

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Rexatilux 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.

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

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,005 mg polysorbátu 20 v každej podanej dávke 0,05 ml, čo zodpovedá 0,10 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až bledožltý vodný roztok, pH 5,2 – 5,8, osmolalita 270 až 375 mOsmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rexatilux 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

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

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka Rexatiluxu 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 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 zrakovej ostrosti a/alebo anatomických parametrov.

Ak zrakové a anatomické parametre podľa názoru lekára ukazujú, že pokračujúca liečba pre pacienta nie je prínosom, podávanie Rexatiluxu 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).

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

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

Ranibizumab a fotodynamická liečba verteporfínom pri CNV v dôsledku PM

Nie sú skúsenosti so súbežným podávaním ranibizumabu a verteporfínu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Ranibizumab 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 ranibizumabu 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, 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), časť objemu obsiahnutého v liekovke sa pred podaním musí zlikvidovať.

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

Informácie o príprave Rexatiluxu, 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.

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 závažným 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 ranibizumabu sa spájalo s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, rhegmatogénnym odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a iatrogénnou traumatickou kataraktou (pozri časť 4.8). Pri podaní Rexatiluxu 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 ranibizumabu 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 neprijemných 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 ranibizumabu (vrátane podania v ten istý deň) nenaznačujú zvýšené riziko systémových nežiaducich udalostí v porovnaní s unilaterálnou liečbou.

Imunogenita

Ranibizumab 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)

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

Prerušenie liečby Rexatiluxom 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.

Skupiny pacientov, u ktorých sú skúsenosti obmedzené

S liečbou osôb s DEM spôsobeným diabetom typu I sú len obmedzené skúsenosti. Ranibizumab 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 ranibizumabom u pacientov s diabetom s HbA_{1c} 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 ranibizumabu u pacientov s RVO, u ktorých dôjde k ireverzibilnej strate zrakovej funkcie pre ischémiu.

Údaje o účinku ranibizumabu 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 ranibizumabu 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).

Rexatilux obsahuje polysorbát.

Tento liek obsahuje 0,005 mg polysorbátu 20 v každej podanej dávke 0,05 ml, čo zodpovedá 0,10 mg/ml. Polysorbát môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie.

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

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

V klinických skúšaní 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 ranibizumabom.

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 Rexatilux 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 ranibizumabu súvisí s postupom intravitreálnej injekcie.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie týkajúce sa očí po podaní injekcie ranibizumabu 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 ranibizumabu 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť 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, opacity 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, trhlina v sietnici, odlúčenie pigmentového epitelu sietnice, trhlina v pigmentovom epiteli sietnice, znížená zrková 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, nepríjemné 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 ranibizumabom 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 ranibizumabu 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

Rexatilux je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú k dispozícii na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

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.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba vlhkej VPDM

Pri vlhkej VPDM sa klinická bezpečnosť a účinnosť ranibizumabu 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 ranibizumabu 0,3 mg, ranibizumabu 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 ranibizumab 0,3 mg, každý mesiac ranibizumab 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).

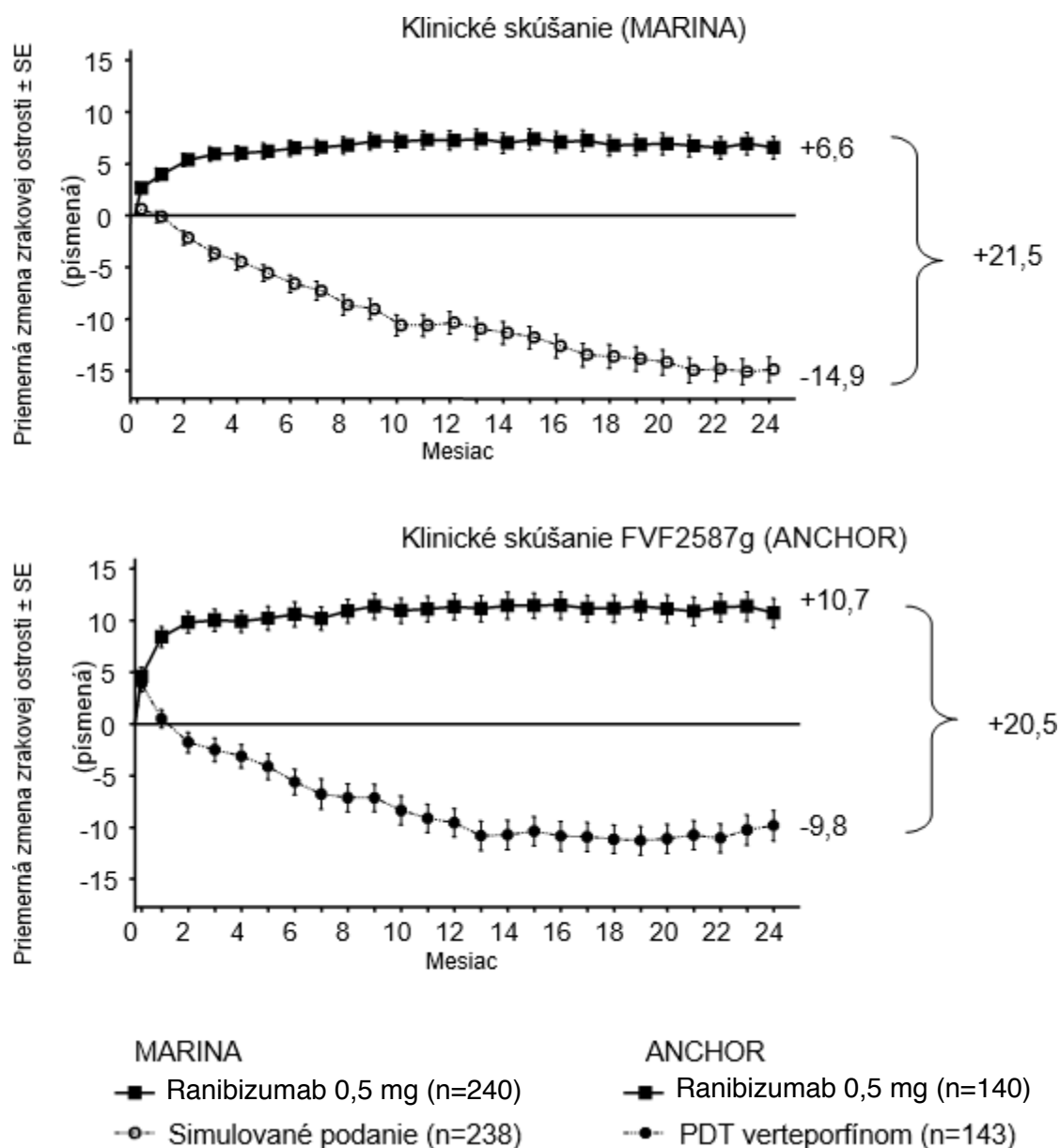
Kľúčové merané parametre sú zhrnuté v Tabuľke 1 a na Obrázku 1.

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)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	PDT verteporfinom (n=143)	Ranibizumab 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 zrakovej 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 ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 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 ranibizumabom v PIER dostali priemerne 10 kompletných liečebných cyklov.

Po počiatočnom zvýšení zrakové ostrosti (po podávaní raz za mesiac) sa zraková ostrosť pacientov v priemere zhoršovala pri podávaní ranibizumabu 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 zrakové ostrosti.

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

Liečba poškodenia zraku v dôsledku sekundárnej CNV pri PM

Klinická bezpečnosť a účinnosť ranibizumabu 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.

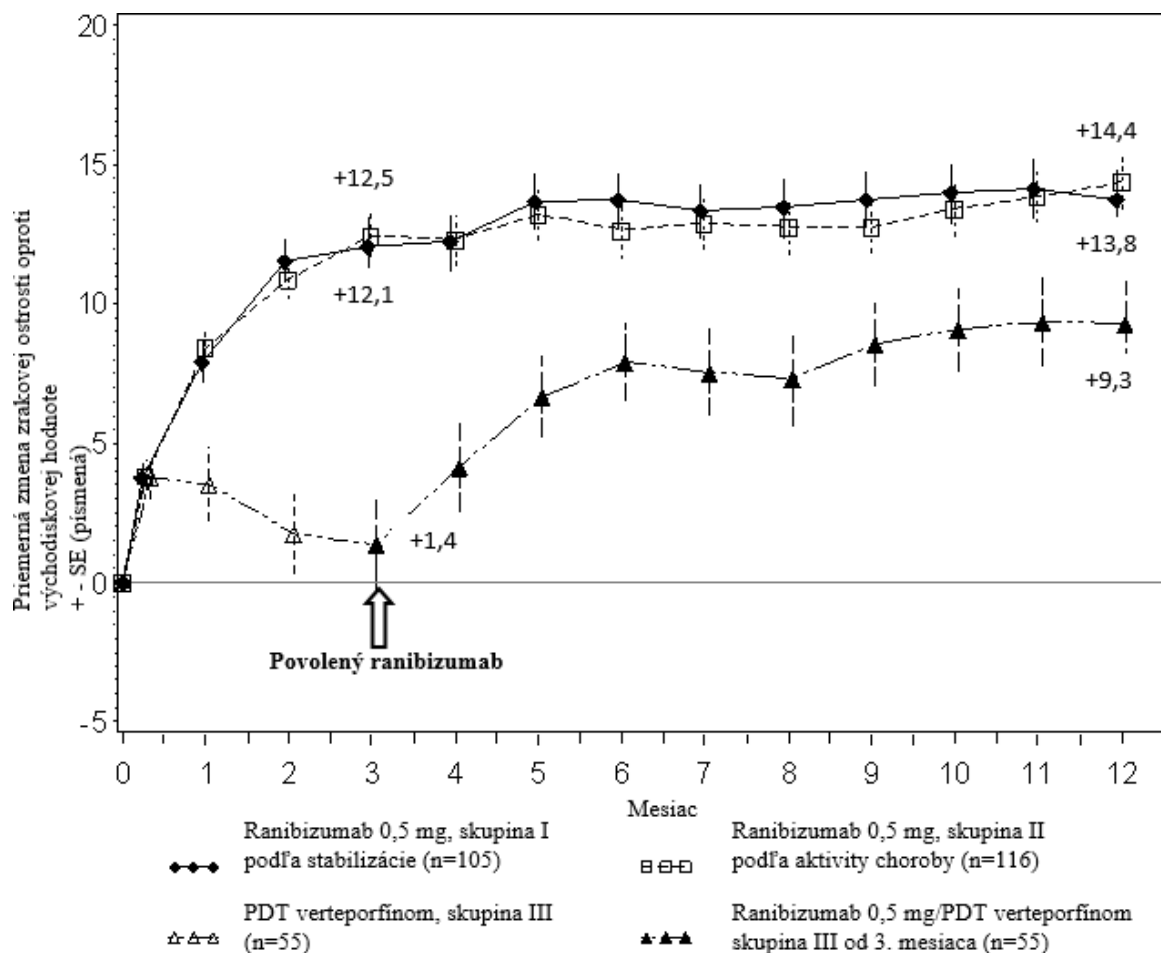
Tabuľka 2 Výsledky po 3. a 12. mesiaci (RADIANCE)

	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 ranibizumabu u pacientov s poškodením zraku v dôsledku CNV sa stanovili na základe údajov z 12 mesiacov dvojito maskovaného, simulovaného 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.

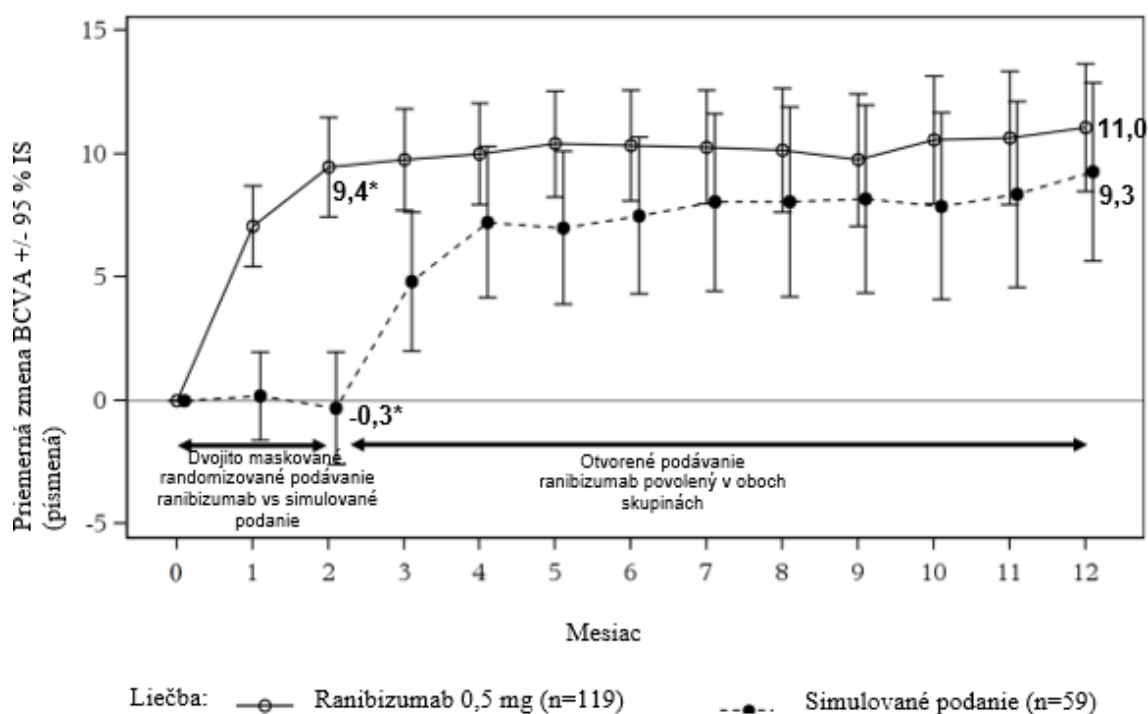
Tabuľka 3 Výsledky po 2. mesiaci (MINERVA)

	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 celkove, 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

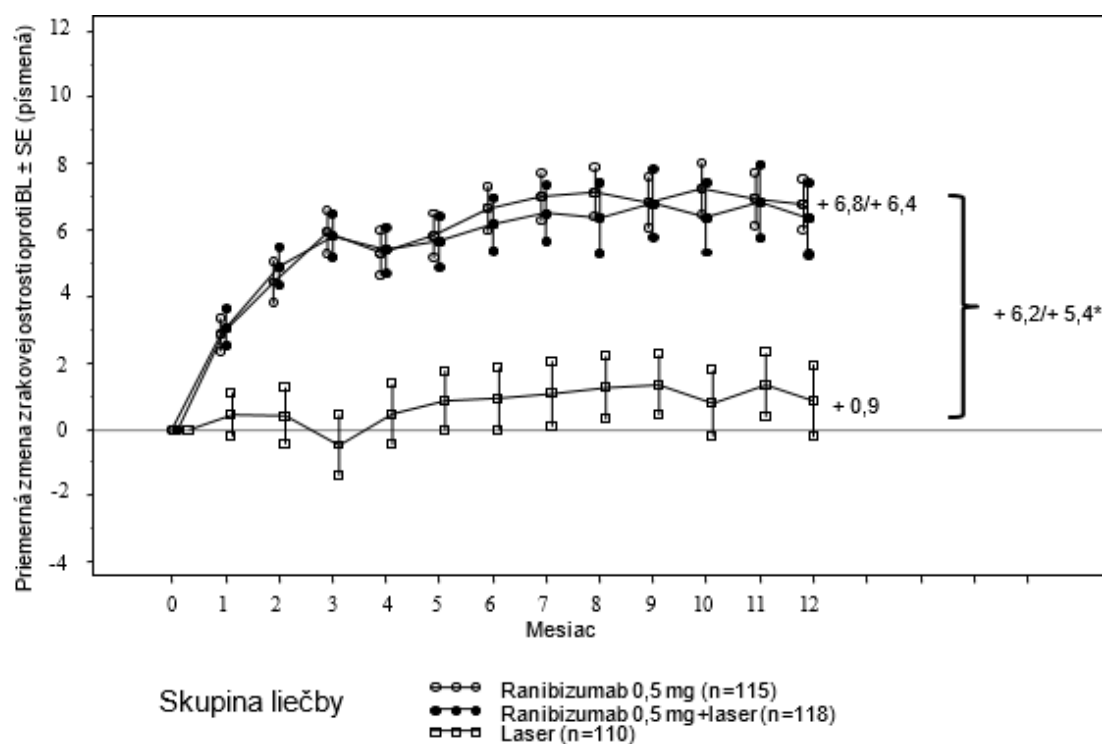
Bezpečnosť a účinnosť ranibizumabu sa vyhodnotili v troch randomizovaných, kontrolovaných štúdiách trvajúcich najmenej 12 mesiacov. Do týchto štúdií bolo zaradených celkovo 868 pacientov (708 s aktívnou liečbou a 160 ako kontrola).

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 ($\pm 7,72$) písmen u všetkých pacientov liečených ranibizumabom (n=102) v porovnaní s -0,1 ($\pm 9,77$) písmen u pacientov pri simulovanej liečbe; priemerná zmena BCVA po 12. mesiaci oproti východiskovej hodnote bola 10,3 ($\pm 9,1$) písmen v porovnaní s -1,4 ($\pm 14,2$) 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 ranibizumabu.

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 ranibizumabu 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 ranibizumabu 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.

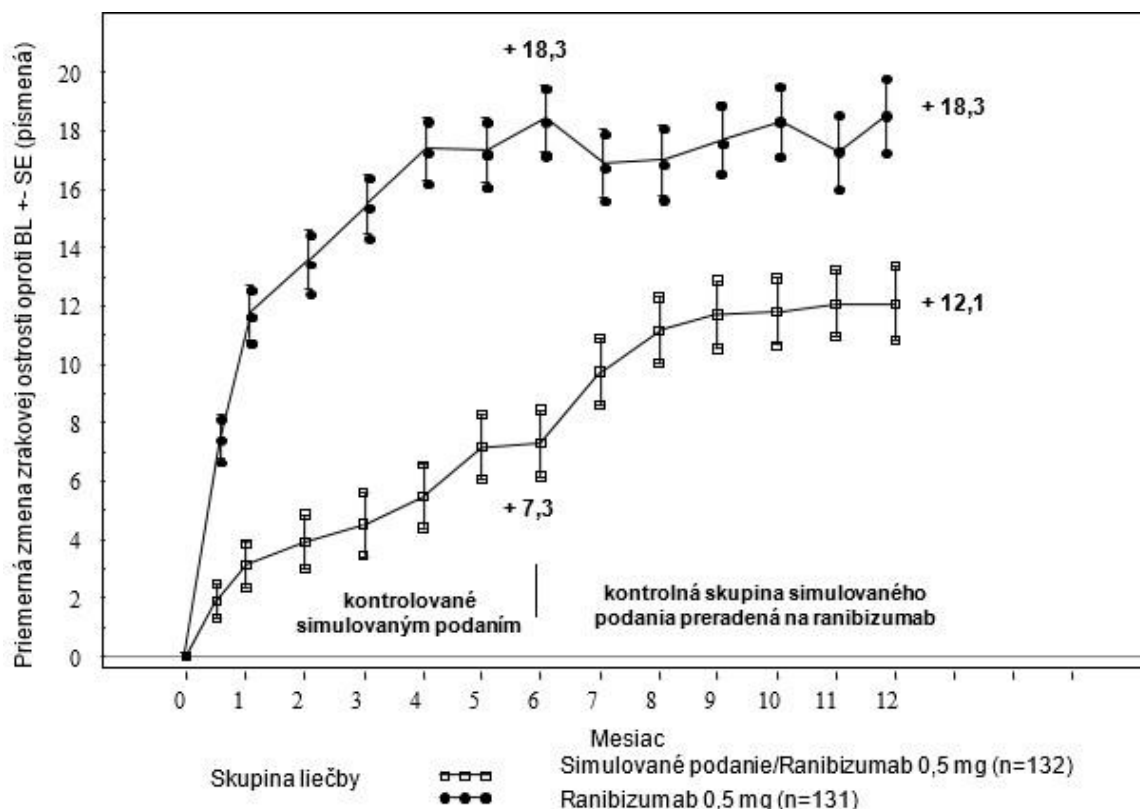
Kľúčové merané parametre z BRAVO a CRUISE sú zhrnuté v Tabuľke 8 a na Obrázkoch 5 a 6.

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

	BRAVO		CRUISE	
	Simulované podanie/ Ranibizumab 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab 0,5 mg (n=131)	Simulované podanie/ Ranibizumab 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab 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

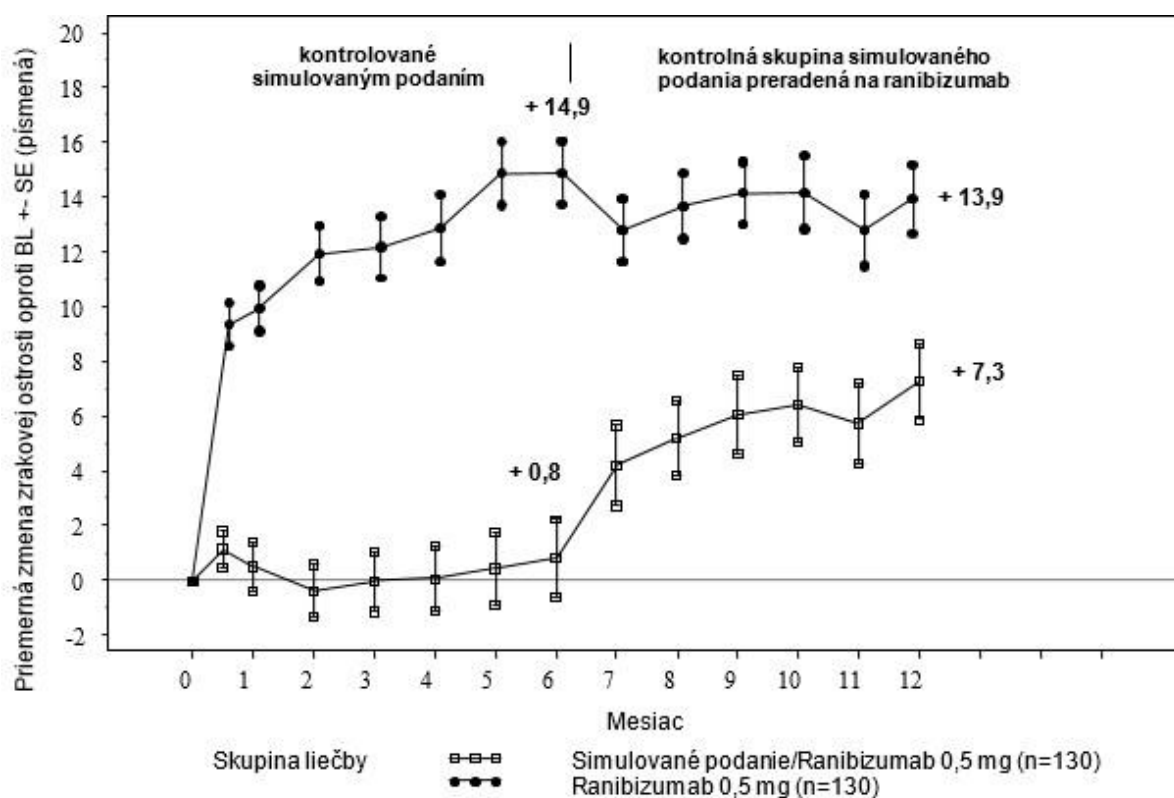
^ap <0,0001 pre obidve štúdie

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 znižovanie 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 zrakovkej 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 ranibizumabu 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
	Ranibizumab 0,5 mg N=180	Ranibizumab 0,5 mg + laser N=178	Laser* N=90	Ranibizumab 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: ranibizumab 0,5 mg oproti laseru a ranibizumab 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 ranibizumabu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ranibizumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri neovaskulárnom AMD, poruchách zraku spôsobených DME, poškodenia zraku v dôsledku makulárneho edému sekundárneho k RVO, poškodenia zraku v dôsledku CNV a diabetickej retinopatii (informácie o pediatrickom použití pozri v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravitreálnom podaní ranibizumabu 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 koncentraciami, 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 ranibizumabu 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 ranibizumabu 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 závažná [30-50 ml/min] a 1,5 % závažná [<30 ml/min]). U pacientov s RVO malo 48,2 % (253 z 525) poruchu funkcie obličiek (36,4 % ľahká, 9,5 % stredne závažná a 2,3 % závažná). Systémový klírens bol trochu nižší, čo však nebolo klinicky významné.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Nevykonali sa formálne štúdie na sledovanie farmakokinetiky ranibizumabu 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 štúdií 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 závažnom 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 nespôsobilu 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-/fetotoxický.

Neprítomnosť účinkov na vývoj embrya a plodu sprostredkovaných ranibizumabom pravdepodobne súvisí hlavne s neschopnosťou fragmentu Fab prestupovať 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 opatnosťou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
 α, α -trehalóza dihydrát
polysorbát 20 (E 432)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalu 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 30 dní. Po uskladnení injekčnej liekovky pri izbovej teplote (25 °C) sa nesmie vrátiť do chladničky a musí sa zlikvidovať, ak sa nepoužije do 30 dní pri skladovaní pri izbovej teplote alebo do pôvodného dátumu expirácie, podľa toho, čo nastane skôr.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce injekčnú liekovku + ihlu s filtrom

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Pri príprave Rexatiluxu 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) 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 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 nenasadíte 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

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta
08039, Barcelona
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/26/2043/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: {DD. mesiac RRRR}

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Rexatilux 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 obsahuje 0,5 mg ranibizumabu.

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

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,005 mg polysorbátu 20 v každej podanej dávke 0,05 ml, čo zodpovedá 0,10 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až bledožltý vodný roztok, pH 5,2 – 5,8, osmolalita 270 až 375 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rexatilux 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

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

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Rexatiluxu 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 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 Rexatiluxu 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).

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

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

Ranibizumab a fotodynamická liečba verteporfínom pri CNV v dôsledku PM

Nie sú skúsenosti so súbežným podávaním ranibizumabu a verteporfínu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Ranibizumab 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 ranibizumabu 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 pred 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).

Rexatilux 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 Rexatiluxu, 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 závažným 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 ranibizumabu sa spájalo s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, rhegmatogénnym odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a iatrogénnou traumatickou kataraktou (pozri časť 4.8). Pri podaní Rexatiluxu 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 ranibizumabu 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 neprijemných

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 ranibizumabu (vrátane podania v ten istý deň) nenaznačujú zvýšené riziko systémových nežiaducich udalostí v porovnaní s unilaterálnou liečbou.

Imunogenita

Ranibizumab 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)

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

Prerušenie liečby Rexatiluxom

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 VPDm 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. Ranibizumab 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 ranibizumabom 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 ranibizumabu u pacientov s RVO, u ktorých dôjde k ireverzibilnej strate zrakovej funkcie pre ischémiu.

Údaje o účinku ranibizumabu 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 ranibizumabu 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 prírodu alebo tranzitórne ischemické ataky, sú obmedzené. Pri liečbe takýchto pacientov je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.8).

Rexatilux obsahuje polysorbát.

Tento liek obsahuje 0,005 mg polysorbátu 20 v každej podanej dávke 0,05 ml, čo zodpovedá 0,10 mg/ml. Polysorbát môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie.

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

Adjuvantné použitie laserovej fotokoagulácie a Rexatiluxu 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 ranibizumabom.

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 Rexatilux neodporúča dojčiť.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve na fertilitu.

4.7 Ovplynenie 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 ranibizumabu súvisí s postupom intravitreálnej injekcie.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie týkajúce sa očí po podaní injekcie ranibizumabu 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, trhlinka v sietnici a iatrogénna traumatická katarakta (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli po podaní ranibizumabu 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť 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, opacity v sklovci, krvácanie do spojovky, podráždenie

Časté	oka, pocit cudzieho telieska v očiach, zvýšené slzenie, blefaritída, suché oko, hyperémia oka, svrbenie oka. 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.
Menej časté	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	
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 ranibizumabom 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 skúšaníach 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 ranibizumabu 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 skúšaniach 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

Rexatilux je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú k dispozícii na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

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.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba vlhkej VPDM

Pri vlhkej VPDM sa klinická bezpečnosť a účinnosť ranibizumabu 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 ranibizumabu 0,3 mg, ranibizumabu 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 ranibizumab 0,3 mg, každý mesiac ranibizumab 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).

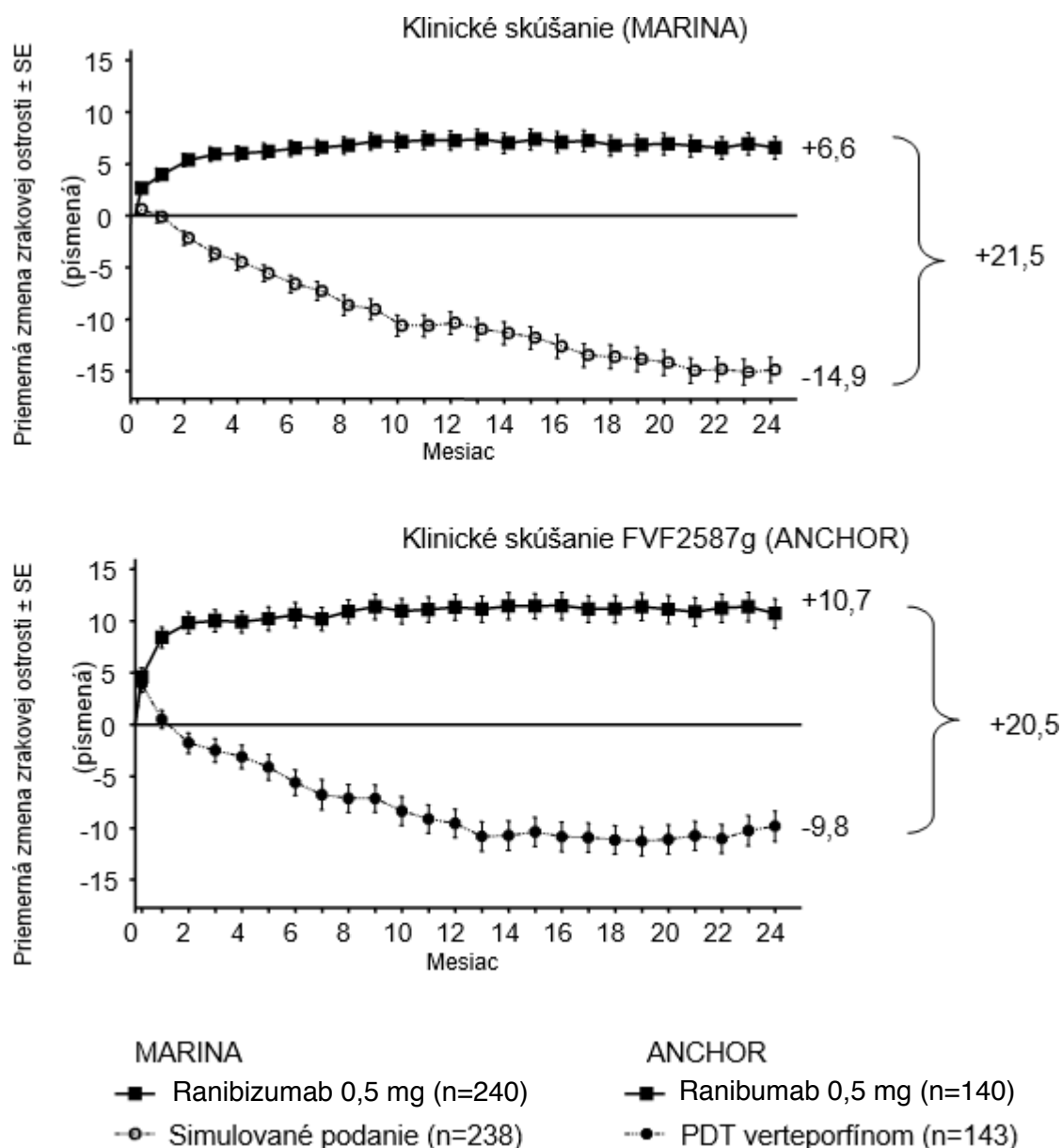
Kľúčové merané parametre sú zhrnuté v Tabuľke 1 a na Obrázku 1.

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)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	PDT verteporfino m (n=143)	Ranibizumab 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 ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 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 ranibizumabom v PIER dostali priemerne 10 kompletných liečebných cyklov.

Po počiatočnom zvýšení zrakovnej ostrosti (po podávaní raz za mesiac) sa zraková ostrosť pacientov v priemere zhoršovala pri podávaní ranibizumabu raz za štvrtý rok 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 zrakovkej ostrosti.

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

Liečba poškodenia zraku v dôsledku sekundárnej CNV pri PM

Klinická bezpečnosť a účinnosť ranibizumabu 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.

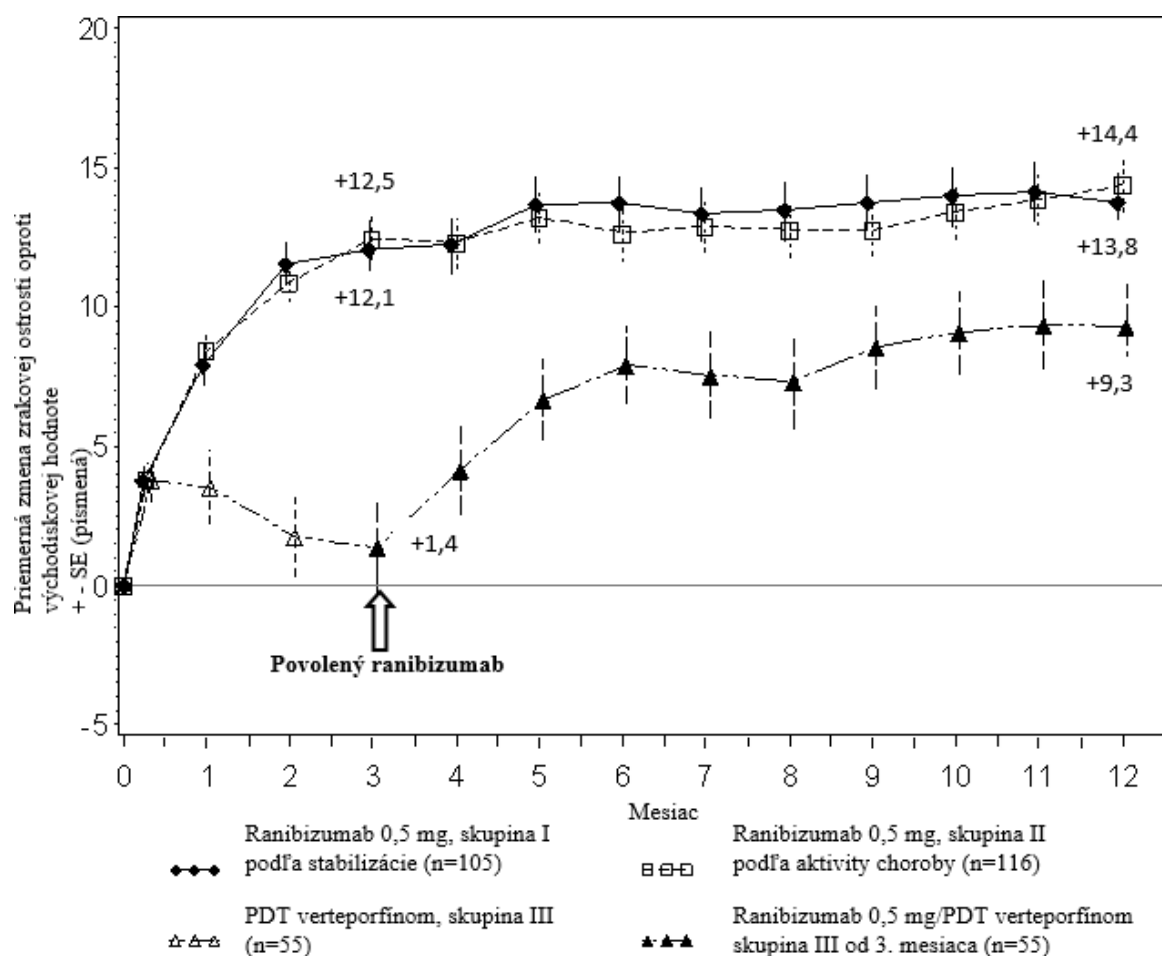
Tabuľka 2 Výsledky po 3. a 12. mesiaci (RADIANCE)

	Skupina I ranibizumab 0,5 mg „stabilita zraku“ (n=105)	Skupina II ranibizumab 0,5 mg „aktivity 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 ranibizumabu u pacientov s poškodením zraku v dôsledku CNV sa stanovili na základe údajov z 12 mesiacov dvojito maskovaného, simulovaného 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 mesiaca. V skupine simulovaného podania nedostalo 7 z 59 pacientov v období 12 mesiacov liečbu ranibizumabom do skúšaného oka.

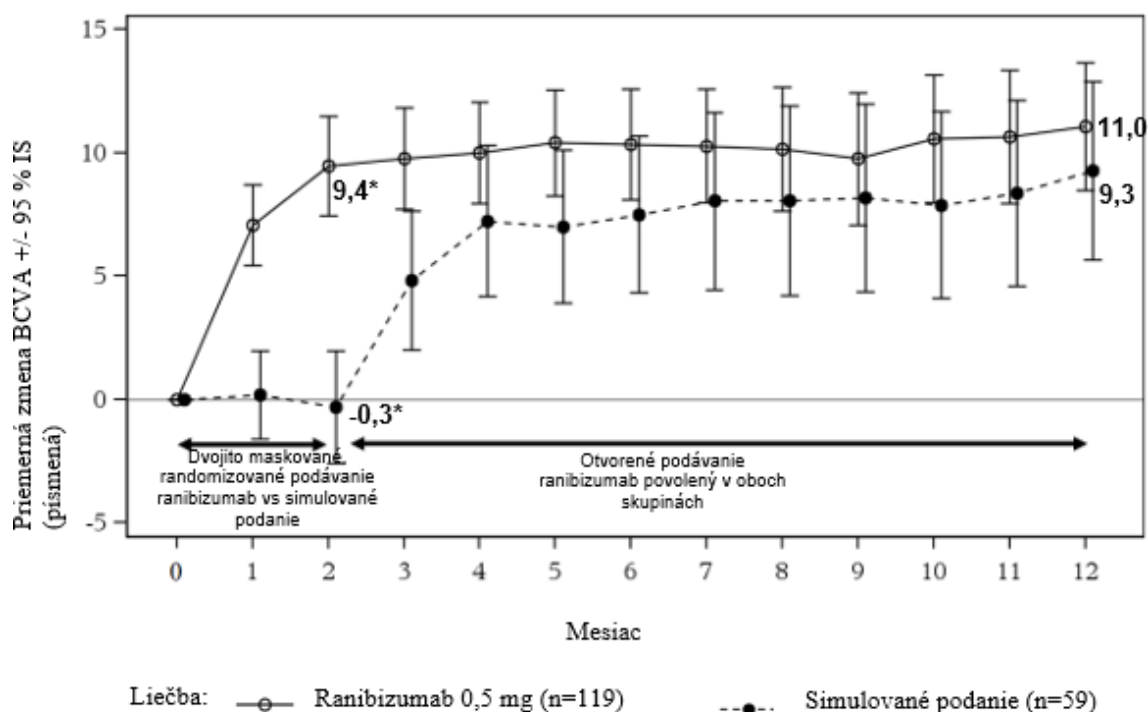
Tabuľka 3 Výsledky po 2. mesiaci (MINERVA)

	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 Jedostranné $p < 0,001$ 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 celkove, 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 prispôsobený režim liečby ako u dospeléj 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

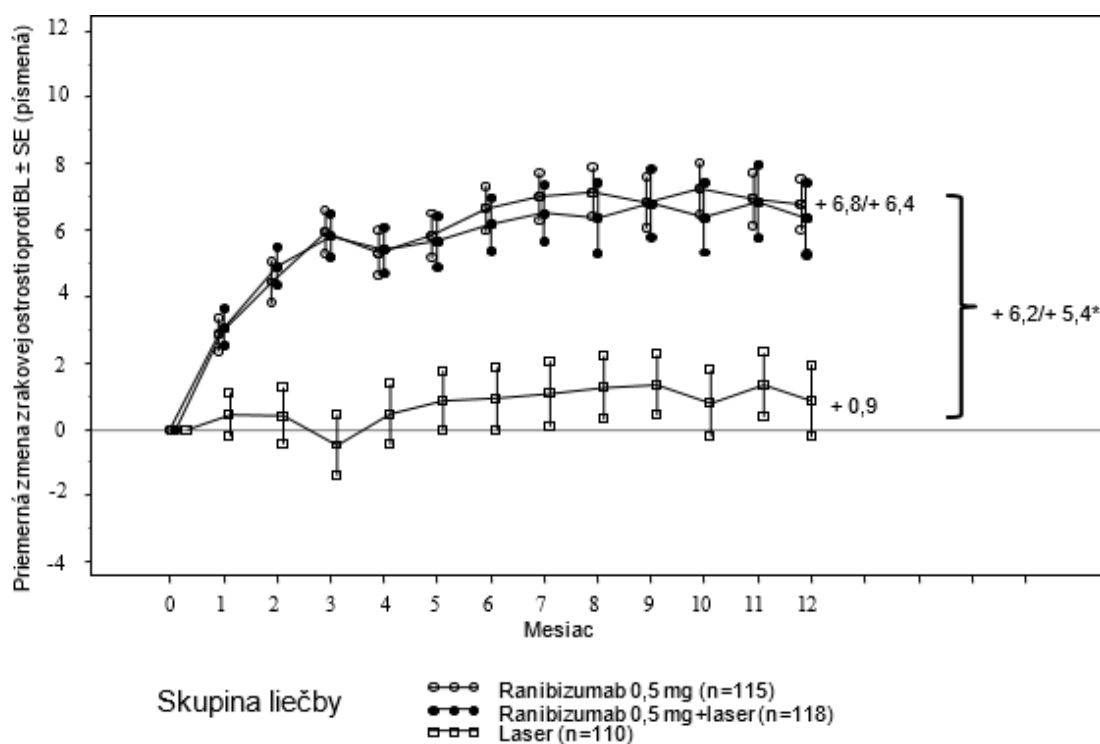
Bezpečnosť a účinnosť ranibizumabu sa vyhodnotili v troch randomizovaných, kontrolovaných štúdiách trvajúcich najmenej 12 mesiacov. Do týchto štúdií bolo zaradených celkovo 868 pacientov (708 s aktívnou liečbou a 160 ako kontrola).

V štúdii 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 ($\pm 7,72$) písmen u všetkých pacientov liečených ranibizumabom (n=102) v porovnaní s -0,1 ($\pm 9,77$) písmen u pacientov pri simulovanej liečbe; priemerná zmena BCVA po 12. mesiaci oproti východiskovej hodnote bola 10,3 ($\pm 9,1$) písmen v porovnaní s -1,4 ($\pm 14,2$) 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 ranibizumabu.

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 ranibizumabu 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 štúdií

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 ranibizumabu 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.

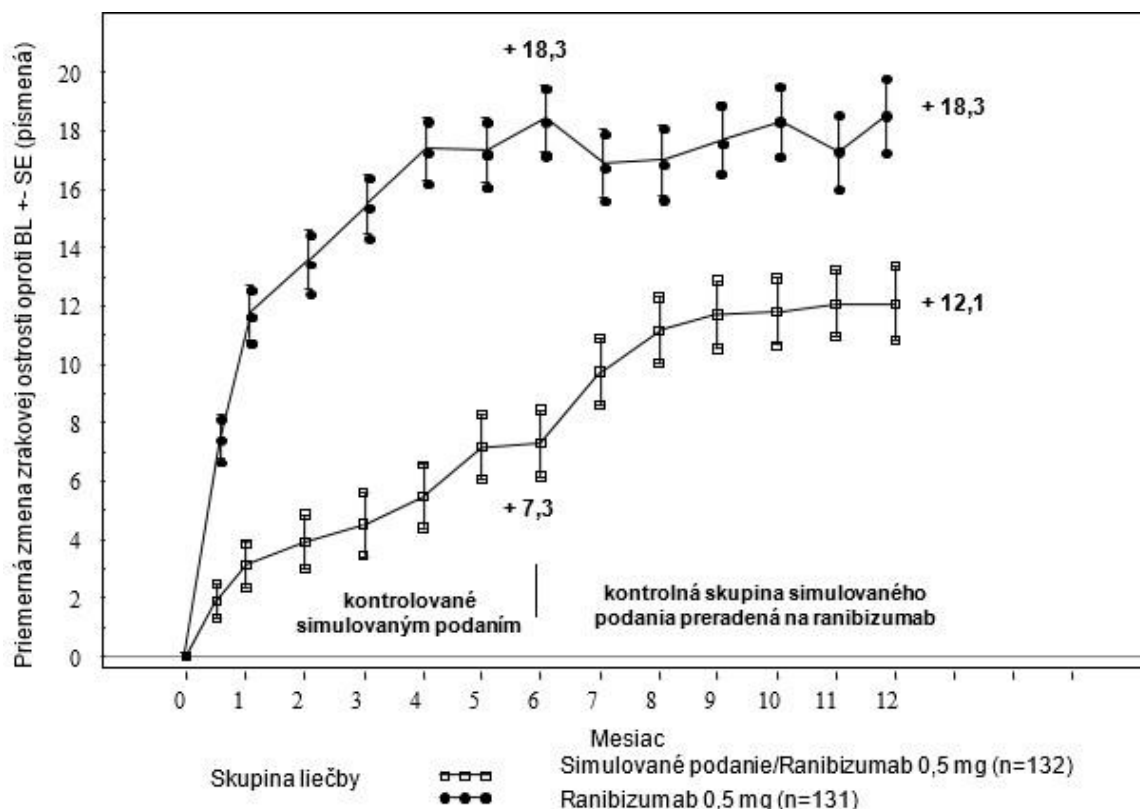
Kľúčové merané parametre z BRAVO a CRUISE sú zhrnuté v Tabuľke 8 a na Obrázkoch 5 a 6.

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

	BRAVO		CRUISE	
	Simulované podanie/ Ranibizumab 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab 0,5 mg (n=131)	Simulované podanie/ Ranibizumab 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab 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

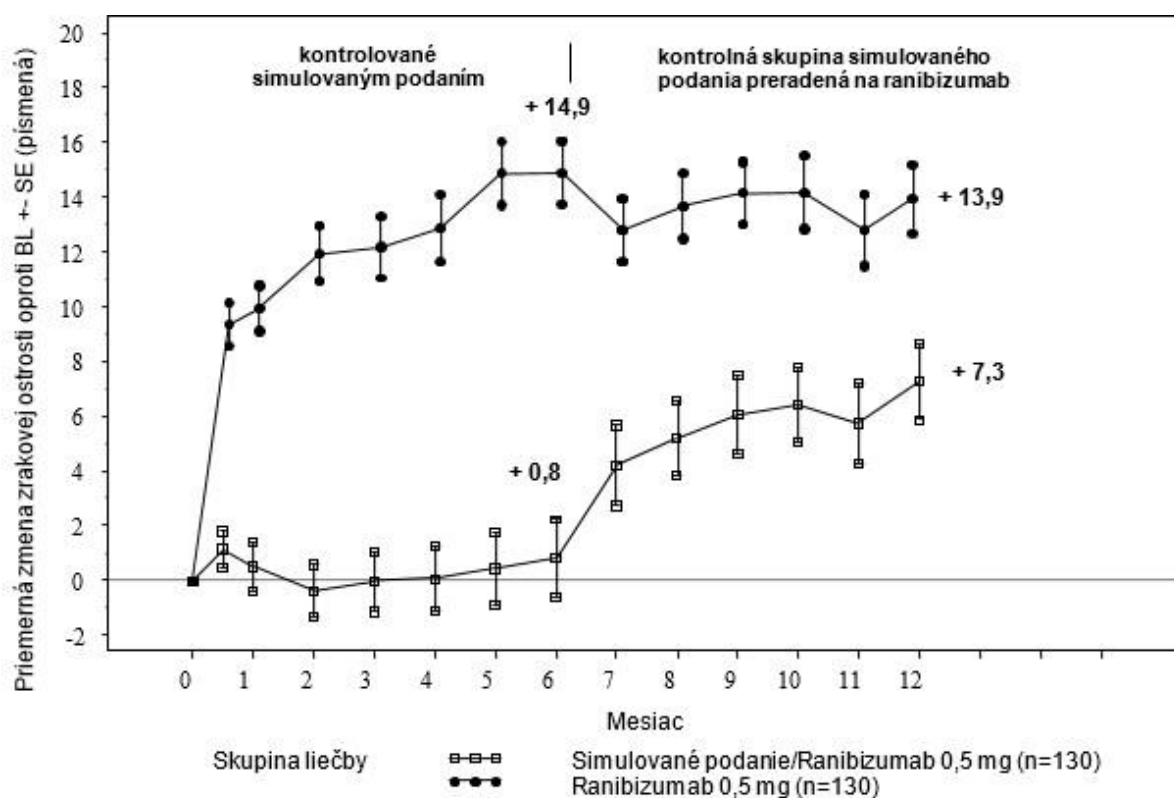
^ap <0,0001 pre obidve štúdie

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 znižovanie 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 ranibizumabu 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
	Ranibizumab 0,5 mg N=180	Ranibizumab 0,5 mg + laser N=178	Laser* N=90	Ranibizumab 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: ranibizumab 0,5 mg oproti laseru a ranibizumab 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 ranibizumabom (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 zrakovkej 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 zrakovkej 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 ranibizumabu.

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 ranibizumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre neovaskulárnu VPD, 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 ranibizumabu 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 koncentraciami, 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 ranibizumabu 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 ranibizumabu 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 závažná [30-50 ml/min] a 1,5 % závažná [<30 ml/min]). U pacientov s RVO malo 48,2 % (253 z 525) poruchu funkcie obličiek (36,4 % ľahká, 9,5 % stredne závažná a 2,3 % závažná). Systémový klírens bol trochu nižší, čo však nebolo klinicky významné.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Nevykonali sa formálne štúdie na sledovanie farmakokinetiky ranibizumabu 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 zákalý sklovca, ktoré tiež mali tendenciu závisieť od dávky a spravidla pretrvávali do konca liečebného obdobia. V štúdií 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 závažnom 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-/fetotoxický.

Neprítomnosť účinkov na vývoj embrya a plodu sprostredkovaných ranibizumabom pravdepodobne súvisí hlavne s neschopnosťou fragmentu Fab prestupovať 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 opatnosťou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
 α,α -trehalóza dihydrát
polysorbát 20 (E 432)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa naplnenú injekčnú striekačku v zatavenej podložke vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Pred použitím sa môže neotvorená podložka uchovávať pri izbovej teplote (25 °C) najviac 30 dní.

Po uskladnení naplnenej injekčnej striekačky pri izbovej teplote (25 °C) by sa nemala vracat' do chladničky a treba ju zlikvidovať, ak sa nepoužije do 30 dní pri skladovaní pri izbovej teplote alebo do pôvodného dátumu expirácie, podľa toho, čo nastane skôr.

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

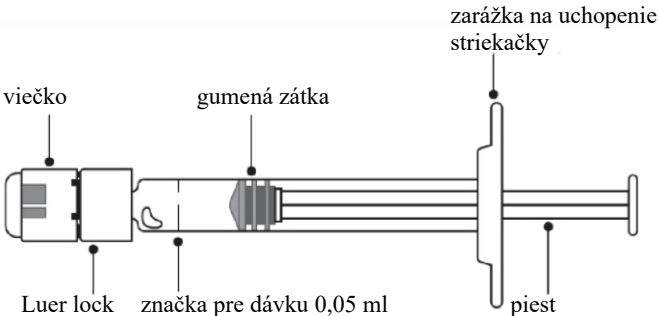
Naplnená injekčná striekačka je určená len na jednorazové použitie. Naplnená injekčná striekačka je sterilná. Sterilitu naplnenej injekčnej striekačky nemožno zaručiť, ak podložka nie je zatavená.

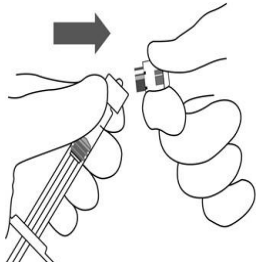
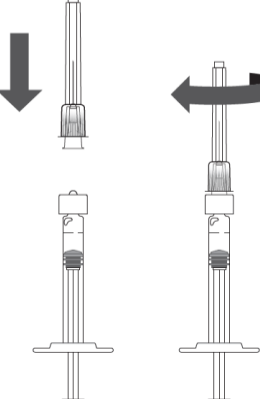
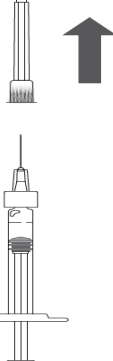
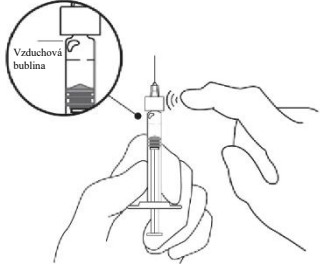
Naplnenú injekčnú striekačku nepoužite, ak je roztok sfarbený, zakalený alebo obsahuje pevné častice.

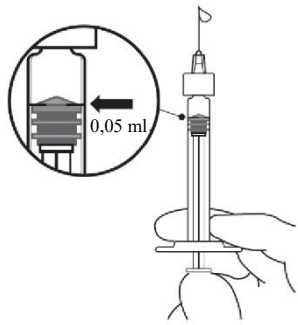
Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac lieku, ako je odporúčaná dávka 0,5 mg. Objem, ktorý možno získať z naplnenej injekčnej striekačky (0,1 ml), sa nemá celý použiť. Nadbytočné množstvo sa má vytlačiť zo striekačky pred podaním injekcie. Podanie celého objemu naplnenej injekčnej striekačky môže 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 Rexatiluxu 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 svetložltý 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 hore (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 je spojený s gumenou zátkou. Nevyťahujte piest späť – tým sa zabráni 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 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.	Obrázok 7

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta
08039, Barcelona
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2043/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: {DD. mesiac RRRR}

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(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 (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV)
A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE
ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot no 423/P/A.
Sarkhej-Bavla Highway,
Village Moraiya, Taluka Sanand,
Ahmedabad – 382213
Gujarat,
INDIA

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Kymos S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona
Španielsko

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 Rexatilux na trhu, v čase uvedenia na trh a po uvedení na trh, poskytol všetkým oftalmologickým klinikám, v ktorých sa očakáva použitie Rexatiluxu, aktualizovaný balík informácií pre pacienta.

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

- Písomná informácia pre používateľa
- Ako sa pripraviť na liečbu Rexatiluxom
- Aké sú kroky, ktoré nasledujú po podaní Rexatiluxu
- Kľúčové príznaky a prejavy závažných nežiaducich udalostí vrátane zvýšeného vnútroočného tlaku, vnútroočného zápalu, odlúčenia sietnice a 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 NA
INJEKČNÚ LIEKOVKU + IHLU S FILTROM

1. NÁZOV LIEKU

Rexatilux 10 mg/ml injekčný roztok

ranibizumab

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: L-histidín, dihydrát α, α -trehalózy; polysorbát 20; kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný, vodu 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.

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**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta

08039, Barcelona

Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2043/002

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 NA
INJEKČNÚ LIEKOVKU**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rexatilux 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 NA
NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Rexatilux 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: L-histidín, dihydrát α, α -trehalózy; polysorbát 20; kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný, vodu 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**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta

08039, Barcelona

Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2043/001

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
BLISTROVÁ FÓLIA NA
NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Rexatilux 10 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

ranibizumab

Na intravitreálne použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

{Name}

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 NA
NADPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Rexatilux 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

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre dospelého pacienta

Rexatilux 10 mg/ml injekčný roztok Ranibizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

DOSPELÍ

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

1. Čo je Rexatilux a na čo sa používa

Čo je Rexatilux

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

Na čo sa používa Rexatilux

Rexatilux 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), angiodinými 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 Rexatilux

Rexatilux 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 Rexatilux zamedziť jeho účinkom a zabrániť tomuto abnormálnemu rastu a opuchu.

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Rexatilux

Nesmiete dostávať Rexatilux

- 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 (závažný vnútroočný zápal).

Upozornenia a opatrenia

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

- Rexatilux sa podáva ako injekcia do oka. Príležitostne sa po liečbe Rexatiluxom 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 Rexatiluxom pre vás vhodná.

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

Deti a dospievajúci (mladší ako 18 rokov)

Použitie Rexatiluxu nebolo u detí a dospievajúcich okrem retinopatie nedonosených detí stanovené, preto sa neodporúča.

Iné lieky a Rexatilux

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 Rexatiluxu.
- Nie sú skúsenosti s použitím Rexatiluxu u tehotných žien. Rexatilux 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 Rexatiluxom.
- Malé množstvá lieku Rexatilux môžu prechádzať do materského mlieka, preto sa neodporúča použitie Rexatiluxu v období dojčenia. Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako sa začne vaša liečba Rexatiluxom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Rexatilux obsahuje polysorbát.

Tento liek obsahuje 0,005 mg polysorbátu 20 v každej podanej dávke 0,05 ml, čo zodpovedá 0,10 mg/ml. Polysorbát môže spôsobiť alergické reakcie. Informujte svojho lekára, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa podáva Rexatilux

Rexatilux 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 Rexatiluxu 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 Rexatilux dospelým“.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

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

Pred ukončením liečby Rexatilux

Ak uvažujete o ukončení liečby Rexatiluxom, 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 Rexatiluxom.

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 Rexatiluxu 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 (endofthalmitída) 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 Rexatiluxu, 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 Rexatilux

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívať 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 30 dní. Po uskladnení injekčnej liekovky pri izbovej teplote (25 °C) sa nesmie vrátiť do chladničky a musí sa zlikvidovať, ak sa nepoužije do 30 dní pri skladovaní pri izbovej teplote alebo do pôvodného dátumu expirácie, podľa toho, čo nastane skôr.
- Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Nepoužite poškodené balenie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rexatilux 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 L-histidín, dihydrát α,α -trehalózy, polysorbát 20 (E 432), kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekciu.

Ako vyzerá Rexatilux a obsah balenia

Rexatilux je injekčný roztok v injekčnej liekovke (0,23 ml). Vodný roztok je číry, bezfarebný až svetložltý.

Balenie obsahujúce injekčnú liekovku + ihlu s filtrom

Balenie obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku ranibizumabu so zátkou z bromobutyllovej gúmy 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

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta
08039, Barcelona
Španielsko

Výrobca

Kymos S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona
Španielsko

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

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

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
Tel: +34 93 301 7351

DE
AxioNovo GmbH
Phone: +49 521 988 35 0

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

ES
Meiji Pharma Spain, S.A.
Tel. +34 91 887 09 80

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <mesiac RRRR>

NASLEDUJÚCA INFORMÁCIA JE URČENÁ LEN PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV:

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

Ako sa pripravuje a podáva Rexatilux dospelým

Injekčná liekovka na jednorazové použitie určená len na intravitreálne použitie.

Rexatilux 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 Rexatiluxu 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 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 Rexatiluxu 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.

Ranibizumab a laserová fotokoagulácia pri DEM a edéme makuly po BRVO

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

Ranibizumab a fotodynamická liečba verteporfinom pri CNV v dôsledku PM

Nie sú skúsenosti so súbežným podávaním ranibizumabu a verteporfinu.

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

Podanie injekcie Rexatiluxu 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

zároku 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.

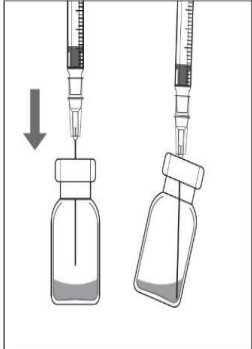
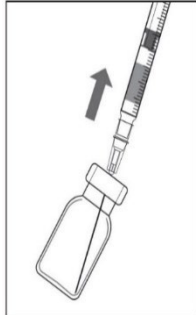
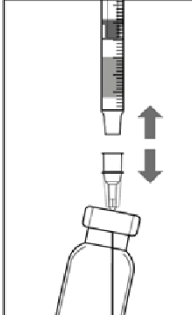
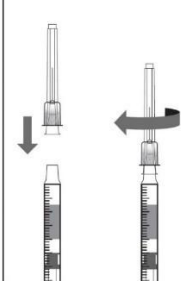
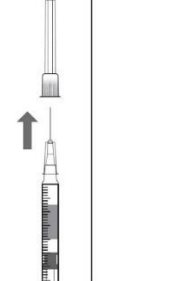
Balenie obsahujúce injekčnú liekovku + ihlu s filtrom

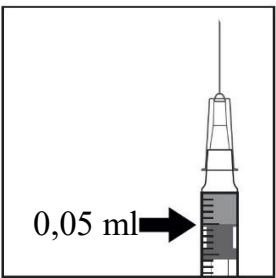
Všetky zložky sú sterilné a sú určené len na jednorazové použitie. Akákoľvek zložka, ktorej obal vykazuje známky poškodenia alebo nesprávnej manipulácie, sa nesmie použiť. Sterilitu nemožno zaručiť, ak uzáver obalu zložky nie je neporušený. Opakované použitie môže mať za následok infekciu alebo iné ochorenie/poškodenie 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 Rexatiluxu)
- injekčná ihla (30G x ½"; nie je súčasťou balenia Rexatiluxu)

Pri príprave Rexatiluxu 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 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.

Písomná informácia pre dospelého pacienta

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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

1. Čo je Rexatilux a na čo sa používa

Čo je Rexatilux

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

Na čo sa používa Rexatilux

Rexatilux 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 Rexatilux

Rexatilux 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 Rexatilux zamedziť jeho účinkom a zabrániť tomuto abnormálnemu rastu a opuchu.

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Rexatilux

Nesmiete dostávať Rexatilux

- 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 (závažný vnútroočný zápal).

Upozornenia a opatrenia

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

- Rexatilux sa podáva ako injekcia do oka. Príležitostne sa po liečbe Rexatiluxom 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 Rexatiluxom pre vás vhodná.

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

Deti a dospievajúci (mladší ako 18 rokov)

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

Iné lieky a Rexatilux

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 Rexatiluxu.
- Nie sú skúsenosti s použitím Rexatiluxu u tehotných žien. Rexatilux 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 Rexatiluxom.
- Malé množstvá lieku Rexatilux môžu prechádzať do materského mlieka, preto sa neodporúča použitie Rexatiluxu v období dojčenia. Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako sa začne vaša liečba Rexatiluxom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po liečbe Rexatiluxom možno budete mať dočasne neostré videnie. Ak k tomu dôjde, neved'te vozidlo ani neobsluhujte stroje, kým sa stav neupraví.

Rexatilux obsahuje polysorbát.

Tento liek obsahuje 0,005 mg polysorbátu 20 v každej podanej dávke 0,05 ml, čo zodpovedá 0,10 mg/ml. Polysorbát môže spôsobiť alergické reakcie. Informujte svojho lekára, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa podáva Rexatilux

Rexatilux 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 pred 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 pociťovať pri injekcii.

Liečba sa začína jednou injekciou Rexatiluxu 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 Rexatilux“.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

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

Pred ukončením liečby Rexatiluxom

Ak uvažujete o ukončení liečby Rexatiluxom, 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 Rexatiluxom.

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 Rexatiluxu 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 guľe (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 Rexatiluxu, 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 Rexatilux

- 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 30 dní. Po uskladnení injekčnej liekovky pri izbovej teplote (25 °C) sa nesmie vrátiť do chladničky a musí sa zlikvidovať, ak sa nepoužije do 30 dní pri skladovaní pri izbovej teplote alebo do pôvodného dátumu expirácie, podľa toho, čo nastane skôr.
- Uchovávať naplnenú injekčnú striekačku v neotvorenej podložke v škatuli na ochranu pred svetlom.
- Nepoužite poškodené balenie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rexatilux 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 L-histidín, dihydrát α, α -trehalózy, polysorbát 20 (E 432), kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekciu.

Ako vyzerá Rexatilux a obsah balenia

Rexatilux je injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. Naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,165 ml číreho, bezfarebného až svetložltého 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

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta
08039, Barcelona
Španielsko

Výrobca

Kymos S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona
Španielsko

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

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

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
Tel: +34 93 301 7351

DE
AxioNovo GmbH
Phone: +49 521 988 35 0

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

ES
Meiji Pharma Spain, S.A.
Tel. +34 91 887 09 80

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <mesiac RRRR>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

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

Ako sa pripravuje a podáva Rexatilux

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

Rexatilux 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 Rexatiluxu 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 Rexatiluxu 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.

Ranibizumab a laserová fotokoagulácia pri DEM a edéme makuly po BRVO

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

Ranibizumab a fotodynamická liečba verteporfínom pri CNV v dôsledku PM

Nie sú skúsenosti so súbežným podávaním ranibizumabu a verteporfínu.

Rexatilux 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

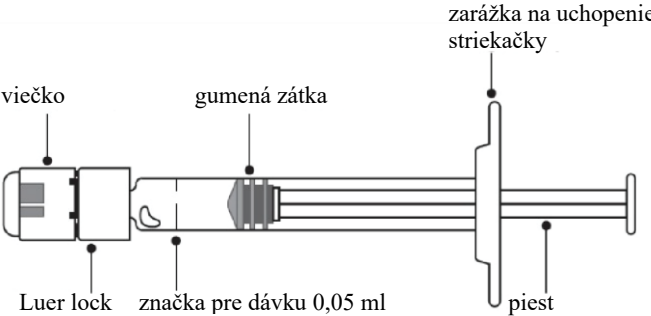
injekcie sa má v súlade s lokálnou klinickou praxou podať náležitá anestézia a širokospektrálny lokálny mikrobicídny prostriedok na dezinfekciu kože v okolí oka, mihalnice a povrchu oka.

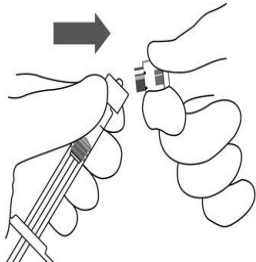
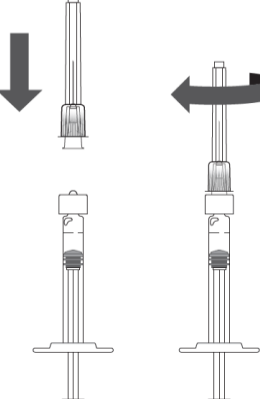
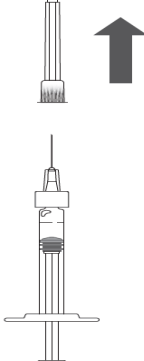
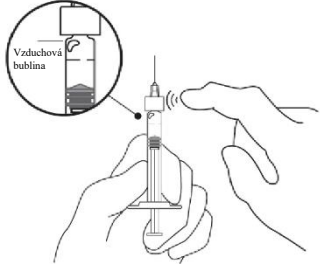
Naplnená injekčná striekačka je určená len na jednorazové použitie. Naplnená injekčná striekačka je sterilná. Nepoužite liek, ak je balenie poškodené. Sterilitu naplnenej injekčnej striekačky nemožno zaručiť, ak podložka nie je zatavená. Naplnenú injekčnú striekačku nepoužite, ak je roztok sfarbený,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

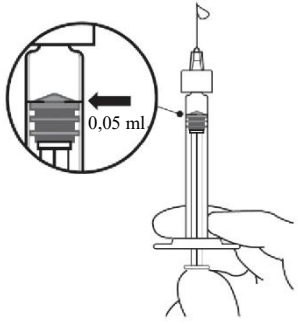
Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac lieku, ako je odporúčaná dávka 0,5 mg. Objem, ktorý možno získať z naplnenej injekčnej striekačky (0,1 ml), sa nemá celý použiť. Nadbytočné množstvo sa má vytlačiť zo striekačky pred podaním injekcie. Podanie celého objemu naplnenej injekčnej striekačky môže 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 Rexatiluxu na intravitreálne podanie dodržiavajte, prosím, nasledujúce pokyny:

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 svetložltý 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 hore (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 je spojený s gumenou zátkou. Nevytáhujte piest späť – tým sa zabráni 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 podávajúte injekčný roztok, až gumená zátko 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. Zahodte použitú injekčnú striekačku spolu s ihlou do odpadovej nádoby na ostré predmety, alebo zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.	