

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Lucentis, 10 mg/ml, rastvor za injekciju
ranibizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml rastvora sadrži 10 mg ranibizumaba*. Svaka bočica sadrži 2,3 mg ranibizumaba u 0,23 ml rastvora. To osigurava upotrebljivu količinu za isporuku jednokratne doze od 0,05 ml koja sadrži 0,5 mg ranibizumaba odraslim bolesnicima, te za isporuku jednokratne doze od 0,02 ml koja sadrži 0,2 mg ranibizumaba prijevremeno rođenoj dojenčadi.

*Ranibizumab je fragment humanizovanog monoklonskog antitijela proizvedenog na ćelijama *Escherichia coli* putem rekombinantne DNK tehnologije.

Za potpuni spisak pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan do blijedo smečkasto-žuti vodeni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lucentis je indiciran kod odraslih za:

- Liječenje neovaskularne (vlažne) starošću uslovljene makularne degeneracije (AMD)
- Liječenje oštećenja vida uzrokovanog dijabetičkim makularim edemom (DME)
- Liječenje proliferativne dijabetičke retinopatije (PDR)
- Liječenje oštećenja vida uzrokovanog makularnim edemom nastalim kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzija grane retinalne vene ili okluzija centralne retinalne vene (RVO)
- Liječenje poremećaja vida uzrokovanog neovaskularizacijom žilnice (CNV)

Lucentis je indiciran kod prijevremeno rođene dojenčadi za:

- Liječenje retinopatije nedonoščadi (eng. *retinopathy of prematurity - ROP*) s bolešću zone I (stadij 1+, 2+, 3 ili 3+), zone II (stadij 3+) ili AP-ROP-om (agresivnim posteriornim ROP-om).

4.2. Doziranje i način primjene

Lucentis mora davati kvalifikovan oftalmolog, sa iskustvom u davanju intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza lijeka Lucentis kod odraslih iznosi 0,5 mg, data kao pojedinačna intravitrealna injekcija. Ova doza odgovara zapremini injekcije od 0,05 ml. Vremenski razmak između dvije doze injicirane u isto oko mora biti najmanje četiri sedmice.

Terapija lijekom Lucentis kod odraslih započinje jednom injekcijom mjesečno, dok se ne postigne maksimalna oštrina vida i/ili dok nema znakova aktivnosti bolesti, tj. nema promjene u oštrini vida i u drugim znakovima i simptomima bolesti tokom kontinuirane terapije. Kod bolesnika sa vlažnim AMD-om, DME-om, PDR-om i RVO-om, moguće je da će u početku biti potrebne tri ili više uzastopne mjesečne injekcije.

Nakon toga, ljekar će utvrditi intervale praćenja i liječenja, koji se trebaju temeljiti na aktivnosti bolesti, prema procijenjenim parametrima vidne oštrine i/ili anatomskim parametrima.

Ako po ljekarovom mišljenju parametri vidne oštrine i anatomski parametri upućuju na to da bolesnik nema koristi od nastavka liječenja, primjenu Lucentisom potrebno je prekinuti.

Praćenje aktivnosti bolesti može uključivati klinički pregled, funkcionalno testiranje ili tehnike slikovne dijagnostike (npr. optičku koherentnu tomografiju ili fluoresceinsku angiografiju).

Ako se bolesnici liječe prema režimu „liječi i produži“ (engl. *treat and extend*), nakon što se postigne maksimalna oštrina vida i/ili nema znakova aktivnosti bolesti, intervali liječenja mogu se postepeno produžiti dok se ne vrate znakovi aktivnosti bolesti ili oštećenja vida. Interval liječenja smije se produžiti za najviše dvije sedmice u jednom koraku za vlažni AMD, te za najviše jedan mjesec u jednom koraku za DME. Za PDR i RVO, intervali liječenja također se mogu postepeno produžiti, međutim postojeći podaci su nedovoljni da bi se donio zaključak o dužini tih intervala. Ako se ponovo vrati aktivnost bolesti, interval liječenja treba u skladu sa time skratiti.

Liječenje oštećenja vida uzrokovanog CNV-om treba odrediti individualno za svakog bolesnika na osnovu aktivnosti bolesti. Nekim bolesnicima će možda biti potrebna samo jedna injekcija tokom prvih 12 mjeseci; drugima će možda biti potrebno učestalija primjena, uključujući i primjenu injekcije jednom mjesečno. Za CNV nastao kao posljedica patološke miopije (PM), mnogim bolesnicima će možda biti potrebna samo jedna ili dvije injekcije tokom prve godine (vidjeti dio 5.1).

Liječenje Lucentisom i laserska fotokoagulacija u DME i makularnom edemu posljedično nastalom zbog BRVO

Postoje neka iskustva o primjeni lijeka Lucentis istovremeno sa laserskom fotokoagulacijom (vidjeti poglavlje 5.1). Kada se daje istog dana, Lucentis bi trebalo davati najmanje 30 minuta poslije laserske fotokoagulacije. Lucentis se može davati bolesnicima koji su prethodno imali lasersku fotokoagulaciju.

Fotodinamska terapija Lucentisom i verteprofinom u CNV-u posljedično nastalom zbog PM-a

Nema iskustava s istovremenom primjenom Lucentisa i verteprofina.

Prijevremeno rođena dojenčad

Preporučena doza Lucentisa kod prijevremeno rođene dojenčadi iznosi 0,2 mg u obliku intravitrealne injekcije. Ova doza odgovara injekcijskom volumenu od 0,02 ml. Kod prijevremeno rođene dojenčadi se liječenje ROP-a započinje jednom injekcijom po oku i može se primijeniti obostrano istoga dana. Ukupno se smiju primijeniti do tri injekcije po oku unutar šest mjeseci od početka liječenja ako postoje znakovi aktivnosti bolesti. Većina bolesnika (78%) u 24-sedmičnom RAINBOW kliničkom ispitivanju primila je jednu injekciju po oku. Bolesnici koji su u ovom kliničkom ispitivanju bili liječeni s 0,2 mg nisu imali potrebu za dodatnim liječenjem u naknadnom dugoročnom produžetku ispitivanja koje je pratilo bolesnike

do pete godine starosti (vidjeti dio 5.1). Primjena više od tri injekcije po oku nije ispitivana. Interval između dviju doza ubrizganih u isto oko mora biti najmanje četiri sedmice.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Lucentis nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Ipak, ova populacija ne zahtijeva posebna razmatranja.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti poglavlje 5.2).

Starije osobe

Nije potrebno podešavanje doze kod starijih osoba. Postoji ograničeno iskustvo kod pacijenata starijih od 75 godina sa DME.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Lucentisa kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina za druge indikacije osim retinopatije nedonoščadi nisu ustanovljene. Dostupni podaci kod bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s oštećenjem vida uzrokovanim CNV-om opisani su u dijelu 5.1, ali se ne mogu dati nikakve preporuke za doziranje.

Način primjene

Bočica za jednokratnu upotrebu je isključivo za intravitrealnu primjenu.

Obzirom da je volumen sadržan u bočici (0,23 ml) veći od preporučene doze (0,05 ml za odrasle i 0,02 ml za nedonoščad), dio volumena sadržanog u bočici mora se baciti prije primjene.

Lucentis treba vizuelno pregledati na prisustvo čestica i promjene boje prije same primjene.

Za informacije o pripremi lijeka Lucentis, vidjeti poglavlje 6.6.

Proceduru ubrizgavanja treba obaviti u aseptičnim uslovima, što podrazumijeva upotrebu: hirurške dezinfekcije ruku, sterilnih rukavica, sterilnog zastora i sterilnog spekuluma (ili ekvivalentnog instrumenta) za očne kapke kao i mogućnost sterilne paracenteze (ako bude potrebna). Prije nego što se obavi ova intravitrealna procedura, treba pažljivo procijeniti anamnestičke podatke bolesnika na sve reakcije preosjetljivosti (vidjeti poglavlje 4.4). Prije davanja injekcije treba primijeniti odgovarajuću anesteziju i topikalni baktericid širokog spektra za dezinfekciju kože oko oka, očnog kapka i površine oka, u skladu s lokalnom praksom.

Odrasli

Kod odraslih injekcionu iglu treba uvesti 3,5-4,0 mm iza limbusa u vitrealnu šupljinu, izbjegavajući horizontalni meridijan i ciljati prema centru jabučice. Potom se ubrizgava 0,05 ml rastvora za injekciju; za narednu injekciju trebalo bi koristiti drugo mjesto na bjeloočnici.

Pedijatrijska populacija

Za liječenje prijevremeno rođene dojenčadi mora se upotrijebiti šprica od 1 ml (vidjeti također dio 6.6).

Kod prijevremeno rođene dojenčadi iglu za injekciju treba uvesti u oko 1,0 do 2,0 mm posteriorno od limbusa, pri čemu igla treba biti usmjerena prema očnom živcu. Zatim se injicira volumen injekcije od 0,02 ml.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

Bolesnici koji imaju aktivnu ili suspektnu okularnu ili periokularnu infekciju.

Bolesnici sa aktivnom teškom intraokularnom inflamacijom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Reakcije vezane za intravitrealnu injekciju

Intravitrealne injekcije, uključujući i primjenu lijeka Lucentis, dovode se u vezu sa endoftalmitisom, intraokularnom inflamacijom, regmatogenom ablacijom retine, rupturom retine i jatrogenom traumatskom kataraktom (vidjeti poglavlje 4.8). Pri primjeni lijeka Lucentis, mora se uvijek koristiti adekvatna aseptična tehnika davanja injekcije. Dodatno se bolesnici moraju pratiti tokom sedmice nakon primanja injekcije kako bi bila omogućena rana terapija infekcije ako se ona pojavi. Bolesnike treba uputiti da, bez odlaganja, prijave simptome koji ukazuju na endoftalmitis ili bilo koji od gore navedenih događaja.

Porast intraokularnog pritiska

Kod odraslih je primijećeno prolazno povišenje očnog pritiska u toku prvih 60 minuta od primanja injekcije lijeka Lucentis. Također je identifikovan i stalno povišeni intraokularni pritisak (vidjeti poglavlje 4.8). Moraju se pratiti i intraokularni pritisak i perfuzija očnog nerva i adekvatno tretirati.

Bolesnike treba obavijestiti o simptomima tih potencijalnih neželjenih reakcija i uputiti da obavijeste svog ljekara ako se pojave znakovi poput boli u oku ili povećane nelagode, pogoršanja crvenila oka, zamagljenog ili smanjenog vida, povećanog broja malih čestica u vidnom polju ili povećane osjetljivosti na svjetlo (vidjeti poglavlje 4.8).

Terapija u oba oka istovremeno

Podaci o primjeni Lucentisa u oba oka (uključujući primjenu u istom danu) su ograničeni i ne ukazuju na povećan rizik od sistemskih neželjenih događaja u poređenju sa primjenom u jedno oko.

Imunogenost

Lucentis ima potencijalnu imunogenost. Obzirom da postoji potencijalni rizik od povećane sistemske izloženosti kod pacijenata sa DME, ne može se isključiti povećan rizik od razvoja preosjetljivosti u ovoj populaciji pacijenata. Bolesnike treba uputiti da prijave intraokularnu inflamaciju koja postane ozbiljna, što može biti klinički znak koji govori u prilog stvaranja intraokularnih antitijela.

Istovremena primjena drugih anti-VEGF (faktor rasta vaskularnog endotela)

Lucentis ne treba davati istovremeno sa drugim anti-VEGF lijekovima (sistemskim ili okularnim).

Nedavanje Lucentisa kod odraslih

Dozu treba odložiti i terapiju nezapočinjati prije zakaznog termina u slučaju:

- Smanjenja najbolje korigovane oštine vida (BCVA) od ≥ 30 slova, u poređenju sa posljednjom procjenom oštine vida;
- Intraokularnog pritiska od ≥ 30 mm Hg;
- Rupture retine;
- Subretinalne hemoragije koja zahvata centar fovee, ili ako hemoragija zahvata $\geq 50\%$ ukupne površine lezije;
- Obavljene ili planirane intraokularne hirurške intervencije u prethodnih ili narednih 28 dana.

Ruptura pigmentnog epitela retine

Faktori rizika povezani sa razvojem ruptur pigmentnog epitela retine poslije anti-VEGF terapije kod vlažne AMD i potencijalno drugih oblika CNV-a, uključuju veliku i/ili visoku ablaciju pigmentnog epitela retine. Kada se započinje terapija ranibizumabom, treba biti oprezan kod pacijenata sa ovim faktorima rizika za rupturu pigmentnog epitela retine.

Regmatogena ablacija retine ili makularne rupe kod odraslih

Terapiju treba obustaviti kod pacijenata sa regmatogenom ablacijom retine ili makularnim rupama stadijuma 3 ili 4.

Pedijatrijska populacija

Upozorenja i mjere opreza za odrasle vrijede i za prijevremeno rođenu dojenčad s ROP-om. Dugoročni sigurnosni profil u prijevremeno rođene dojenčadi s ROP-om ispitivao se u produžetku ispitivanja RAINBOW do pete godine starosti. Sigurnosni profil ranibizumaba 0,2 mg tokom produžetka ispitivanja bio je u skladu s onim opaženim u glavnom ispitivanju nakon 24 sedmice (vidjeti dio 4.8).

Populacije sa ograničenim podacima

Postoji samo ograničeno iskustvo kod terapije pacijenata sa DME nastalog usljed dijabetesa tipa 1. Lucentis nije ispitivan kod pacijenata koji su prethodno primali intravitrealne injekcije, kod pacijenata sa aktivnim sistemskim infekcijama, ili kod pacijenata sa istovremenim oboljenjem oka kao što je ablacija retine ili makularne rupe. Postoji ograničeno iskustvo u terapiji lijekom Lucentis kod dijabetičara sa HbA1c preko 108 mmol/mol (12%), a nema iskustva kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom. Ljekar bi trebalo da razmotri nedostatak informacija u terapiji ovih pacijenata.

Nema dovoljno podataka da bi se donio zaključak o učinku Lucentisa kod bolesnika s RVO-om kod kojih je došlo do ireverzibilnog gubitka vidne funkcije zbog ishemije.

Kod bolesnika s PM-om postoje ograničeni podaci o djelovanju Lucentisa kod bolesnika koji su se prethodno neuspješno podvrgnuli verteporfin fotodinamskoj terapiji (vPDT). Također, iako je dosljedno

djelovanje uočeno kod ispitanika s lezijama ispod fovee ili uz nju, nema dovoljno podataka da bi se mogao donijeti zaključak o djelovanju Lucentisa kod ispitanika s PM-om i lezijama izvan fovee.

Sistemska djelovanja nakon intravitrealne primjene

Nakon intravitrealne injekcije VEGF inhibitora zabilježeni su sistemski štetni događaji koji uključuju krvarenja koja nisu povezana s okom te arterijske tromboembolijske događaje.

Podaci o sigurnosti primjene u svrhu liječenja bolesnika s DME-om, makularnim edemom nastalog uslijed RVO-a i CNV-om nastalim uslijed PM-a, a koji su prethodno pretrpjeli moždani udar ili imali prolazne ishemijske napade su ograničeni. Pri liječenju ovakvih bolesnika potrebno je biti oprezan (vidjeti poglavlje 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija.

Za zajedničku primjenu fotodinamičke terapije (PDT) verteporfinom i lijeka Lucentis u vlažnoj AMD i PM, vidjeti poglavlje 5.1.

Za zajedničku primjenu laserske fotokoagulacije i lijeka Lucentis u DME i BRVO, vidjeti poglavlja 4.2 i 5.1.

U kliničkim ispitivanjima za liječenje oštećenja vida uzrokovanog DME-om, ishod s obzirom na oštrinu vida ili centralnu retinalnu debljinu kod bolesnika liječenih Lucentisom nije bio pod utjecajem istovremene terapije tiazolidindionima.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća, dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod žena

Žene u reproduktivnom periodu bi trebalo da tokom terapije koriste djelotvornu kontracepciju.

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o upotrebi ranibizumaba kod trudnica. Studije na cynomolgus majmunima nisu ukazivale na direktne ili indirektne štetne efekte u odnosu na trudnoću ili embrio/fetalni razvoj (vidjeti poglavlje 5.3). Sistemsko izlaganje ranibizumabu je nisko poslije ubrizgavanja u oko, ali zbog njegovog mehanizma dejstva, ranibizumab se mora smatrati potencijalno teratogenim i embrio-/fetotoksičnim. Prema tome, ranibizumab se ne treba koristiti tokom trudnoće osim ako očekivana koristi ne prevazilazi potencijalni rizik po fetus. Za žene koje žele da ostanu u drugom stanju i na terapiji su ranibizumabom, preporučljivo je da sačekaju najmanje 3 mjeseca poslije posljednje doze ranibizumaba prije začeća.

Dojenje

Na osnovu vrlo ograničenih podataka, ranibizumab se može izlučiti u majčino mlijeko u malim količinama. Učinak ranibizumaba na dojeno novorođenče/dojenče nije poznat. Kao mjera opreza, dojenje se ne preporučuje tokom terapije lijekom Lucentis.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o plodnosti.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Procedura davanja lijeka može da dovede do privremenog poremećaja vida, što može da utiče na sposobnost za upravljanje vozilom i rukovanje mašinama (vidjeti poglavlje 4.8). Bolesnici koji osjete ove znake ne smiju da upravljaju vozilima i mašinama dok se ovi privremeni poremećaji vida ne povuku.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Većina neželjenih reakcija prijavljenih nakon primanja lijeka Lucentis su povezane sa procedurom intravitrealne injekcije.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na oku nakon injekcije lijeka Lucentis su: bol u oku, okularna hiperemija, povišen intraokularni pritisak, vitritis, ablacija staklastog tijela, retinalna hemoragija, poremećaj vida, plutajuće čestice u staklastom tijelu, konjunktivalna hemoragija, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u oku, pojačano suženje, blefaritis, suhoća oka i svrab oka.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije van oka su glavobolja, nazofaringitis i artralgija.

Manje često prijavljivane, ali ozbiljnije, neželjene reakcije uključuju endoftalmitis, sljepoću, ablaciju retine, rupturu retine i jatrogenu traumatsku kataraktu (vidjeti poglavlje 4.4).

Neželjene reakcije koje su se javile nakon primanja lijeka Lucentis u kliničkim studijama su sažete u tabeli ispod.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija[#]

Neželjene reakcije su navedene po sistemima organa i učestalosti korištenjem sljedeće konvencije: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma rijetke ($< 1/10000$), nepoznate (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u redoslijedu po opadajućoj težini.

Infekcije i infestacije

Veoma česti

Nazofaringitis

Česti

Infekcija urinarnog trakta*

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Česti

Anemija

Poremećaji imunog sistema

Česti Preosjetljivost

Psihijatrijski poremećaji

Česti Anksioznost

Poremećaji nervnog sistema

Veoma česti Glavobolja

Poremećaji oka

Veoma česti Vitritis, ablacija vitreosa, krvarenje retine, poremećaj vida, bol u oku, vitrealne plutajuće tačkice, krvarenje konjunktive, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u oku, pojačano suženje, blefaritis, suho oko, okularna hiperemija, svrab u oku.

Česti Retinalna degeneracija, retinalni poremećaj, ablacija retine, ruptura retine, odvajanje retinalnog pigmentnog epitela, cijepanje retinalnog pigmentnog epitela, smanjena oština vida, vitrealna hemoragija, vitrealni poremećaj, uveitis, iritis, iridociklitis, katarakta, subkapsularna katarakta, zamućenje posterioarne kapsule, punktatni keratitis, abrazija rožnjače, upala prednje komore, zamagljeni vid, hemoragija na mjestu ubrizgavanja, hemoragija oka, konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, curenje iz oka, fotopsija, fotofobija, neprijatan osjećaj u oku, edem očnih kapaka, bol u očnim kapcima, konjunktivalna hiperemija.

Manje česti Sljepilo, endoftalmitis, hipopion, hifema, keratopatija, adhezija dužice, kornealni depoziti, edem rožnjače, kornealne strije, bol na mjestu ubrizgavanja, iritacija na mjestu ubrizgavanja, abnormalni osjećaj u oku, iritacija očnog kapka.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Česti Kašalj

Gastrointestinalni poremećaji

Česti Mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česti Alergijske reakcije (osip, urtikarija, pruritus, eritem)

Poremećaji koštanomišićnog i vezivnog tkiva

Veoma česti Artralgija

Analize

Veoma česti Povećani intraokularni pritisak

#neželjene reakcije su definisane kao neželjeni događaji (kod najmanje 0,5 procentnih poena pacijenata) koji su se javili sa višom stopom (najmanje 2 procentna poena) kod pacijenata na terapiji sa 0,5 mg lijeka Lucentis nego kod onih koji su primali kontrolnu terapiju (placebo ili verteporfin PDT).

*zabilježene jedino u populaciji sa DME

Neželjene reakcije povezane sa klasom proizvoda

U studijama faze III sa vlažnom AMD ukupna učestalost ne-okularnih hemoragija, neželjenog dejstva potencijalno povezanog sa sistemskom inhibicijom VEGF (faktorom rasta vaskularnog endotela) bila je neznatno povećana kod pacijenata liječenih ranibizumabom. Međutim, nije bilo dosljednog obrasca među različitim hemoragijama. Postoji teorijski rizik od arterijskog tromboembolijskog događaja koji uključuje moždani udar i infarkt miokarda, po intravitrealnom ubrizgavanju inhibitora VEGF. Niska stopa incidence arterijskih tromboembolijskih događaja primijećena je u kliničkim ispitivanjima sa lijekom Lucentis kod pacijenata sa AMD, DME, PDR, RVO i CNV, a nije bilo veće razlike između terapijskih grupa u poređenju sa kontrolnom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost Lucentisa 0,2 mg ispitivana je u 6-mjesečnom kliničkom ispitivanju (RAINBOW), koje je uključivalo 73 prijevremeno rođene dojenčadi s ROP-om liječenih ranibizumabom 0,2 mg (vidjeti dio 5.1). Okularne neželjene reakcije prijavljene u više od jednog bolesnika liječenog ranibizumabom 0,2 mg bile su krvarenje mrežnice i krvarenje konjunktive. Neželjene reakcije koje nisu vezane uz oko, a prijavljene su u više od jednog bolesnika liječenog ranibizumabom 0,2 mg bile su nazofaringitis, anemija, kašalj, infekcija mokraćnog sistema i alergijske reakcije. Neželjene reakcije ustanovljene kod indikacija za odrasle smatraju se primjenjivima na prijevremeno rođenu dojenčad s ROP-om, iako nisu sve opažene u ispitivanju RAINBOW.

Dugoročni sigurnosni profil u prijevremeno rođene dojenčadi s ROP-om ispitivao do pete godine u produžetku ispitivanja RAINBOW te nisu uočeni novi sigurnosni signali. Sigurnosni profil ranibizumaba 0,2 mg tokom produžetka ispitivanja bio je u skladu s onim opaženim u glavnom ispitivanju nakon 24 sedmice.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U kliničkim i post-marketinškim podacima sa vlažnom AMD zabilježeni su slučajevi nehotičnog predoziranja. Neželjene reakcije povezane sa ovim prijavljenim slučajevima bile su povećanje intraokularnog pritiska, prolazno sljepilo, smanjena oština vida, edem rožnjače, bol u rožnjači i bol u oku. Ako dođe do predoziranja, treba pratiti intraokularni pritisak za koji ordinirajući ljekar, ako je neophodno, mora da primijeni terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Oftalmološki antineovaskularni lijekovi

ATC kod: S01LA04

Lucentis je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

Ranibizumab je fragment humanizovanog rekombinantnog monoklonskog antitijela usmjerenog protiv humanog faktora rasta vaskularnog endotela A (VEGF-A). On se visokim afinitetom vezuje za VEGF-A izoforme (npr. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ i VEGF₁₆₅), sprječavajući na taj način vezivanje VEGF-A za njegove receptore VEGFR-1 i VEGFR-2. Vezivanje VEGF-A za njegove receptore dovodi do proliferacije endotelinih ćelija i neovaskularizacije, kao i do vaskularne eksudacije, za što se smatra da doprinosi progresiji neovaskularne forme senilne makularne degeneracije, patološke miopije i CNV-a, ili oštećenju vida uzrokovanog ili dijabetičkim makularnim edemom ili makularnim edemom posljedično nastalim zbog RVO kod odraslih i retinopatijom kod prijevremeno rođene dojenčadi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Terapija u vlažnoj AMD

U vlažnoj AMD, klinička bezbjednost i efikasnost lijeka Lucentis procjenjivana je u tri randomizirane, dvostruko-slijepo, placebo (prividno date injekcije) ili aktivno kontrolisane studije u trajanju od 24 mjeseca kod pacijenata s neovaskularnom senilnom makularnom degeneracijom. U ove studije uključeno je ukupno 1323 pacijenata (879 aktivnih i 444 kontrolnih).

U studiji FVF2598g (MARINA), 716 pacijenata sa minimalno klasičnim lezijama ili okultnim bez klasičnih lezija randomizirani su u omjeru 1:1:1 da bi primili mjesečne injekcije lijeka Lucentis od 0,3 mg ili 0,5 mg ili prividno date injekcije.

U studiji FVF2587g (ANCHOR), 423 bolesnika s predominantno klasičnim CNV lezijama randomizirani su u omjeru 1:1:1 na primanje 0,3 mg Lucentisa mjesečno, 0,5 mg Lucentisa mjesečno ili verteporfin PDT (na početku te svaka 3 mjeseca nakon toga, ako je fluoresceinska angiografija pokazala da vaskularno propuštanje i dalje traje ili da se javio recidiv).

Ključne mjere ishoda su sažete u Tabeli 1 i Slici 1.

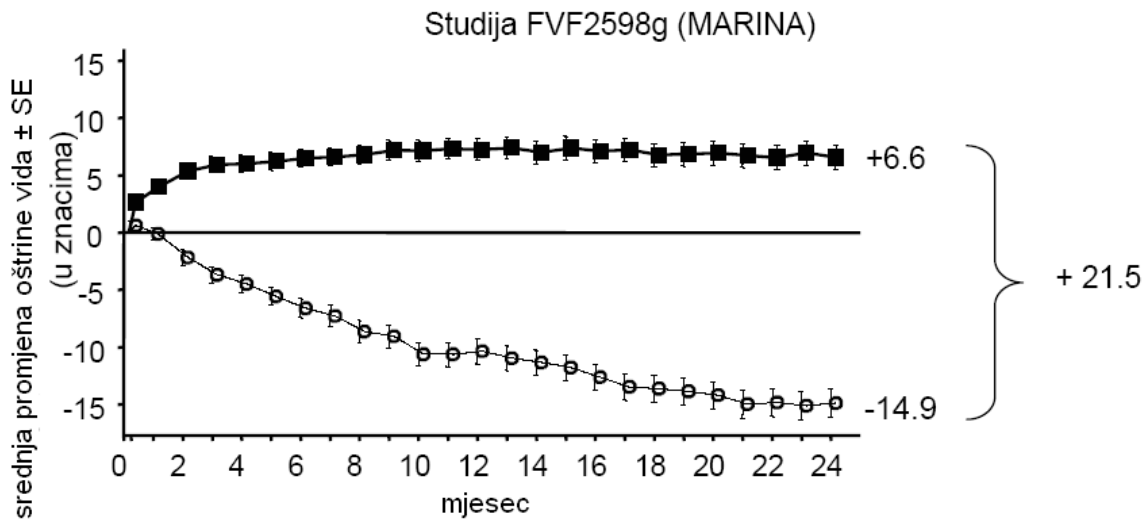
Tabela 1 **Ishodi u studiji FVF2598g (MARINA) i FVF2587g (ANCHOR) poslije 12 i 24 mjeseca**

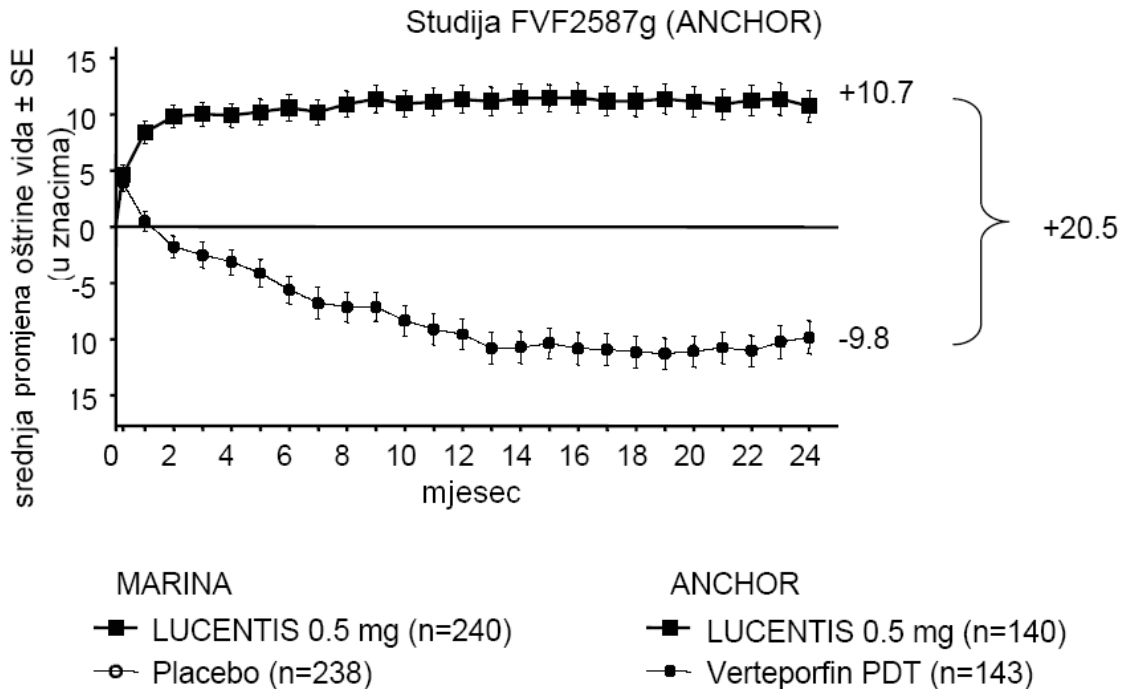
		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Mjera ishoda	Mjeseci	Placebo (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)	Verteporfin PDT (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)

Gubitak oštine vida za <15 slova (%) ^a (održavanje vida, primarni ishod)	12 mjeseci	62%	95%	64%	96%
	24 mjeseca	53%	90%	66%	90%
Poboljšanje oštine vida za ≥15 slova (%) ^a	12 mjeseci	5%	34%	6%	40%
	24 mjeseca	4%	33%	6%	41%
Srednja promjena oštine vida (slova) (SD) ^a	12 mjeseci	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9.5 (16.4)	+11,3 (14.6)
	24 mjeseca	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9.8 (17.6)	+10,7 (16.5)

^a p<0.01

Slika 1 Srednja promjena oštine vida od početka do 24. mjeseca u studiji FVF2598g (MARINA) i studiji FVF2587g (ANCHOR)





Rezultati oba ova ispitivanja pokazali su da kontinuirana terapija ranibizumabom može da bude od koristi i kod pacijenata koji su izgubili ≥ 15 slova najbolje korigovane oštine vida (BCVA) u prvoj godini terapije.

Statistički značajne koristi za vidnu funkciju prema navodima bolesnika bile su uočene u oba ispitivanja, MARINA i ANCHOR, uz liječenje ranibizumabom u odnosu na kontrolnu grupu, mjereno pomoću upitnika NEI VFQ-25.

U studiji FVF3192g (PIER), 184 bolesnika sa svim oblicima neovaskularnog AMD-a bilo je randomizirano u omjeru 1:1:1 na primanje 0,3 mg Lucentisa, 0,5 mg Lucentisa, ili placebo jednom mjesečno u 3 uzastopne doze, a potom je doza davana na svaka 3 mjeseca. Od 14. mjeseca studije, bolesnicima koji su primali placebo bilo je dozvoljeno da primaju ranibizumab, a od 19. mjeseca bilo je dozvoljeno češće primanje terapije. Bolesnici koji su primali Lucentis u studiji PIER dobili su u prosjeku ukupno 10 terapija.

Poslije inicijalnog poboljšanja oštine vida (prateći mjesečno doziranje), u prosjeku, bolesnicima koji su dobivali Lucentis jednom u tri mjeseca opadala je oštrina vida, i vraćali su se na početne vrijednosti poslije 12 mjeseci i ovo dejstvo je suštinski održano kod većine pacijenata koji su primali ranibizumab (82%) do 24. mjeseca. Ograničeni podaci dobiveni od ispitanika liječenih placebo postupkom koji su kasnije primili ranibizumab ukazuju da bi rani početak terapije mogao biti povezan sa boljim očuvanjem oštine vida.

Podaci iz dvije studije (MONT BLANC, BPD952A2308 i DENALI, BPD952A2309) provedenih nakon dobivanja odobrenja potvrdili su djelotvornost Lucentisa, ali nisu pokazali dodatni efekat kombinovane primjene verteporfina (Visudyne PDT) i lijeka Lucentis u poređenju sa monoterapijom lijekom Lucentis.

Liječenje oštećenja vida uzrokovanog CNV-om koji je posljedica PM-a

Klinička sigurnost i djelotvornost Lucentisa kod bolesnika s oštećenjem vida uzrokovanim CNV-om kod PM-a procijenjene su na osnovu 12-mjesečnih podataka iz dvostruko slijepog, kontrolisanog ključnog ispitivanja F2301 (RADIANCE). U tom ispitivanju 277 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 2:2:1 u sljedeće grupe:

- Grupa I (ranibizumab 0,5 mg, režim doziranja utvrđen prema kriterijima „stabilnosti“ definisanim kao izostanak promjene BCVA u poređenju dvije prethodne mjesečne evaluacije).
- Grupa II (ranibizumab 0,5 mg, režim doziranja utvrđen prema kriterijima „aktivnosti bolesti“ definisanim kao oštećenje vida koje se može pripisati intra- ili subretinalnoj tečnosti ili aktivnom propuštanju uzrokovanom CNV lezijom procijenjeno optičkom koherentnom tomografijom i/ili fluoresceinskom angiografijom).
- Grupa III (vPDT – bolesnici su smjeli primati terapiju ranibizumabom od 3. mjeseca).

U Grupi II, koja je primala preporučeno doziranje (vidjeti poglavlje 4.2), 50,9% bolesnika trebalo je 1 ili 2 injekcije, 34,5% trebalo je 3 do 5 injekcija, a 14,7% trebalo je 6 do 12 injekcija tokom 12-mjesečnog razdoblja ispitivanja. 62,9% bolesnika II. grupe nije trebalo injekcije u drugih 6 mjeseci ispitivanja.

Ključni ishodi ispitivanja RADIANCE sažeti su u Tabeli 2 i Slici 2.

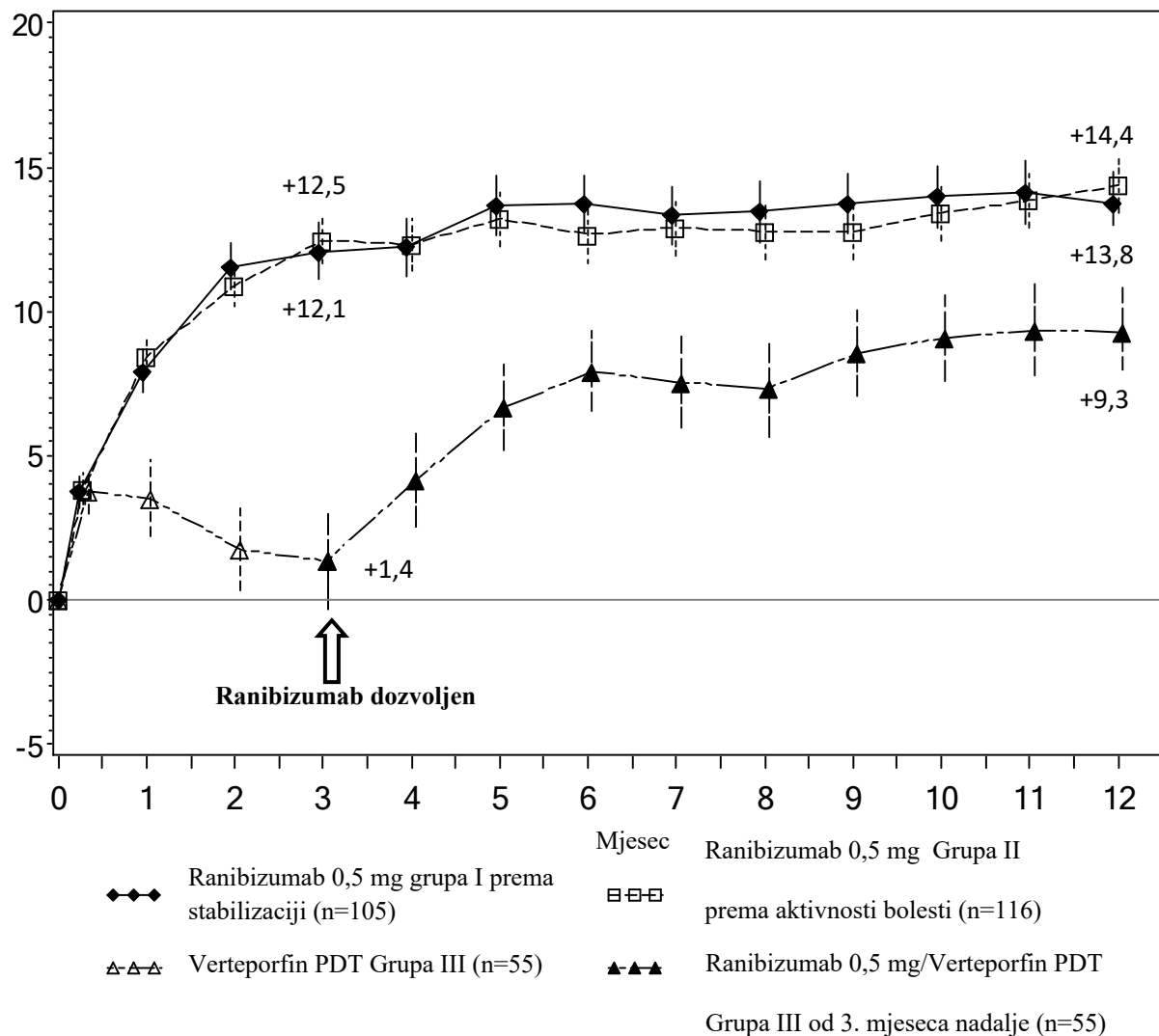
Tabela 2 Ishodi nakon 3. i 12. mjeseca (RADIANCE)

	Grupa I	Grupa II	Grupa III
	Ranibizumab	Ranibizumab	vPDT^b
	0,5 mg	0,5 mg	
	„stabilnost vida“	„aktivnost bolesti“	
	(n=105)	(n=116)	(n=55)
3. mjesec			
Srednja prosječna promjena BCVA od 1. do 3. mjeseca u poređenju s početnom vrijednošću ^a (slova)	+10,5	+10,6	+2,2
Udio bolesnika s povećanjem za:			
≥15 slova, ili dosegnutih ≥84 slova u BCVA-u	38,1%	43,1%	14,5%
12. mjesec			
Broj injekcija do 12. mjeseca:			
Srednja vrijednost	4,6	3,5	N/P
Medijan	4,0	2,5	N/P
Srednja prosječna promjena BCVA od 1. do 12. mjeseca u poređenju s početnom vrijednošću (slova)	+12,8	+12,5	N/P
Udio bolesnika s povećanjem za:			
≥15 slova, ili dosegnutih ≥84 slova u BCVA-u	53,3%	51,7%	N/P

^a p<0,00001 poređenje s vPDT kontrolom

^b Komparativna kontrola do 3. mjeseca. Bolesnici randomizirani na vPDT smjeli su primiti terapiju ranibizumabom od 3. mjeseca (u Grupi III 38 bolesnika primalo je ranibizumab od 3. mjeseca)

Slika 2 Srednja vrijednost promjene BCVA od početne vrijednosti tokom vremena do 12. mjeseca (RADIANCE)



Poboljšanje vida bilo je popraćeno smanjenjem centralne debljine retine.

Koristi koje su prijavili bolesnici bile su uočene u skupinama koje su primale terapiju ranibizumabom u odnosu na vPDT (p-vrijednost <0,05) u smislu poboljšanja kompozitnog rezultata i na nekoliko podljestvica (opći vid, aktivnosti koje zahtijevaju vid na blizinu, mentalno zdravlje i ovisnost) upitnika NEI VFQ-25.

Liječenje oštećenja vida uzrokovanog CNV-om (koji nije posljedica PM-a i vlažnog AMD-a)

Klinička sigurnost i djelotvornost Lucentisa kod bolesnika s oštećenjem vida uzrokovanim CNV-om procijenjene su na osnovu 12-mjesečnih podataka dvostruko slijepog, ključnog, placebo postupkom kontrolisanog ispitivanja G2301 (MINERVA). U tom ispitivanju 178 odraslih bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 2:1 da primaju:

- ranibizumab 0,5 mg na početku, nakon čega slijedi individualizirani režim doziranja utvrđen na osnovu aktivnosti bolesti koja se procjenjuje s obzirom na vidnu oštrinu i/ili anatomske parametre (npr. oštećenje vidne oštrine, tečnost unutar ili ispod retine, krvarenje ili propuštanje);
- placebo, nakon čega slijedi individualizirani režim liječenja utvrđen na temelju aktivnosti bolesti.

Nakon 2. mjeseca svi su bolesnici primali otvorenu terapiju ranibizumabom prema potrebi.

Ključne mjere ishoda iz ispitivanja MINERVA sažete su u Tabeli 3 i Slici 3. Bilo je opaženo poboljšanje vida koje je bilo popraćeno smanjenjem centralne retinalne debljine tokom 12-mjesečnog razdoblja.

Srednji broj injekcija primijenjenih tokom 12 mjeseci bio je 5,8 u grupi koja je primala ranibizumab u poređenju s 5,4 u onih bolesnika koji su primali prividne injekcije i koji su mogli primiti ranibizumab od 2. mjeseca nadalje. U grupi s placebom, 7 od 59 bolesnika nije primilo nikakvu terapiju ranibizumabom u ispitivano oko tokom 12-mjesečnog razdoblja.

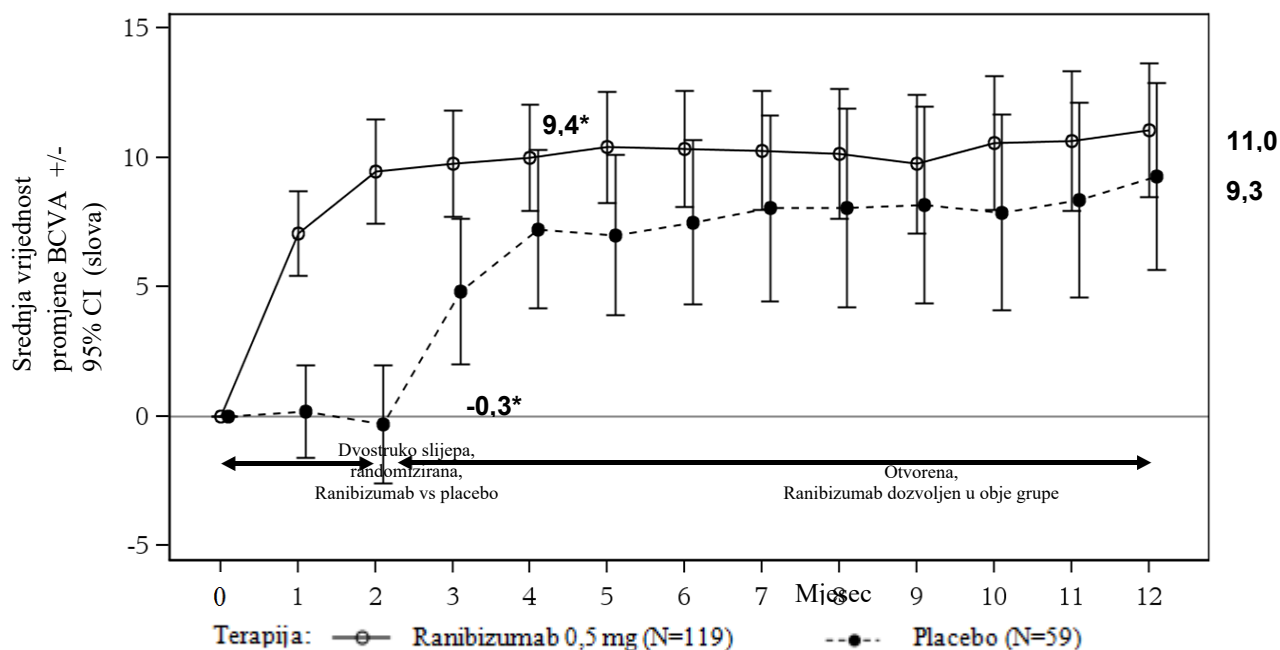
Tabela 3 Ishodi nakon 2. mjeseca (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Placebo postupak (n=59)
Srednja vrijednost promjene BCVA od početne vrijednosti do 2. mjeseca ^a	9,5 slova	-0,4 slova
Bolesnici s povećanjem od ≥ 15 slova u odnosu na početnu vrijednost ili koji su dosegli 84 slova nakon 2 mjeseca	31,4%	12,3%
Bolesnici bez smanjenja za > 15 slova u odnosu na početnu vrijednost nakon 2 mjeseca	99,2%	94,7%
Smanjenje CSFT-a ^b od početne vrijednosti do 2. mjeseca ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Jednostrani $p < 0,001$ za poređenje sa prividnom kontrolom

^b CSFT – centralna retinalna debljina

Slika 3 Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni BCVA tokom vremena do 12. mjeseca (MINERVA)



* Opaženi srednji BCVA može se razlikovati od srednjeg BCVA dobivenog metodom najmanjih kvadrata (primjenjivo samo nakon 2. mjeseca)

Kada se poredio ranibizumab s placebo postupkom u kontrolnoj grupi nakon 2 mjeseca, bio je opažen dosljedan učinak liječenja kako ukupno tako i u podgrupama prema početnoj etiologiji:

Tabela 4 Učinak liječenja ukupno i u podgrupama prema početnoj etiologiji

Ukupno i prema početnoj etiologiji	Učinak liječenja u odnosu na placebo postupak [slova]	Broj bolesnika [n] (terapija + placebo postupak)
Ukupno	9,9	178
Angioidne pruge	14,6	27
Postupalna korioretinopatija	6,5	28
Centralna serozna korioretinopatija	5,0	23
Idiopatska korioretinopatija	11,4	63
Razne etiologije ^a	10,6	37

^a obuhvata različite etiologije niske učestalost pojavljivanja koje nisu uključene u ostale podgrupe

U ključnom ispitivanju G2301 (MINERVA), pet bolesnika adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s oštećenjem vida usljed CNV-a primilo je otvorenu terapiju ranibizumabom 0,5 mg na početku nakon čega je slijedio individualizirani režim doziranja kao za odraslu populaciju. BCVA se poboljšao od početne vrijednosti do 12. mjeseca u svih pet bolesnika, a kretala se od 5 do 38 slova (srednja vrijednost 16,6 slova). Poboljšanje vida bilo je popraćeno stabilizacijom ili smanjenjem centralne retinalne debljine tokom 12-mjesečnog razdoblja. Srednji broj injekcija ranibizumaba primijenjenih u ispitivano oko tokom 12 mjeseci bio je 3 (u rasponu od 2 do 5). Općenito se terapija ranibizumabom dobro podnosila.

Terapija oštećenja vida zbog DME

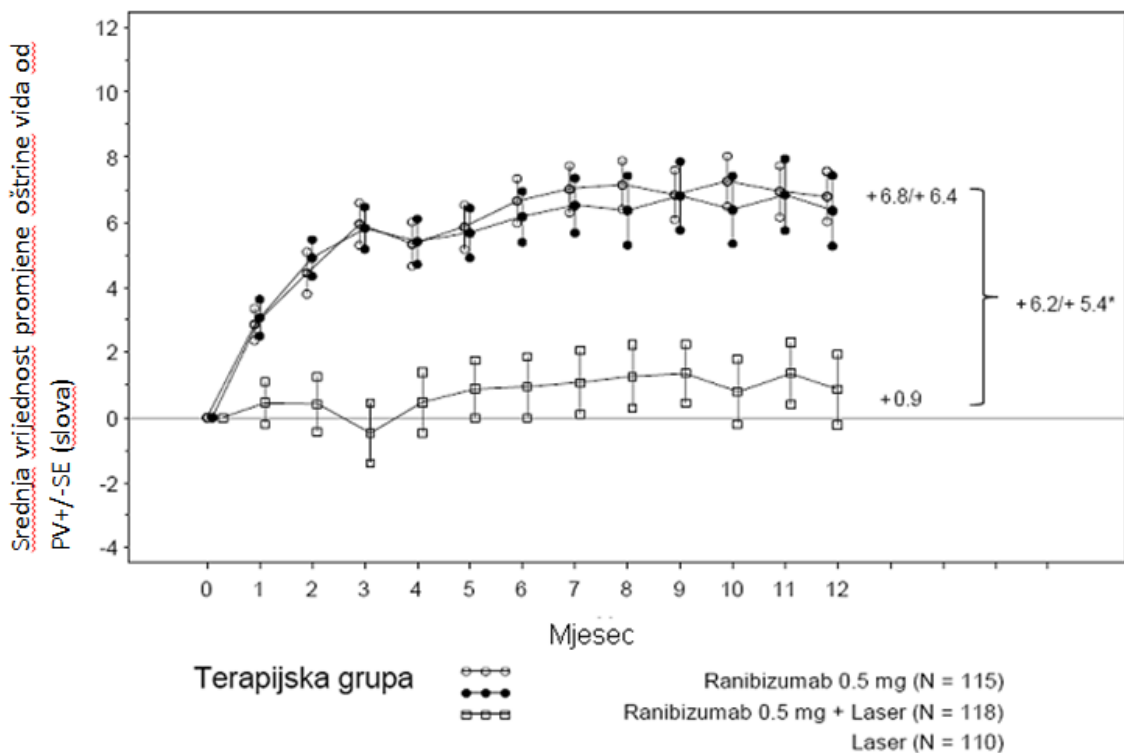
Efikasnost i bezbjednost lijeka Lucentis su procijenjene u tri randomizirane, kontrolisane studije u trajanju od najmanje 12 mjeseci. Ukupno 868 pacijenata (708 u aktivnoj i 160 u kontrolnoj grupi) je učestvovalo u ovim studijama.

U studiji faze II D2201 (RESOLVE), 151 bolesnik je bio na terapiji ranibizumabom (6 mg/ml, n=51, 10mg/ml, n=51) ili na placebo (n=49) sa mjesečnom intravitrealnom injekcijom. Srednja prosječna promjena BCVA od 1. mjeseca do 12. mjeseca u poređenju sa početnom vrijednošću bila je +7,8 ($\pm 7,72$) slova kod pacijenata liječenih ranibizumabom (n=102), u poređenju sa 0,1 ($\pm 9,77$) slova za placebo liječene bolesnike; srednja promjena BCVA u 12. mjesecu u odnosu na početnu vrijednost bila je 10,3 ($\pm 9,1$) slova u poređenju s 1,4 ($\pm 14,2$) slova ($p < 0,0001$ za terapijsku razliku).

U ispitivanju faze III D2301 (RESTORE), 345 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 1:1:1 na primanje ranibizumaba 0,5 mg kao monoterapije i placebo laserske fotokoagulacije, kombinacije ranibizumaba 0,5 mg i laserske fotokoagulacije, ili placebo injekcije i laserske fotokoagulacije. 240 pacijenata koji su prethodno završili 12-mjesečno ispitivanje RESTORE uključeno je u otvoreni, multicentrični, 24-mjesečni produžetak ispitivanja (RESTORE Produžetak). Bolesnici su bili liječeni ranibizumabom 0,5 mg prema potrebi (p.p.) u isto oko koje je odabrano kao ispitivano oko u ispitivanju D2301 (RESTORE).

Ključne mjere ishoda sažete su u Tabeli 5 (RESTORE i Produžetak) i na Slici 4 (RESTORE).

Slika 4 Srednja promjena oštrine vida od početnih vrijednosti tokom perioda ispitivanja D2301 (RESTORE)



PV= početna vrijednost; SE=standardna greška srednje vrijednosti

*Razlika u metodi najmanjih kvadrata, $p < 0.0001/0.0004$ na osnovu dvostranog stratificiranog Cochran-Mantel-Haenzsel testa.

Efekat je nakon 12 mjeseci bio dosljedan u većini podgrupa. Ipak, ispitanici početnim vrijednostima BCVA (>73 slova) i makularnim edemom sa centralnom retinalnom debljinom $<300 \mu\text{m}$, izgleda da nisu imali koristi od terapije ranibizumabom u poređenju sa laserskom fotokoagulacijom.

Tabela 5 Ishodi u 12. mjesecu studije D2301 (RESTORE) te u 36. mjesecu studije D2301-E1 (RESTORE Produžetak)

Mjere ishoda u 12. mjesecu u poređenju sa početnim vrijednostima u studiji D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	Laser n=110
Srednja prosječna promjena BCVA od 1. mjeseca do 12. mjeseca ^a (\pm SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Srednja promjena BCVA u 12. mjesecu (\pm SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Porast od ≥ 15 slova ili BCVA ≥ 84 slova u 12. mjesecu (%)	22,6	22,9	8,2
Srednji broj injekcija (mjeseci 0 11)	7,0	6,8	7,3 (placebo postupak)

Mjera ishoda u 36. mjesecu u studiji D2301-E1 (RESTORE Produžetak) u poređenju sa početnom vrijednošću u studiji D2301 (RESTORE)	Prethodni ranibizumab 0,5 mg n=83	Prethodni ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Prethodni laser n=74*
Srednja promjena BCVA u 24. mjesecu (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Srednja promjena BCVA u 36. mjesecu (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Porast od ≥ 15 slova ili BCVA ≥ 84 slova u 36. mjesecu (%)	27,7	30,1	21,6
Srednji broj injekcija (mjeseci 12-35)*	6,8	6,0	6,5

* $p < 0,0001$ za poređenja grupa koja su primale ranibizumab naspram grupe sa laserskom terapijom.

n u D2301-E1 (RESTORE Produžetak) označava broj bolesnika s vrijednošću na početku ispitivanja D2301 (RESTORE) (0. mjesec) i na posjeti u 36. mjesecu.

* Udio bolesnika kojima nije bilo potrebno liječenje ranibizumabom tokom faze produžetka bio je 19%, u grupi koja je prethodno primala ranibizumab, 25% u grupi s ranibizumabom + laserskom terapijom odnosno 20% u grupi s laserskom terapijom.

Statistički značajne koristi prema navodima bolesnika za većinu funkcija povezanih s vidom bile su uočene uz liječenje ranibizumabom (s laserskom terapijom ili bez) u odnosu na kontrolnu grupu, mjereno upitnikom NEI VFQ-25. Za ostale podljestvice ovog upitnika nisu se mogle ustanoviti nikakve terapijske razlike.

Dugoročni sigurnosni profil ranibizumaba uočen u 24-mjesečnom produžetku studije u skladu je sa poznatim sigurnosnim profilom za Lucentis.

U fazi IIIb studije D2304 (RETAIN), 372 bilo je randomizirano u omjeru 1:1:1 na primanje:

- ranibizumaba 0,5 mg s konkomitantnom laserskom fotokoagulacijom po režimu „liječi i produži“,
- ranibizumaba 0,5 mg kao monoterapije po LIP režimu,
- ranibizumaba 0,5 mg kao monoterapije po režimu p.p.

U svim grupama, ranibizumab je primijenjen mjesečno sve dok BCVA nije bio stabilan na najmanje tri uzastopne mjesečne procjene. Na LIP režimu, ranibizumab je bio primijenjen u intervalima liječenja od 2-3 mjeseca. U svim grupama, mjesečna terapija ponovo je započeta nakon smanjenja BCVA zbog progresije DME, te nastavljena dok opet nije postignuta stabilan BCVA.

Broj planiranih posjeta za primjenu terapije nakon početne 3 injekcije za LIP režim bio je 13, odnosno 20 za p.p. režim. Uz oba LIP režima, više od 70% bolesnika održalo je svoj BCVA uz prosječnu učestalost posjeta od ≥ 2 mjeseca.

Ključne mjere ishoda sažete su u Tabeli 6.

Tabela 6 Ishodi u studiji D2304 (RETAIN)

Mjera ishoda u poređenju sa početnom vrijednošću	LIP ranibizumab 0,5 mg + laser n=117	LIP samo ranibizumab 0,5 mg n=125	p.p. ranibizumab 0,5 mg n=117
Srednja prosječna	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)

promjena BCVA od 1. mjeseca do 12. mjeseca (SD)			
Srednja prosječna promjena BCVA od 1 mjeseca do 24. mjeseca 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Srednja promjena BCVA od 24. mjeseca (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Porast od ≥ 15 slova ili BCVA ≥ 84 slova u 24. mjesecu (%)	25,6	28,0	30,8
Srednji broj injekcija (mjeseci 0-23)	12,4	12,8	10,7

^ap<0,0001 za procjenu neinferiornosti prema režimu p.p.

U ispitivanjima DME-a, poboljšanje BCVA bilo je popraćeno smanjenjem tokom vremena u srednjem CSFT-u u svim terapijskim grupama.

Liječenje PDR a

Klinička sigurnost i djelotvornost Lucentisa kod pacijenata sa PDR-om procijenjene su u Protokolu S koji je ocjenjivao liječenje intravitrealnim injekcijama ranibizumaba 0,5 mg u usporedbi sa panretinalnom fotokoagulacijom (PRP). Primarni ishod bio je promjena u srednjoj vidnoj oštini nakon 2 godine. Dodatno, promjena u težini dijabetičke retinopatije (DR) procijenjena je na temelju fotografija očne pozadine koristeći ocjenu težine dijabetičke retinopatije (engl. *diabetic retinopathy severity score*, DRSS).

Protokol S bio je multicentrično, randomizirano, aktivno kontrolisano ispitivanje neinferiornosti sa paralelnim skupinama faze III u koje je bilo uključeno 305 bolesnika (394 ispitivanih očiju) s PDR-om sa ili bez DME-a na početku. Ispitivanje je uspoređivalo intravitrealne injekcije ranibizumaba 0,5 mg sa standardnim liječenjem PRP om. Ukupno je 191 oko (48,5%) bilo randomizirano na ranibizumab 0,5 mg, a 203 oka (51,5%) bila su randomizirana na PRP. Ukupno je 88 očiju (22,3%) imalo DME na početku: 42 (22,0%) u ranibizumab skupini i 46 (22,7%) očiju u PRP skupini.

U ovom je ispitivanju promjena u srednjoj vidnoj oštini nakon 2 godine bila je +2,7 slova u grupi koja je primala ranibizumab u usporedbi s -0,7 slova u grupi liječenoj PRP-om. Razlika u srednjoj vrijednosti dobivenoj metodom najmanjih kvadrata bila je 3,5 slova (95% CI: [0,2 do 6,7]).

Nakon 1 godine, u 41,8% očiju došlo je do poboljšanja za ≥ 2 koraka u DRSS-u kad su bila liječena ranibizumabom (n=189) u usporedbi s 14,6% očiju liječenih PRP-om (n=199). Procijenjena razlika između ranibizumaba i lasera bila je 27,4% (95% CI: [18,9; 35,9]).

Tabela 7 Poboljšanje ili pogoršanje u DRSS-u za ≥ 2 ili ≥ 3 koraka nakon 1 godine u Protokolu S (LOCF metoda)

Kategorizirana promjena u odnosu na početno stanje	Protokol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Razlika u udjelu (%), CI

Poboljšanje za ≥ 2 koraka			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
Poboljšanje za ≥ 3 koraka			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
Pogoršanje za ≥ 2 koraka			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
Pogoršanje za ≥ 3 koraka			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = ocjena težine dijabetičke retinopatije, n = broj pacijenata koji su ispunjavali uvjet prilikom posjeta, N = ukupni broj ispitivanih očiju.			

Nakon 1 godine u skupini liječenoj ranibizumabom u Protokolu S, poboljšanje u DRSS-u od ≥ 2 koraka bilo je konzistentno u očima bez DME a (39,9%) i s DME om na početku (48,8%).

Analiza dvogodišnjih podataka iz Protokola S pokazala je da je 42,3% (n=80) očiju u skupini liječenoj ranibizumabom imalo poboljšanje DRSS-a za ≥ 2 koraka u odnosu na početni, u poređenju sa 23,1% (n=46) očiju u PRP skupini. U skupini liječenoj ranibizumabom, poboljšanje DRSS-a za ≥ 2 koraka u odnosu na početni bilo je opaženo u 58,5% (n=24) očiju s DME om na početku te kod 37,8% (n=56) očiju bez DME-a.

DRSS je također procijenjena u tri odvojena aktivno kontrolisana ispitivanja DME faze III (ranibizumab 0,5 mg prema potrebi u odnosu na laser) koja su uključivala ukupno 875 bolesnika, od kojih je otprilike 75% bilo azijskog porijekla. U metaanalizi ovih ispitivanja, 48,4% od 315 bolesnika s ocjenjivim DRSS rezultatima u podskupini bolesnika sa umjereno teškom ili težom neproliferativnom DR (NPDR) na početku, doživjelo je poboljšanje od ≥ 2 koraka u DRSS-u u 12. mjesecu kad su liječeni ranibizumabom (n=192) naspram 14,6% bolesnika koji su liječeni laserom (n=123). Procijenjena razlika između ranibizumaba i lasera bila je 29,9% (95% CI: [20,0; 39,7]). U 405 bolesnika sa ocjenjivim DRSS-om s umjerenom ili lakšom NPDR, poboljšanje od ≥ 2 koraka u DRSS-u uočeno je u 1,4% bolesnika u skupini koja je liječena ranibizumabom, odnosno 0,9% bolesnika u skupini koja je liječena laserom.

Terapija oštećenja vida zbog makularnog edema posljedično nastalog zbog RVO

Klinička bezbjednost i efikasnost lijeka Lucentis kod pacijenata sa oštećenjem vida zbog makularnog edema posljedično nastalog zbog RVO su procijenjene u randomizovanim, dvostruko-maskiranim, kontrolisanim studijama BRAVO i CRUISE, koje su obuhvatale ispitanike sa BRVO (n=397) odnosno CRVO (n=392). U obje studije ispitanici su primali ili 0.3 mg ili 0.5 mg ranibizumaba intravitrealno ili injekcije placebo. Poslije 6 mjeseci, bolesnici u placebo-kontrolisanoj grupi su prešli na 0.5 mg ranibizumaba. Ključne mjere ishoda iz studija BRAVO i CRUISE su sažete u Tabeli 8 i Slikama 5 i 6.

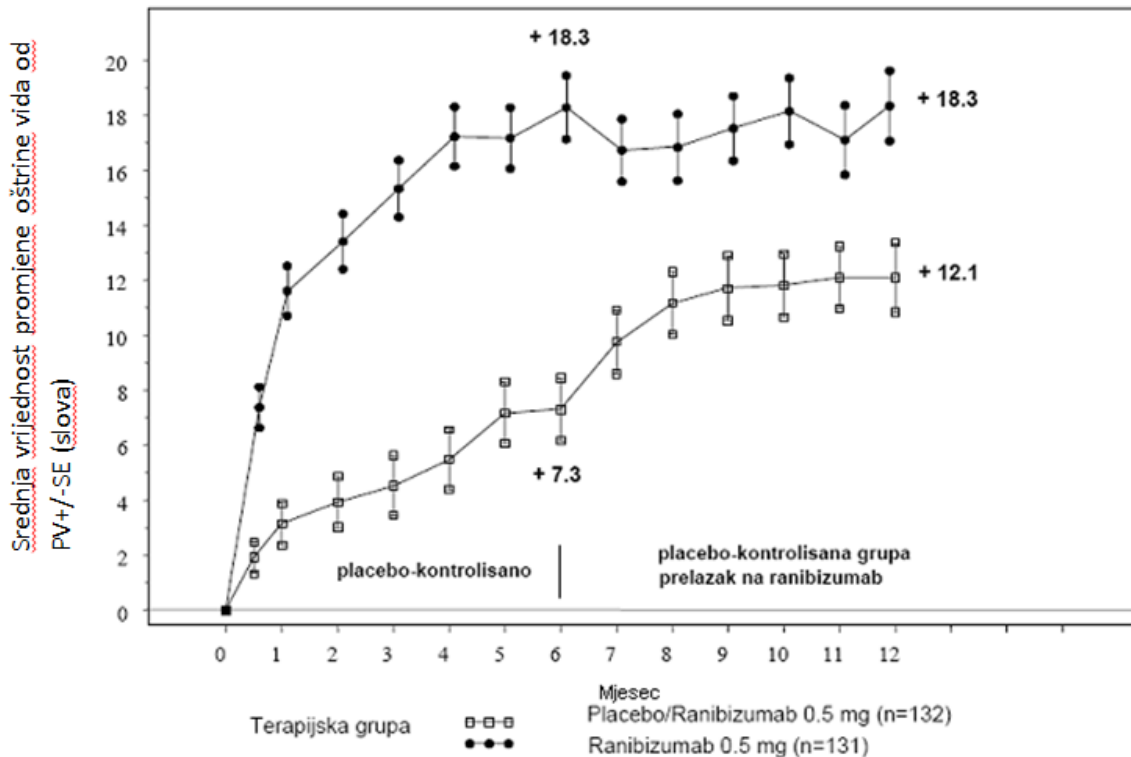
Tabela 8 Ishodi u 6. i 12. mjesecu (BRAVO i CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Placebo postupak /0.5 mg lijeka Lucentis (n=132)	0.5 mg lijeka Lucentis (n=131)	Placebo postupak /0.5 mg lijeka Lucentis	0.5 mg lijeka Lucentis (n=130)

			(n=130)	
Srednja promjena u oštini vida u 6. mjesecu ^a (slova) (SD) (primarni ishod)	7.3 (13.0)	18.3 (13.2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Srednja promjena u BCVA u 12. mjesecu ^a (slova) (SD)	12.1 (14.4)	18.3 (14.6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Poboljšanje od ≥ 15 slova u oštini vida u 6. mjesecu ^a (%)	28.8	61.1	16,9	47,7
Poboljšanje od ≥ 15 slova u oštini vida u 12. mjesecu (%)	43.9	60.3	33,1	50,8
Proporcija (%) urađenih laserskih spasonosnih terapija tokom 12 mjeseci	61.4	34.4	NP	NP

^ap<0,0001 za oba ispitivanja

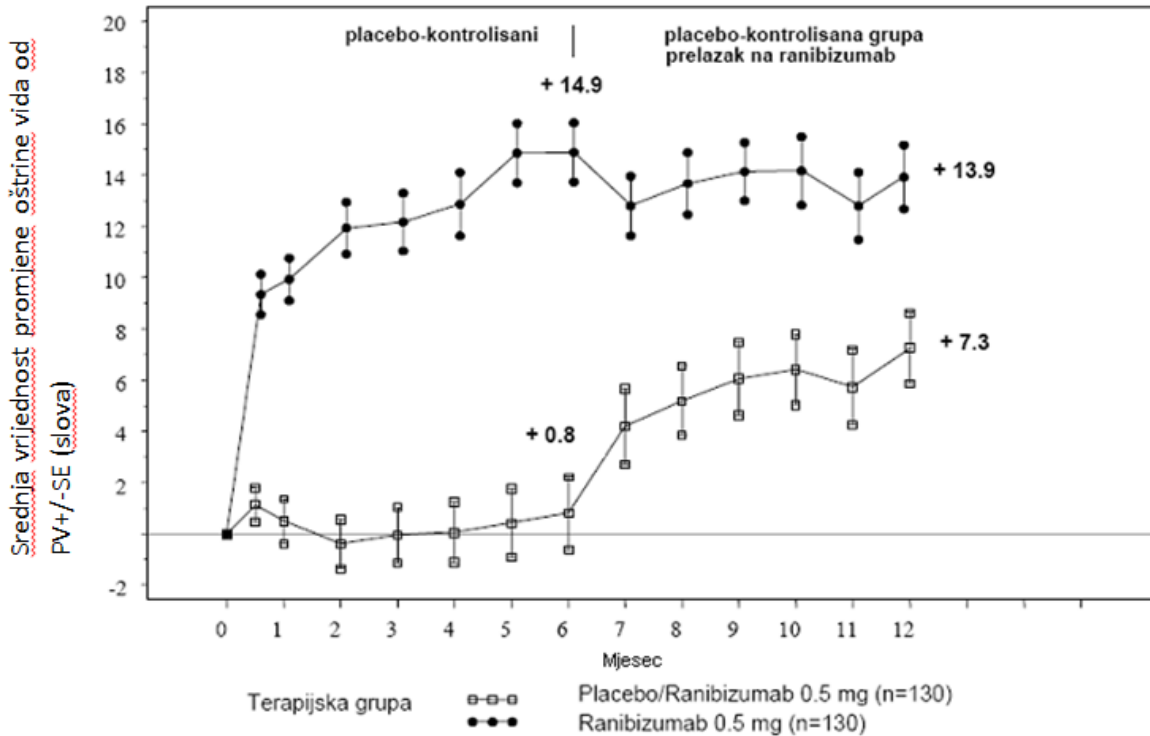
Slika 5 Srednja promjena od početne vrijednosti BCVA tokom vremena u 6. i 12. mjesecu (BRAVO)



PV= početna vrijednost; SE=standardna greška srednje vrijednosti

Slika 6

Srednja promjena od početnih vrijednosti BCVA tokom vremena u 6. i 12. mjesecu (CRUISE)



PV= početna vrijednost; SE=standardna greška srednje vrijednosti

U obje studije, poboljšanje vida je praćeno stalnim i značajnim smanjenjem makularnog edema kako je izmjereno prema centralnoj debljini retine.

Kod pacijenata sa CRVO (studija CRUISE i produžetak studije HORIZON): Ispitanici koji su liječeni placebo u prvih 6 mjeseci i zatim prešli na terapiju ranibizumabom nisu postigli uporedivo poboljšanje u oštrini vida do 24. mjeseca (~6 slova) u poređenju sa ispitanicima koji su od početka studije liječeni ranibizumabom (~12 slova).

Statistički značajne koristi prema navodima bolesnika u podljestvicama povezanim s vidom na blizinu i na daljinu bile su uočene uz liječenje ranibizumabom u odnosu na kontrolnu grupu, mjereno upitnikom NEI VFQ-25.

Dugoročna (24-mjesečna) klinička sigurnost i djelotvornost Lucentisa kod bolesnika s oštećenjem vida zbog makularnog edema usljed RVO-a bile su procijenjene u ispitivanjima BRIGHTER (BRVO) i CRYSTAL (CRVO). U oba ispitivanja ispitanici su primali dozu od 0,5 mg ranibizumaba prema potrebi (p.p.) u skladu s individualnim kriterijima stabilizacije. BRIGHTER je bilo aktivno kontrolisano randomizirano ispitivanje s 3 grupe u kojem se uspoređivalo 0,5 mg ranibizumaba primijenjenog kao

monoterapija ili u kombinaciji s dodatkom laserske fotokoagulacije sa samom laserskom fotokoagulacijom. Nakon 6 mjeseci, ispitanici u grupi s laserom mogli su primati 0,5 mg ranibizumaba. CRYSTAL je bilo ispitivanje s jednom grupom, koja je primala 0,5 mg ranibizumaba kao monoterapiju.

Ključne mjere ishoda iz ispitivanja BRIGHTER i CRYSTAL prikazane su u Tabeli 9.

Tabela 9 Ishodi u 6. i 24. mjesecu (BRIGHTER i CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N=180	Lucentis 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Lucentis 0,5 mg N=356
Srednja promjena u BCVA-u u 6. mjesecu ^a (slova) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Srednja promjena u BCVA-u u 24. mjesecu ^b (slova) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Povećanje od ≥15 slova u BCVA-u u 24. mjesecu (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Srednji broj injekcija (SD) (mjeseci 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NP	13,1 (6,39)
^a	p<0,0001 za oba poređenja u ispitivanju BRIGHTER u 6. mjesecu: Lucentis 0,5 mg naspram laser i Lucentis 0,5 mg + laser naspram laser.			
^b	p<0,0001 za nultu hipotezu u ispitivanju CRYSTAL da srednja promjena u 24. mjesecu od početne vrijednosti iznosi nula.			
*	Počevši od 6. mjeseca bilo je dopušteno liječenje s 0,5 mg ranibizumaba (24 bolesnika bilo je liječeno samo laserom).			

U ispitivanju BRIGHTER, ranibizumab 0,5 mg s dodatkom laserske terapije pokazao je neinferiornost u odnosu na monoterapiju ranibizumabom od početka do 24. mjeseca (95% CI -2,8 ; 1,4).

U oba ispitivanja bilo je opaženo brzo i statistički značajno smanjenje od početne vrijednosti u centralnoj retinalnoj debljini u 1. mjesecu. Taj se učinak održao do 24. mjeseca.

Učinak liječenja ranibizumabom bio je sličan bez obzira na prisutnost retinalne ishemije. U ispitivanju

BRIGHTER, bolesnici u kojih je ishemija bila prisutna (N=46) ili odsutna (N=133) i koji su bili liječeni monoterapijom ranibizumabom imali su srednju promjenu u odnosu na početnu vrijednost od +15,3 odnosno +15,6 slova u 24. mjesecu. U ispitivanju CRYSTAL, bolesnici u kojih je ishemija bila prisutna (N=53) ili odsutna (N=300) i koji su bili liječeni monoterapijom ranibizumabom imali su srednju promjenu od +15,0 odnosno +11,5 slova u odnosu na početnu vrijednost.

Učinak u smislu poboljšavanja vida bio je opažen kod svih bolesnika liječenih monoterapijom s 0,5 mg ranibizumaba bez obzira na trajanje njihove bolesti u oba ispitivanja, BRIGHTER i CRYSTAL. Kod bolesnika s trajanjem bolesti od <3 mjeseca u 1. mjesecu uočeno je povećanje vidne oštine od 13,3 odnosno 10,0 slova; te od 17,7 odnosno 13,2 slova u 24. mjesecu u ispitivanjima BRIGHTER i CRYSTAL. Odgovarajući porast vidne oštine kod bolesnika s trajanjem bolesti od ≥ 12 mjeseci bio je 8,6 odnosno 8,4 slova u predmetnim ispitivanjima. Potrebno je razmotriti započinjanje liječenja u vrijeme dijagnosticanja.

Dugoročni sigurnosni profil ranibizumaba uočen u 24-mjesečnim ispitivanjima u skladu je s poznatim sigurnosnim profilom Lucentisa.

Pedijatrijska populacija

Liječenje ROP-a kod prijevremeno rođene dojenčadi

Klinička sigurnost i djelotvornost Lucentisa 0,2 mg za liječenje ROP-a u prijevremeno rođene dojenčadi procjenjivane su na osnovu 6-mjesečnih podataka iz randomiziranog, otvorenog ispitivanja superiornosti H2301 s 3 paralelne grupe (RAINBOW), koje je osmišljeno radi ocjenjivanja ranibizumaba 0,2 mg i 0,1 mg primijenjenog u obliku intravitrealne injekcije u poređenju s laserskom terapijom. Bolesnici prikladni za ispitivanje imali su jednu od sljedećih stanja mrežnice u svakom oku:

- Bolest zone I, stadij 1+, 2+, 3 ili 3+, ili
- Bolest zone II, stadij 3+, ili
- Agresivni posteriorni (AP)-ROP

U ovom je ispitivanju 225 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1:1 na intravitrealno primanje ranibizumaba 0,2 mg (n=74), 0,1 mg (n=77) ili laserske terapije (n=74).

Uspješnost liječenja, mjerena odsutnošću aktivnog ROP-a i odsutnošću nepovoljnih strukturalnih ishoda u oba oka 24 sedmice nakon prvog liječenja u sklopu ispitivanja, bila je najveća uz ranibizumab 0,2 mg (80%) u poređenju s laserskom terapijom (66,2%) (vidjeti Tabelu 10). Većina bolesnika liječenih ranibizumabom 0,2 mg (78,1%) primila je jednu injekciju po oku.

Tabela 10 Ishodi u 24. sedmici (RAINBOW)

Liječenje	Uspješnost liječenja		Poređenje			
	n/M (%)	95% CI	Poređenje	Omjer izgleda (OR) ^a	95% CI	p-vrijednost ^b
Ranibizumab 0,2 mg (N=74)	56/70 (80,0)	(0,6873, 0,8861)	Ranibizumab 0,2 mg naspram lasera	2,19	(0,9932, 4,8235)	0,0254
Laserska terapija (N=74)	45/68 (66,2)	(0,5368, 0,7721)				

CI = interval pouzdanosti, M = ukupni broj bolesnika kojima nije nedostajala vrijednost za primarni ishod djelotvornosti (uključujući imputirane vrijednosti), n = broj bolesnika bez aktivnog ROP-a i bez nepovoljnog strukturalnog ishoda u oba oka 24 sedmice nakon prvog liječenja u sklopu ispitivanja (uključujući imputirane vrijednosti).

Ako je bolesnik umro ili promijenio ispitivano liječenje prije ili u 24. sedmici, smatralo se da je bolesnik imao aktivan ROP i nepovoljne strukturalne ishode u 24. sedmici.

^a Omjer izgleda izračunava se korištenjem Cochran-Mantel-Haenszelovog testa sa zonom ROP-a na početku (zona I i II; prema CRF-u) kao stratifikacijskom faktoru.

^b p-vrijednost za uspoređivanje po parovima je jednostrana. Za mjeru primarnog ishoda unaprijed utvrđen nivo značajnosti za jednostranu p-vrijednost iznosila je 0,025.

Tokom 24 sedmice ispitivanja manje je bolesnika u grupi koja je primala ranibizumab 0,2 mg prešlo na drugi način liječenja zbog izostanka odgovora u poređenju s grupom koja je primala lasersku terapiju (14,9% u odnosu na 24,3%). Nepovoljni strukturalni ishodi bili su rjeđe prijavljivani za ranibizumab 0,2 mg (1 bolesnik, 1,4%) u poređenju s laserskom terapijom (7 bolesnika, 10,1%).

Dugoročna djelotvornost i sigurnost ranibizumaba 0,2 mg za liječenje ROP-a u prijevremeno rođene dojenčadi bili su procijenjeni u ispitivanju H2301E1 (RAINBOW produžetak), produžetak ispitivanja H2301 (RAINBOW), u kojem su bolesnici praćeni do njihovog 5. rođendana.

Primarni cilj bio je procijeniti funkciju vida pri pregledu bolesnika na njegov 5. rođendan koristeći ETDRS (engl. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) metodu ispitivanja vida s Lea optotip simbolima za procjenu oštine vida oka koje bolje vidi (oko s višim ETDRS rezultatom).

ETDRS rezultat zabilježen u bolesnika koji su završili pregled na 5. rođendan je 83,3% (45/54) za bolesnike koji su primali ranibizumab 0,2 mg odnosno 76,6% (36/47) za grupu koja je primala lasersku terapiju. Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. least squares, LS) bila je brojčano v u grupi s ranibizumabom 0,2 mg (66,8 [1,95]) u poređenju s laserski liječenom grupom (62,1 [2,18]) s razlikom u LS srednjoj vrijednosti ETDRS rezultata od 4,7 (95% CI: 1,1; 10,5). Ishodi kategorija oštine vida za oko koje bolje vidi u bolesnika na 5. rođendan prikazani su u tabeli 11.

Tabela 11 Ishodi oštine vida za oko koje bolje vidi u bolesnika pri pregledu na 5. rođendan

Kategorija oštine vida	Ranibizumab 0,2 mg N=61 n (%)	Laser N=54 n (%)

≥ 1 do ≤ 34 slova	1 (1,6)	2 (3,7)
≥ 35 do ≤ 70 slova	24 (39,3)	23 (42,6)
≥ 71 slova	20 (32,8)	11 (20,4)
¹ Oko koje bolje vidi je oko koje ima viši rezultat ETDRS slova pri pregledu na 5. rođendan. Ako oba oka imaju isti rezultat ETDRS slova, onda je desno oko određeno kao oko koje bolje vidi.		

5.2. Farmakokinetički podaci

Po intravitrealnom ubrizgavanju lijeka Lucentis, jednom mjesečno, bolesnicima sa neovaskularnom makularnom degeneracijom, koncentracije ranibizumaba u serumu bile su po pravilu niske, sa maksimalnim nivoima (C_{max}) ispod koncentracija ranibizumaba koje su neophodne da se inhibira biološka aktivnost VEGF za 50% (11-27 ng/ml, procijenjeno *in vitro* testom ćelijske proliferacije). C_{max} je bila proporcionalna dozi u rasponu doza od 0.05 do 1.0 mg po oku. Serumna koncentracija u ograničenom broju pacijenata sa DME je ukazivala da se blago povećanje sistemske izloženosti ne može isključiti u poređenju sa onim zabilježenim kod pacijenata sa neovaskularnom AMD. Serumna koncentracija ranibizumaba kod pacijenata sa RVO bila je slična ili blago povećana u poređenju sa onom zabilježenom kod pacijenata sa neovaskularnom AMD.

Na osnovu analize populacione farmakokinetike i klirensa ranibizumaba iz seruma kod pacijenata sa neovaskularnom AMD koji su primali dozu od 0.5 mg, zabilježeno prosječno poluvrijeme eliminacije ranibizumaba iz vitreuma iznosi približno 9 dana. Kada se Lucentis daje u dozi od 0.5 mg po oku jednom mjesečno, predviđena C_{max} ranibizumaba u serumu, koja se dostiže otprilike 1 dan po ubrizgavanju doze iznosi između 0.79 i 2.90 ng/ml, a predviđena C_{min} kreće se u rasponu od 0.07 i 0.49 ng/ml. Predviđeno je da koncentracija ranibizumaba u serumu budu otprilike 90000 puta niže od vitrealnih koncentracija ranibizumaba.

Bolesnici sa oštećenjem bubrega: Nisu sprovedene nikakve formalne studije za ispitivanje farmakokinetike lijeka Lucentis kod pacijenata sa oštećenjem bubrega. U analizi populacione farmakokinetike pacijenata sa neovaskularnom AMD, 68% (136 od 200) pacijenata imalo je bubrežnu insuficijenciju (46.5% blagu [50-80 ml/min], 20% umjerenu [30-50 ml/min], i 1.5% tešku [<30 ml/min]). Kod pacijenata sa RVO, 48.2% (253 od 525) je imalo bubrežnu insuficijenciju (36.4% blagu, 9.5% umjerenu i 2.3% tešku). Sistemska klirens je bio nešto niži, ali ne i klinički značajan.

Oštećenje jetre: Nisu sprovedene formalne studije za ispitivanje farmakokinetike lijeka Lucentis kod pacijenata sa oštećenjem jetre.

5.2. Farmakokinetički podaci

Po intravitrealnom ubrizgavanju lijeka Lucentis, jednom mjesečno, bolesnicima sa neovaskularnom makularnom degeneracijom, koncentracije ranibizumaba u serumu bile su po pravilu niske, sa maksimalnim nivoima (C_{max}) ispod koncentracija ranibizumaba koje su neophodne da se inhibira biološka aktivnost VEGF za 50% (11-27 ng/ml, procijenjeno *in vitro* testom ćelijske proliferacije). C_{max} je bila proporcionalna dozi u rasponu doza od 0.05 do 1.0 mg po oku. Serumna koncentracija u ograničenom broju pacijenata sa DME je ukazivala da se blago povećanje sistemske izloženosti ne može isključiti u

poređenju sa onim zabilježenim kod pacijenata sa neovaskularnom AMD. Serumska koncentracija ranibizumaba kod pacijenata sa RVO bila je slična ili blago povećana u poređenju sa onom zabilježenom kod pacijenata sa neovaskularnom AMD.

Na osnovu analize populacione farmakokinetike i klirensa ranibizumaba iz seruma kod pacijenata sa neovaskularnom AMD koji su primali dozu od 0.5 mg, zabilježeno prosječno poluvrijeme eliminacije ranibizumaba iz vitreuma iznosi približno 9 dana. Kada se Lucentis daje u dozi od 0.5 mg po oku jednom mjesečno, predviđena C_{max} ranibizumaba u serumu, koja se dostiže otprilike 1 dan po ubrizgavanju doze iznosi između 0.79 i 2.90 ng/ml, a predviđena C_{min} kreće se u rasponu od 0.07 i 0.49 ng/ml. Predviđeno je da koncentracija ranibizumaba u serumu budu otprilike 90000 puta niže od vitrealnih koncentracija ranibizumaba.

Bolesnici sa oštećenjem bubrega: Nisu sprovedene nikakve formalne studije za ispitivanje farmakokinetike lijeka Lucentis kod pacijenata sa oštećenjem bubrega. U analizi populacione farmakokinetike pacijenata sa neovaskularnom AMD, 68% (136 od 200) pacijenata imalo je bubrežnu insuficijenciju (46.5% blagu [50-80 ml/min], 20% umjerenu [30-50 ml/min], i 1.5% tešku [<30 ml/min]). Kod pacijenata sa RVO, 48.2% (253 od 525) je imalo bubrežnu insuficijenciju (36.4% blagu, 9.5% umjerenu i 2.3% tešku). Sistemski klirens je bio nešto niži, ali ne i klinički značajan.

Oštećenje jetre: Nisu sprovedene formalne studije za ispitivanje farmakokinetike lijeka Lucentis kod pacijenata sa oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Nakon intravitrealne primjene Lucentisa prijevremeno rođenoj dojenčadi s ROP-om u dozi od 0,2 mg (po oku), koncentracije ranibizumaba u serumu bile su više od onih opaženih kod odraslih bolesnika s neovaskularnim AMD-om koji su primili 0,5 mg u jedno oko. Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize, razlika u C_{max} bila je približno 16 puta veća, dok je razlika u AUC_{inf} bila približno 16 odnosno 12 puta veća. Prividni sistemski poluživot iznosio je približno 6 dana. PK/PD analiza pokazala je da ne postoji jasna veza između sistemskih koncentracija ranibizumaba i sistemskih koncentracija VEGF-a.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Bilateralno intravitrealno ubrizgavanje ranibizumaba cinomolgus majmunima u dozi između 0.25 mg po oku i 2.0 mg po oku jednom u dvije sedmice do 26 sedmica rezultiralo je dozno zavisnim okularnim dejstvima.

Intraokularno, dolazilo je do dozno-zavisnih porasta broja zapaljenja prednje očne komore i pojave ćelija koje su dostizale maksimum 2 dana poslije injekcije. Težina inflamatornog odgovora po pravilu je opadala sa narednim injekcijama ili tokom oporavka. U zadnjem segmentu, dolazilo je do infiltracije vitrealnih ćelija i plutajućih tačkica koji su također bili uglavnom dozno-zavisni, i po pravilu perzistirali do kraja terapijskog perioda. U jednoj studiji u trajanju od 26 sedmica, težina vitrealne inflamacije pojačavala se sa brojem injekcija. Međutim, zabilježeni su i dokazi o reverzibilnosti po oporavku. Priroda i vrijeme pojave inflamacije zadnjeg segmenta ukazuju na imunski posredovani odgovor antitijela koji može da bude klinički irelevantan. Razvoj katarakte zabilježen je kod nekih životinja po relativno dugom periodu intenzivne inflamacije, što ukazuje na to da su promjene sočiva bile posljedica teškog zapaljenja. Zabilježen je i prolazni porast intraokularnog pritiska po davanju intravitrealne injekcije, nezavisno od doze.

Mikroskopske promjene u očima bile su povezane sa inflamacijom i nisu ukazivale na degenerativne procese. Granulomatozne inflamatorne promjene zabilježene su kod nekih u papili očnog nerva. Ove promjene u zadnjem segmentu su se smanjile, i u nekim slučajevima potpuno povukle tokom perioda oporavka.

Po intravitrealnom ubrizgavanju nisu primijećeni nikakvi znaci sistemske toksičnosti. Antitijela na ranibizumab identifikovana su u serumu i staklastom tijelu jedne podgrupe tretiranih životinja.

Nema podataka o karcinogenosti ili mutagenosti.

Kod bremenitih majmuna, intravitrealna primjena ranibizumaba koja je dovela do maksimalne sistemske izloženosti od 0.9-7 puta izloženosti sa najgorom kliničkom slikom, nije izazvala razvojnu toksičnost ili teratogenost, i nije imala uticaj na težinu ili strukturu placente, iako, na osnovu njegovih farmakoloških efekata, ranibizumab treba smatrati potencijalno teratogenim i embrio-fetotoksičnim.

Odsusutvo efekata posredovanih ranibizumabom na embrio-fetalni razvoj je sigurno povezano uglavnom sa nemogućnošću Fab fragmenta da prođe kroz placentu. Ipak, opisan je slučaj sa visokim nivoima serumskog ranibizumaba kod majki i prisustvom ranibizumaba u serumu fetusa, ukazujući da anti-ranibizumab antitijela (sadrže Fc dijelove) koja se ponašaju kao proteini nosači za ranibizumab, time smanjuju serumski klirens kod majki i onemogućavaju prenos kroz placentu. Kako su ispitivanja embrio-fetalnog razvoja izvedena na zdravim bremenitim životinjama i bolest (kao što je dijabetes) može promijeniti permeabilnost placente u odnosu na Fab fragment, studiju treba oprezno tumačiti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

α,α -trehaloza, dihidrat
Histidin-hidrohlorid, monohidrat
Histidin
Polisorbat 20
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u spoljašnjem kartonu da bi se zaštitila od svjetlosti.

Prije upotrebe, neotvorena bočica se može čuvati na sobnoj temperaturi do 24 sata.

Lucentis se mora čuvati van vidokrugaa i dohvata djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

0.23 ml Lucentis rastvora za injekciju u staklenoj bočici (bezbojno staklo tipa I) sa hlorobutilnim gumenim čepom.

Jedno pakovanje sadrži jednu bočicu i jednu tupu filtersku iglu (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka

Bočica i igla s filterom su samo za jednokratnu upotrebu. Ponovna upotreba može dovesti do infekcije ili drugih bolesti/ozljeda. Sve su komponente sterilne. Komponente pakovanja na kojem ima znakova oštećenja ili neovlaštenog otvaranja ne smiju se koristiti. Sterilnost se može garantovati samo ako je sigurnosna naljepnica na pakovanju komponenti netaknuta.

Za pripremu i intravitrealnu primjenu potrebna su sljedeća medicinska pomagala za jednokratnu primjenu:

- 5 µm igla s filterom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, priložena)
- 1 ml sterilna šprica (nije priložena u pakovanju s Lucentisom)
- Injekciona igla (30G x ½"; nije priložena u pakovanju s Lucentisom)

Za pripremu Lucentis za intravitrealnu injekciju, odraslima i prijevremeno rođenoj dojenčadi, molimo postupajte po sljedećim uputstvima:

1. Prije nego što izvučete sadržaj, skinite zatvarač bočice i očistite septum bočice (npr. tupferom natopljenim 70%-tnim alkoholom).
2. Postavite filtersku iglu 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, priložena) na špic od 1 ml primjenom aseptične tehnike. Iglu sa filterom gurnite u centar čepa na bočici sve dok igla ne dođe do dna bočice.
3. Izvucite svu tečnost iz bočice držeći bočicu u uspravnom položaju, blago nakošenu da se olakša povlačenje cijele količine.
4. Vodite računa da klip bude povučen dovoljno unazad kada se prazni bočica da bi se i filterska igla potpuno ispraznila.
5. Ostavite tupu filtersku iglu u bočici i odvojite špic od filterske igle. Filtersku iglu treba baciti poslije povlačenja sadržaja bočice i ona se ne smije koristiti za intravitrealnu injekciju.
6. Aseptično i čvrsto spojite iglu za injekciju (30G x ½") na špic.
7. Pažljivo uklonite poklopac sa igle za injekciju ne odvajajući iglu za injekciju sa šprica.

Napomena: dok uklanjate poklopac sa injekcione igle, držite kraj igle.

8. Pažljivo izbacite vazduh iz šprica i podesite dozu do oznake 0.05 ml za odrasle i do 0.02 ml za prijevremeno rođenu dojenčad. Sada je špic spreman za davanje injekcije.

Napomena: Ne brišite iglu za injekciju. Ne povlačite klip unazad.

Nakon primjene injekcije nemojte ponovno stavljati poklopac na iglu ili je odvajati od šprice.

Odložite upotrijebljenu špricu zajedno s iglom u spremnik za oštre predmete sukladno lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

ZU (lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa).

7. PROIZVOĐAČ

Novartis Pharma Services AG
Lichstrasse 35, Bazel, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA
Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse, Stein, Švicarska

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

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
Novartis BA d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA

Lucentis, 10 mg/ml, rastvor za injekciju, 04-07.3-2-9402/20 od 26.07.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 31.07.2024.