

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 10 mg ranibizumabum*. Jedna injekční lahvička obsahuje 2,3 mg ranibizumabum v 0,23 ml roztoku.

*Ranibizumab je fragment humanizované monoklonální protilátky produkovaný buňkami *Escherichia coli* rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lucentis je indikován u dospělých:

- k léčbě neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (AMD) (viz bod 5.1).
- k léčbě poškození zraku způsobeného diabetickým makulárním edémem (DME) (viz bod 5.1).
- k léčbě poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku okluze retinální vény [uzávěr větve centrální retinální vény (BRVO) a uzavěr centrální retinální vény (CRVO)] (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Lucentis musí být aplikován kvalifikovaným oftalmologem zkušeným v podání do sklivce.

Dávkování

Léčba vlhké formy AMD

Doporučená dávka Lucentisu je 0,5 mg podávaných jednou měsíčně jako jednorázová injekce do sklivce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml.

Léčba je podávána jednou měsíčně a pokračuje do dosažení maximální zrakové ostrosti, tj. do doby, kdy pacientova zraková ostrost je stabilní po tři po sobě jdoucí měsíční vyhodnocení provedené během léčby ranibizumabem.

Následně by u pacientů měla být jednou měsíčně sledována zraková ostrost.

Léčba je znovu zahájena, když sledování pacienta ukáže ztrátu zrakové ostrosti způsobenou vlhkou formou AMD. Poté by měly být injekce podávány jednou měsíčně, dokud není opět dosaženo stabilní zrakové ostrosti po tři po sobě jdoucí měsíční vyhodnocení (což zahrnuje minimálně dvě injekce). Interval mezi dvěma dávkami by neměl být kratší než 1 měsíc.

Léčba poškození zraku způsobeného buď DME nebo makulárním edémem v důsledku RVO (viz také bod 5.1)

Doporučená dávka Lucentisu je 0,5 mg podávaných jednou měsíčně jako jednorázová injekce do sklivce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml.

Léčba je podávána jednou měsíčně a pokračuje do dosažení maximální zrakové ostrosti, tj. do doby, kdy pacientova zraková ostrost je stabilní po tři po sobě jdoucí měsíční vyhodnocení provedené během léčby ranibizumabem. Jestliže nenastane zlepšení zrakové ostrosti po podání prvních tří injekcí, nedoporučuje se v léčbě pokračovat.

Následně by u pacientů měla být jednou měsíčně sledována zraková ostrost.

Léčba je znovu zahájena, když sledování pacienta ukáže ztrátu zrakové ostrosti způsobenou DME nebo makulárním

edémem v důsledku RVO. Poté by měly být injekce podávány jednou měsíčně, dokud není opět dosaženo stabilní zrakové ostrosti po tři po sobě jdoucí měsíční vyhodnocení (což zahrnuje minimálně dvě injekce). Interval mezi dvěma dávkami by neměl být kratší než 1 měsíc.

Lucentis a laserová fotokoagulace u DME a makulárního edému v důsledku BRVO

Existuje určitá zkušenost s podáním přípravku Lucentis společně s laserovou fotokoagulací (viz bod 5.1). Při podání ve stejný den by měl být Lucentis podán alespoň 30 minut po laserové fotokoagulaci. Lucentis může být podán pacientům, kteří byli léčeni předchozí laserovou fotokoagulací.

Zvláštní populace

Zhoršená funkce jater

Účinky přípravku Lucentis u pacientů se zhoršenou funkcí jater nebyly hodnoceny. Pro tuto populaci však nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

Zhoršená funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

Starší jedinci

U starších jedinců není nutná úprava dávky. U pacientů s DME starších 75 let jsou omezené zkušenosti.

Etnika

Zkušenost s léčbou je u jiných ras než kavkazské omezená.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Lucentisu u dětí a dospívajících pod 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Injekční lahvička na jedno použití, pouze pro podání do sklivce.

Před aplikací je nutno Lucentis vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo není změněna jeho barva.

Před léčbou je nutno pacienta poučit, že si musí sám aplikovat antimikrobiální kapky (čtyřikrát denně po 3 dny před injekcí a 3 dny po každé injekci).

Lucentis musí být aplikován za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické desinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilního oděvu, sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady) a dostupnost sterilní paracentézy (je-li potřeba). Před aplikací injekce do sklivce je nutný pečlivý odběr anamnézy z hlediska hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.4). Před aplikací injekce musí být pokožka kolem očí, oční víčko a povrch oka desinfikovány a podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální antimikrobiální přípravek.

Pro informace o přípravě Lucentisu viz bod 6.6.

Injekční jehla se zasune 3,5-4,0 mm posteriorně od limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Poté se aplikuje objem injekce 0,05 ml. Následující injekci je nutné aplikovat v jiném místě skléry.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s aktivní nebo suspektní oční nebo periokulární infekcí.

Pacienti s aktivním těžkým nitroočním zánětem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reakce po podání injekce do sklivce

Podání do sklivce, včetně těch s Lucentisem, byly spojovány s endoftalmitidou, intraokulárním zánětem, rhegmatogenním odchlípením sítnice, trhlinami sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktou (viz bod 4.8). Při aplikaci Lucentisu musí být vždy dodržena přísná pravidla asepse. V následujícím týdnu po aplikaci injekce musejí být pacienti sledováni z hlediska případného výskytu infekce, aby bylo možné zahájit včas adekvátní léčbu. Pacienty je nutno upozornit, že musejí ihned hlásit všechny příznaky možné endoftalmitidy nebo jiných výše popsaných komplikací.

Zvýšení nitroočního tlaku

Během 60 minut po injekci Lucentisu bylo pozorováno přechodné zvýšení nitroočního tlaku (IOP). Trvalá zvýšení IOP byla také zjištěna (viz bod 4.8). Je nutné monitorovat a náležitě ošetřit jak nitrooční tlak, tak i perfuzi papily očního nervu.

Léčba obou očí současně

Bezpečnost a účinnost léčby Lucentisem aplikovaným do obou očí současně nebyly studovány. Je-li prováděna léčba obou očí zároveň, může to vést ke zvýšení systémové expozice a tím se může zvýšit riziko systémových nežádoucích účinků.

Imunogenicitá

U Lucentisu existuje možnost vzniku imunogenicity. Protože existuje potenciál pro zvýšenou systémovou expozici u pacientů s DME, zvýšené riziko pro vznik hypersenzitivity u této patientské populace nelze vyloučit. Pacienti musejí být také poučeni, aby hlásili zhoršení závažnosti nitroočního zánětu, protože se může jednat o klinický příznak charakteristický pro tvorbu nitroočních protilátek.

Současné použití jiných anti-VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) léčivých přípravků

Lucentis se nesmí podávat zároveň s jinými anti-VEGF léčivými přípravky (systémovými nebo očními).

Vynechání dávky Lucentisu

Dávku je nutno vynechat a v léčbě se nesmí pokračovat dříve, než je plánována další dávka v následujících případech:

- snížení nejlépe upravené ostrosti zraku (best-corrected visual acuity BCVA) o ≥ 30 písmen ve srovnání s předchozím měřením ostrosti zraku;
- nitrooční tlak ≥ 30 mmHg;
- poškození sítnice;
- subretinální krvácení zahrnující střed fovey, nebo je-li velikost hemoragie ≥ 50 % celkové plochy léze;
- provedený nebo plánovaný oční chirurgický zákrok během uplynulých nebo následujících 28 dnů.

Trhlina pigmentového epitelu sítnice

Rizikové faktory spojené s vývojem trhliny pigmentového epitelu sítnice po podání anti-VEGF léčby u vlhké formy AMD zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhlín pigmentového epitelu sítnice je třeba dbát opatrnosti při zahajování léčby Lucentisem.

Rhegmatogenní odchlípení sítnice nebo makulární otvory

Léčbu je nutno přerušit u subjektů a rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo u makulárních otvorů stupně 3 nebo 4.

Populace s omezenými daty

Existují pouze omezené zkušenosti s léčbou u pacientů s DME způsobeným diabetem I. typu Lucentis nebyl studován u pacientů, kterým byla dříve podána injekce do sklivce, u pacientů s aktivními systémovými infekcemi, proliferativní diabetickou retinopatií nebo u pacientů se současnými očními onemocněními jako například odchlípení sítnice nebo makulární díra. Také nejsou zkušenosti s léčbou Lucentisem u diabetických pacientů s HbA1c nad 12 % a nekontrolovanou hypertenzí. Chybění těchto informací má být lékařem zváženo při léčbě takových pacientů.

Mrtvice nebo přechodné ischemické příhody v anamnéze

Data o bezpečnosti při léčbě pacientů s DME a makulárním edémem způsobeným RVO s mrtvicí nebo přechodnými ischemickými příhodami v anamnéze jsou omezená. Protože po aplikaci inhibitorů VEGF (vaskulárních endoteliálních růstových faktorů) do sklivce existuje potenciální riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod, je u těchto pacientů třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.8).

Předešlé epizody RVO, ischemického uzávěru větve centrální retinální vény (BRVO) a ischemického uzávěru centrální retinální vény (CRVO)

Existuje omezená zkušenost s léčbou pacientů s předešlými epizodami RVO a pacientů s ischemickým uzávěrem větve centrální retinální vény (BRVO) a ischemickým uzávěrem centrální retinální vény (CRVO). U pacientů s RVO projevujícím se klinickými příznaky ireverzibilní ztráty zraku v důsledku ischemie se léčba nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí.

Současné použití Lucentisu s fotodynamickou léčbou (PDT) verteporfinem u vlhké formy AMD, viz bod 5.1.

Současné použití Lucentisu s laserovou fotokoagulací u DME a BRVO, viz body 4.2 a 5.1.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Žádné údaje o podávání ranibizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie u makaků rodu *Cynomolgus* nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství nebo embryonální/fetální vývoj (viz bod 5.3). Po očním podání je nízká systémová expozice ranibizumabu, ale vzhledem k jeho mechanismu účinku je nutno ranibizumab považovat za potenciálně teratogenní a embryo-/fetotoxický. Z tohoto důvodu nesmí být ranibizumab užíván během těhotenství, aniž by očekávaný přínos převážil možné riziko pro plod. Ženám, které chtějí otěhotnět, a které byly léčeny ranibizumabem, je doporučeno vyčkat nejméně 3 měsíce po poslední dávce ranibizumabu před početím dítěte.

Kojení

Není známo, zda se Lucentis vylučuje do lidského mateřského mléka. Během léčby přípravkem Lucentis se kojení nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje vztahující se k fertilitě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Léčba Lucentisem může vyvolat dočasné zhoršení zraku, což může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se tyto příznaky vyskytnou, nesmějí řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tyto poruchy zraku neustoupí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků hlášených po podání Lucentisu se týká postupu podání injekce do sklivce.

Nejčastěji hlášené oční nežádoucí účinky po podání injekce Lucentisu jsou: bolest oka, oční hyperemie, zvýšený nitrooční tlak, vitritida, odloučení sklivce, hemoragie sítnice, poruchy zraku, sklivcové vločky, hemoragie spojivky, podráždění oka, pocit cizího tělesa, zvýšené slzení, zánět očního víčka, suchost oka a svědění oka.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky mimo oko jsou: bolest hlavy, nazofaryngitida a artralgie.

Méně často hlášené, ale závažnější nežádoucí účinky zahrnují: endoftalmitidu, slepotu, odchlípení sítnice, trhlinu sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktu (viz bod 4.4).

Pacienti mají být informováni o příznacích těchto potenciálních nežádoucích účinků a poučeni informovat svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky, jako je bolest oka nebo zvýšený oční diskomfort, zhoršující se zarudnutí oka, rozmazané nebo snížené vidění, zvýšený počet malých částic v zorném poli nebo zvýšená citlivost na světlo.

Nežádoucí účinky, které se objevily po podání Lucentisu v klinických studiích jsou uvedeny v tabulce níže.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků[#]

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle systémově-orgánových skupin a frekvence za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace	
Velmi časté	Nazofaryngitida
Časté	Infekce močových cest*
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Anemie
Poruchy imunitního systému	
Časté	Hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy	
Časté	Úzkost
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy
Poruchy oka	
Velmi časté	Vitritida, odloučení sklivce, hemoragie sítnice, poruchy zraku, bolest oka, sklivcové vločky, hemoragie spojivky, podráždění oka, pocit cizího tělesa, zvýšené slzení, zánět očního víčka, suchost oka, oční hyperemie, svědění oka.
Časté	Degenerace sítnice, poškození sítnice, odloučení sítnice, trhlina sítnice, odloučení pigmentového epitelu sítnice, trhlina v pigmentovém epitelu sítnice, snížení ostrosti zraku, hemoragie sklivce, poškození sklivce, uveitida, zánět duhovky, iridocyklitida, katarakta, subkapsulární katarakta, opacifikace zadního pouzdra, keratitis punctata, abraze rohovky, zarudnutí v přední části komory, rozmazané vidění, hemoragie v místě injekce, oční hemoragie, zánět spojivky, alergický zánět spojivky, výtok z oka, fotopsie, fotofobie, oční diskomfort, otok víčka, bolestivost víčka, překrvení spojivek.
Méně časté	Slepota, endoftalmitida, hypopyon, krvácení do přední komory oka, keratopatie, adheze duhovky, korneální deposita, edém rohovky, stria rohovky, bolestivost v místě injekce, podráždění v místě injekce, abnormální pocit v oku, podráždění očního víčka.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea

Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Alergické reakce (vyrážka, kopřivka, pruritus, erytém)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	Artralgie
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšení nitroočního tlaku
* Nežádoucí účinky byly definovány jako nežádoucí příhody (u nejméně 0,5 procentních bodů pacientů), které se objevily ve vyšší míře (alespoň 2 procentní body) u pacientů léčených Lucentisem 0,5 mg než u těch, kteří byli léčeni v kontrolním rameni (placebem nebo fotodynamickou léčbou verteporfinem).	
* pozorované pouze u populace s DME	

Nežádoucí účinky související s třídou přípravku

Ve studiích fáze III s vlhkou formou AMD se mírně zvýšil celkový výskyt mimoočních krvácení u pacientů léčených ranibizumabem, což je nežádoucí účinek, který potenciálně souvisí se systémovou inhibicí VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). Nicméně, jednotlivá krvácení neměla shodný charakter. Po intravitreálním podání VEGF inhibitorů existuje teoretické riziko arteriální tromboembolické příhody. V klinických studiích s Lucentisem byla u pacientů s AMD, DME a RVO pozorována nízká incidence arteriálních tromboembolických příhod a mezi skupinami léčenými ranibizumabem nebyly ve srovnání s kontrolou významné rozdíly.

4.9 Předávkování

Případy předávkování byly hlášeny z klinických studií s vlhkou formou AMD a postmarketingového sledování. Nejčastěji hlášené případy nežádoucích účinků byly zvýšení nitroočního tlaku, přechodná slepota, snížená zraková ostrost, otok rohovky, bolest rohovky a bolest oka. Dojde-li k předávkování, je nutno monitorovat nitrooční tlak a v závislosti na rozhodnutí ošetřujícího lékaře případně nasadit odpovídající terapii k normalizaci nitroočního tlaku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, látky určené k léčbě neovaskularizace, ATC kód: S01LA04

Ranibizumab je fragment humanizované monoklonální protilátky proti lidskému cévnímu endoteliálnímu růstovému faktoru A (VEGF-A). Váže se se silnou afinitou na VEGF-A isoformy (např. VEGF_{110'}, VEGF₁₂₁ a VEGF_{165'}) a tím brání vazbě VEGF-A na receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Vazba VEGF-A na jeho receptory vede k proliferaci endoteliálních buněk a neovaskularizaci, jakož i k propustnosti cév. O všech těchto účincích se uvažuje jako o faktorech přispívajících k progresi neovaskulárních forem věkem podmíněné makulární degenerace nebo k poškození zraku způsobeného buď diabetickým makulárním edémem, anebo makulárním edémem v důsledku RVO.

Léčba vlhké formy AMD

Klinická bezpečnost a účinnost Lucentisu byla u vlhké formy AMD stanovena ve třech randomizovaných, dvojité slepých studiích po dobu 24 měsíců s placebem nebo aktivním komparátorem u pacientů s neovaskulární AMD. Do dvou studií bylo zařazeno celkem 1 323 pacientů (879 na aktivní léčbě, 444 v kontrolní skupině).

Ve studii FVF2598g (MARINA) dostávalo 716 pacientů s minimální klasickou choroidální neovaskularizací (CNV) nebo okultní CNV měsíčně injekci Lucentisu do sklivce v dávkách 0,3 mg (n = 238) nebo 0,5 mg (n = 240) nebo placebo (n = 238) injekce.

Ve studii FVF2587g (ANCHOR) dostávalo 423 pacientů s převážně klasickou CNV lézí buď: 1) měsíčně injekci Lucentisu do sklivce v dávce 0,3 mg a simulovanou PDT (n = 140); 2) měsíčně injekci Lucentisu do sklivce v dávce 0,5 mg a simulovanou PDT (n = 140) nebo 3) placebo injekci do sklivce a PDT s verteporfinem (n = 143). Simulovaná nebo aktivní verteporfinová PDT byla aplikována s počáteční injekcí Lucentisu a potom každé 3 měsíce, pokud fluoresceinová angiografie prokázala přetrvávání nebo rekurenci cévního prosakování.

Nejdůležitější výsledky měření jsou shrnuty v Tabulce 1, 2 a na Obrázku 1.

Tabulka 1

Výsledky ve 12. měsíci a 24. měsíci studie FVF2598g (MARINA)

Měřený parametr	Měsíc	Simulace (n = 238)	Lucentis 0,5 mg (n = 240)
Ztráta < 15 písmen ostrosti zraku (%) ^a (zachování zraku, primární cíl)	12. měsíc	62 %	95 %
	24. měsíc	53 %	90 %
Nárůst ≥ 15 písmen ostrosti zraku (%) ^a	12. měsíc	5 %	34 %
	24. měsíc	4 %	33 %
Střední změna ostrosti zraku (písmena) (SD) ^a	12. měsíc	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	24. měsíc	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)
^a p < 0,01			

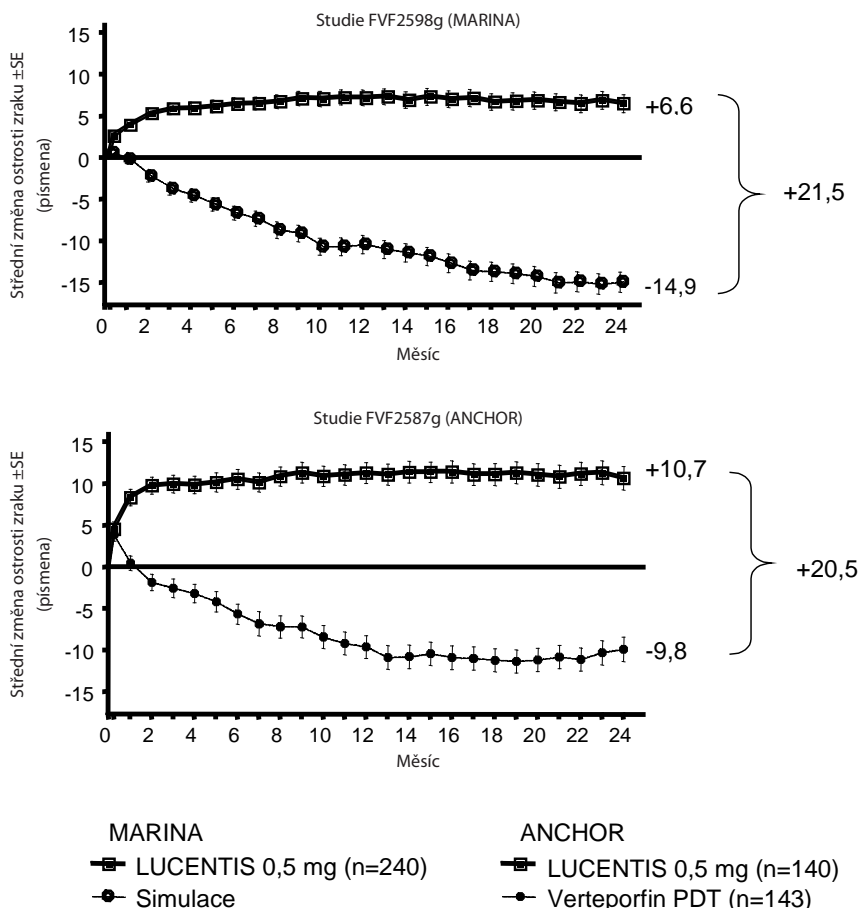
Tabulka 2

Výsledky ve 12. a 24. měsíci studie FVF2587g (ANCHOR)

Měřený parametr	Měsíc	Verteporfin PDT (n = 143)	Lucentis 0,5 mg (n = 140)
Ztráta < 15 písmen ostrosti zraku (%) ^a (zachování zraku, primární cíl)	12. měsíc	64 %	96 %
	24. měsíc	66 %	90 %
Nárůst ≥ 15 písmen ostrosti zraku (%) ^a	12. měsíc	6 %	40 %
	24. měsíc	6 %	41 %
Střední změna ostrosti zraku (písmena) (SD) ^a	12. měsíc	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. měsíc	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)
^a p < 0,01			

Obrázek 1

Střední změna ostrosti zraku od výchozího stavu do 24. měsíce ve studii FVF2598g (MARINA) a ve studii FVF2587g (ANCHOR)



Výsledky obou studií naznačují, že kontinuální léčba ranibizumabem může být také přínosem u pacientů, kteří v prvním roce léčby ztratili ≥ 15 písmen z nejlépe korigované ostrosti zraku (BCVA).

Delší než 36měsíční používání Lucentisu nebylo studováno.

Studie FVF192g (PIER) byla randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie navržená pro sledování bezpečnosti a účinnosti Lucentisu u 184 pacientů se všemi formami neovaskulární AMD. Pacienti dostávali Lucentis 0,3 mg (n = 60) nebo 0,5 mg (n = 61) formou injekce do sklivce nebo placebo (n = 63) injekci jednou měsíčně po první 3 měsíce a dále dávku podávanou každý 3. měsíc. Od 14. měsíce této studie bylo pacientům léčených placebem povoleno přejít na ranibizumab a od 19. měsíce byla možná častější aplikace. V průměru obdrželi pacienti léčení Lucentisem ve studii PIER 10 aplikací.

Primárním cílem z hlediska účinnosti změna zrakové ostrosti v průběhu 12 měsíců ve srovnání s počátečním stavem. Po počátečním nárůstu zrakové ostrosti (při dávkování jednou měsíčně) poklesla zraková ostrost u pacientů kteří dostávali Lucentis jednou za tři měsíce a vracela se ve 12. měsíci v průměru k počátečnímu stavu; tento účinek byl udržován ve 24. měsíci u většiny pacientů léčených ranibizumabem (82 %). Údaje od omezeného počtu osob, které byly převedeny na ranibizumab po více než jednom roce na placebo naznačují, že předčasné zahájení léčby může být spojováno s lepším zachováním ostrosti zraku.

Jak ve studii MARINA, tak i ve studii ANCHOR, bylo pozorováno zlepšení ostrosti zraku po podávání Lucentisu 0,5 mg po dobu 12 měsíců byl spojen s přínosem hlášeným pacientem, který byl měřen stupnicemi dotazníku Národního očního institutu pro oční funkci (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, VQF-25). Rozdíly mezi Lucentisem 0,5 mg a dvěma kontrolními skupinami byly vyhodnoceny s p-hodnotami v rozmezí od 0,009 do $< 0,0001$.

Účinnost Lucentisu v léčbě vlhké formy AMD byla dále potvrzena ve studiích s AMD, dokončených po registraci přípravku. Data ze dvou studií (MONT BLANC, BPD952A2308 a DENALI, BPD952A2309) neprokázala dodatečný účinek kombinovaného podávání verteporfinu (Visudyne PDT) a Lucentisu v porovnání s monoterapií Lucentisem.

Léčba poškození zraku způsobeného DME

Bezpečnost a účinnost Lucentisu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných dvojitě zaslepených placebem nebo aktivně kontrolovaných studiích po dobu 12 měsíců u pacientů s poškozením zraku způsobeným makulárním edémem. Celkem 496 pacientů (336 aktivních a 160 kontrol) bylo zařazeno v těchto studiích, většina měla diabetes 2. typu, 28 pacientů léčených ranibizumabem mělo diabetes 1. typu.

Ve studii 2. fáze D2201 (RESOLVE) bylo léčeno 151 pacientů ranibizumabem (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) nebo placebem (n = 49) intravitreální injekcí jednou měsíčně, dokud nebylo dosaženo předdefinovaných kritérií pro ukončení léčby. Iničiální dávka ranibizumabu (0,3 nebo 0,5 mg) mohla být zdvojnásobena kdykoli v průběhu studie následně po první injekci. Laserová fotokoagulace byla v obou léčebných ramenech povolena jako záchranná terapie od 3. měsíce. Studie měla dvě části: exploratorní část (prvních 42 pacientů vyhodnocených v 3. měsíci) a potvrzující část (zbývajících 109 pacientů vyhodnocených ve 12. měsíci).

Nejdůležitější výsledky měření z potvrzující části studie (2/3 pacientů) jsou shrnuty v Tabulce 3.

Tabulka 3

Výsledky v 12. měsíci ve studii D2201 (RESOLVE) (celková studijní populace)

Výsledek měření	Ranibizumab celkem (n = 102)	Placebo (n = 49)
Průměrná změna v BCVA od 1. měsíce do 12. měsíce v porovnání se stavem na počátku léčby ^a (písmena) (SD) (primární cíl)	+7,8 (7,72)	-0,1 (9,77)
Průměrná změna v BCVA ve 12. měsíci ^a (písmena) (SD)	+10,3 (9,14)	-1,4 (14,16)
Nárůst o ≥ 10 písmen v BCVA (%) ve 12. měsíci ^a	60,8	18,4
Nárůst o ≥ 15 písmen v BCVA (%) ve 12. měsíci	32,4	10,2
hodnota p	0,0043	

^ap < 0,0001

Ve studii 3. fáze D2301 (RESTORE) bylo 345 pacientů s poškozením zraku způsobeným makulárním edémem randomizováno k podávání buď injekce ranibizumabu 0,5 mg do sklivce jako monoterapie a simulované laserové fotokoagulace (n = 116), kombinace ranibizumabu 0,5 mg a laserové fotokoagulace (n = 118), nebo injekce placebo a laserová fotokoagulace (n = 111). Léčba ranibizumabem byla zahájena injekcemi do sklivce jednou měsíčně a pokračovala, dokud nebyla zraková ostrost stabilní alespoň po tři po sobě jdoucí měsíční hodnocení. Léčba byla znovu zahájena, když byla pozorována redukce v BCVA kvůli progresi DME. Laserová fotokoagulace byla provedena na začátku léčby ve stejný den, alespoň 30 minut před injekcí ranibizumabu, a dále podle potřeby na základě ETDRS kritérií.

Nejdůležitější výsledky měření jsou shrnuty v Tabulce 4 a na Obrázku 2.

Tabulka 4

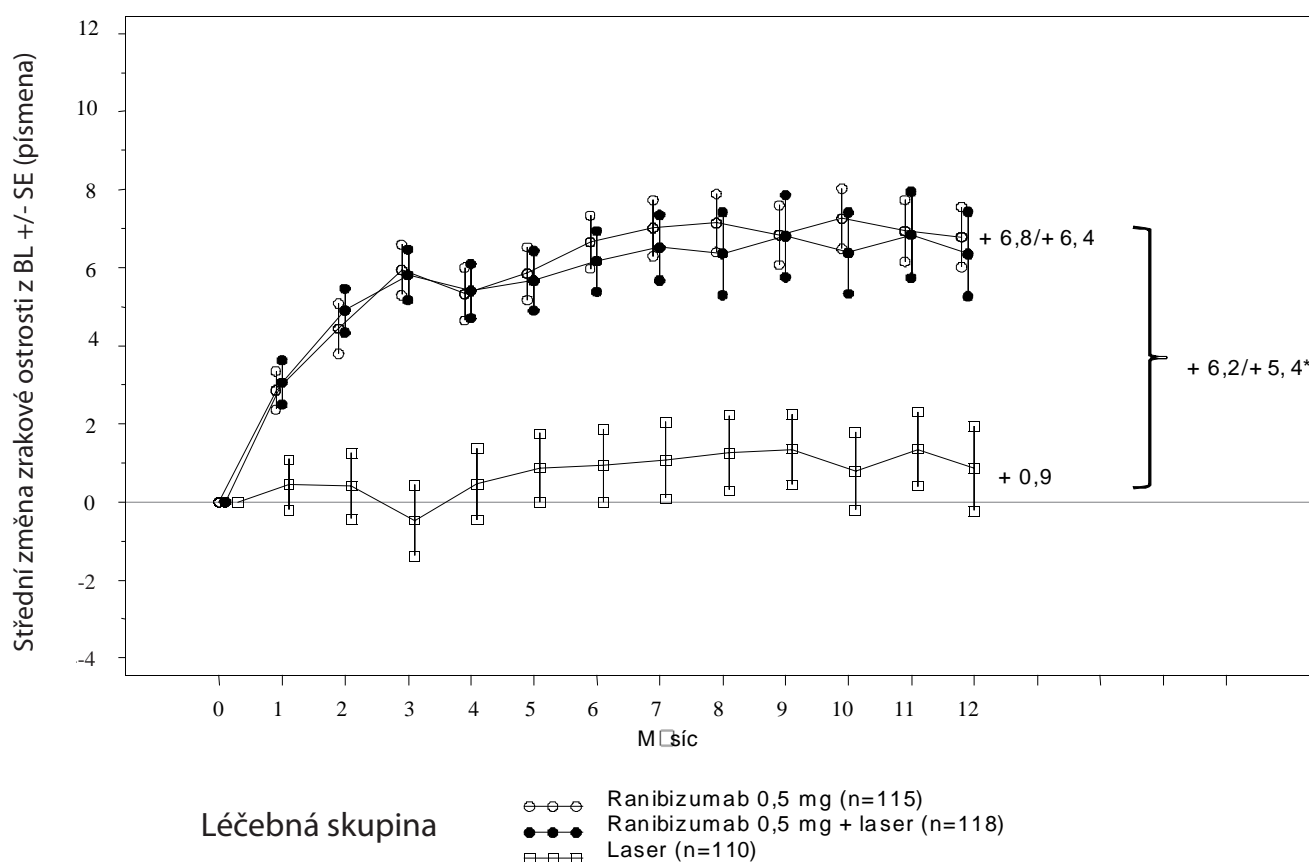
Výsledky ve 12. měsíci ve studii D2301 (RESTORE)

Výsledek měření porovnaný s výchozím stavem	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n = 118	Laser n = 110
Průměrná změna v BCVA od 1. měsíce do 12. měsíce ^a (±SD)	6,1 (6,4)	5,9 (7,9)	0,8 (8,6)
Nárůst o ≥ 10 písmen v BCVA ≥ 84 ^a (%)	37,4	43,2	15,5
Nárůst o ≥ 15 písmen v BCVA ≥ 84 (%)	22,6	22,9	8,2
hodnota p	0,0032	0,021	

^ap < 0,0001

Obrázek 2

Střední změna zrakové ostrosti od začátku léčby v průběhu času ve studii D2301 (RESTORE)



BL=základní stav; SE=směrodatná odchylka průměru

* Rozdíl v průměrech nejmenších čtverců, $p < 0,0001/0,0004$ na základě dvoustranného stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelova testu

Účinky byly ve většině podskupin konzistentní. Nicméně pacienti s relativně dobrým výchozím stavem BCVA (>73 písmen) spolu s makulárním edémem s tloušťkou centrální sítnice <300 μm neměli z léčby ranibizumabem ve srovnání s laserovou fotokoagulací prospěch.

Zlepšení zrakové ostrosti pozorované u Lucentisu 0,5 mg ve 12 měsících bylo spojeno s pacientem hlášeným prospěchem, s ohledem na funkce nejvíce související s viděním, vyhodnoceným stupnicí Národního očního institutu pro oční funkci (VFQ-25). Pro ostatní subškály tohoto dotazníku nemohly být stanoveny žádné odlišnosti v léčbě. Rozdíl mezi Lucentisem 0,5 mg a kontrolní skupinou byl vyhodnocen hodnotami p od 0,0137 (ranibizumab monoterapie) a 0,0041 (ranibizumab+laser) pro VFQ-25 kombinované skóre.

V obou studiích bylo zlepšení zraku spojeno s pokračujícím zmenšením makulárního edému měřeným jako tloušťka centrální sítnice (CRT).

Léčba poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku RVO

Klinická bezpečnost a účinnost Lucentisu u pacientů s poškozením zraku způsobeným makulárním edémem v důsledku RVO byla hodnocena v randomizovaných dvojité zaslepených kontrolovaných studiích BRAVO a CRUISE, ve kterých byly zařazeny subjekty s BRVO ($n = 397$) a CRVO ($n = 392$). V obou studiích dostávaly subjekty buď 0,3 mg nebo 0,5 mg ranibizumabu do sklivce nebo injekce placeba. Pacienti v kontrolním rameni s placebem byli po 6 měsících přeřazeni do ramene s ranibizumabem 0,5 mg. Ve studii BRAVO byla povolena laserová fotokoagulace jako záchranná terapie ve všech ramenech od 3. měsíce.

Nejdůležitější výsledky měření ze studií BRAVO a CRUISE jsou shrnuty v Tabulkách 5 a 6 a na Obrázcích 3 a 4.

Tabulka 5

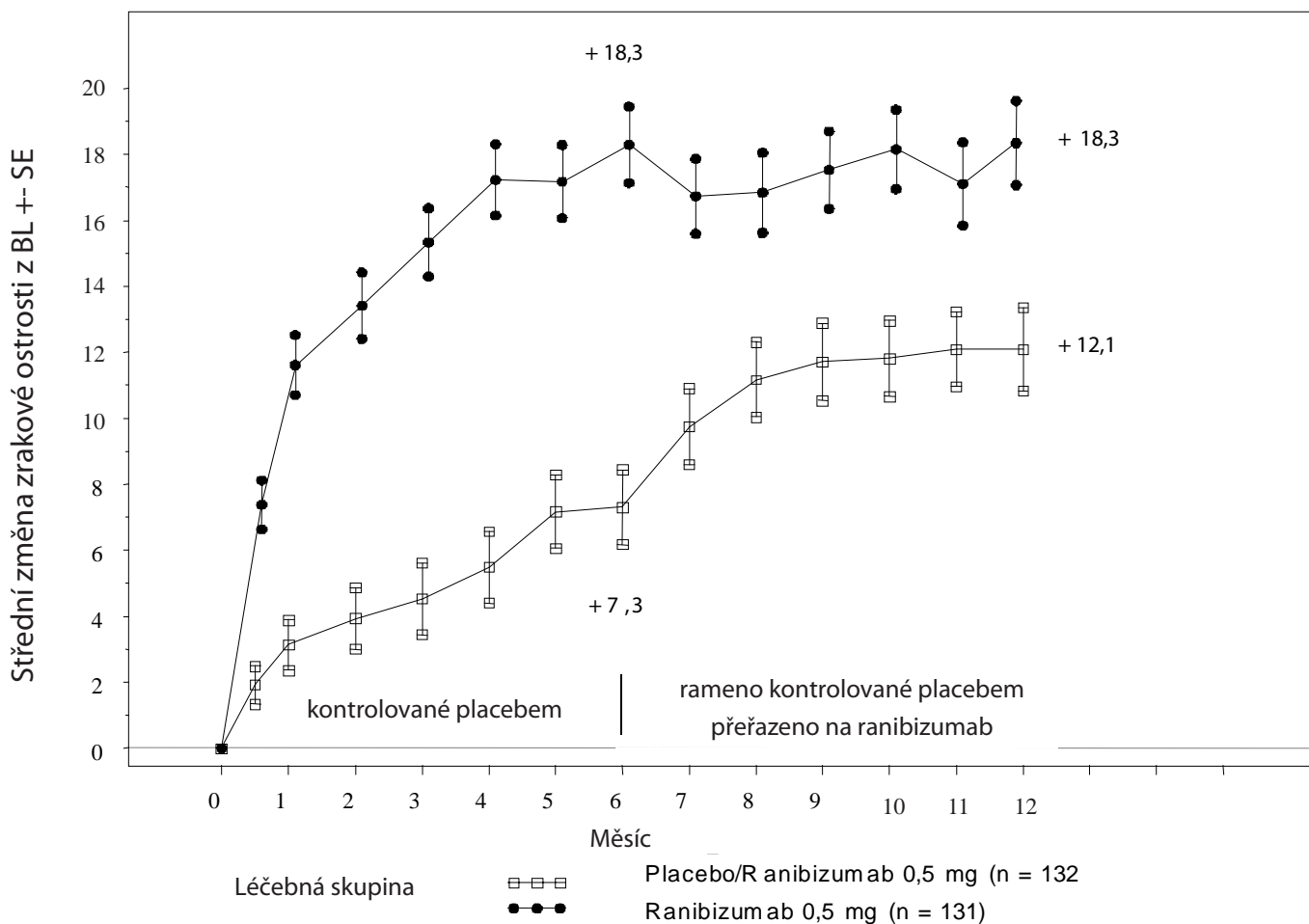
Výsledky v 6. a 12. měsíci (BRAVO)

	Placebo/Lucentis 0,5 mg (n = 132)	Lucentis 0,5 mg (n = 131)
Průměrná změna zrakové ostrosti v 6. měsíci ^a (písmena) (SD) (primární cíl)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)
Průměrná změna v BCVA ve 12. měsíci (písmena) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti v 6. měsíci ^a (%)	28,8	61,1
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti ve 12. měsíci (%)	43,9	60,3
Podíl (%) pacientů léčených laserovou záchrannou terapií po 12 měsících	61,4	34,4

^a $p < 0,0001$

Obrázek 3

Střední změna v BCVA od začátku léčby v průběhu času do 6. a 12. měsíce (BRAVO)



BL=základní stav; SE=směrodatná odchylka průměru

Tabulka 6

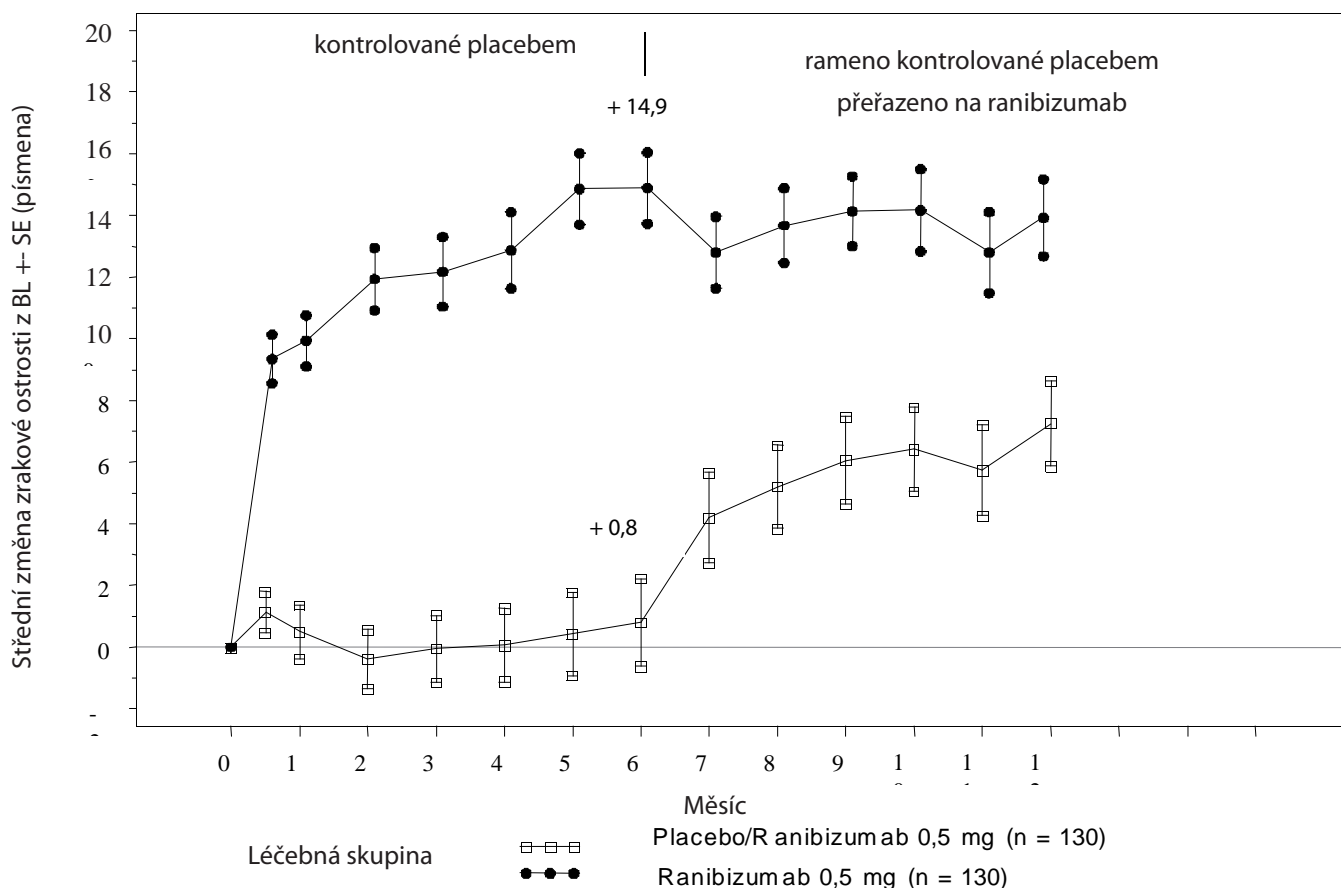
Výsledky v 6. a 12. měsíci (CRUISE)

	Placebo/Lucentis 0,5 mg (n = 130)	Lucentis 0,5 mg (n = 130)
Průměrná změna zrakové ostrosti v 6. měsíci ^a (písmena) (SD) (primární cíl)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Průměrná změna v BCVA ve 12. měsíci (písmena) (SD)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti v 6. měsíci ^a (%)	16,9	47,7
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti ve 12. měsíci (%)	33,1	50,8

^ap <0,0001

Obrázek 4

Střední změna v BCVA od začátku léčby v průběhu času do 6. a 12. měsíce (CRUISE)



BL=základní stav; SE=směrodatná odchylka průměru

V obou studiích bylo zlepšení zraku spojeno s kontinuální a významnou redukcí makulárního edému, což bylo posuzováno podle tloušťky středu sítnice.

U pacientů s BRVO (BRAVO a extenze studie HORIZON): Subjekty, které byly léčeny placebem v prvních 6 měsících a následně přeřazeny na léčbu ranibizumabem dosáhly po dvou letech srovnatelných nárůstů zrakové ostrosti (VA) (~15 písmen) v porovnání se subjekty, které byly léčeny ranibizumabem od začátku studie (~16 písmen). Avšak počet pacientů, kteří dokončili 2 roky, byl omezen a ve studii HORIZON byly naplánovány pouze čtvrtletní monitorovací návštěvy. V současné době je proto nedostatek důkazů k posouzení doporučení, zda by měla být léčba ranibizumabem zahajována u pacientů s BRVO.

U pacientů s CRVO (CRUISE a extenze studie HORIZON): Subjekty, které byly léčeny placebem v prvních 6 měsících a následně přeřazeny na léčbu ranibizumabem nedosáhly po dvou letech srovnatelných nárůstů zrakové ostrosti (VA) (~6 písmen) v porovnání se subjekty, které byly léčeny ranibizumabem od začátku studie (~12 písmen).

Zlepšení zrakové ostrosti pozorované u léčby ranibizumabem v 6. a 12. měsíci bylo spojeno s pacientem hlášeným prospěchem, vyhodnoceným stupnicí subškál Národního očního institutu pro oční funkci (VFQ-25) týkajících se „blízké a vzdálené aktivity“. Rozdíl mezi Lucentisem 0,5 mg a kontrolní skupinou byl vyhodnocen v 6. měsíci s hodnotami p od 0,02 do 0,0002.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ranibizumabu nebyla u pediatrických pacientů dosud studována.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lucentis u všech podskupin pediatrické populace u neovaskulární formy AMD, u poškození zraku kvůli diabetickému makulárnímu edému a u poškození zraku kvůli makulárnímu edému v důsledku okluze retinální vény (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po měsíčních aplikacích Lucentisu do sklivce jedincům s neovaskulární AMD byly koncentrace ranibizumabu v séru obvykle nízké. Maximální koncentrace (C_{\max}) ranibizumabu byly obecně nižší než koncentrace ranibizumabu nutné k inhibici biologické aktivity VEGF o 50 % (11 - 27 ng/ml, stanoveno *in vitro* titrací buněčné proliferace). C_{\max} byla závislá na dávce v dávkovém rozmezí 0,05 až 1,0 mg/oko. Sérové koncentrace u limitovaného počtu pacientů s DME ukazují, že lehce vyšší systémová expozice nemůže být vyloučena ve srovnání se sérovými koncentracemi zjištěnými u pacientů s neovaskulární AMD. Sérové koncentrace ranibizumabu u pacientů s RVO byly podobné nebo lehce vyšší v porovnání s koncentracemi pozorovanými u pacientů s neovaskulární AMD.

Na základě analýz populační farmakokinetiky a vymizení ranibizumabu ze séra pacientů s neovaskulární AMD léčených dávkou 0,5 mg byl průměrný poločas eliminace ranibizumabu ze sklivce stanoven na přibližně 9 dnů. Při aplikaci Lucentisu v dávce 0,5 mg/oko jednou měsíčně je dosaženo sérové C_{\max} ranibizumabu, jejíž předpokládané rozmezí je mezi 0,79 a 2,90 ng/ml přibližně za 1 den po aplikaci. C_{\min} se předpokládá v rozmezí mezi 0,07 a 0,49 ng/l. Sérové koncentrace ranibizumabu se předpokládají přibližně 90 000násobně nižší než koncentrace ranibizumabu ve sklivci.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin: Žádné cílené studie, které by hodnotily farmakokinetiku Lucentisu u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin, nebyly provedeny. 68 % (136 ze 200) pacientů s neovaskulární AMD mělo v populační farmakokinetické analýze zhoršenou funkci ledvin (46,5 % mírně [50 - 80 ml/min], 20 % středně [30 - 50 ml/min] a 1,5 % silně [$<$ 30 ml/min]). 48,2 % (253 z 525) pacientů s RVO mělo zhoršenou funkci ledvin (36,4 % mírně, 9,5 % středně a 2,3 % silně). Systémová clearance byla lehce snížena, ale tento nálezný byl bez klinického významu.

Zhoršená funkce jater: Žádné cílené studie, které by hodnotily farmakokinetiku u pacientů se zhoršenou funkcí jater léčených Lucentisem, nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oboustranná aplikace ranibizumabu do sklivce opicím cynomolgus v dávkách 0,25 mg/oko a 2,0 mg/oko jednou za dva týdny po dobu 26 týdnů vyvolala účinky na očích závislé na dávce.

Nitrooční aplikace vyvolala na dávce závislé zvýšené zarudnutí přední komory a zvýšení počtu buněk, největší za 2 dny po injekci. Závažnost zánětlivé odpovědi se obvykle zmenšila po následujících injekcích nebo během zotavení. V zadním segmentu byla pozorována infiltrace sklivce buňkami a sklivcovými vločkami, u které byla také tendence k závislosti na dávce a obvykle přetrvávala až do konce léčby. Ve 26týdenní studii se intenzita zánětu sklivce zvyšovala s počtem injekcí. Průkaz reverzibility byl však pozorován po zotavení. Povaha a načasování zánětu zadního segmentu naznačují, že se jedná o imunologicky zprostředkovanou protilátkovou odpověď, která by mohla být klinicky irelevantní. U některých zvířat byla po relativně dlouhém období intenzivního zánětu pozorována tvorba katarakty naznačující, že změny čočky byly sekundární, vyvolané silným zánětem. Bylo pozorováno přechodné zvýšení nitroočního tlaku po podání do sklivce bez ohledu na dávku.

Mikroskopické změny pozorované v oční tkáni souvisely se zánětem a nenasvědčovaly degenerativním procesům. U některých očí byly pozorovány granulomatózní zánětlivé změny na očním disku. Tyto změny zadního segmentu slábly, a v některých případech kompletně vymizely, během období zotavení.

Po podání do sklivce nebyly zjištěny žádné známky systémové toxicity. U některých zvířat byly nalezeny protilátky proti ranibizumabu v séru i sklivci.

Nejsou dostupné žádné údaje o karcinogenitě nebo mutagenitě.

U březích opic nevyvolala léčba ranibizumabem aplikovaná do sklivce, mající za následek maximální systémové expozice 0,9-7krát nejhorší případ klinické expozice, vývojovou toxicitu ani teratogenitu, a neměla žádný vliv na hmotnost nebo strukturu placenty, i když na základě svého farmakologického účinku by měl být ranibizumab považován za potenciálně teratogenní a embryo-/fetotoxický.

Chybění účinků zprostředkovaných ranibizumabem na embryo-fetální vývoj se pravděpodobně týká hlavně neschopnosti Fab-fragmentu procházet placentou. Přesto byl popsán případ s vysokými mateřskými sérovými hladinami ranibizumabu a přítomností ranibizumabu ve fetálním séru, nasvědčující tomu, že protilátky proti ranibizumabu působily jako nosičský protein (obsahující Fc část) pro ranibizumab, a tím snižovaly jeho mateřskou sérovou clearance a umožňovaly vstup placentou. Protože embryo-fetální vývojová vyšetření byla prováděna u zdravých březích zvířat a onemocnění (jako například diabetes) mohou modifikovat prostupnost placenty pro Fab-fragment, měla by být studie interpretována s opatrností.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát α,α -trehalosy
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Histidin
Polysorbát 20
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,23 ml sterilního injekčního roztoku v injekční lahvičce (sklo typu I) se zátkou (chlorbutylová pryž) s 1 jehlou s filtrem, 1 injekční jehlou a 1 stříkačkou (polypropylen). Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičky jsou pro jednorázové použití.

Při přípravě přípravku Lucentis k podání do sklivce dbejte, prosím, následujících pokynů:

1. Před nasátím tekutiny do injekční stříkačky je nutno desinfikovat vnější část pryžové zátky.
2. Jehlu s 5 μ m filtrem (přiložena) nasadte na 1 ml injekční stříkačku (přiložena) za použití aseptického postupu. Zasuňte jehlu s filtrem do středu zátky lahvičky, dokud se jehla nedotkne dna injekční lahvičky.
3. Nasajte veškerou tekutinu z injekční lahvičky držené ve svislé, lehce nakloněné poloze pro snadnější úplné nasátí.
4. Ujistěte se, že píst je při vyprazdňování injekční lahvičky vytažen dostatečně daleko tak, aby jehla s filtrem byla úplně vyprázdněna.
5. Jehlu s filtrem ponechte v lahvičce a stříkačku od ní odpojte. Jehla s filtrem by měla být po násátí veškerého obsahu lahvičky zlikvidována a nesmí být použita pro vlastní aplikaci do sklivce.
6. Asepticky a pevně nasadte injekční jehlu (přiložena) na injekční stříkačku.
7. Opatrně odstraňte kryt z injekční jehly, aniž byste injekční jehlu odpojili od injekční stříkačky.

Poznámka: Při odstraňování krytu pevně uchopte žlutou část injekční jehly.

8. Pečlivě vytlačte vzduch ze stříkačky a upravte dávku ke značce 0,05 ml uvedené na injekční stříkačce. Nyní je injekční stříkačka připravena k aplikaci.

Poznámka: Neotírejte injekční jehlu. Nevytahujte píst zpět.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/374/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. ledna 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 14. prosince 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/2011

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

