými ako žiadna zmena BCVA v porovnaní s dvomi predchádzajúcimi mesačnými hodnoteniami).
- Skupina II (ranibizumab 0,5 mg, režim dávkovania určený kritériami „aktivity choroby“, definovanými ako zhoršenie zraku, ktoré možno pripísať intra- alebo subretinálnej tekutine alebo aktívnemu presakovaniu v dôsledku CNV lézie, stanovené prostredníctvom optickej koherentnej tomografie a/alebo fluorescenčnej angiografie).
- Skupina III (vPDT – pacienti mali od 3. mesiaca povolené dostať liečbu ranibizumabom).

V skupine II, ktorá zodpovedá odporúčanému dávkovaniu (pozri časť 4.2), 50,9 % pacientov potrebovalo 1 alebo 2 injekcie, 34,5 % potrebovalo 3 až 5 injekcií a 14,7 % potrebovalo 6 až 12 injekcií počas 12 mesiacov trvania skúšania. V skupine II nepotrebovalo injekcie 62,9 % pacientov v druhom 6-mesačnom období skúšania.

Najdôležitejšie výsledky RADIANCE sú zhrnuté v Tabuľke 2 a na Obrázku 2.

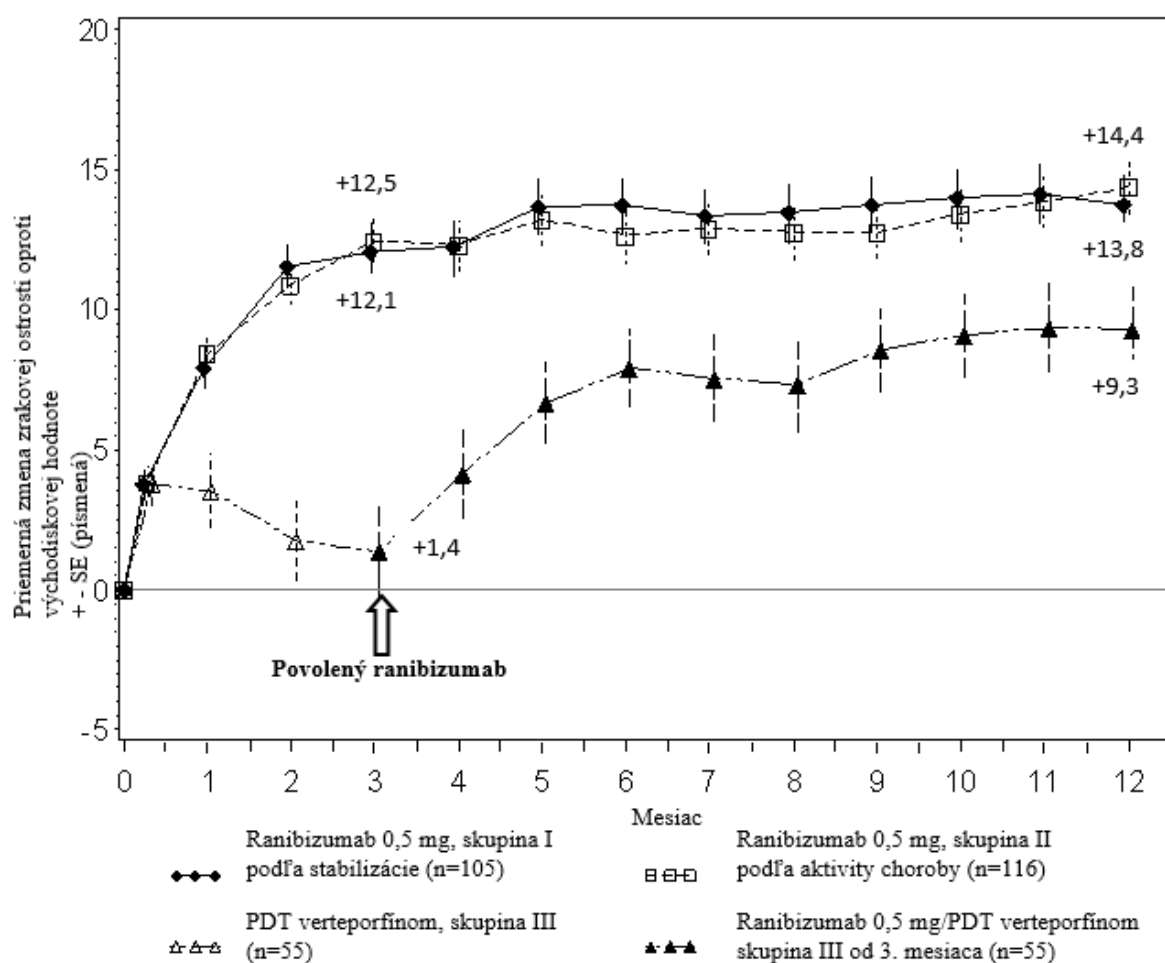
Tabuľka 2 Výsledky po 3. a 12. mesiaci (RADIANCE)

	Skupina I ranibizumab 0,5 mg „stabilita zraku“ (n=105)	Skupina II ranibizumab 0,5 mg „aktivita choroby“ (n=116)	Skupina III vPDT^b (n=55)
3. mesiac			
Priemerná zmena BCVA od 1. do 3. mesiaca v porovnaní s východiskovou hodnotou ^a (písmená)	+10,5	+10,6	+2,2
Podiel pacientov, ktorí získali: ≥ 15 písmen, alebo dosiahli ≥ 84 písmen BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
12. mesiac			
Počet injekcií do 12. mesiaca:			
Priemer	4,6	3,5	N/A
Stred	4,0	2,5	N/A
Priemerná zmena BCVA od 1. do 12. mesiaca v porovnaní s východiskovou hodnotou (písmená)	+12,8	+12,5	N/A
Podiel pacientov, ktorí získali: ≥ 15 písmen, alebo dosiahli ≥ 84 písmen BCVA	53,3 %	51,7 %	N/A

^a $p < 0,00001$ v porovnaní s kontrolou vPDT

^b Porovnávacía kontrola do 3. mesiaca. Pacienti randomizovaní do skupiny vPDT mali od 3. mesiaca povolené dostať liečbu ranibizumabom (v skupine III dostalo ranibizumab od 3. mesiaca 38 pacientov)

Obrázok 2 Priemerná zmena od východiskovej hodnoty BCVA do 12. mesiaca (RADIANCE)



Zlepšenie zraku sprevádzal pokles hrúbky strednej sietnice.

Prínos liečby hlásený pacientmi sa pozoroval vo väčšej miere v skupinách ranibizumabu v porovnaní s vPDT (hodnota $p < 0,05$) z hľadiska zlepšenia kombinovaného skóre a niekoľkých podskál NEI VFQ-25 (celkové videnie, aktivity vyžadujúce videnie do blízka, duševné zdravie a odkázanosť na iných).

Liečba poškodenia zraku v dôsledku CNV (inej ako sekundárnej pri PM a vlhkej VPDM)

Klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu u pacientov s poškodením zraku v dôsledku CNV sa stanovili na základe údajov z 12 mesiacov dvojito maskovaného, simulovaným podaním kontrolovaného pivotného klinického skúšania G2301 (MINERVA). V tomto skúšaní bolo 178 dospelých pacientov randomizovaných v pomere 2:1 na podávanie:

- ranibizumab 0,5 mg na začiatku skúšania, po ktorom nasledoval individuálne prispôbený režim dávkovania určený aktivitou choroby, stanovenej prostredníctvom zrakovéj ostrosti a/alebo anatomických parametrov (napr. zhoršenie zrakovéj ostrosti, intra/subretinálna tekutina, krvácanie alebo presakovanie);
- simulované podanie injekcie na začiatku skúšania, po ktorom nasledoval individuálne prispôbený režim liečby určený aktivitou choroby.

Po 2 mesiacoch všetci pacienti dostávali otvorenú liečbu ranibizumabom podľa potreby.

Najdôležitejšie výsledky MINERVA sú zhrnuté v Tabuľke 3 a na Obrázku 3. Pozorovalo sa zlepšenie zraku, ktoré sprevádzal pokles hrúbky centrálnej časti sietnice počas obdobia 12 mesiacov.

Priemerný počet injekcií podaných počas 12 mesiacov bol 5,8 v skupine ranibizumabu a 5,4 u tých pacientov v skupine simulovaného podania, ktorí spĺňali podmienky pre podávanie ranibizumabu od

2. mesiaca. V skupine simulovaného podania nedostalo 7 z 59 pacientov v období 12 mesiacov liečbu ranibizumabom do skúšaného oka.

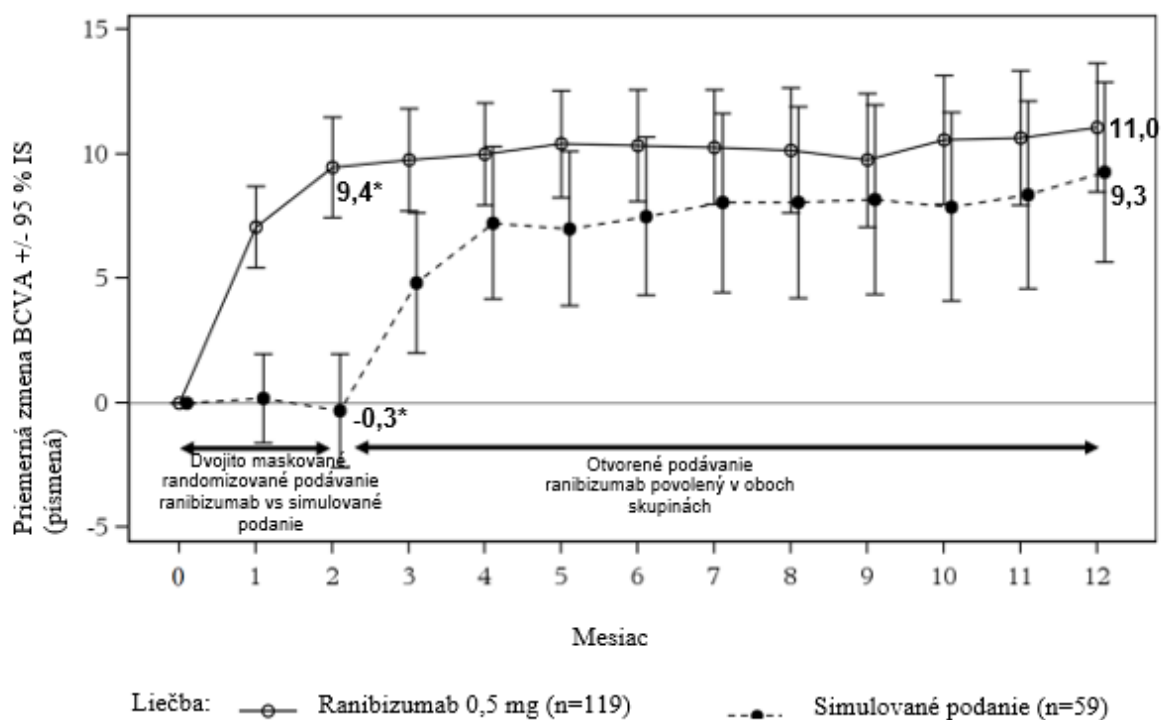
Tabuľka 3 Výsledky po 2. mesiaci (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Simulované podanie (n=59)
Priemerná zmena BCVA po 2. mesiaci v porovnaní s východiskovou hodnotou ^a	9,5 písmen	-0,4 písmena
Pacienti, ktorí po 2. mesiaci získali ≥ 15 písmen alebo dosiahli 84 písmen v porovnaní s východiskovou hodnotou	31,4 %	12,3 %
Pacienti, ktorí po 2. mesiaci nestratili > 15 písmen v porovnaní s východiskovou hodnotou	99,2 %	94,7 %
Pokles CSFT ^b po 2. mesiaci v porovnaní s východiskovou hodnotou ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Jednostranné $p < 0,001$ pre porovnanie s kontrolným simulovaným podaním

^b CSFT – hrúbka centrálnej časti sietnice

Obrázok 3 Priemerná zmena od východiskovej hodnoty BCVA do 12. mesiaca (MINERVA)



* Pozorovaná priemerná BCVA sa môže líšiť od priemernej BCVA stanovenej metódou najmenších štvorcov (platí len od 2. mesiaca)

Pri porovnaní ranibizumabu a kontrolného simulovaného podania po 2. mesiaci sa pozoroval zhodný účinok liečby celkovo, ako aj naprieč podskupinami podľa východiskovej etiológie.

Tabuľka 4 Účinok liečby celkovo a naprieč podskupinami podľa východiskovej etiológie

Celkovo a podľa východiskovej etiológie	Účinok liečby oproti simulovanému podaniu [písmená]	Počet pacientov [n] (liečba + simulované podanie)
Celkovo	9,9	178
Angioidné pruhy	14,6	27
Pozápalová retinohoroidopatia	6,5	28
Centrálna serózna chorioretinopatia	5,0	23
Idiopatická chorioretinopatia	11,4	63
Rôzne etiológie ^a	10,6	37

^a zahŕňa rôzne etiológie s nízkou frekvenciou výskytu, ktoré nie sú obsiahnuté v iných podskupinách

V pivotnom klinickom skúšaní G2301 (MINERVA) dostalo na začiatku skúšania päť dospelých pacientov vo veku 12 až 17 rokov s poškodením zraku v dôsledku CNV otvorenú liečbu ranibizumabom 0,5 mg, po ktorej nasledoval individuálne prispôbený režim liečby ako u dospelých populácie. BCVA sa zlepšovala od východiskovej hodnoty do 12. mesiaca u všetkých piatich pacientov a bola v rozmedzí od 5 do 38 písmen (priemer 16,6 písmen). Zlepšenie zraku sprevádzali stabilizácia alebo pokles hrúbky centrálnej časti sietnice počas obdobia 12 mesiacov. Priemerný počet injekcií ranibizumabu podaný počas 12 mesiacov do skúšaného oka bol 3 (rozmedzie od 2 do 5). Celkovo sa liečba ranibizumabom dobre znášala.

Liečba poškodenia zraku v dôsledku DEM

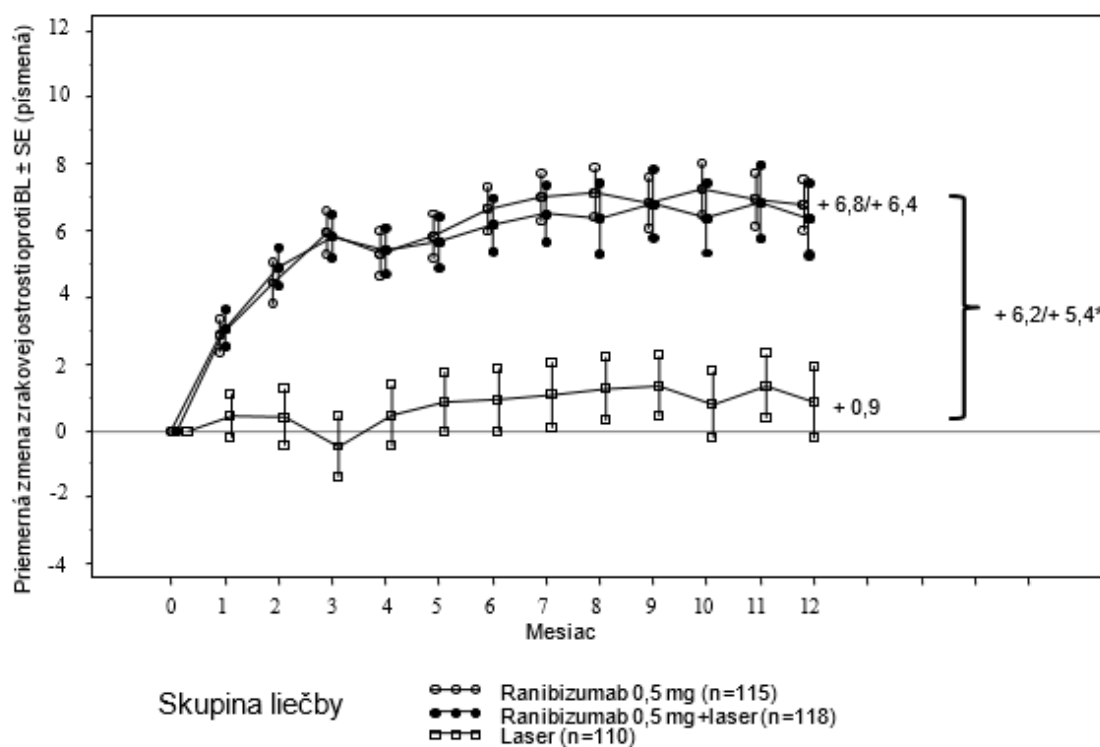
Bezpečnosť a účinnosť Lucentisu sa vyhodnotili v troch randomizovaných, kontrolovaných štúdiách trvajúcich najmenej 12 mesiacov. Do týchto štúdií bolo zaradených celkovo 868 pacientov (708 s aktívnou liečbou a 160 ako kontrola).

V štúdií fázy II, D2201 (RESOLVE), dostávalo 151 pacientov ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) alebo simulovanú liečbu (n=49) intravitreálnymi injekciami raz za mesiac. Priemerná zmena BCVA od 1. mesiaca do 12. mesiaca v porovnaní s východiskovou hodnotou bola +7,8 (±7,72) písmen u všetkých pacientov liečených ranibizumabom (n=102) v porovnaní s -0,1 (±9,77) písmen u pacientov pri simulovanej liečbe; priemerná zmena BCVA po 12. mesiaci oproti východiskovej hodnote bola 10,3 (±9,1) písmen v porovnaní s -1,4 (±14,2) písmenami ($p<0,0001$ pre rozdiel v liečbe).

V klinickom skúšaní fázy III, D2301 (RESTORE), bolo randomizovaných 345 pacientov v pomere 1:1:1, aby dostávali 0,5 mg ranibizumabu ako monoterapiu a simulovanú laserovú fotokoaguláciu, kombináciu 0,5 mg ranibizumabu a laserovej fotokoagulácie, alebo simulovanú injekciu a laserovú fotokoaguláciu. 240 pacientov, ktorí predtým ukončili 12-mesačné klinické skúšanie RESTORE, bolo zaradených do otvorenej, multicentrickej extenzie skúšania trvajúcej 24 mesiacov (RESTORE Extension). Pacienti dostávali 0,5 mg ranibizumabu *pro re nata* (PRN) do toho istého oka ako v základnom klinickom skúšaní (D2301, RESTORE).

Kľúčové merané parametre sú zhrnuté v Tabuľke 5 (RESTORE a Extension) a na Obrázku 4 (RESTORE).

Obrázok 4 Priemerná zmena zrakovej ostrosti v čase oproti východiskovej hodnote v štúdiu D2301 (RESTORE)



BL=východisková hodnota; SE=stredná chyba priemeru

* Rozdiel metódou najmenších štvorcov, $p < 0,0001/0,0004$ na základe dvojstranného stratifikovaného testu podľa Cochran-Mantel-Haenszela

Účinok po 12 mesiacoch sa zhodoval u väčšiny podskupín. Avšak pre osoby s východiskovou hodnotou BCVA >73 písmen a edémom makuly s hrúbkou centrálnej retiny <300 μm sa liečba ranibizumabom v porovnaní laserovou fotokoaguláciou nezdala prínosom.

Tabuľka 5 Výsledky po 12 mesiacoch v klinickom skúšaní D2301 (RESTORE) a po 36 mesiacoch v skúšaní D2301-E1 (RESTORE Extension)

Meraný parameter po 12 mesiacoch v porovnaní s východiskovou hodnotou v skúšaní D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	Laser n=110
Priemerná zmena BCVA od 1. do 12. mesiaca ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Priemerná zmena BCVA po 12. mesiacoch (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Zisk ≥15 písmen alebo BCVA ≥84 písmen po 12 mesiacoch (%)	22,6	22,9	8,2
Priemerný počet injekcií (0.-11. mesiac)	7,0	6,8	7,3 (simulované podanie)
Meraný parameter po 36 mesiacoch v skúšaní D2301-E1 (RESTORE Extension) v porovnaní s východiskovou hodnotou v skúšaní D2301 (RESTORE)	Predtým ranibizumab 0,5 mg n=83	Predtým ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Predtým laser n=74
Priemerná zmena BCVA po 24 mesiacoch (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Priemerná zmena BCVA po 36 mesiacoch (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Zisk ≥15 písmen alebo BCVA ≥84 písmen po 36 mesiacoch (%)	27,7	30,1	21,6
Priemerný počet injekcií (12.-35. mesiac)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0,0001 pre porovnania skupín ranibizumabu oproti skupine laseru.

n v D2301-E1 (RESTORE Extension) je počet pacientov s východiskovou hodnotou (0. mesiac) v D2301 (RESTORE) a tiež s hodnotou z návštevy po 36. mesiaci.

* Podiel pacientov, ktorí nepotrebovali liečbu ranibizumabom počas fázy extenzie, bol 19 % v skupine predchádzajúceho podávania ranibizumabu, 25 % v skupine predchádzajúceho podávania ranibizumabu + liečby laserom a 20 % v skupine predchádzajúcej liečby laserom.

Štatisticky významný pacientmi udávaný prínos vzhľadom na väčšinu funkcií súvisiacich so zrakom sa pozoroval pri liečbe ranibizumabom (s laserom, alebo bez neho) v porovnaní s kontrolnou skupinou, čo sa stanovilo prostredníctvom NEI VFQ-25. Rozdiely medzi druhmi liečby sa nezistili podľa iných podšálk tohto dotazníka.

Profil dlhodobej bezpečnosti ranibizumabu, ktorý sa pozoroval v 24-mesačnej extenzii klinického skúšania, sa zhoduje so známym profilom bezpečnosti Lucentisu.

V klinickom skúšaní fázy IIIb, D2304 (RETAIN), 372 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1:1, aby dostávali:

- 0,5 mg ranibizumabu súbežne s laserovou fotokoaguláciou v režime podávania a predlžovania intervalov medzi podaniami (treat-and-extend, TE),
- 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii v režime TE,
- 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii v režime PRN.

Vo všetkých skupinách sa ranibizumab podával raz za mesiac až do dosiahnutia stabilnej BCVA pri najmenej troch po sebe nasledujúcich mesačných hodnoteniach. Pri TE sa ranibizumab podával s intervalmi v liečbe 2-3 mesiace. Vo všetkých skupinách sa obnovilo podávanie každý mesiac pri poklese BCVA v dôsledku progresie DEM a pokračovalo sa v ňom až do opätovného dosiahnutia stabilnej BCVA.

Počet plánovaných návštev s podaním liečby po začiatkových 3 injekciách bol 13 pri režime TE a 20 pri režime PRN. Pri oboch režimoch TE si viac ako 70 % pacientov udržalo ich BCVA pri priemernej frekvencii návštev ≥ 2 mesiace.

Kľúčové merané parametre sú zhrnuté v Tabuľke 6.

Tabuľka 6 Výsledky v klinickom skúšaní D2304 (RETAIN)

Meraný parameter v porovnaní s východiskovou hodnotou	Ranibizumab 0,5 mg + laser pri TE n=117	Samotný ranibizumab 0,5 mg pri TE n=125	Ranibizumab 0,5 mg pri PRN n=117
Priemerná zmena BCVA od 1. do 12. mesiaca (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Priemerná zmena BCVA od 1. do 24. mesiaca (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Priemerná zmena BCVA po 24 mesiacoch (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Zisk ≥ 15 písmen alebo BCVA ≥ 84 písmen po 24 mesiacoch (%)	25,6	28,0	30,8
Priemerný počet injekcií (0.-23. mesiac)	12,4	12,8	10,7

^ap<0,0001 pre stanovenie neinferiority oproti PRN

V klinických skúšaní pri DEM sprevádzalo zlepšenie BCVA postupom času zníženie priemernej CSFT vo všetkých skupinách liečby.

Liečba PDR

Klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu u pacientov s PDR bola posudzovaná v Protokole S, ktorý hodnotil liečbu intravitreálnymi injekciami ranibizumabu 0,5 mg v porovnaní s panretinálnou fotokoaguláciou (PRP). Primárny ukazovateľ bola priemerná zmena zrakovej ostrosti v 2. roku. Navyše bola zmena závažnosti diabetickej retinopatie (DR) hodnotená na základe snímky očného pozadia pomocou skóre závažnosti DR (DRSS).

Protokol S bola multicentrická, randomizovaná, aktívne kontrolovaná, paralelne zadaná, neinferitná štúdia fázy III, do ktorej bolo zaradených 305 pacientov (394 študovaných očí) s PDR, s DEM alebo bez DEM, na začiatku štúdie. Štúdia porovnávala intravitreálne injekcie ranibizumabu 0,5 mg so štandardnou liečbou PRP. Celkom 191 očí (48,5 %) bolo randomizovaných na ranibizumab 0,5 mg a 203 očí (51,5 %) očí bolo randomizovaných na PRP. Celkovo 88 očí (22,3 %) malo na začiatku liečby DEM: 42 (22,0 %) očí v skupine ranibizumab a 46 (22,7 %) očí v skupine PRP.

V tejto štúdii bola priemerná zmena zrakovej ostrosti v 2. roku +2,7 písmen v skupine ranibizumab, v porovnaní s -0,7 písmen v skupine PRP. Rozdiel metódou najmenších štvorcov bol 3,5 písmen (95 % IS: [0,2 až 6,7]).

V 1. roku došlo u 41,8 % očí k ≥ 2 -stupňovému zlepšeniu DRSS pri liečbe ranibizumabom (n=189), v porovnaní s 14,6 % očí liečených PRP (n=199). Odhadovaný rozdiel medzi ranibizumabom a laserom bol 27,4 % (95 % IS: [18,9; 35,9]).

Tabuľka 7 ≥ 2 alebo ≥ 3 -stupňové zlepšenie alebo zhoršenie DRSS v 1. roku v Protokole S (LOCF Metóda)

Kategória zmeny od začiatku liečby	Protokol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Rozdiel v podiele (%), IS
≥ 2 -stupňové zlepšenie			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 -stupňové zlepšenie			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 -stupňové zhoršenie			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 -stupňové zhoršenie			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = skóre závažnosti diabetickej retinopatie, n = počet pacientov spĺňajúcich podmienku pri kontrole, N = celkový počet očí v štúdiu			

V 1. roku v skupine liečenej ranibizumabom v Protokole S bolo ≥ 2 -stupňové zlepšenie DRSS u očí bez DEM (39,9 %) a s DEM (48,8 %) na začiatku liečby.

Analýza dvojročných údajov z Protokolu S preukázala, že 42,3 % (n=80) očí v skupine liečenej ranibizumabom malo ≥ 2 -stupňové zlepšenie DRSS oproti východiskovým hodnotám v porovnaní s 23,1 % (n=46) očí v skupine PRP. V skupine liečenej ranibizumabom bolo ≥ 2 -stupňové zlepšenie DRSS oproti východiskovým hodnotám pozorované u 58,5 % (n=24) očí s DEM na začiatku liečby a u 37,8 % (n=56) očí bez DEM na začiatku liečby.

Skóre závažnosti diabetickej retinopatie (DRSS) bolo tiež hodnotené v troch samostatných aktívne kontrolovaných DEM štúdiách fázy III (ranibizumab 0,5 mg PRN vs laser), ktoré zahŕňali celkovo 875 pacientov, z ktorých približne 75 % bolo ázijského pôvodu. V metaanalýze týchto štúdií malo počas liečby ranibizumabom 48,4 % z 315 pacientov so stúpajúcim DRSS skóre, v podskupine pacientov s mierne závažnou neproliferatívnou DR (NPDR) alebo horšou na začiatku liečby, ≥ 2 -stupňové zlepšenie DRSS v 12. mesiaci (n=192) vs 14,6 % pacientov liečených laserom (n=123). Odhadovaný rozdiel medzi liečbou ranibizumabom a laserom bol 29,9 % (95 % IS: [20,0; 39,7]). U 405 pacientov so stúpajúcim DRSS, s miernou NPDR alebo lepšou, sa pozorovalo ≥ 2 -stupňové zlepšenie DRSS u 1,4 % v skupine ranibizumab a 0,9 % v skupine laser.

Liečba poškodenia zraku v dôsledku edému makuly po RVO

Klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu u pacientov s poškodením zraku v dôsledku edému makuly po RVO sa vyhodnotili v randomizovaných, dvojito maskovaných, kontrolovaných štúdiách BRAVO a CRUISE, do ktorých boli zaradené osoby s BRVO (n=397) a CRVO (n=392). V oboch štúdiách pacienti dostávali buď 0,3 mg, alebo 0,5 mg ranibizumabu, alebo simulované injekcie. Po 6 mesiacoch pacienti z kontrolných skupín simulovaného podania prešli na 0,5 mg ranibizumabu.

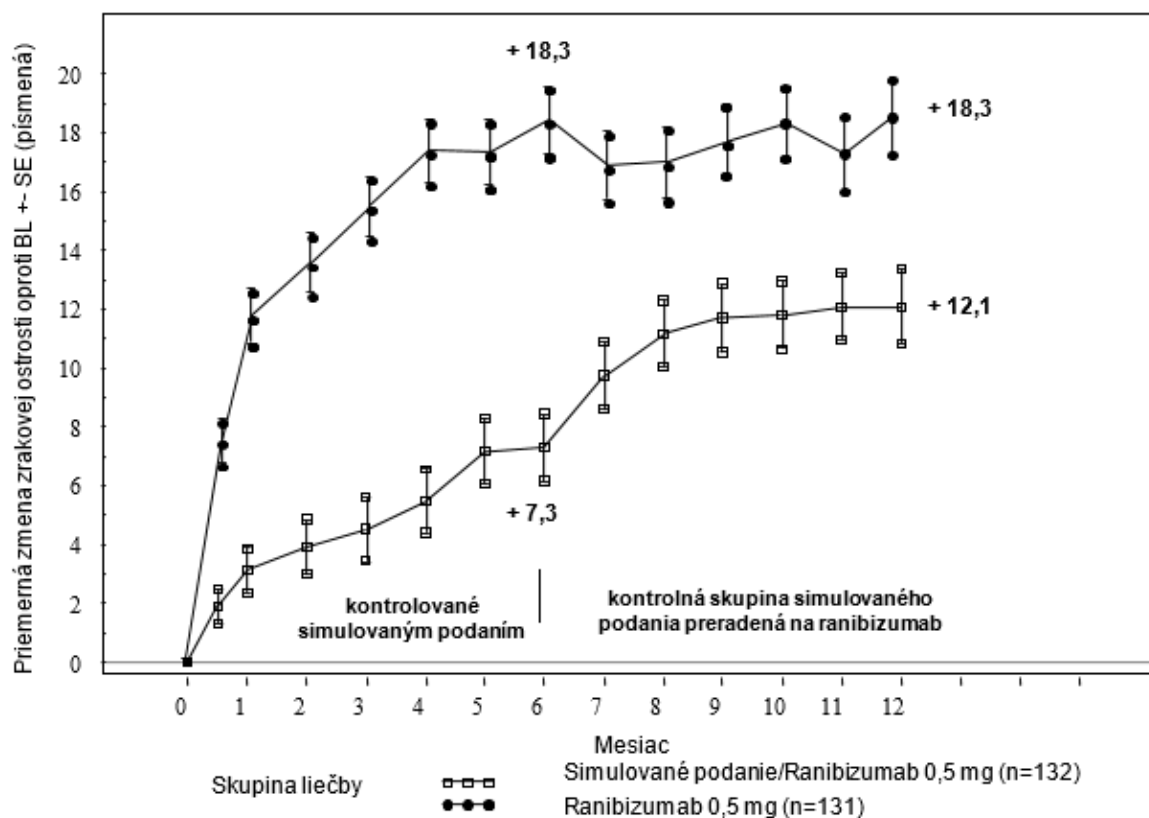
Kľúčové merané parametre z BRAVO a CRUISE sú zhrnuté v Tabuľke 8 a na Obrázkoch 5 a 6.

Tabuľka 8 Výsledky po 6 a 12 mesiacoch (BRAVO a CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Simulované podanie/ Lucentis 0,5 mg (n=132)	Lucentis 0,5 mg (n=131)	Simulované podanie/ Lucentis 0,5 mg (n=130)	Lucentis 0,5 mg (n=130)
Priemerná zmena zrakovej ostrosti po 6 mesiacoch ^a (písmená) (SD) (primárny ukazovateľ)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Priemerná zmena BCVA po 12 mesiacoch (písmená) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Zisk ≥15 písmen zrakovej ostrosti po 6 mesiacoch ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Zisk ≥15 písmen zrakovej ostrosti po 12 mesiacoch (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Podiel (%), ktorý dostal záchrannú liečbu laserom počas 12 mesiacov	61,4	34,4	NA	NA

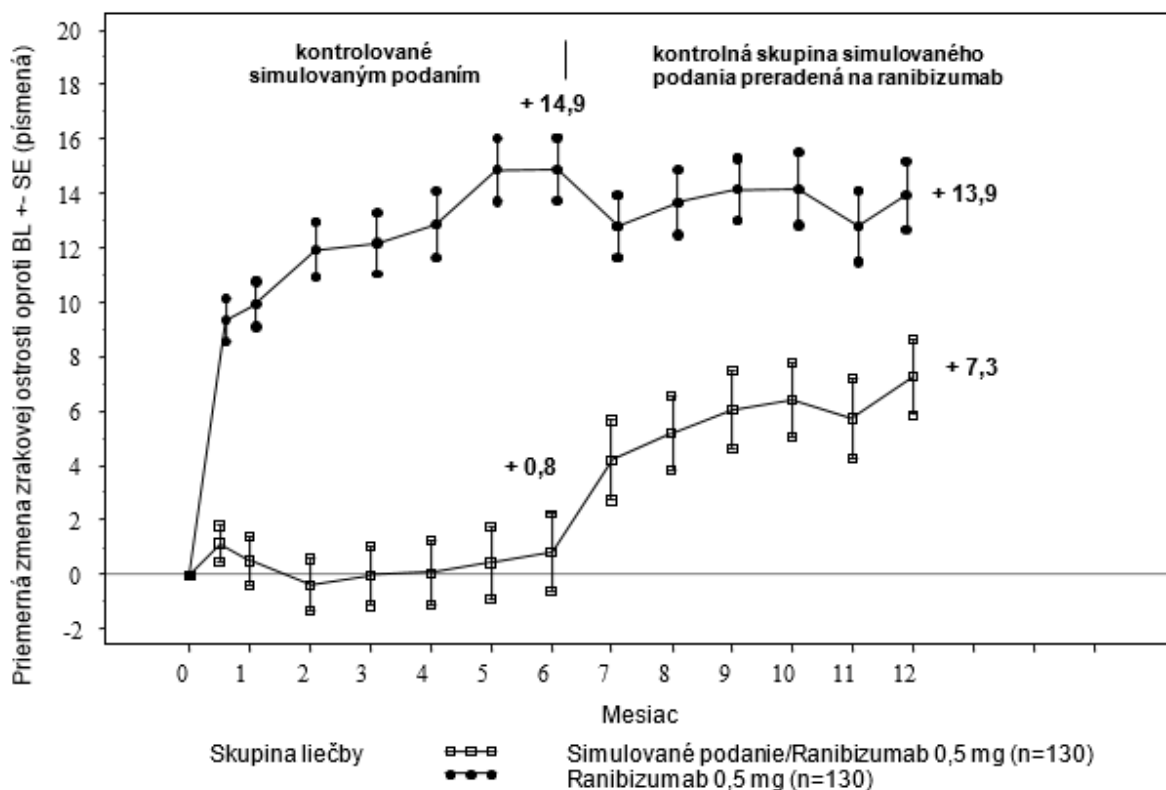
^ap<0,0001 pre obidve štúdie

Obrázok 5 Priemerná zmena BCVA oproti východiskovej hodnote v čase do 6. a 12. mesiaca (BRAVO)



BL=východisková hodnota; SE=stredná chyba priemeru

Obrázok 6 Priemerná zmena BCVA oproti východiskovej hodnote v čase do 6. a 12. mesiaca (CRUISE)



BL=východisková hodnota; SE=stredná chyba priemeru

V oboch štúdiách zlepšenie zraku sprevádzalo kontinuálne a významné zmenšovanie edému makuly, merané ako hrúbka centrálnej retiny.

Pacienti s CRVO (CRUISE a extenzia štúdie HORIZON): Pacienti, ktorým sa počas prvých 6 mesiacov podávali simulované injekcie a potom dostávali ranibizumab, nedosiahli do 24. mesiaca porovnateľné zlepšenie zrakovnej ostrosti (~6 písmen) ako pacienti, ktorí boli liečení ranibizumabom od začiatku štúdie (~12 písmen).

Štatisticky významný prínos udávaný pacientmi vzhľadom na aktivity vyžadujúce videnie do blízka a videnie do diaľky sa pozoroval pri liečbe ranibizumabom v porovnaní s kontrolnou skupinou, čo sa stanovilo prostredníctvom NEI VFQ-25.

Dlhodobá (24 mesiacov) klinická bezpečnosť a účinnosť Lucentisu u pacientov so zhoršením zraku spôsobeným edémom makuly po RVO sa stanovili v štúdiách BRIGHTER (BRVO) a CRYSTAL (CRVO). Účastníci dostávali v oboch štúdiách 0,5 mg ranibizumabu v režime dávok PRN, určenom individuálne prispôbenými stabilizačnými kritériami. BRIGHTER bola randomizovaná, účinnou liečbou kontrovaná štúdia s 3 skupinami, ktorá porovnávala 0,5 mg ranibizumabu podávaného ako monoterapia alebo v kombinácii s adjuvantnou laserovou fotokoaguláciou so samotnou laserovou fotokoaguláciou. Účastníci v skupine lasera mohli po 6 mesiacoch dostať 0,5 mg ranibizumabu. CRYSTAL bola štúdia s jednou skupinou monoterapie 0,5 mg ranibizumabu.

Kľúčové výsledné hodnoty z BRIGHTER a CRYSTAL sú uvedené v Tabuľke 9.

Tabuľka 9 Výsledky po 6 a 24 mesiacoch (BRIGHTER a CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N=180	Lucentis 0,5 mg + laser N=178	Laser* N=90	Lucentis 0,5 mg N=356
Priemerná zmena BCVA po 6 mesiacoch ^a (písmená) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Priemerná zmena BCVA po 24 mesiacoch ^b (písmená) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Zisk ≥ 15 písmen BCVA po 24 mesiacoch (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Priemerný počet injekcií (SD) (0.-23. mesiac)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a $p < 0,0001$ pre obe porovnania v BRIGHTER po 6 mesiacoch: Lucentis 0,5 mg oproti laseru a Lucentis 0,5 mg + laser oproti laseru. ^b $p < 0,0001$ pre nulovú hypotézu v CRYSTAL, podľa ktorej priemerná zmena oproti východiskovej hodnote po 24 mesiacoch je nula. * Počínajúc 6. mesiacom bola povolená liečba 0,5 mg ranibizumabu (24 pacientov dostalo len liečbu laserom).				

V BRIGHTER preukázalo 0,5 mg ranibizumabu s adjuvantnou laserovou liečbou neinferioritu oproti monoterapii ranibizumabom od východiskovej hodnoty do 24. mesiaca (95% IS -2,8; 1,4).

V oboch štúdiách sa po 1. mesiaci pozoroval rýchly a štatisticky významný pokles hrúbky centrálnej časti sietnice. Tento účinok pretrval až do 24. mesiaca.

Účinok liečby ranibizumabom bol podobný bez ohľadu na prítomnosť ischémie sietnice. U pacientov s prítomnou ischémiou (N=46) alebo bez ischémie (N=133), ktorí v BRIGHTER dostali monoterapiu ranibizumabom, bola po 24. mesiacoch priemerná zmena oproti východiskovej hodnote +15,3 a +15,6 písmen, v uvedenom poradí. V CRYSTAL u pacientov s prítomnou ischémiou (N=53) alebo bez ischémie (N=300), ktorí dostali monoterapiu ranibizumabom, bola priemerná zmena oproti východiskovej hodnote +15,0 a +11,5 písmen, v uvedenom poradí.

Účinok vyjadrený ako zlepšenie zraku sa pozoroval bez ohľadu na trvanie choroby v BRIGHTER aj CRYSTAL u všetkých pacientov, ktorí dostali monoterapiu 0,5 mg ranibizumabu. U pacientov s trvaním choroby <3 mesiace sa pozorovalo zvýšenie zrakovéj ostrosti o 13,3 a 10,0 písmen po 1. mesiaci a o 17,7 a 13,2 písmen po 24. mesiaci v BRIGHTER a CRYSTAL, v uvedenom poradí. Zodpovedajúci zisk zrakovéj ostrosti u pacientov s trvaním choroby ≥ 12 mesiacov v uvedených štúdiách bol 8,6 a 8,4 písmen. Má sa zväžiť začatie liečby v čase stanovenia diagnózy.

Profil dlhodobej bezpečnosti ranibizumabu pozorovaný v štúdiách trvajúcich 24 mesiacov sa zhoduje so známym profilom bezpečnosti Lucentisu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ranibizumabu 0,5 mg v naplnenej injekčnej striekačke sa u pediatrických pacientov neskúmali.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lucentisom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre neovaskulárnu VPDM, poškodenie zraku v dôsledku DEM, poškodenie zraku v dôsledku edému makuly po RVO a poškodenie zraku v dôsledku CNV a diabetickej retinopatie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravitreálnom podaní Lucentisu raz mesačne pacientom s neovaskulárnou VPDM boli sérové koncentrácie ranibizumabu vo všeobecnosti nízke, s maximálnymi hladinami ($C_{\max}$) spravidla pod koncentráciou ranibizumabu potrebnou na inhibovanie biologickej aktivity VEGF o 50 % (11-27 ng/ml, ako sa stanovilo *in vitro* v teste bunkovej proliferácie). $C_{\max}$ bola úmerná dávke v rozmedzí dávok 0,05 až 1,0 mg/oko. Koncentrácie v sére obmedzeného počtu pacientov s DEM naznačujú, že nemožno vylúčiť o niečo vyššiu systémovú expozíciu v porovnaní s expozíciou, aká sa pozorovala u pacientov s neovaskulárnou VPDM. Koncentrácie ranibizumabu v sére pacientov s RVO boli podobné alebo mierne vyššie v porovnaní s koncentráciami, ktoré sa pozorovali u pacientov s neovaskulárnou VPDM.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky a vymiznutia ranibizumabu zo séra pacientov s neovaskulárnou VPDM liečených dávkou 0,5 mg, priemerný vitreálny eliminačný polčas ranibizumabu je približne 9 dní. Pri intravitreálnom podávaní Lucentisu 0,5 mg/oko raz mesačne sa predpokladá, že $C_{\max}$ ranibizumabu v sére, ktorá sa dosiahne približne 1 deň po podaní, bude vo všeobecnosti v rozmedzí medzi 0,79 a 2,90 ng/ml, a $C_{\min}$ sa vo všeobecnosti predpokladá v rozmedzí medzi 0,07 a 0,49 ng/ml. Predpokladaná sérová koncentrácia ranibizumabu je približne 90 000-násobne nižšia ako vitreálna koncentrácia ranibizumabu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: Nevykonali sa formálne štúdie na sledovanie farmakokinetiky Lucentisu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. V populačnej farmakokinetickej analýze pacientov s neovaskulárnou VPDM malo 68 % (136 z 200) pacientov poruchu funkcie obličiek (46,5 % ľahká [50-80 ml/min], 20 % stredne ťažká [30-50 ml/min] a 1,5 % ťažká [<30 ml/min]). U pacientov s RVO malo 48,2 % (253 z 525) poruchu funkcie obličiek (36,4 % ľahká, 9,5 % stredne ťažká a 2,3 % ťažká). Systémový klírens bol trochu nižší, čo však nebolo klinicky významné.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Nevykonali sa formálne štúdie na sledovanie farmakokinetiky Lucentisu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bilaterálne intravitreálne podávanie ranibizumabu opiciam rodu Cynomolgus v dávkach medzi 0,25 mg/oko a 2,0 mg/oko raz za 2 týždne až do 26 týždňov malo za následok účinky na oči závislé od dávky.

Intraokulárne sa zaznamenalo od dávky závislé zosilnenie zápalu a zvýšenie počtu buniek v prednej očnej komore s maximom 2 dni po podaní injekcie. Závažnosť zápalovej odpovede sa spravidla znížila pri podaní ďalších injekcií alebo počas zotavenia. V zadnom segmente sa pozorovala vitreálna infiltrácia buniek a zákaly sklovca, ktoré tiež mali tendenciu závisieť od dávky a spravidla pretrvávali do konca liečebného obdobia. V štúdiu trvajúcej 26 týždňov sa intenzita zápalu sklovca zvyšovala s počtom injekcií. Po zotavení sa však pozorovali dôkazy reverzibility. Povaha a načasovanie zápalu zadného segmentu poukazuje na imunitne sprostredkovanú odpoveď protilátok, čo môže byť klinicky nevýznamné. Pri niektorých zvieratách sa pozoroval vznik katarakty po relatívne dlhom období intenzívneho zápalu, čo naznačuje, že zmeny na šošovke sú sekundárne po ťažkom zápale. Prechodné zvýšenie vnútroočného tlaku po podaní sa pozorovalo po intravitreálnych injekciách bez ohľadu na dávku.

Mikroskopické očné zmeny súviseli so zápalom a nepoukazovali na degeneratívne procesy. V niektorých očiach sa zaznamenali granulomatózne zápalové zmeny na papile. Tieto zmeny v zadnom segmente ustupovali a v niektorých prípadoch vymizli počas zotavovania.

Po intravitreálnom podaní sa nezistili žiadne známky systémovej toxicity. V podsúbore liečených zvierat sa našli sérové a sklovcové protilátky voči ranibizumabu.

Nie sú dostupné údaje o karcinogenite alebo mutagenite.

U gravidných opíc nespôsobilo intravitreálne podávanie ranibizumabu, ktoré malo za následok maximálne systémové expozície 0,9- až 7-násobne vyššie ako najhorší prípad klinickej expozície, vývojovú toxicitu alebo teratogenitu a nemalo žiadny vplyv na hmotnosť alebo štruktúru placenty, hoci ranibizumab sa vzhľadom na jeho mechanizmus účinku má považovať za potenciálne teratogénny a embryo- a fetotoxický.

Neprítomnosť účinkov na vývoj embrya a plodu sprostredkovaných ranibizumabom pravdepodobne súvisí hlavne s neschopnosťou fragmentu Fab prešupovať cez placentu. Napriek tomu bol popísaný prípad vysokých hladín ranibizumabu v sére matky a prítomnosti ranibizumabu v sére plodu, čo naznačuje, že protilátka proti ranibizumabu fungovala ako transportná bielkovina (obsahujúca segment Fc) pre ranibizumab, čím sa znižoval klírens zo séra matky a umožňoval sa prestup cez placentu. Keďže sledovania vývoja embryí a plodov sa robili u zdravých gravidných zvierat a ochorenie (napr. diabetes) môže meniť priepustnosť placenty pre fragment Fab, štúdiá sa má interpretovať s opatrnosťou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát α,α -trehalózy
Monohydrát histidíniumchloridu
Histidín
Polysorbát 20
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať naplnenú injekčnú striekačku v zatavenej podložke v škatuli na ochranu pred svetlom.

Pred použitím sa môže neotvorená podložka uchovávať pri izbovej teplote (25 °C) najviac 24 hodín.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,165 ml sterilného roztoku v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestom s uzatváracou zátkou z brómbutylovej gumy a s viečkom striekačky, ktoré sa skladá z bieleho, pevného tesnenia na zistenie nedovolennej manipulácie so šedým krytom špičky z brómbutylovej gumy s adaptérom Luer lock. Naplnená injekčná striekačka má piest a zarážku na uchopenie a je zabalená v zatavenej podložke.

Balenie obsahuje jednu naplnenú injekčnú striekačku.

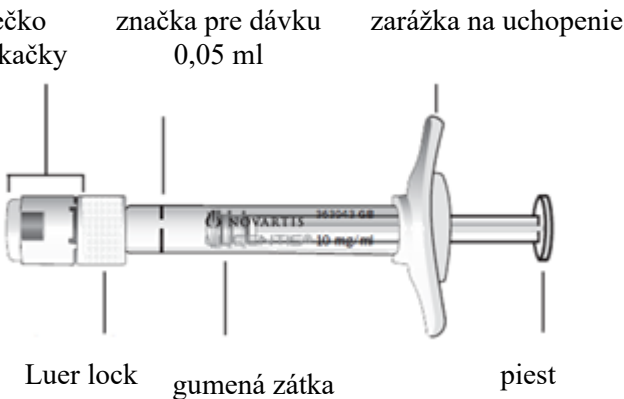
6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

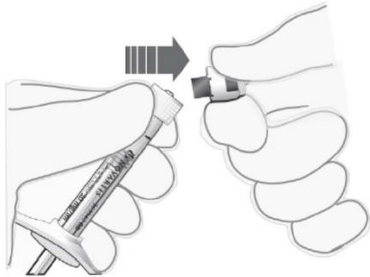
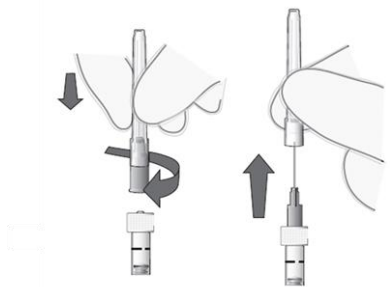
Naplnená injekčná striekačka je určená len na jednorazové použitie. Naplnená injekčná striekačka je sterilná. Sterilitu naplnenej injekčnej striekačky nemožno zaručiť, ak podložka nie je zatavená. Naplnenú injekčnú striekačku nepoužite, ak je roztok sfarbený, zakalený alebo obsahuje pevné častice.

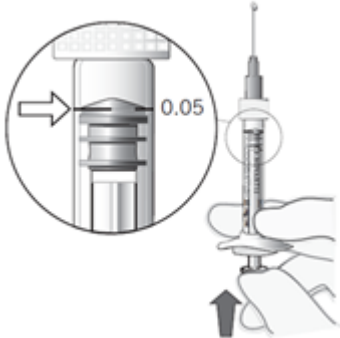
Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac lieku, ako je odporúčaná dávka 0,5 mg. Objem, ktorý možno získať z naplnenej injekčnej striekačky (0,1 ml), sa nemá celý použiť. Nadbytočné množstvo sa má vytlačiť zo striekačky pre podaním injekcie. Podanie celého objemu naplnenej injekčnej striekačky môže mať za následok predávkovanie. Vzduchovú bublinu spolu s nadbytočným liekom vytlačte pomalým posúvaním piesta, až sa hrana pod vypuklou gumenou zátkou kryje s čiernou čiarkou vyznačujúcou dávku na injekčnej striekačke (zodpovedá 0,05 ml, t.j. 0,5 mg ranibizumabu).

Na intravitreálnu injekciu sa má použiť sterilná injekčná ihla 30G x ½".

Pri príprave Lucentisu na intravitreálne podanie dodržiavajte, prosím, pokyny na použitie:

Úvod	Pozorne si prečítajte všetky pokyny na použitie predtým, ako použijete naplnenú injekčnú striekačku. Naplnená injekčná striekačka je určená len na jednorazové použitie. Naplnená injekčná striekačka je sterilná. Nepoužite liek, ak je balenie poškodené. Otvorenie zatavenej podložky a všetky následné úkony sa majú vykonať za aseptických podmienok. Upozornenie: Dávka sa musí nastaviť na 0,05 ml.
Popis naplnenej injekčnej striekačky	 Obrázok 1
Pripravte si	1. Overte si, že balenie obsahuje: • sterilnú naplnenú injekčnú striekačku v zatavenej podložke. 2. Stiahnite kryt z podložky s injekčnou striekačkou a za aseptických podmienok opatrne vyberte injekčnú striekačku.
Skontrolujte injekčnú striekačku	3. Overte si, že: • viečko striekačky nie je odpojené od Luer lock. • striekačka nie je poškodená. • roztok je číry, bezfarebný až svetlohnedožltý a neobsahuje žiadne pevné častice. 4. Ak čokoľvek z uvedeného nie je splnené, zlikvidujte naplnenú injekčnú striekačku a použite novú striekačku.

Odstráňte viečko injekčnej striekačky	5. Odlomte (neodkrúčajte) viečko injekčnej striekačky (pozri Obrázok 2). 6. Zahod'te viečko injekčnej striekačky (pozri Obrázok 3).	 Obrázok 2  Obrázok 3
Nasad'te ihlu	7. Nasad'te sterilnú injekčnú ihlu 30G x ½" na injekčnú striekačku pevným priskrutkovaním na Luer lock (pozri Obrázok 4). 8. Potiahnutím nahor opatrne odstráňte kryt z injekčnej ihly (pozri Obrázok 5). Poznámka: Injekčnú ihlu nikdy neutierajte.	 Obrázok 4 Obrázok 5
Vytlačte vzduchové bubliny	9. Držte injekčnú striekačku vo zvislej polohe. 10. Ak sú v injekčnej striekačke vzduchové bubliny, opatrne na ňu klepte prstom, až kým bubliny vyplávajú nahor (pozri Obrázok 6).	 Obrázok 6

Nastavte dávku	11. Držte injekčnú striekačku vo výške očí a opatrne stláčajte piest, až sa hrana pod vypuklou gumenou zátkou bude kryť so značkou pre dávku (pozri Obrázok 7). Vytlačí sa tak vzduch a nadbytočný roztok a dávka sa nastaví na 0,05 ml. Poznámka: Piest nie je spojený s gumenou zátkou – bráni to nasatiu vzduchu do injekčnej striekačky.	 Obrázok 7
Podajte injekciu	Podanie injekcie sa má vykonať za aseptických podmienok. 12. Injekčná ihla sa má zaviesť 3,5-4,0 mm za limbom do dutiny sklovca, vyhnúť sa horizontálnemu poludníku a smerovať do centra očnej gule. 13. Pomaly podávajte injekčný roztok, až gumená zátka dosiahne dno injekčnej striekačky a je podaný objem 0,05 ml. 14. Pri následných injekciách sa má použiť iné miesto na sklére. 15. Po podaní injekcie nenasadzte kryt späť na injekčnú ihlu, ani ihlu neodpojte od injekčnej striekačky. Zahodte použitú injekčnú striekačku spolu s ihlou do odpadovej nádoby na ostré predmety, alebo zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.	

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/374/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. január 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. november 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Injekčný roztok

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením lieku na trh v každom členskom štáte si držiteľ rozhodnutia o registrácii nechá schváliť edukačný materiál národnou kompetentnou autoritou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby sa po diskusii a schválení národnou kompetentnou autoritou v každom členskom štáte, v ktorom je Lucentis na trhu, v čase uvedenia na trh a po uvedení na trh, poskytol všetkým oftalmologickým klinikám, v ktorých sa očakáva použitie Lucentisu, aktualizovaný balík informácií pre pacienta.

Balík informácií pre pacienta sa má poskytnúť vo forme informačných brožúr pre pacienta, ako aj audio-CD, ktoré obsahujú nasledujúce kľúčové prvky:

- Písomná informácia pre používateľa
- Ako sa pripraviť na liečbu Lucentisom
- Aké sú kroky, ktoré nasledujú po podaní Lucentisu
- Kľúčové príznaky a prejavy závažných nežiaducich udalostí vrátane zvýšeného vnútroočného tlaku, vnútroočného zápalu, odlúčenia sietnice & trhliny v sietnici a infekčnej endoftalmitídy
- Kedy vyhľadať okamžitú pomoc u poskytovateľa zdravotnej starostlivosti

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU

Lucentis 10 mg/ml injekčný roztok
ranibizumab

2. LIEČIVO

Jeden ml obsahuje 10 mg ranibizumabu. Injekčná liekovka obsahuje 2,3 mg ranibizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje: dihydrát α,α -trehalózy; monohydrát histidíniumchloridu; histidín; polysorbát 20; voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1x injekčná liekovka 0,23 ml
Jednorazová dávka pre dospelých: 0,5 mg/0,05 ml. Nadbytočný objem vytlačte z injekčnej striekačky.
Jednorazová dávka pre predčasne narodené deti: 0,2 mg/0,02 ml. Nadbytočný objem vytlačte z injekčnej striekačky.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravitreálne použitie.
Injekčná liekovka len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/374/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Lucentis 10 mg/ml injekčný roztok
ranibizumab
Na intravitreálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

2,3 mg/0,23 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Lucentis 10 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
ranibizumab

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka s 0,165 ml roztoku obsahuje 1,65 mg ranibizumabu (10 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: dihydrát α,α -trehalózy; monohydrát histidíniumchloridu; histidín; polysorbát 20; voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka s 0,165 ml roztoku.
Jednorazová dávka 0,5 mg/0,05 ml.
Nadbytočný objem sa má vytlačiť z injekčnej striekačky pred podaním injekcie.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie. Po otvorení zatavenej podložky vykonajte následné úkony za aseptických podmienok.
Nastavte dávku na značku 0,05 ml.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravitreálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať naplnenú injekčnú striekačku v zatavenej podložke v škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/374/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
FÓLIA NA BLISTRI
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Lucentis 10 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
ranibizumab
Na intravitreálne použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

0,165 ml

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Lucentis 10 mg/ml injekčný roztok
ranibizumab
Na intravitreálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

0,165 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEA****INJEKČNÁ LIEKOVKA + IHLA S FILTROM****1. NÁZOV LIEKU**

Lucentis 10 mg/ml injekčný roztok
ranibizumab

2. LIEČIVO

Jeden ml obsahuje 10 mg ranibizumabu. Injekčná liekovka obsahuje 2,3 mg ranibizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Tiež obsahuje: dihydrát α,α -trehalózy; monohydrát histidíniumchloridu; histidín; polysorbát 20; voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**Injekčný roztok**

1x injekčná liekovka 0,23 ml, 1 ihla s filtrom.
Jednorazová dávka pre dospelých: 0,5 mg/0,05 ml. Nadbytočný objem vytlačte z injekčnej striekačky.
Jednorazová dávka pre predčasne narodené deti: 0,2 mg/0,02 ml. Nadbytočný objem vytlačte z injekčnej striekačky.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravitreálne použitie.
Injekčná liekovka a ihla s filtrom len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Ihla s filtrom nie je určená na podanie injekcie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/374/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Lucentis 10 mg/ml injekčný roztok
ranibizumab
Na intravitreálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

2,3 mg/0,23 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre dospelého používateľa

Lucentis 10 mg/ml injekčný roztok ranibizumab

DOSPELÍ

Údaje týkajúce sa predčasne narodených detí nájdete na opačnej strane tejto písomnej informácie.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lucentis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Lucentis
3. Ako sa podáva Lucentis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lucentis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lucentis a na čo sa používa

Čo je Lucentis

Lucentis je roztok, ktorý sa podáva injekciou do oka. Lucentis patrí do skupiny liekov nazvaných antineovaskularizačné látky. Obsahuje liečivo nazvané ranibizumab.

Na čo sa používa Lucentis

Lucentis sa používa u dospelých na liečbu niekoľkých chorôb očí, ktoré spôsobujú zhoršenie zraku.

Tieto choroby sú dôsledkom poškodenia sietnice (vrstvy v zadnej časti oka citlivej na svetlo), ktorého príčinou je:

- Rast presakujúcich, abnormálnych krvných ciev. Pozoruje sa pri chorobách, ako je vekom podmienená degenerácia makuly (VPDM) a proliferatívna diabetická retinopatia (PDR, ochorenie spôsobené cukrovkou). Môže sa tiež spájať s neovaskularizáciou chorioidey (CNV) v dôsledku patologickej krátkozrakosti (PM), angioidnými pruhmi, centrálnou seróznou chorioretinopatiou alebo zápalovou CNV.
- Edém makuly (opuch v strede sietnice). Tento opuch môže byť vyvolaný cukrovkou (choroba označovaná ako diabetický edém makuly (DEM)) alebo upchatím žíl sietnice (choroba označovaná ako oklúzia žíl sietnice (RVO)).

Ako účinkuje Lucentis

Lucentis špeciálne rozpoznáva a viaže sa na bielkovinu označovanú ako ľudský vaskulárny endoteliálny rastový faktor A (VEGF-A) prítomný v oku. Nadbytok VEGF-A spôsobuje abnormálny rast krvných ciev a opuch v oku, čo môže mať za následok zhoršenie zraku pri chorobách, ako je VPDM, DEM, PDR, RVO, PM a CNV. Naviazaním sa na VEGF-A môže Lucentis zamedziť jeho účinkom a zabrániť tomuto abnormálnemu rastu a opuchu.

Pri týchto chorobách môže Lucentis pomôcť stabilizovať a v mnohých prípadoch zlepšiť váš zrak.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Lucentis

Nesmiete dostávať Lucentis

- ak ste alergický na ranibizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte v oku alebo v okolí oka infekciu.
- ak vás oko bolí alebo je červené (ťažký vnútroočný zápal).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Lucentis, obráťte sa na svojho lekára.

- Lucentis sa podáva ako injekcia do oka. Príležitostne sa po liečbe Lucentisom môže vyskytnúť infekcia vnútornej časti oka, bolesť alebo sčervenanie (zápal), odlúčenie alebo trhlina jednej z vrstiev v zadnej časti oka (odlúčenie alebo trhlina v sietnici alebo odlúčenie alebo trhlina v pigmentovom epiteli sietnice), alebo zákal šošovky (katarakta). Je dôležité čo najskôr zistiť a liečiť takúto infekciu alebo odlúčenie sietnice. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia príznaky ako bolesť oka alebo zhoršenie nepríjemných pocitov v oku, silnejšie sčervenanie oka, neostré alebo oslabené videnie, väčší počet malých čiastočiek v zrakovom poli alebo zvýšená citlivosť na svetlo.
- U niektorých pacientov sa môže vzápätí po podaní injekcie na krátky čas zvýšiť vnútroočný tlak. Nemusíte si to všimnúť, preto váš lekár možno sleduje vnútroočný tlak po každej injekcii.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali očné choroby alebo ste dostali liečbu očí, alebo ste mali cievnu mozgovú príhodu alebo ste pociťovali prechodné príznaky cievnej mozgovej príhody (slabosť alebo ochrnutie končatín alebo tváre, ťažkosti s rozprávaním alebo porozumením). Táto informácia sa bude brať do úvahy pri rozhodovaní, či je liečba Lucentisom pre vás vhodná.

Podrobnejšie informácie o vedľajších účinkoch, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby Lucentisom, si pozrite v časti 4 („Možné vedľajšie účinky“).

Deti a dospievajúci (mladší ako 18 rokov)

Použitie Lucentisu u detí a dospievajúcich sa okrem retinopatie nedonosených detí neoverilo, preto sa neodporúča. Údaje o liečbe predčasne narodených detí s retinopatiou nedonosených detí (ROP) nájdete na opačnej strane tejto písomnej informácie.

Iné lieky a Lucentis

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej troch mesiacov od poslednej injekcie Lucentisu.
- Nie sú skúsenosti s použitím Lucentisu u tehotných žien. Lucentis sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos nie je väčší ako možné riziko pre nenarodené dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom pred začatím liečby Lucentisom.
- Malé množstvá lieku Lucentis môžu prechádzať do materského mlieka, preto sa neodporúča použitie Lucentisu v období dojčenia. Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako sa začne vaša liečba Lucentisom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po liečbe Lucentisom možno budete mať dočasne neostré videnie. Ak k tomu dôjde, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje, kým sa stav neupraví.

3. Ako sa podáva Lucentis

Lucentis podáva očný lekár ako jednorazovú injekciu do oka v lokálnej anestézii (miestne znecitlivenie). Zvyčajná dávka podaná injekciou je 0,05 ml (čo obsahuje 0,05 mg liečiva). Interval medzi dvoma dávkami podanými do toho istého oka má byť najmenej štyri týždne. Všetky injekcie vám podá váš očný lekár.

Pred podaním injekcie vám lekár starostlivo vyčistí oko, aby sa predišlo infekcii. Lekár vám podá aj lokálne anestetikum, aby sa zmiernila alebo potlačila bolesť, ktorú môžete pocítiť pri injekcii.

Liečba sa začína jednou injekciou Lucentisu za mesiac. Lekár vám bude kontrolovať stav oka a v závislosti od toho, ako reagujete na liečbu, rozhodne, či a kedy potrebujete ďalšiu liečbu.

Podrobný návod na použitie je na konci písomnej informácie pre používateľa v časti „Ako sa pripravuje a podáva Lucentis dospelým“.

Starší ľudia (vo veku 65 a viac rokov)

Lucentis možno podávať ľuďom vo veku 65 rokov a starším bez úpravy dávkovania.

Pred ukončením liečby Lucentisom

Ak uvažujete o ukončení liečby Lucentisom, choďte na najbližšiu dohodnutú návštevu a porozprávajte sa o tom so svojim lekárom. Lekár vám poradí a rozhodne o tom, ako dlho sa máte liečiť Lucentisom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky spojené s podaním Lucentisu vyvoláva buď samotný liek, alebo podanie injekcie a väčšinou postihujú oko.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky sú opísané nižšie:

Časté závažné vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): odlúčenie alebo trhlina v zadnej vrstve oka (odlúčenie alebo trhlina v sietnici), čo má za následok videnie svetelných zábleskov s plávajúcimi čiastočkami, stupňujúce sa až do prechodnej straty zraku alebo zákalu šošovky (katarakta).

Menej časté závažné vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb): slepota, infekcia očnej gule (endoftalmitída) so zápalom vo vnútri oka.

Príznaky, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť, sú bolesť alebo zvýšenie nepríjemných pocitov v oku, zhoršujúce sa sčervenanie oka, neostré alebo zhoršené videnie, zvýšený počet malých čiastočiek v zornom poli, alebo zvýšená citlivosť na svetlo. **Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi.**

Najčastejšie hlásené vedľajšie účinky sú opísané nižšie:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

K vedľajším účinkom postihujúcim zrak patria: zápal oka, krvácanie v zadnej časti oka (krvácanie do sietnice), poruchy videnia, bolesť oka, malé plávajúce čiastočky alebo škvrny v zrakovom poli (zákaly), oko podliate krvou, podráždenie oka, pocit cudzieho telieska v oku, zvýšené slzenie, zápal alebo infekcia okrajov očných viečok, suché oko, sčervenanie alebo svrbenie oka a zvýšený vnútroočný tlak.

K vedľajším účinkom nepostihujúcim zrak patria: bolesť hrdla, upchatie nosa, nádcha, bolesť hlavy a bolesť kĺbov.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť po podaní Lucentisu, sú opísané nižšie:

Časté vedľajšie účinky

K vedľajším účinkom postihujúcim zrak patria: znížená ostrosť videnia, opuch časti oka (uvey, rohovky), zápal rohovky (prednej časti oka), malé škvrny na povrchu oka, neostré videnie, krvácanie v mieste podania injekcie, krvácanie do oka, výtok z oka spojený so svrbením, sčervenením a opuchom (zápal očných spojoviek), citlivosť na svetlo, nepríjemný pocit v oku, opuch očného viečka, bolesť očného viečka.

K vedľajším účinkom nepostihujúcim zrak patria: infekcia močových ciest, nízky počet červených krviniek (s prejavmi ako únava, dýchavičnosť, závraty, bledosť kože), úzkosť, kašeľ, nutkanie na vracanie, alergické reakcie ako vyrážky, žihľavka, svrbenie a sčervenenie kože.

Menej časté vedľajšie účinky

K vedľajším účinkom postihujúcim zrak patria: zápal a krvácanie v prednej časti oka, vačok hnisu na oku, zmeny centrálnej časti povrchu oka, bolesť alebo podráždenie v mieste podania injekcie, neobvyklý pocit v oku, podráždenie očného viečka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lucentis

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
- Pred použitím sa môže neotvorená injekčná liekovka uchovávať pri izbovej teplote (25 °C) najviac 24 hodín.
- Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Nepoužite poškodené balenie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lucentis obsahuje

- Liečivo je ranibizumab. Každý ml obsahuje 10 mg ranibizumabu. Každá injekčná liekovka obsahuje 2,3 mg ranibizumabu v 0,23 ml roztoku. Je to použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml, ktorá obsahuje 0,5 mg ranibizumabu.
- Ďalšie zložky sú dihydrát α , α -trehalózy; monohydrát histidíniumchloridu; histidín; polysorbát 20; voda na injekciu.

Ako vyzerá Lucentis a obsah balenia

Lucentis je injekčný roztok v injekčnej liekovke (0,23 ml). Roztok je číry, bezfarebný až svetlohnedožltý a vodný.

Dostupné sú dva rôzne druhy balenia:

Balenie obsahujúce len injekčnú liekovku

Balenie obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku ranibizumabu so zátkou z chlórbutylovej gumy. Liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Balenie obsahujúce injekčnú liekovku + ihlu s filtrom

Balenie obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku ranibizumabu so zátkou z chlórbutylovej gumy a jednu tupú ihlu s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometrov) na odobratie obsahu liekovky.

Všetky zložky sú určené len na jednorazové použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

NASLEDUJÚCA INFORMÁCIA JE URČENÁ LEN PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV:

Prečítajte si aj časť 3 „Ako sa podáva Lucentis“.

Ako sa pripravuje a podáva Lucentis dospelým

Injekčná liekovka na jednorazové použitie určená len na intravitreálne použitie.

Lucentis smie podať kvalifikovaný oftalmológ so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií.

Pri vlhkej VPDM, CNV, PDR a pri poškodení zraku v dôsledku DEM alebo edému makuly po RVO je odporúčaná dávka Lucentisu 0,5 mg podávaná ako jednorazová intravitreálna injekcia. To zodpovedá objemu injekcie 0,05 ml. Interval medzi dvoma dávkami podanými do toho istého oka má byť najmenej štyri týždne.

Liečba sa začína jednou injekciou za mesiac až do dosiahnutia maximálnej zrakovkej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity ochorenia, t.j. žiadna zmena zrakovkej ostrosti a iných prejavov a príznakov choroby pri pokračujúcej liečbe. U pacientov s vlhkou VPDM, DEM, PDR a RVO môže byť na začiatku potrebné podať po sebe tri alebo viac mesačných injekcií.

Následné sledovanie a intervaly medzi podaniami má určovať lekár a majú byť založené na aktivite choroby, stanovenej prostredníctvom zrakovkej ostrosti a/alebo anatomických parametrov.

Ak zrakové a anatomické parametre podľa názoru lekára ukazujú, že pokračujúca liečba pre pacienta nie je prínosom, podávanie Lucentisu sa má ukončiť.

Sledovanie aktivity choroby môže zahŕňať klinické vyšetrenie, testovanie funkcie alebo zobrazovacie techniky (napr. optickú koherentnú tomografiu alebo fluoresceínovú angiografiu).

Ak sa pacient lieči v režime podávania a predlžovania intervalov medzi podaniami, po dosiahnutí maximálnej zrakovkej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity choroby sa intervaly medzi podaniami môžu postupne predlžovať až do opätovného objavenia sa prejavov aktivity choroby alebo zhoršenia zraku. Interval medzi podaniami sa nemá naraz predĺžiť o viac ako dva týždne pri vlhkej VPDM a môže sa naraz predĺžiť až o jeden mesiac pri DEM. Pri PDR a RVO sa intervaly medzi podaniami tiež môžu postupne predlžovať, avšak nie je dostatok údajov na určenie dĺžky týchto intervalov. Ak sa opäť objaví aktivita choroby, interval medzi podaniami sa má patrične skrátiť.

O liečbe poškodenia zraku v dôsledku CNV sa má u pacienta rozhodovať individuálne na základe aktivity choroby. Niektorí pacienti môžu potrebovať len jednu injekciu počas prvých 12 mesiacov; iní môžu potrebovať častejšie podania, vrátane injekcie každý mesiac. Pri sekundárnej CNV v dôsledku patologickej myopie (PM) môžu mnohí pacienti potrebovať počas prvého roka len jednu alebo dve injekcie.

Lucentis a laserová fotokoagulácia pri DEM a edéme makuly po BRVO

S podávaním Lucentisu súčasne s laserovou fotokoaguláciou sú určité skúsenosti. Pri podávaní v ten istý deň sa Lucentis má podať minimálne 30 minút po laserovej fotokoagulácii. Lucentis sa môže podávať pacientom, ktorí boli v minulosti liečení laserovou fotokoaguláciou.

Lucentis a fotodynamická liečba verteporfinom pri CNV v dôsledku PM

Nie sú skúsenosti so súbežným podávaním Lucentisu a verteporfinu.

Lucentis sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu sfarbenia.

Podanie injekcie sa má uskutočniť za aseptických podmienok, ktoré zahŕňajú chirurgickú dezinfekciu rúk, použitie sterilných rukavíc, sterilného rúška a sterilného rozvierača mihalníc (alebo náhrady)

a dostupnosť sterilnej paracentézy (pre prípad potreby). Pred vykonaním intravitreálneho zákroku sa má dôsledne preskúmať pacientova anamnéza so zreteľom na reakcie z precitlivivosti. Pred podaním injekcie sa má v súlade s lokálnou klinickou praxou podať náležitá anestézia a širokospektrálny lokálny mikrobičný prostriedok na dezinfekciu kože v okolí oka, mihalnice a povrchu oka.

Balenie obsahujúce len injekčnú liekovku

Injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie. Po podaní injekcie sa všetok nespotrebovaný liek musí zlikvidovať. Akákoľvek injekčná liekovka, ktorá vykazuje známky poškodenia alebo nesprávnej manipulácie, sa nesmie použiť. Sterilitu nemožno zaručiť, ak uzáver obalu nie je neporušený.

Na prípravu a podanie intravitreálnej injekcie sú potrebné nasledujúce pomôcky na jednorazové použitie:

- ihla s 5 µm filtrom (18G)
- sterilná injekčná striekačka 1 ml (s ryskou pre objem 0,05 ml)
- injekčná ihla (30G x ½").

Tieto pomôcky nie sú súčasťou balenia Lucentisu.

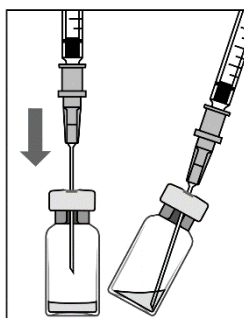
Balenie obsahujúce injekčnú liekovku + ihlu s filtrom

Všetky zložky sú sterilné a sú určené len na jednorazové použitie. Akákoľvek zložka, ktorej obal vykazuje známky poškodenia alebo nesprávnej manipulácie, sa nesmie použiť. Sterilitu nemožno zaručiť, ak uzáver obalu zložky nie je neporušený. Opakované použitie môže mať za následok infekciu alebo iné ochorenie/poškodenie zdravia.

Na prípravu a podanie intravitreálnej injekcie sú potrebné nasledujúce pomôcky na jednorazové použitie:

- ihla s 5 µm filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, je súčasťou balenia)
- sterilná injekčná striekačka 1 ml (s ryskou pre objem 0,05 ml, nie je súčasťou balenia Lucentisu)
- injekčná ihla (30G x ½"; nie je súčasťou balenia Lucentisu)

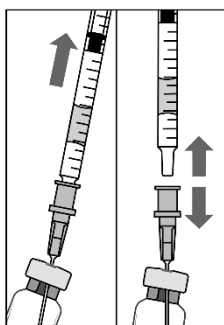
Pri príprave Lucentisu na intravitreálne podanie dospelým dodržiavajte, prosím, nasledujúce pokyny:



1. Pred odobratím obsahu odstráňte viečko z injekčnej liekovky a očistite vonkajšiu časť zátky injekčnej liekovky (napr. tampónom napusteným 70 % alkoholom).

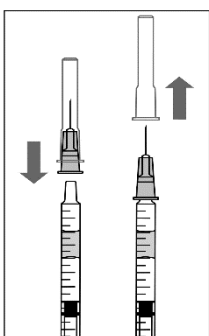
2. Asepticky nasadíte ihlu s 5 µm filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) na 1 ml injekčnú striekačku. Vtlačte hrubú ihlu s filtrom do stredu zátky liekovky, až sa ihla dotkne dna injekčnej liekovky.

3. Odoberte všetku tekutinu z injekčnej liekovky, pri čom liekovka má byť vo zvislej polohe, mierne naklonená, aby sa uľahčilo úplné odobratie obsahu.



4. Dbajte na to, aby ste pri vyprázdnení injekčnej liekovky dostatočne potiahli piest, aby sa ihla s filtrom úplne vyprázdnila.

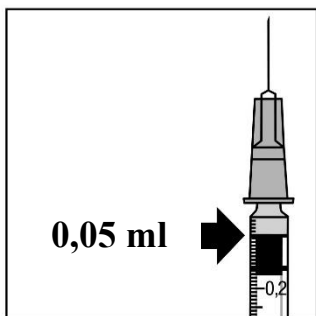
5. Hrubú ihlu s filtrom nechajte v injekčnej liekovke a odpojte injekčnú striekačku od hrubej ihly s filtrom. Ihla s filtrom sa má po odobratí obsahu injekčnej liekovky zahodiť a nemá sa použiť na intravitreálnu injekciu.



6. Asepticky pevne nasadíte injekčnú ihlu (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) na injekčnú striekačku.

7. Opatrne odstráňte kryt z injekčnej ihly bez toho, aby ste odpojili injekčnú ihlu od injekčnej striekačky.

Poznámka: Pri odstránení krytu pridržte násadec injekčnej ihly.



8. Opatrne vytlačte vzduch spolu s nadbytočným roztokom z injekčnej striekačky a upravte dávku na rysku označujúcu 0,05 ml na striekačke. Injekčná striekačka je pripravená na podanie injekcie.

Poznámka: Injekčnú ihlu neutierajte. Nepotiahnite piest injekčnej striekačky.

Injekčná ihla sa zavádza 3,5-4,0 mm za limbom do dutiny sklovca, vyhýba sa horizontálnemu poludníku a smeruje do centra očnej gule. Potom sa podá objem injekcie 0,05 ml; pri následných injekciách sa má použiť iné miesto na sklére.

Po podaní injekcie nenasadíte kryt späť na injekčnú ihlu, ani ihlu neodpojte od injekčnej striekačky. Zahodíte použitú injekčnú striekačku spolu s ihlou do odpadovej nádoby na ostré predmety, alebo zlikvidujete v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Lucentis 10 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke ranibizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lucentis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Lucentis
3. Ako sa podáva Lucentis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lucentis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lucentis a na čo sa používa

Čo je Lucentis

Lucentis je roztok, ktorý sa podáva injekciou do oka. Lucentis patrí do skupiny liekov nazvaných antineovaskularizačné látky. Obsahuje liečivo nazvané ranibizumab.

Na čo sa používa Lucentis

Lucentis sa používa u dospelých na liečbu niekoľkých chorôb očí, ktoré spôsobujú zhoršenie zraku.

Tieto choroby sú dôsledkom poškodenia sietnice (vrstvy v zadnej časti oka citlivej na svetlo), ktorého príčinou je:

- Rast presakujúcich, abnormálnych krvných ciev. Pozoruje sa pri chorobách, ako je vekom podmienená degenerácia makuly (VPDM) a proliferatívna diabetická retinopatia (PDR, ochorenie spôsobené cukrovkou). Môže sa tiež spájať s neovaskularizáciou chorioidey (CNV) v dôsledku patologickej krátkozrakosti (PM), angiodnými pruhmi, centrálnou seróznou chorioretinopatiou alebo zápalovou CNV.
- Edém makuly (opuch v strede sietnice). Tento opuch môže byť vyvolaný cukrovkou (choroba označovaná ako diabetický edém makuly (DEM)) alebo upchatím žíl sietnice (choroba označovaná ako oklúzia žíl sietnice (RVO)).

Ako účinkuje Lucentis

Lucentis špeciálne rozpoznáva a viaže sa na bielkovinu označovanú ako ľudský vaskulárny endoteliálny rastový faktor A (VEGF-A) prítomný v oku. Nadbytok VEGF-A spôsobuje abnormálny rast krvných ciev a opuch v oku, čo môže mať za následok zhoršenie zraku pri chorobách, ako je VPDM, DEM, PDR, RVO, PM a CNV. Naviazaním sa na VEGF-A môže Lucentis zamedziť jeho účinkom a zabrániť tomuto abnormálnemu rastu a opuchu.

Pri týchto chorobách môže Lucentis pomôcť stabilizovať a v mnohých prípadoch zlepšiť váš zrak.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Lucentis

Nesmiete dostávať Lucentis

- ak ste alergický na ranibizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte v oku alebo v okolí oka infekciu.
- ak vás oko bolí alebo je červené (ťažký vnútroočný zápal).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Lucentis, obráťte sa na svojho lekára.

- Lucentis sa podáva ako injekcia do oka. Príležitostne sa po liečbe Lucentisom môže vyskytnúť infekcia vnútornej časti oka, bolesť alebo sčervenanie (zápal), odlúčenie alebo trhlina jednej z vrstiev v zadnej časti oka (odlúčenie alebo trhlina v sietnici alebo odlúčenie alebo trhlina v pigmentovom epiteli sietnice), alebo zákal šošovky (katarakta). Je dôležité čo najskôr zistiť a liečiť takúto infekciu alebo odlúčenie sietnice. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia príznaky ako bolesť oka alebo zhoršenie nepríjemných pocitov v oku, silnejšie sčervenanie oka, neostré alebo oslabené videnie, väčší počet malých čiastočiek v zrakovom poli alebo zvýšená citlivosť na svetlo.
- U niektorých pacientov sa môže vzápätí po podaní injekcie na krátky čas zvýšiť vnútroočný tlak. Nemusíte si to všimnúť, preto váš lekár možno sleduje vnútroočný tlak po každej injekcii.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali očné choroby alebo ste dostali liečbu očí, alebo ste mali cievnu mozgovú príhodu alebo ste pociťovali prechodné príznaky cievnej mozgovej príhody (slabosť alebo ochrnutie končatín alebo tváre, ťažkosti s rozprávaním alebo porozumením). Táto informácia sa bude brať do úvahy pri rozhodovaní, či je liečba Lucentisom pre vás vhodná.

Podrobnejšie informácie o vedľajších účinkoch, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby Lucentisom, si pozrite v časti 4 („Možné vedľajšie účinky“).

Deti a dospievajúci (mladší ako 18 rokov)

Použitie Lucentisu u detí a dospievajúcich sa neoverilo, preto sa neodporúča.

Iné lieky a Lucentis

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej troch mesiacov od poslednej injekcie Lucentisu.
- Nie sú skúsenosti s použitím Lucentisu u tehotných žien. Lucentis sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos nie je väčší ako možné riziko pre nenarodené dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom pred začatím liečby Lucentisom.
- Malé množstvá lieku Lucentis môžu prechádzať do materského mlieka, preto sa neodporúča použitie Lucentisu v období dojčenia. Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako sa začne vaša liečba Lucentisom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po liečbe Lucentisom možno budete mať dočasne neostré videnie. Ak k tomu dôjde, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje, kým sa stav neupraví.

3. Ako sa podáva Lucentis

Lucentis podáva očný lekár ako jednorazovú injekciu do oka v lokálnej anestézii (miestne znecitlivenie). Zvyčajná dávka podaná injekciou je 0,05 ml (čo obsahuje 0,05 mg liečiva). Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac lieku, ako je odporúčaná dávka 0,5 mg. Objem, ktorý možno získať

z naplnenej injekčnej striekačky, sa nemá celý použiť. Nadbytočné množstvo sa má vytlačiť zo striekačky pre podaním injekcie. Podanie celého objemu naplnenej injekčnej striekačky môže mať za následok predávkovanie.

Interval medzi dvoma dávkami podanými do toho istého oka má byť najmenej štyri týždne. Všetky injekcie vám podá váš očný lekár.

Pred podaním injekcie vám lekár starostlivo vyčistí oko, aby sa predišlo infekcii. Lekár vám podá aj lokálne anestetikum, aby sa zmiernila alebo potlačila bolesť, ktorú môžete pocítiť pri injekcii.

Liečba sa začína jednou injekciou Lucentisu za mesiac. Lekár vám bude kontrolovať stav oka a v závislosti od toho, ako reagujete na liečbu, rozhodne, či a kedy potrebujete ďalšiu liečbu.

Podrobný návod na použitie je na konci písomnej informácie pre používateľa v časti „Ako sa pripravuje a podáva Lucentis“.

Starší ľudia (vo veku 65 a viac rokov)

Lucentis možno podávať ľuďom vo veku 65 rokov a starším bez úpravy dávkovania.

Pred ukončením liečby Lucentisom

Ak uvažujete o ukončení liečby Lucentisom, choďte na najbližšiu dohodnutú návštevu a porozprávajte sa o tom so svojim lekárom. Lekár vám poradí a rozhodne o tom, ako dlho sa máte liečiť Lucentisom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky spojené s podaním Lucentisu vyvoláva buď samotný liek, alebo podanie injekcie a väčšinou postihujú oko.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky sú opísané nižšie:

Časté závažné vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): odlúčenie alebo trhlina v zadnej vrstve oka (odlúčenie alebo trhlina v sietnici), čo má za následok videnie svetelných zábleskov s plávajúcimi čiastočkami, stupňujúce sa až do prechodnej straty zraku alebo zákalu šošovky (katarakta).

Menej časté závažné vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb): slepota, infekcia očnej gule (endoftalmitída) so zápalom vo vnútri oka.

Príznaky, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť, sú bolesť alebo zvýšenie nepríjemných pocitov v oku, zhoršujúce sa sčervenanie oka, neostre alebo zhoršené videnie, zvýšený počet malých čiastočiek v zornom poli, alebo zvýšená citlivosť na svetlo. **Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi.**

Najčastejšie hlásené vedľajšie účinky sú opísané nižšie:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

K vedľajším účinkom postihujúcim zrak patria: zápal oka, krvácanie v zadnej časti oka (krvácanie do sietnice), poruchy videnia, bolesť oka, malé plávajúce čiastočky alebo škvrny v zrakovom poli (zákaly), oko podliate krvou, podráždenie oka, pocit cudzieho telieska v oku, zvýšené slzenie, zápal alebo infekcia okrajov očných viečok, suché oko, sčervenanie alebo svrbenie oka a zvýšený vnútroočný tlak.

K vedľajším účinkom nepostihujúcim zrak patria: bolesť hrdla, upchatie nosa, nádcha, bolesť hlavy a bolesť kĺbov.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť po podaní Lucentisu, sú opísané nižšie:

Časté vedľajšie účinky

K vedľajším účinkom postihujúcim zrak patria: znížená ostrosť videnia, opuch časti oka (uvey, rohovky), zápal rohovky (prednej časti oka), malé škvrny na povrchu oka, neostré videnie, krvácanie v mieste podania injekcie, krvácanie do oka, výtok z oka spojený so svrbením, sčervenením a opuchom (zápal očných spojoviek), citlivosť na svetlo, nepríjemný pocit v oku, opuch očné viečka, bolesť očné viečka.

K vedľajším účinkom nepostihujúcim zrak patria: infekcia močových ciest, nízky počet červených krviniek (s prejavmi ako únava, dýchavičnosť, závraty, bledosť kože), úzkosť, kašeľ, nutkanie na vracanie, alergické reakcie ako vyrážky, žihľavka, svrbenie a sčervenenie kože.

Menej časté vedľajšie účinky

K vedľajším účinkom postihujúcim zrak patria: zápal a krvácanie v prednej časti oka, vačok hnisu na oku, zmeny centrálnej časti povrchu oka, bolesť alebo podráždenie v mieste podania injekcie, neobvyklý pocit v oku, podráždenie očné viečka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lucentis

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku naplnenej injekčnej striekačky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
- Pred použitím sa môže zatavená podložka uchovávať pri izbovej teplote (25 °C) najviac 24 hodín.
- Uchovávať naplnenú injekčnú striekačku v neotvorenej podložke v škatuli na ochranu pred svetlom.
- Nepoužite poškodené balenie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lucentis obsahuje

- Liečivo je ranibizumab. Každý ml obsahuje 10 mg ranibizumabu. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,165 ml injekčného roztoku, čo zodpovedá 1,65 mg ranibizumabu. Je to použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml, ktorá obsahuje 0,5 mg ranibizumabu.
- Ďalšie zložky sú dihydrát α,α -trehalózy; monohydrát histidíniumchloridu; histidín; polysorbát 20; voda na injekciu.

Ako vyzerá Lucentis a obsah balenia

Lucentis je injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. Naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,165 ml sterilného, číreho, bezfarebného až svetlohnedožltého vodného roztoku. Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac lieku, ako je odporúčaná dávka 0,5 mg. Objem, ktorý možno získať z naplnenej injekčnej striekačky, sa nemá celý použiť. Nadbytočné množstvo sa má vytlačiť zo striekačky pre podaním injekcie. Podanie celého objemu naplnenej injekčnej striekačky môže mať za následok predávkovanie.

Balenie obsahuje jednu naplnenú injekčnú striekačku, zabalenú v zatavenej podložke. Naplnená injekčná striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Prečítajte si aj časť 3 „Ako sa podáva Lucentis“.

Ako sa pripravuje a podáva Lucentis

Naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie určená len na intravitreálne použitie.

Lucentis smie podať kvalifikovaný oftalmológ so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií.

Pri vlhkej VPDM, CNV, PDR a pri poškodení zraku v dôsledku DEM alebo edému makuly po RVO je odporúčaná dávka Lucentisu 0,5 mg podávaná ako jednorazová intravitreálna injekcia. To zodpovedá objemu injekcie 0,05 ml. Interval medzi dvoma dávkami podanými do toho istého oka má byť najmenej štyri týždne.

Liečba sa začína jednou injekciou za mesiac až do dosiahnutia maximálnej zrakovkej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity ochorenia, t.j. žiadna zmena zrakovkej ostrosti a iných prejavov a príznakov choroby pri pokračujúcej liečbe. U pacientov s vlhkou VPDM, DEM, PDR a RVO môže byť na začiatku potrebné podať po sebe tri alebo viac mesačných injekcií.

Následné sledovanie a intervaly medzi podaniami má určovať lekár a majú byť založené na aktivite choroby, stanovenej prostredníctvom zrakovkej ostrosti a/alebo anatomických parametrov.

Ak zrakové a anatomické parametre podľa názoru lekára ukazujú, že pokračujúca liečba pre pacienta nie je prínosom, podávanie Lucentisu sa má ukončiť.

Sledovanie aktivity choroby môže zahŕňať klinické vyšetrenie, testovanie funkcie alebo zobrazovacie techniky (napr. optickú koherentnú tomografiu alebo fluoresceínovú angiografiu).

Ak sa pacient lieči v režime podávania a predlžovania intervalov medzi podaniami, po dosiahnutí maximálnej zrakovkej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity choroby sa intervaly medzi podaniami môžu postupne predlžovať až do opätovného objavenia sa prejavov aktivity choroby alebo zhoršenia zraku. Interval medzi podaniami sa nemá naraz predĺžiť o viac ako dva týždne pri vlhkej VPDM a môže sa naraz predĺžiť až o jeden mesiac pri DEM. Pri PDR a RVO sa intervaly medzi podaniami tiež môžu postupne predlžovať, avšak nie je dostatok údajov na určenie dĺžky týchto intervalov. Ak sa opäť objaví aktivita choroby, interval medzi podaniami sa má patrične skrátiť.

O liečbe poškodenia zraku v dôsledku CNV sa má u pacienta rozhodovať individuálne na základe aktivity choroby. Niektorí pacienti môžu potrebovať len jednu injekciu počas prvých 12 mesiacov; iní môžu potrebovať častejšie podania, vrátane injekcie každý mesiac. Pri sekundárnej CNV v dôsledku patologickej myopie (PM) môžu mnohí pacienti potrebovať počas prvého roka len jednu alebo dve injekcie.

Lucentis a laserová fotokoagulácia pri DEM a edéme makuly po BRVO

S podávaním Lucentisu súčasne s laserovou fotokoaguláciou sú určité skúsenosti. Pri podávaní v ten istý deň sa Lucentis má podať minimálne 30 minút po laserovej fotokoagulácii. Lucentis sa môže podávať pacientom, ktorí boli v minulosti liečení laserovou fotokoaguláciou.

Lucentis a fotodynamická liečba verteporfínom pri CNV v dôsledku PM

Nie sú skúsenosti so súbežným podávaním Lucentisu a verteporfínu.

Lucentis sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu sfarbenia.

Podanie injekcie sa má uskutočniť za aseptických podmienok, ktoré zahŕňajú chirurgickú dezinfekciu rúk, použitie sterilných rukavíc, sterilného rúška a sterilného rozvierača mihalníc (alebo náhrady) a dostupnosť sterilnej paracentézy (pre prípad potreby). Pred vykonaním intravitreálneho zákroku sa

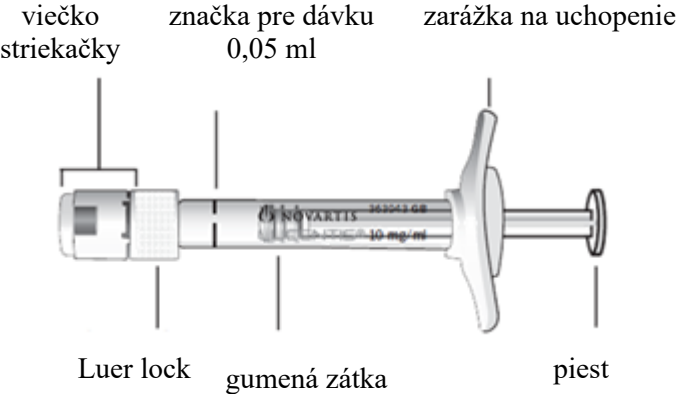
má dôsledne preskúmať pacientova anamnéza so zreteľom na reakcie z precitlivenosti. Pred podaním injekcie sa má v súlade s lokálnou klinickou praxou podať náležitá anestézia a širokospektrálny lokálny mikrobicídny prostriedok na dezinfekciu kože v okolí oka, mihalnice a povrchu oka.

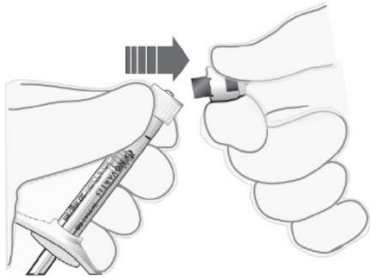
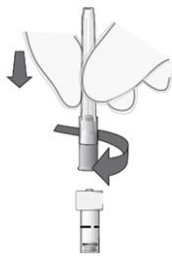
Naplnená injekčná striekačka je určená len na jednorazové použitie. Naplnená injekčná striekačka je sterilná. Nepoužite liek, ak je balenie poškodené. Sterilitu naplnenej injekčnej striekačky nemožno zaručiť, ak podložka nie je zatavená. Naplnenú injekčnú striekačku nepoužite, ak je roztok sfarbený, zakalený alebo obsahuje pevné častice.

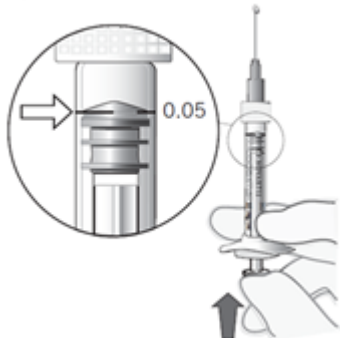
Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac lieku, ako je odporúčaná dávka 0,5 mg. Objem, ktorý možno získať z naplnenej injekčnej striekačky (0,1 ml), sa nemá celý použiť. Nadbytočné množstvo sa má vytlačiť zo striekačky pre podaním injekcie. Podanie celého objemu naplnenej injekčnej striekačky môže mať za následok predávkovanie. Vzduchovú bublinu spolu s nadbytočným liekom vytlačte pomalým posúvaním piesta, až sa hrana pod vypuklou gumenou zátkou kryje s čiernou čiarkou vyznačujúcou dávkou na injekčnej striekačke (zodpovedá 0,05 ml, t.j. 0,5 mg ranibizumabu).

Na intravitreálnu injekciu sa má použiť sterilná injekčná ihla 30G x ½".

Pri príprave Lucentisu na intravitreálne podanie dodržiavajte, prosím, pokyny na použitie:

Úvod	Pozorne si prečítajte všetky pokyny na použitie predtým, ako použijete naplnenú injekčnú striekačku. Naplnená injekčná striekačka je určená len na jednorazové použitie. Naplnená injekčná striekačka je sterilná. Nepoužite liek, ak je balenie poškodené. Otvorenie zatavenej podložky a všetky následné úkony sa majú vykonať za aseptických podmienok. Upozornenie: Dávka sa musí nastaviť na 0,05 ml.
Popis naplnenej injekčnej striekačky	 Obrázok 1
Pripravte si	1. Overte si, že balenie obsahuje: • sterilnú naplnenú injekčnú striekačku v zatavenej podložke. 2. Stiahnite kryt z podložky s injekčnou striekačkou a za aseptických podmienok opatrne vyberte injekčnú striekačku.
Skontrolujte injekčnú striekačku	3. Overte si, že: • viečko striekačky nie je odpojené od Luer lock. • striekačka nie je poškodená. • roztok je číry, bezfarebný až svetlohnedožltý a neobsahuje žiadne pevné častice. 4. Ak čokoľvek z uvedeného nie je splnené, zlikvidujte naplnenú injekčnú striekačku a použite novú striekačku.

Odstráňte viečko injekčnej striekačky	5. Odlomte (neodkrúčajte) viečko injekčnej striekačky (pozri Obrázok 2). 6. Zahod'te viečko injekčnej striekačky (pozri Obrázok 3).	 Obrázok 2  Obrázok 3
Nasad'te ihlu	7. Nasad'te sterilnú injekčnú ihlu 30G x ½" na injekčnú striekačku pevným priskrutkovaním na Luer lock (pozri Obrázok 4). 8. Potiahnutím nahor opatrne odstráňte kryt z injekčnej ihly (pozri Obrázok 5). Poznámka: Injekčnú ihlu nikdy neutierajte.	 Obrázok 4  Obrázok 5
Vytlačte vzduchové bubliny	9. Držte injekčnú striekačku vo zvislej polohe. 10. Ak sú v injekčnej striekačke vzduchové bubliny, opatrne na ňu klepte prstom, až kým bubliny vyplávajú nahor (pozri Obrázok 6).	 Obrázok 6

Nastavte dávku	11. Držte injekčnú striekačku vo výške očí a opatrne stláčajte piest, až sa hrana pod vypuklou gumenou zátkou bude kryť so značkou pre dávku (pozri Obrázok 7). Vytlačí sa tak vzduch a nadbytočný roztok a dávka sa nastaví na 0,05 ml. Poznámka: Piest nie je spojený s gumenou zátkou – bráni to nasatiu vzduchu do injekčnej striekačky.	
Podajte injekciu	Podanie injekcie sa má vykonať za aseptických podmienok. 12. Injekčná ihla sa má zaviesť 3,5-4,0 mm za limбом do dutiny sklovca, vyhnúť sa horizontálnemu poludníku a smerovať do centra očnej gule. 13. Pomaly podávajúte injekčný roztok, až gumená zátka dosiahne dno injekčnej striekačky a je podaný objem 0,05 ml. 14. Pri následných injekciách sa má použiť iné miesto na sklére. 15. Po podaní injekcie nenasadíte kryt späť na injekčnú ihlu, ani ihlu neodpojte od injekčnej striekačky. Zahodíte použitú injekčnú striekačku spolu s ihlou do odpadovej nádoby na ostré predmety, alebo zlikvidujete v súlade s národnými požiadavkami.	Obrázok 7

Písomná informácia pre opatrovateľa predčasne narodeného dieťaťa

Lucentis 10 mg/ml injekčný roztok ranibizumab

PREDČASNE NARODENÉ DETI

Údaje týkajúce sa dospelých nájdete na opačnej strane tejto písomnej informácie.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vášmu dieťaťu podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lucentis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vášmu dieťaťu podajú Lucentis
3. Ako sa podáva Lucentis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lucentis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lucentis a na čo sa používa

Čo je Lucentis

Lucentis je roztok, ktorý sa podáva injekciou do oka. Lucentis patrí do skupiny liekov nazvaných antineovaskularizačné látky. Obsahuje liečivo nazvané ranibizumab.

Na čo sa používa Lucentis

Lucentis sa používa u predčasne narodených detí na liečbu retinopatie nedonosených detí (ROP), čo je choroba spôsobujúca zhoršenie zraku ako dôsledok poškodenia zadnej časti oka (sietnice), vyvolaného abnormálnym rastom krvných ciev.

Ako účinkuje Lucentis

Lucentis špeciálne rozpoznáva a viaže sa na bielkovinu označovanú ako ľudský vaskulárny endoteliálny rastový faktor A (VEGF-A) prítomný v oku. Nadbytok VEGF-A spôsobuje abnormálny rast krvných ciev v oku. Lucentis môže zamedziť jeho účinkom a zabrániť tomuto abnormálnemu rastu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vášmu dieťaťu podajú Lucentis

Vaše dieťa nesmie dostávať Lucentis

- ak vaše dieťa je alergické na ranibizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak vaše dieťa má v oku alebo v okolí oka infekciu.
- ak vaše dieťa oko bolí alebo je červené (ťažký vnútroočný zápal).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vášmu dieťaťu podajú Lucentis, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa.

- Lucentis sa podáva ako injekcia do oka. Príležitostne sa po liečbe Lucentisom môže vyskytnúť infekcia vnútornej časti oka, bolesť alebo sčervenanie (zápal), odlúčenie alebo trhlina jednej z vrstiev v zadnej časti oka (odlúčenie alebo trhlina v sietnici alebo odlúčenie alebo trhlina

v pigmentovom epiteli sietnice), alebo zákal šošovky (katarakta). Je dôležité čo najskôr zistiť a liečiť takúto infekciu alebo odlúčenie sietnice. **Ihneď oznámte lekárovi, ak sa u vášho dieťaťa objavia prejavy ako bolesť oka alebo silnejšie sčervenanie oka.**

- U niektorých pacientov sa môže vzápätí po podaní injekcie na krátky čas zvýšiť vnútroočný tlak. Lekár vášho dieťaťa možno sleduje vnútroočný tlak po každej injekcii.

Podrobnejšie informácie o vedľajších účinkoch, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby Lucentisom, si pozrite v časti 4 („Možné vedľajšie účinky“).

Iné lieky a Lucentis

Ak vaše dieťa teraz dostáva alebo v poslednom čase dostávalo, či práve dostane ďalšie lieky, povedzte to lekárovi vášho dieťaťa.

3. Ako sa podáva Lucentis

Lucentis podá očný lekár ako jednorazovú injekciu do očí vášho dieťaťa, obvykle v lokálnej anestézii (miestne znecitlivenie). Zvyčajná dávka podaná injekciou je 0,02 ml (čo obsahuje 0,2 mg liečiva). Interval medzi dvoma dávkami podanými do toho istého oka má byť najmenej štyri týždne. Všetky injekcie podá očný lekár.

Pred podaním injekcie lekár starostlivo vyčistí oči vášho dieťaťa, aby sa predišlo infekcii. Lekár vášmu dieťaťu podá aj lokálne anestetikum, aby sa zmiernila alebo potlačila bolesť.

Liečba sa začína jednou injekciou Lucentisu do každého oka (niektoré deti môžu potrebovať len liečbu do jedného oka). Lekár bude kontrolovať stav oka/očí vášho dieťaťa a v závislosti od toho, ako vaše dieťa reaguje na liečbu, rozhodne, či a kedy je potrebná ďalšia liečba.

Podrobný návod na použitie je na konci písomnej informácie pre používateľa v časti „Ako sa pripravuje a podáva Lucentis predčasne narodeným deťom“.

Pred ukončením liečby Lucentisom

Ak u vášho dieťaťa uvažujete o ukončení liečby Lucentisom, choďte na najbližšiu dohodnutú návštevu a porozprávajte sa o tom s lekárom vášho dieťaťa. Lekár vám poradí a rozhodne o tom, ako dlho sa má vaše dieťa liečiť Lucentisom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Vedľajšie účinky spojené s podaním Lucentisu vyvoláva buď samotný liek, alebo podanie injekcie a väčšinou postihujú oko.

Najčastejšie vedľajšie účinky u predčasne narodených detí sú opísané nižšie:

K vedľajším účinkom postihujúcim oči patria: krvácanie v zadnej časti oka (krvácanie do sietnice), krvácanie do oka alebo v mieste podania injekcie a krvou podliate oko (krvácanie do spojovky).

K vedľajším účinkom nepostihujúcim zrak patria: bolesť hrdla, upchatie nosa a nádcha, nízky počet červených krviniek (s príznakmi ako únava, dýchavičnosť, bledosť kože), kašeľ, infekcia močových ciest, alergické reakcie, napr. vyrážky a sčervenanie kože.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri použití Lucentisu u dospelých sú uvedené nižšie. Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť aj u predčasne narodených detí.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky u dospelých sú opísané nižšie:

Časté závažné vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): odlúčenie alebo trhlina v zadnej vrstve oka (odlúčenie alebo trhlina v sietnici), čo sa stupňuje až do prechodnej straty zraku, alebo zákal šošovky (katarakta).

Menej časté závažné vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb): slepota, infekcia očnej gule (endofthalmitída) so zápalom vo vnútri oka.

Je dôležité čo najskôr zistiť a liečiť závažné vedľajšie účinky, napr. infekciu očnej gule alebo odlúčenie sietnice. **Ihneď povedzte lekárovi, ak sa u vášho dieťaťa objavia prejavy ako bolesť oka alebo zhoršujúce sa sčervenenie oka.**

Iné vedľajšie účinky u dospelých sú opísané nižšie:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

K vedľajším účinkom postihujúcim zrak patria: zápal oka, poruchy videnia, bolesť oka, malé plávajúce čiastočky alebo škvrny v zrakovom poli (zákaly), podráždenie oka, pocit cudzieho telieska v oku, zvýšené slzenie, zápal alebo infekcia okrajov očných viečok, suché oko, sčervenenie alebo svrbenie oka a zvýšený vnútroočný tlak.

K vedľajším účinkom nepostihujúcim zrak patria: bolesť hlavy a bolesť kĺbov.

Časté vedľajšie účinky

K vedľajším účinkom postihujúcim zrak patria: znížená ostrosť videnia, opuch časti oka (uvey, rohovky), zápal rohovky (prednej časti oka), malé škvrny na povrchu oka, neostré videnie, výtok z oka spojený so svrbením, sčervenením a opuchom (zápal očných spojoviek), citlivosť na svetlo, nepríjemný pocit v oku, opuch očného viečka, bolesť očného viečka.

K vedľajším účinkom nepostihujúcim zrak patria: úzkosť, nutkanie na vracanie.

Menej časté vedľajšie účinky

K vedľajším účinkom postihujúcim zrak patria: zápal a krvácanie v prednej časti oka, vačok hnisu na oku, zmeny centrálnej časti povrchu oka, bolesť alebo podráždenie v mieste podania injekcie, neobvyklý pocit v oku, podráždenie očného viečka.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa niektorého vedľajšieho účinku, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lucentis

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
- Pred použitím sa môže neotvorená injekčná liekovka uchovávať pri izbovej teplote (25 °C) najviac 24 hodín.
- Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Nepoužite poškodené balenie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lucentis obsahuje

- Liečivo je ranibizumab. Každý ml obsahuje 10 mg ranibizumabu. Každá injekčná liekovka obsahuje 2,3 mg ranibizumabu v 0,23 ml roztoku. Je to použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,02 ml, ktorá obsahuje 0,2 mg ranibizumabu.
- Ďalšie zložky sú dihydrát α,α -trehalózy; monohydrát histidíniumchloridu; histidín; polysorbát 20; voda na injekciu.

Ako vyzerá Lucentis a obsah balenia

Lucentis je injekčný roztok v injekčnej liekovke (0,23 ml). Roztok je číry, bezfarebný až svetlohnedožltý a vodný.

Dostupné sú dva rôzne druhy balenia:

Balenie obsahujúce len injekčnú liekovku

Balenie obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku ranibizumabu so zátkou z chlórbutylovej gumy. Liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Balenie obsahujúce injekčnú liekovku + ihlu s filtrom

Balenie obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku ranibizumabu so zátkou z chlórbutylovej gumy a jednu tupú ihlu s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometrov) na odobratie obsahu liekovky. Všetky zložky sú určené len na jednorazové použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

NASLEDUJÚCA INFORMÁCIA JE URČENÁ LEN PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV:

Prečítajte si aj časť 3 „Ako sa podáva Lucentis“.

Ako sa pripravuje a podáva Lucentis predčasne narodeným deťom

Injekčná liekovka na jednorazové použitie je určená len na intravitreálne použitie.

Lucentis smie podať kvalifikovaný oftalmológ so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií predčasne narodeným deťom.

Na podanie predčasne narodeným deťom použite maloobjemovú vysoko presnú injekčnú striekačku, ktorá sa dodáva spolu s injekčnou ihlou (30G x ½") v súprave VISISURE.

U predčasne narodených detí je odporúčaná dávka Lucentisu 0,2 mg, podaná ako jednorazová intravitreálna injekcia. Zodpovedá to objemu injekcie 0,02 ml. U predčasne narodených detí sa liečba retinopatie nedonosených detí (ROP) začína jednorazovou injekciou do oka a liečbu možno podať bilaterálne v ten istý deň. Celkovo možno do oka podať až tri injekcie počas šiestich mesiacov od začatia liečby, ak sú prítomné prejavy aktivity choroby. V klinickej štúdii RAINBOW trvajúcej 24 týždňov dostala väčšina pacientov (78 %) do oka jednu injekciu. Pacienti, ktorí boli v tejto klinickej štúdii liečení dávkou 0,2 mg, nevyžadovali ďalšiu liečbu v následnej dlhodobej extenzii štúdie, ktorá sledovala pacientov do veku piatich rokov. Podanie viac ako troch injekcií do jedného oka sa neskúmalo. Interval medzi dvoma dávkami podanými do toho istého oka má byť najmenej štyri týždne.

Lucentis sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu sfarbenia.

Podanie injekcie sa má uskutočniť za aseptických podmienok, ktoré zahŕňajú chirurgickú dezinfekciu rúk, použitie sterilných rukavíc, sterilného rúška a sterilného rozvierača mihalníc (alebo náhrady) a dostupnosť sterilnej paracentézy (pre prípad potreby). Pred vykonaním intravitreálneho zákroku sa má dôsledne preskúmať pacientova anamnéza so zreteľom na reakcie z precitlivenosti. Pred podaním injekcie sa má v súlade s lokálnou klinickou praxou podať náležitá anestézia a širokospektrálny lokálny mikrobicídny prostriedok na dezinfekciu kože v okolí oka, mihalnice a povrchu oka.

Balenie obsahujúce len injekčnú liekovku

Injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie. Po podaní injekcie sa všetok nespotrebovaný liek musí zlikvidovať. Akákoľvek injekčná liekovka, ktorá vykazuje známky poškodenia alebo nesprávnej manipulácie, sa nesmie použiť. Sterilitu nemožno zaručiť, ak uzáver obalu nie je neporušený.

Na prípravu a podanie intravitreálnej injekcie sú potrebné nasledujúce pomôcky na jednorazové použitie:

- ihla s 5 µm filtrom (18G); nie je súčasťou balenia Lucentisu
- maloobjemová vysoko presná sterilná injekčná striekačka (dodáva sa osobitne ako súčasť súpravy VISISURE)
- injekčná ihla (30G x ½"); (dodáva sa osobitne ako súčasť súpravy VISISURE)

Balenie obsahujúce injekčnú liekovku + ihlu s filtrom

Všetky zložky sú sterilné a sú určené len na jednorazové použitie. Akákoľvek zložka, ktorej obal vykazuje známky poškodenia alebo nesprávnej manipulácie, sa nesmie použiť. Sterilitu nemožno zaručiť, ak uzáver obalu zložky nie je neporušený. Opakované použitie môže mať za následok infekciu alebo iné ochorenie/poškodenie zdravia.

Na prípravu a podanie intravitreálnej injekcie sú potrebné nasledujúce pomôcky na jednorazové použitie:

- ihla s 5 µm filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, je súčasťou balenia)
- maloobjemová vysoko presná sterilná injekčná striekačka (dodáva sa osobitne ako súčasť súpravy VIVISURE)
- injekčná ihla (30G x ½"); (dodáva sa osobitne ako súčasť súpravy VIVISURE)

Pri príprave Lucentisu na intravitreálne podanie predčasne narodeným deťom dodržujte návod na použitie súpravy VIVISURE.

Injekčná ihla sa zavádza 1,0 až 2,0 mm za limbom, pričom ihla smeruje k zrakovému nervu. Potom sa podá objem injekcie 0,02 ml.