PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje ranibizumabum 10 mg*. Jedna injekční lahvička obsahuje ranibizumabum 2,3 mg v 0,23 ml roztoku. To zajišťuje použitelné množství k podání jednorázové dávky 0,05 ml obsahující ranibizumabum 0,5 mg dospělým pacientům a jednorázové dávky 0,02 ml obsahující ranibizumabum 0,2 mg předčasně narozeným dětem.

*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 hnědožlutý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lucentis je indikován u dospělých:
- k léčbě neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (AMD)
- k léčbě poškození zraku způsobeného diabetickým makulárním edémem (DME)
- k léčbě proliferativní diabetické retinopatie (PDR)
- k léčbě poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku okluze retinální vény [uzávěr větve centrální retinální vény (BRVO) a uzávěr centrální retinální vény (CRVO)]
- k léčbě poškození zraku způsobeného choroidální neovaskularizací (CNV)

Lucentis je indikován u předčasně narozených dětí:
- k léčbě retinopatie nedonošených (ROP) s patologickými změnami v zóně I (stádium 1+, 2+, 3 nebo 3+), v zóně II (stádium 3+) nebo AP-ROP (agresivní posteriorní formy ROP).

4.2 Dávkování a způsob podání

Lucentis musí být aplikován kvalifikovaným oftalmologem zkušeným v intravitreálním podání.

Dávkování

Dospělí
Doporučená dávka přípravku Lucentis u dospělých je 0,5 mg podávaných jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml. Interval mezi dvěma dávkami podávanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny.

Léčba se u dospělých zahajuje jednou injekcí za měsíc do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění, tj. žádná změna zrakové ostrosti a ostatních známek a příznaků onemocnění při probíhající léčbě. U pacientů s vlhkou formou AMD, DME, PDR a RVO mohou být zpočátku potřeba tři nebo více po sobě jdoucí injekce podávané jednou za měsíc.

Následně mají být lékařem určeny intervaly sledování a léčby a mají být stanoveny na základě aktivity onemocnění vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů.

Pokud zrakové a anatomické parametry ukazují na základě vyjádření lékaře, že pokračující léčba pacienta není přínosná, je třeba léčbu přípravkem Lucentis ukončit.

Sledování aktivity onemocnění může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherenční tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Pokud jsou pacienti léčeni podle režimu „treat-and-extend“, pak po dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivity onemocnění, mohou být léčebné intervaly postupně prodlouženy až do opětovného objevení se příznaků aktivity onemocnění nebo zhoršení zraku. Léčebný interval nemá být prodloužen o více než dva týdny najednou u vlhké formy AMD a může být prodloužen až o jeden měsíc najednou u DME. Při PDR a uzávěru retinální vény mohou být léčebné intervaly také postupně prodlužovány, ale nejsou dostupná dostatečná data dokládající délku těchto intervalů. Pokud se aktivita onemocnění znovu objeví, léčebný interval má být příslušně zkrácen.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV má být stanovena individuálně podle aktivity onemocnění. Někteří pacienti mohou potřebovat pouze jednu injekci během prvních 12 měsíců, zatímco ostatní pacienti mohou vyžadovat častější léčbu zahrnující jednu injekci měsíčně. U CNV sekundární k patologické myopii (PM) může mnoho pacientů potřebovat pouze jednu nebo dvě injekce během prvního roku (viz bod 5.1).

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 má být Lucentis podán alespoň 30 minut po laserové fotokoagulaci. Lucentis může být podán pacientům, kteří byli léčeni předchozí laserovou fotokoagulací.

Lucentis a fotodynamická léčba verteporfinem u CNV sekundární k PM
Se souběžným podáváním přípravku Lucentis s verteporfinem nejsou žádné zkušenosti.

Předčasně narozené děti
Doporučená dávka přípravku Lucentis u předčasně narozených dětí je 0,2 mg podávaných jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,02 ml. Léčba ROP u předčasně narozených dětí se zahajuje jednorázovou injekcí do oka a může být ve stejném dni aplikována do obou očí. Pokud jsou pozorovány příznaky aktivity onemocnění, je možné celkem aplikovat až tři injekce do jednoho oka během šesti měsíců od zahájení léčby. Většina pacientů (78 %) ve 24týdenní klinické studii RAINBOW obdržela jednu injekci do každého oka. Pacienti, kteří byli v této studii léčeni dávkou 0,2 mg, nevyžadovali další léčbu v následné dlouhodobé extenzi studie, ve které byli sledováni pacienti až do věku 5 let (viz bod 5.1). Podávání více jak tří injekcí do jednoho oka nebylo studováno. Interval mezi dvěma dávkami aplikovanými do stejného oka má být nejméně čtyři týdny.

Zvláštní populace
Porucha funkce jater
Účinky přípravku Lucentis u pacientů s poruchou funkce jater nebyly hodnoceny. Pro tuto populaci však nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

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

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost Lucentisu u dětí a dospívajících pod 18 let pro jinou indikaci než retinopatie nedonošených nebyla dosud stanovena. Údaje dostupné od dospívajících pacientů ve věku 12-17 let s poškozením zraku způsobeným CNV jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Injekční lahvička na jedno použití, pouze pro intravitreální podání.

Jelikož objem roztoku obsažený v lahvičce (0,23 ml) je větší, než doporučená dávka (0,05 ml pro dospělé a 0,02 ml pro předčasně narozené děti), musí být před podáním část roztoku z lahvičky zlikvidována.

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

Pro informace o přípravě Lucentisu viz bod 6.6.

Lucentis musí být injikován za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické dezinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilního oděvu, sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady) a dostupnost sterilní paracentézy (je-li potřeba). Před intravitreální aplikací injekce je nutný pečlivý odběr anamnézy z hlediska hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.4). Před aplikací injekce musí být podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální antimikrobiální přípravek k dezinfekci pokožky kolem očí, očního víčka a povrchu oka, v souladu s lokální praxí.

Dospělí
U dospělých se injekční jehla 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.

Pediatrická populace
K léčbě předčasně narozených dětí má být použita injekční stříkačka k přesnému podání malého objemu dodávaná v sadě VISISURE spolu s injekční jehlou (30G x ½″) (viz také bod 6.6).

U předčasně narozených dětí se injekční jehla zasune 1,0-2,0 mm posteriorně od limbu tak, aby směřovala k optickému nervu. Poté se aplikuje objem injekce 0,02 ml.

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

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce po podání intravitreální injekce

Intravitreální podání, včetně těch s Lucentisem, byla spojována 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 u dospělých 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.

Pacienti mají být informováni o symptomech těchto potenciálních nežádoucích účinků a poučeni, že mají informovat svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky, jako jsou bolest oka nebo zvýšený oční diskomfort, zhoršující se zarudnutí oka, rozmazané nebo snížené vidění, zvýšený počet malých částic v zorném poli nebo zvýšená fotosenzitivita (viz bod 4.8).

Bilaterální léčba

Omezená data k bilaterální léčbě přípravkem Lucentis současně (včetně podání ve stejný den) nenaznačují zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků v porovnání s léčbou jednoho oka.

Imunogenita

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

Současné použití jiných léčivých přípravků s anti-VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)
Lucentis se nesmí podávat zároveň s jinými anti-VEGF léčivými přípravky (systémovými nebo očními).

Vynechání dávky Lucentisu u dospělých

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

- snížení nejlépe korigované 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 a potenciálně i dalších forem CNV zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhlin pigmentového epitelu sítnice je třeba dbát opatrnosti při zahajování léčby ranibizumabem.

Rhegmatogenní odchlípení sítnice nebo makulární díry u dospělých

Léčbu je nutno přerušit u subjektů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo u makulárních děr stupně 3 nebo 4.

Pediatrická populace

Upozornění a opatření pro dospělé platí rovněž pro předčasně narozené děti s ROP. Dlouhodobá bezpečnost u předčasně narozených dětí s ROP byla sledována v extenzi studie RAINBOW až do věku 5 let. Bezpečnostní profil ranibizumabu v dávce 0,2 mg v extenzi studie odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v hlavní studii ve 24. týdnu (viz bod 4.8).

Populace s omezenými daty

Existují pouze omezené zkušenosti s léčbou u pacientů s DME způsobeným diabetem mellitem I. typu. Lucentis nebyl studován u pacientů, kterým byla dříve podána intravitreální injekce, u pacientů s aktivními systémovými infekcemi nebo u pacientů se současnými očními onemocněními jako například odchlípení sítnice nebo makulární díra. Omezené zkušenosti jsou s léčbou Lucentisem u diabetických pacientů s HbA1c nad 108 mmol/mol (12 %) a nejsou zkušenosti u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Chybění těchto informací má být lékařem zváženo při léčbě takových pacientů.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje k posouzení účinnosti Lucentisu u pacientů s RVO projevujícím se ireverzibilní ztrátou zraku v důsledku ischemie.

U pacientů s PM, kteří v minulosti podstoupili neúspěšnou fotodynamickou léčbu verteporfinem (vPDT) jsou k dispozici limitovaná data o účinku přípravku Lucentis. Rovněž zatímco byl pozorován odpovídající účinek u subjektů se subfoveálními a juxtafoveálními lézemi, jsou data k vyvození závěru o účinku přípravku Lucentis u subjektů s patologickou myopií s extrafoveálními lézemi nedostatečná.

Systémové účinky po intravitreálním podání

Po injekční intravitreální aplikaci VEGF inhibitorů byly hlášeny systémové nežádoucí účinky včetně mimoočních krvácení a arteriálních tromboembolických příhod.

Data o bezpečnosti při léčbě pacientů s DME, makulárním edémem způsobeným RVO a CNV sekundární k patologické myopii (PM) u pacientů s mrtvicí nebo přechodnými ischemickými příhodami v anamnéze jsou omezená. U těchto pacientů je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.8).

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 a PM, viz bod 5.1.

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

V klinických studiích zaměřených na léčbu poškození zraku způsobeného DME nebyl výsledek s ohledem na zrakovou ostrost nebo tloušťku centrální části sítnice (CSFT) u pacientů léčených přípravkem Lucentis ovlivněn současnou léčbou thiazolidindiony.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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 používán 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

Na základě velmi omezených údajů může být ranibizumab v malém množství vylučován do mateřského mléka. Účinek ranibizumabu na kojené dítě není znám. Z preventivních důvodů se během léčby přípravkem Lucentis kojení nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje vztahující se k fertilitě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Léčba 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 intravitreální injekce.

Nejčastěji hlášené oční nežádoucí účinky po podání injekce Lucentisu jsou: bolest oka, oční hyperemie, zvýšený nitrooční tlak, vitritida, odloučení sklivce, retinální hemoragie, poruchy zraku, sklivcové vločky, konjunktivální hemoragie, podráždění oka, pocit cizího tělesa, zvýšené slzení, blefaritida, 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).

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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 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, retinální hemoragie, poruchy zraku, bolest oka, sklivcové vločky, konjunktiválním hemoragie, podráždění oka, pocit cizího tělesa, zvýšené slzení, blefaritida, 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, iriditida, iridocyklitida, katarakta, subkapsulární katarakta, opacifikace zadního pouzdra, keratitis punctata, abraze rohovky, zarudnutí v přední části komory, rozmazané vidění, hemoragie v místě injekce, oční hemoragie, konjunktivitida, 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 depozita, edém rohovky, strie 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 tkáně	
Časté	Alergické reakce (vyrážka, kopřivka, pruritus, erytém)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
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 (simulovanou léčbou 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, včetně mrtvice a infarktu myokardu. V klinických studiích s Lucentisem byla u pacientů s AMD, DME, PDR, RVO a CNV pozorována nízká incidence arteriálních tromboembolických příhod a mezi skupinami léčenými ranibizumabem nebyly ve srovnání s kontrolou významné rozdíly.

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Lucentis 0,2 mg byla studována v 6měsíční klinické studii (RAINBOW), která zahrnovala 73 předčasně narozených dětí s ROP léčenou ranibizumabem v dávce 0,2 mg (viz bod 5.1). Oční nežádoucí účinky hlášené od více jak jednoho pacienta léčeného ranibizumabem v dávce 0,2 mg byly retinální hemoragie a konjunktivální hemoragie. Nežádoucí účinky mimo oko hlášené od více jak jednoho pacienta léčeného ranibizumabem v dávce 0,2 mg byly nazofaryngitida, anémie, kašel, infekce močových cest a alergické reakce. Předpokládá se, že nežádoucí účinky popsané u dospělých pacientů jsou aplikovatelné i na předčasně narozené děti s ROP, i když nebyly pozorovány ve studii RAINBOW.

Dlouhodobá bezpečnost u předčasně narozených dětí s ROP byla studována až do věku pěti let v extenzi studie RAINBOW a nevykázala žádné nové bezpečnostní signály. Bezpečnostní profil ranibizumabu v dávce 0,2 mg v extenzi studie odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v hlavní studii ve 24. týdnu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

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

Mechanismus účinku

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. $VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$ 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, patologické myopie a CNV nebo k poškození zraku způsobeného buď diabetickým makulárním edémem, anebo makulárním edémem v důsledku RVO u dospělých a retinopatií nedonošených u předčasně narozených dětí.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba vlhké formy AMD
Klinická bezpečnost a účinnost Lucentisu byla u vlhké formy AMD stanovena ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích po dobu 24 měsíců se simulovanou injekcí 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) bylo 716 pacientů s minimálně klasickými nebo okultními lézemi randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali měsíčně injekce Lucentisu v dávkách 0,3 mg, injekce Lucentisu v dávkách 0,5 mg nebo simulovanou léčbu.

Ve studii FVF2587g (ANCHOR) bylo 423 pacientů s převážně klasickou CNV lézí randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali Lucentis 0,3 mg měsíčně, Lucentis 0,5 mg měsíčně nebo PDT s verteporfinem (při zahájení léčby a potom každé 3 měsíce, pokud fluoresceinová angiografie prokázala přetrvávání nebo rekurenci cévního prosakování).

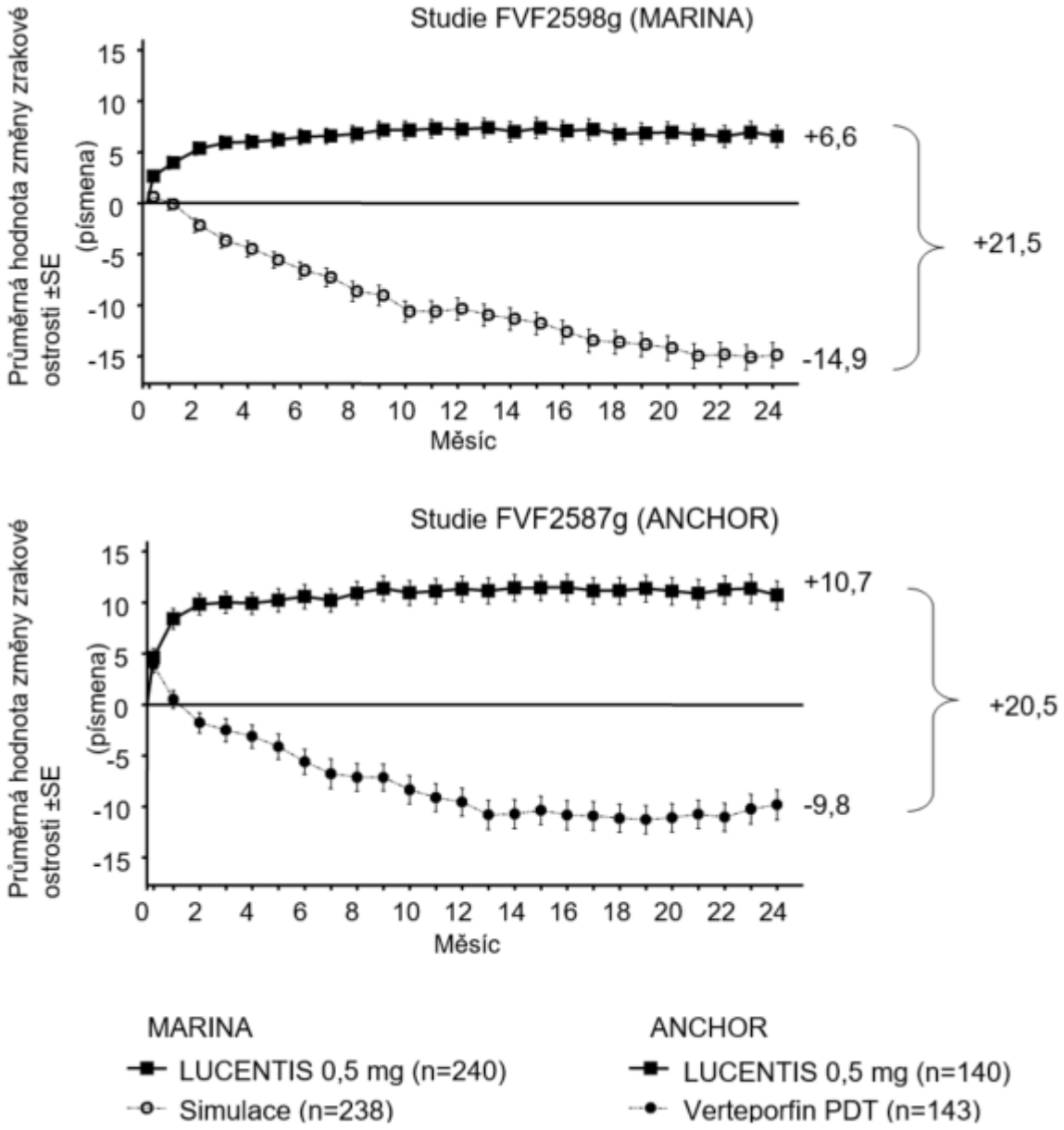
Nejdůležitější výsledky měření jsou shrnuty v Tabulce 1 a na Obrázku 1.

Tabulka 1 Výsledky ve 12. a 24. měsíci studie FVF2598g (MARINA) a FVF2587g (ANCHOR)

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Měřený parametr	Měsíc	Simulovaná léčba (n = 238)	Lucentis 0,5 mg (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	Lucentis 0,5 mg (n = 140)
Ztráta <15 písmen ostrosti zraku (%)[a] (zachování zraku, primární cíl)	12. měsíc	62 %	95 %	64 %	96 %
	24. měsíc	53 %	90 %	66 %	90 %
Nárůst ≥15 písmen ostrosti zraku (%)[a]	12. měsíc	5 %	34 %	6 %	40 %
	24. měsíc	4 %	33 %	6 %	41 %
Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti (písmena) (SD)[a]	12. měsíc	-10,5 (16,6)	+ 7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. měsíc	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

[a] $p<0,01$

Obrázek 1 Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti 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).

Statisticky významná zlepšení zrakových funkcí, hlášená pacienty, byla pozorována v obou studiích MARINA i ANCHOR při léčbě ranibizumabem oproti kontrolní skupině měřeno pomocí NEI VFQ-25.

Ve studii FVF192g (PIER) bylo 184 pacientů se všemi formami neovaskulární AMD randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg nebo simulovanou léčbu v injekci jednou měsíčně po první 3 měsíce a dále dávku podávanou každý 3. měsíc. Od 14. měsíce této studie bylo pacientům se simulovanou léčbou povoleno používat ranibizumab a od 19. měsíce byla možná častější aplikace. V průměru obdrželi pacienti léčení Lucentisem ve studii PIER 10 aplikací.

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 %). Omezené údaje od osob se simulovanou léčbou, které později dostávaly ranibizumab naznačují, že předčasné zahájení léčby může být spojováno s lepším zachováním ostrosti zraku.

Data ze dvou studií (MONT BLANC, BPD952A2308 a DENALI, BPD952A2309) provedených po registraci přípravku Lucentis potvrdila jeho účinnost, ale neprokázala dodatečný účinek kombinovaného podávání verteporfinu (Visudyne PDT) a Lucentisu v porovnání s monoterapií Lucentisem.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV sekundární k PM

Klinická bezpečnost a účinnost přípravku Lucentis u pacientů s poškozením zraku způsobeným CNV u PM byla hodnocena na základě 12měsíčních dat z dvojitě maskované, kontrolované pivotní studie F2301 (RADIANCE). V této studii bylo 277 pacientů randomizováno v poměru 2:2:1 do následujících ramen:

- Skupina I (ranibizumab 0,5 mg, dávkovací schéma řízené kritérii „stability“, definovanými jako žádná změna BCVA v porovnání se dvěma předchozími měsíčními vyhodnoceními).
- Skupina II (ranibizumab 0,5 mg, dávkovací schéma řízené kritérii „aktivity onemocnění“, definovanými jako poškození zraku způsobené intra- nebo subretinální tekutinou nebo aktivním prosakováním v důsledku CNV léze, jak bylo zjištěno při vyšetření optickou koherentní tomografií a/nebo fluorescenční angiografií).
- Skupina III (vPDT – pacientům bylo povoleno používat léčbu ranibizumabem od 3. měsíce studie).

Ve skupině II, což je doporučené dávkovací schéma (viz bod 4.2), vyžadovalo 50,9 % pacientů 1 nebo 2 injekce; 34,5 % pacientů 3 až 5 injekcí a 14,7 % vyžadovalo 6 až 12 injekcí po dobu 12 měsíců trvání studie. 62,9 % pacientů ze skupiny II nevyžadovalo injekce ve druhé polovině trvání studie.

Důležité výstupy ze studie RADIANCE jsou uvedeny v Tabulce 2 a na Obrázku 2.

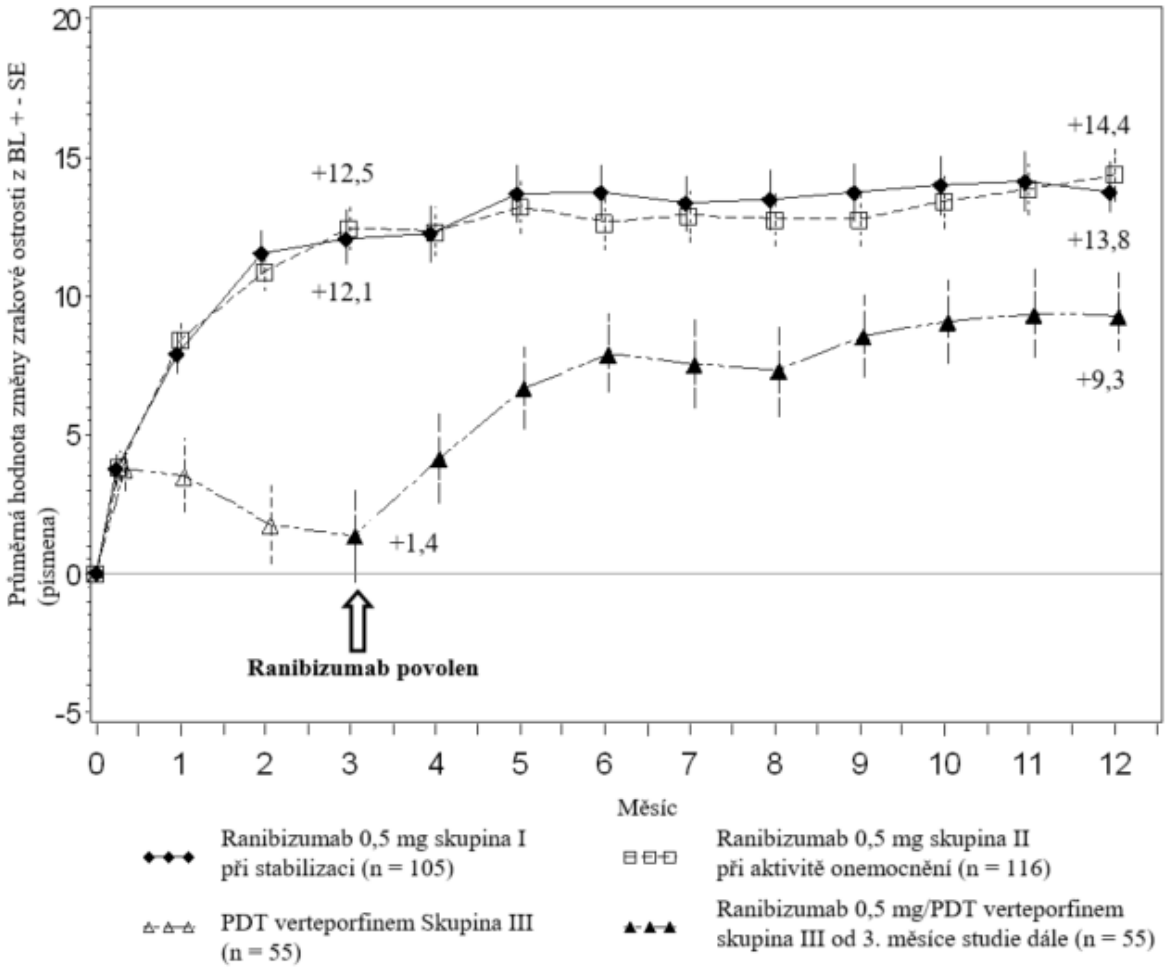
Tabulka 2 Výsledky ve 3. a 12. měsíci studie (RADIANCE)

	Skupina I Ranibizumab 0,5 mg „stabilizace vidění“ (n = 105)	**Skupina II Ranibizumab 0,5 mg „aktivita onemocnění“ (n = 116)**	**Skupina III vPDT [b] (n = 55)**
3. měsíc			
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 3. měsíce studie v porovnání se základním stavem[a] (písmena)	+10,5	+10,6	+2,2
Podíl pacientů, kteří dosáhli: ≥15 písmen, nebo dosáhli ≥84 písmen BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
12. měsíc			
Počet injekcí až do 12. měsíce:			
Průměrná hodnota	4,6	3,5	N/A
Medián	4,0	2,5	N/A
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 12. měsíce v porovnání se základním stavem (písmena)	+12,8	+12,5	N/A
Podíl pacientů, kteří dosáhli: ≥15 písmen, nebo dosáhli ≥84 písmen BCVA	53,3 %	51,7 %	N/A

[a] p <0,00001 porovnání s kontrolní skupinou vPDT

[b] Srovnávací kontrola až do 3. měsíce studie. Pacientům randomizovaným do skupiny s vPDT bylo povoleno dostávat léčbu ranibizumabem od 3. měsíce studie (ve skupině III dostávalo ranibizumab 38 pacientů od 3. měsíce studie)

Obrázek 2 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 12. měsíce (RADIANCE)



Zlepšení zraku bylo doprovázeno redukcí tloušťky centrální části sítnice.

Prospěch hlášený pacientem byl pozorován v léčebných ramenech s ranibizumabem oproti vPDT (hodnota p <0,05) na základě zlepšení kombinovaného skóre a několika subškál (všeobecné vidění, vidění na blízko, duševní zdraví a závislost) v NEI VFQ-25.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV (jiné než sekundární k PM a vlhké AMD)
Klinická bezpečnost a účinnost přípravku Lucentis u pacientů s poškozením zraku způsobeným CNV byla hodnocena na základě 12měsíčních dat z dvojitě zaslepené, pivotní studie se simulovanou kontrolou G2301 (MINERVA). V této studii bylo 178 pacientů randomizováno v poměru 2:1 k podání:

- ranibizumabu 0,5 mg při zahájení léčby následovaného individualizovaným dávkovacím schématem řízeným aktivitou onemocnění vyhodnocenou podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů (tj. snížení zrakové ostrosti, intra-nebo subretinální tekutina, hemoragie nebo prosakování;
- simulované injekce při zahájení léčby následované individualizovaným dávkovacím schématem řízeným aktivitou onemocnění.

Ve 2. měsíci dostávali všichni pacienti otevřenou léčbu ranibizumabem podle potřeby.

Důležité výstupy ze studie MINERVA jsou uvedeny v Tabulce 3 a na Obrázku 3. Zlepšení zraku v průběhu 12 měsíců bylo spojeno s redukcí tloušťky centrální části sítnice.

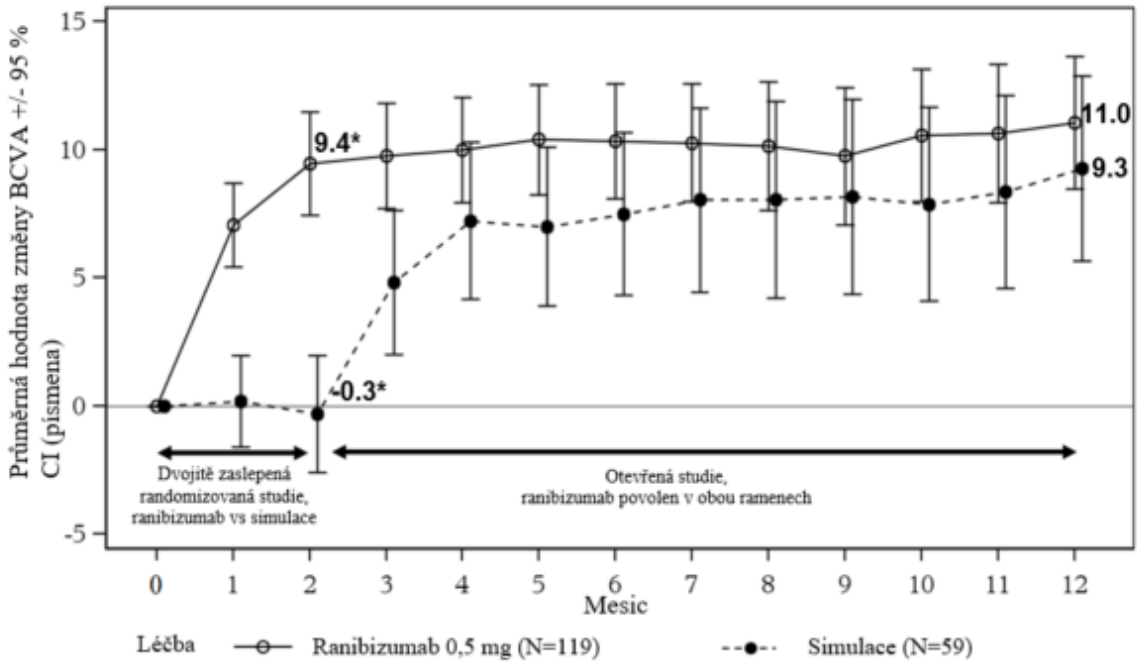
Průměrný počet injekcí podaných během 12 měsíců byl 5,8 ve skupině s ranibizumabem oproti 5,4 ve skupině pacientů se simulovanou léčbou, kteří mohli dostávat ranibizumab od 2. měsíce dále. Během 12 měsíců trvání studie neobdrželo žádnou léčbu ranibizumabem do sledovaného oka 7 pacientů z 59 pacientů ve skupině se simulovanou léčbou.

Tabulka 3 Výsledky ve 2. měsíci (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	**Simulovaná léčba (n=59)**
Průměrná hodnota změny BCVA od zahájení léčby do 2. měsíce [a]	9,5 písmen	-0,4 písmen
Pacienti, kteří dosáhli zisku ≥15 písmen od zahájení léčby, nebo dosáhli 84 písmen ve 2. měsíci	31,4 %	12,3 %
Pacienti, kteří neztratili >15 písmen od zahájení léčby do 2. měsíce	99,2 %	94,7 %
Redukce CSFT [b] od zahájení léčby do 2. měsíce [a]	77 µm	-9,8 µm

[a] jednostranné p<0,001 srovnání s kontrolní simulovanou léčbou
[b] CSFT – tloušťka centrální části sítnice

Obrázek 3 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 12. měsíce (MINERVA)



* Pozorovaný průměr BCVA se může lišit od průměrné hodnoty BCVA vypočtené metodou nejmenších čtverců (aplikovatelné pouze ve 2. měsíci)

Při srovnání ranibizumabu se simulovanou léčbou ve 2. měsíci byl pozorován konzistentní účinek léčby jak celkem, tak napříč skupinami podle základní etiologie:

Tabulka 4 Účinek léčby celkem a napříč skupinami podle základní etiologie

Celkem a podle základní etiologie	**Účinnost léčby oproti simulované injekci [písmena]**	**Počet pacientů [n] (léčba + simulace)**
Celkem	9,9	178
Angioidní pruhy	14,6	27
Pozánětlivá retinochoroidopatie	6,5	28
Centrální serózní chorioretinopatie	5,0	23
Idiopatická chorioretinopatie	11,4	63
Onemocnění různé etiologie [a]	10,6	37

[a] zahrnuje různé etiologie nízkého výskytu neobsažené v dalších skupinách

V pivotní studii G2301 (MINERVA) dostalo při zahájení léčby pět dospívajících pacientů ve věku 12-17 let s poškozením zraku sekundárně k CNV otevřenou léčbu ranibizumabem 0,5 mg následovanou individualizovaným dávkovacím schématem jako pro dospělé pacienty. Od počátku léčby do 12. měsíce došlo u všech pěti pacientů k zlepšení BCVA v rozmezí 5-38 písmen (průměr 16,6 písmen). Zlepšení zraku v průběhu 12 měsíců bylo spojeno se stabilizací nebo redukcí tloušťky centrální části sítnice. Průměrný počet injekcí podaných během 12 měsíců byl 3 (rozmezí od 2 do 5). Celkově byla léčba ranibizumabem dobře tolerována.

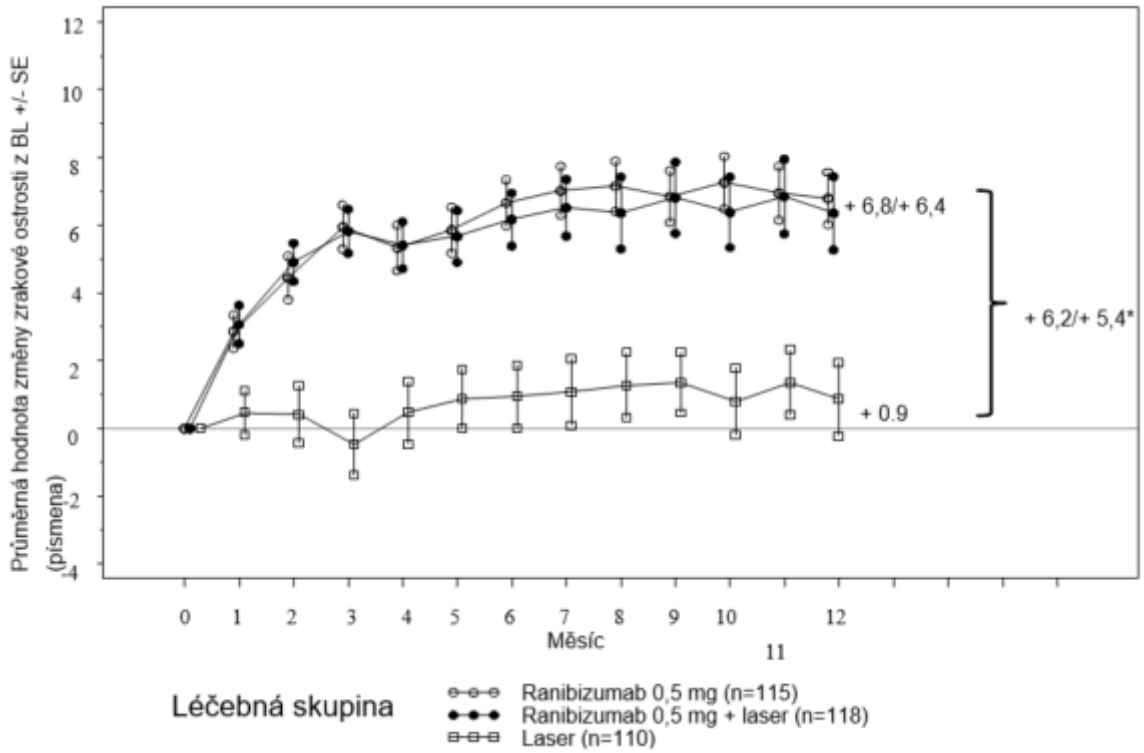
Léčba poškození zraku způsobeného DME
Bezpečnost a účinnost Lucentisu byly hodnoceny ve třech randomizovaných kontrolovaných studiích po dobu alespoň 12 měsíců. Celkem 868 pacientů (708 aktivních a 160 kontrol) bylo zařazeno v těchto studiích.

Ve studii 2. fáze D2201 (RESOLVE) bylo léčeno 151 pacientů ranibizumabem (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) nebo simulovanou léčbou (n = 49) intravitreální injekcí jednou měsíčně. Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 12. měsíce byl v porovnání se stavem na počátku léčby +7,8 (±7,72) písmen u shromážděných pacientů léčených ranibizumabem (n = 102), v porovnání s -0,1 (±9,77) písmen u pacientů se simulovanou léčbou a průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci od počátečního stavu byla 10,3 (±9,1) písmen v porovnání s -1,4 (±14,2) písmen, v tomto pořadí ($p<0,0001$ pro léčebný rozdíl).

Ve fázi III studie D2301 (RESTORE) bylo 345 pacientů randomizováno v poměru 1:1:1 do skupiny užívající ranibizumab 0,5 mg v monoterapii a simulovanou laserovou fotokoagulaci, kombinaci ranibizumabu 0,5 mg a laserové fotokoagulace nebo simulovanou injekci a laserovou fotokoagulaci. 240 pacientů, kteří předtím dokončili 12měsíční studii RESTORE, bylo zařazeno do otevřené, multicentrické 24měsíční extenze studie (extenze studie RESTORE). Pacienti byli léčeni podáním ranibizumabu 0,5 mg *pro re nata* (PRN) do stejného oka jako v základní studii (D2301 RESTORE).

Nejdůležitější výsledky měření jsou uvedeny v Tabulce 5 (RESTORE a extenze studie) a na Obrázku 4 (RESTORE).

Obrázek 4 Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti v době od zahájení léčby ve studii D2301 (RESTORE)



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru
* Rozdíl v průměrech nejmenších čtverců, p<0,0001/0,0004 na základě dvoustranného stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelova testu

Účinek po 12 měsících byl konzistentní ve většině podskupin. Avšak u subjektů s hodnotou BCVA >73 písmen na počátku léčby a makulárním edémem s centrální retinální tloušťkou <300 µm na počátku léčby se nezdálo, že by profitovaly z léčby ranibizumabem v porovnání s laserovou fotokoagulací.

Tabulka 5 Výsledky ve 12. měsíci ve studii D2301 (RESTORE) a ve 36. měsíci ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE)

Výsledky měření ve 12. měsíci v porovnání se stavem na počátku léčby ve studii D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n = 118	laser n = 110
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 12. měsíce[a] (±SD)	6,1 (6,4)[a]	5,9 (7,9)[a]	0,8 (8,6)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci (±SD)	6,8 (8,3)[a]	6,4 (11,8)[a]	0,9 (11,4)
Nárůst o ≥15 písmen nebo BCVA ≥84 písmen ve 12. měsíci (%)	22,6	22,9	8,2
Průměrný počet injekcí (0.-11. měsíc)	7,0	6,8	7,3 (simulovaný)
Výsledky měření ve 36. měsíci ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE) v porovnání se stavem na počátku léčby ve studii D2301 (RESTORE)	Před ranibizumabem 0,5 mg n = 83	Před ranibizumabem 0,5 mg + laser n = 83	Před laserem n = 74*
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 36. měsíci (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Nárůst o ≥15 písmen nebo BCVA ≥84 písmen ve 36. měsíci (%)	27,7	30,1	21,6
Průměrný počet injekcí (12.-35. měsíc)*	6,8	6,0	6,5

[a]p<0,0001 pro porovnání ramen s ranibizumabem vs. rameno s laserem.
n je ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE) počet pacientů s hodnotou ve studii D2301 (RESTORE) na počátku léčby (měsíc 0) a při návštěvě ve 36. měsíci.
* Podíl pacientů, kteří nevyžadovali léčbu ranibizumabem během fáze prodloužení studie byl 19 % ve skupině před podáním ranibizumabu, 25 % ve skupině před podáním ranibizumabu + laseru a 20 % ve skupině před aplikací laseru.

Statisticky signifikantní přínosy pro většinu funkcí spojených se zrakem, hlášené pacienty, byly pozorovány u léčby ranibizumabem (s nebo bez laseru) oproti kontrolní skupině, měřeno pomocí NEI VFQ-25. Pro ostatní podškály tohoto dotazníku nemohly být stanoveny žádné léčebné rozdíly.

Dlouhodobý bezpečnostní profil ranibizumabu pozorovaný ve 24měsíční extenzi studie je konzistentní se známým bezpečnostním profilem přípravku Lucentis.

Ve fázi IIIb studie D2304 (RETAIN) bylo 372 pacientů randomizováno v poměru 1:1:1 k podávání:
- ranibizumabu 0,5 mg se současnou laserovou fotokoagulací v režimu „treat-and-extend“ (TE),
- ranibizumabu 0,5 mg v monoterapii v režimu TE,
- ranibizumabu 0,5 mg v monoterapii v režimu PRN.

Ve všech skupinách byl ranibizumab podáván jednou měsíčně, dokud BCVA nebyla stabilní po alespoň tři po sobě jdoucí měsíční vyšetření. V režimu TE byl podán ranibizumab v léčebných intervalech 2-3 měsíce. Ve všech skupinách byla měsíční léčba znovu zahájena na základě snížení BCVA způsobeném progresí DME a pokračovala, dokud nebylo opět dosaženo stabilní BCVA.

Počet plánovaných léčebných návštěv po 3 počátečních injekcích byl 13 v režimu TE a 20 v režimu PRN. V obou TE režimech bylo více než 70 % pacientů schopných zachovat svou BCVA při průměrné četnosti návštěv ≥2 měsíce.

Nejdůležitější výsledky měření jsou uvedeny v Tabulce 6.

Tabulka 6 Výsledky ve studii D2304 (RETAIN)

Výsledek měření porovnaný s výchozím stavem	ranibizumab 0,5 mg + laser v režimu TE n = 117	ranibizumab 0,5 mg samotný v režimu TE n = 125	ranibizumab 0,5 mg v režimu PRN n = 117
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 12. měsíce (SD)	5,9 (5,5) [a]	6,1 (5,7) [a]	6,2 (6,0)
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 24. měsíce (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Nárůst o ≥15 písmen nebo BCVA ≥84 písmen ve 24. měsíci (%)	25,6	28,0	30,8
Průměrný počet injekcí (0.-23. měsíc)	12,4	12,8	10,7

[a] $p<0,0001$ pro hodnocení non-inferiority k PRN

Ve studiích zaměřených na DME bylo zlepšení BCVA doprovázeno redukcí střední CSFT v průběhu času ve všech léčebných skupinách.

Léčba PDR
Klinická bezpečnost a účinnost přípravku Lucentis u pacientů s PDR byly hodnoceny ve studii Protocol S, která srovnávala intravitreální injekce ranibizumabu v dávce 0,5 mg s panretinální fotokoagulací (PRP). Primárním parametrem účinnosti byla průměrná hodnota změny zrakové ostrosti po dvou letech. Navíc byla na základě fotografií očního pozadí hodnocena změna v pokročilosti diabetické retinopatie (DR) pomocí skóre pokročilosti DR (DRSS).

Protocol S byla multicentrická, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, paralelní, non-inferiorní studie fáze III, do které bylo zařazeno 305 pacientů (394 studovaných očí) s PDR s nebo bez DME při zahájení léčby. Studie srovnávala intravitreální injekce ranibizumabu v dávce 0,5 mg se standardní léčbou PRP. Celkem 191 očí (48,5 %) bylo randomizováno do skupiny léčené ranibizumabem v dávce 0,5 mg a 203 očí (51,5 %) bylo randomizováno do skupiny léčené PRP. DME byl při zahájení léčby přítomen u celkem 88 očí (22,3 %): 42 (22,0 %) ve skupině léčené ranibizumabem a 46 (22,7 %) ve skupině léčené PRP.

V této studii byla po dvou letech průměrná hodnota změny zrakové ostrosti +2,7 písmene ve skupině léčené ranibizumabem ve srovnání s −0,7 písmene ve skupině léčené PRP. Rozdíl v průměrech nejmenších čtverců byl 3,5 písmene (95% CI: [0,2 až 6,7]).

Po jednom roce vykazovalo 41,8 % očí léčených ranibizumabem (n=189) ≥2stupňové zlepšení DRSS ve srovnání se 14,6 % očí léčených PRP (n=199). Odhadovaný rozdíl mezi ranibizumabem a laserem byl 27,4 % (95% CI: [18,9; 35,9]).

Tabulka 7 Zlepšení nebo zhoršení DRSS o ≥2 nebo ≥3 stupně po jednom roce ve studii Protocol S (LOCF metoda)

Kategorizovaná změna od zahájení léčby	**Protocol S**		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	**PRP (N=199)**	**Rozdíl v procentech (%), CI**
≥2stupňové zlepšení			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥3stupňové zlepšení			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥2stupňové zhoršení			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥3stupňové zhoršení			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = skóre pokročilosti diabetické retinopatie, n = počet pacientů, kteří při kontrole splnili podmínku, N = celkový počet studovanýchočí			

Zlepšení DRSS o ≥2 stupně po jednom roce ve skupině léčené ranibizumabem ve studii Protocol S bylo konzistentní u očí bez DME (39,9 %) i u očí s DME při zahájení léčby (48,8 %).

Analýza dat po dvou letech ze studie Protocol S prokázala, že 42,3 % (n=80) očí ve skupině léčené ranibizumabem dosáhlo ≥2stupňového zlepšení DRSS od zahájení léčby ve srovnání s 23,1 % (n=46) očí ve skupině léčené PRP. Ve skupině léčené ranibizumabem bylo ≥2stupňové zlepšení DRSS od zahájení léčby pozorováno u 58,5 % (n=24) očí s DME a 37,8 % (n=56) očí bez DME při zahájení léčby.

Skóre pokročilosti diabetické retinopatie (DRSS) bylo také hodnoceno ve třech samostatných aktivně kontrolovaných studiích fáze III zaměřených na DME (ranibizumab 0,5 mg v režimu PRN vs laser) u celkem 875 pacientů, ze kterých přibližně 75 % bylo asijského původu. V metaanalýze těchto studií vykazovalo 48,4 % z 315 pacientů se skóre hodnoceným na začátku léčby jako středně pokročilá nebo horší neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR) ve 12. měsíci ≥2stupňové zlepšení DRSS při léčbě ranibizumabem (n = 192) oproti 14,6 % pacientů léčených laserem (n = 123). Odhadovaný rozdíl mezi ranibizumabem a laserem byl 29,9 % (95% CI: [20,0; 39,7]). Ve skupině 405 pacientů se skóre hodnoceným jako středně pokročilá nebo lepší NPDR bylo ≥2stupňové zlepšení DRSS pozorováno u 1,4 % pacientů ve skupině s ranibizumabem a u 0,9 % pacientů ve skupině s laserem.

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 dvojitě 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 nebo injekce simulované léčby. Pacienti v kontrolním rameni se simulovanou léčbou byli po 6 měsících přeřazeni do ramene s ranibizumabem 0,5 mg.

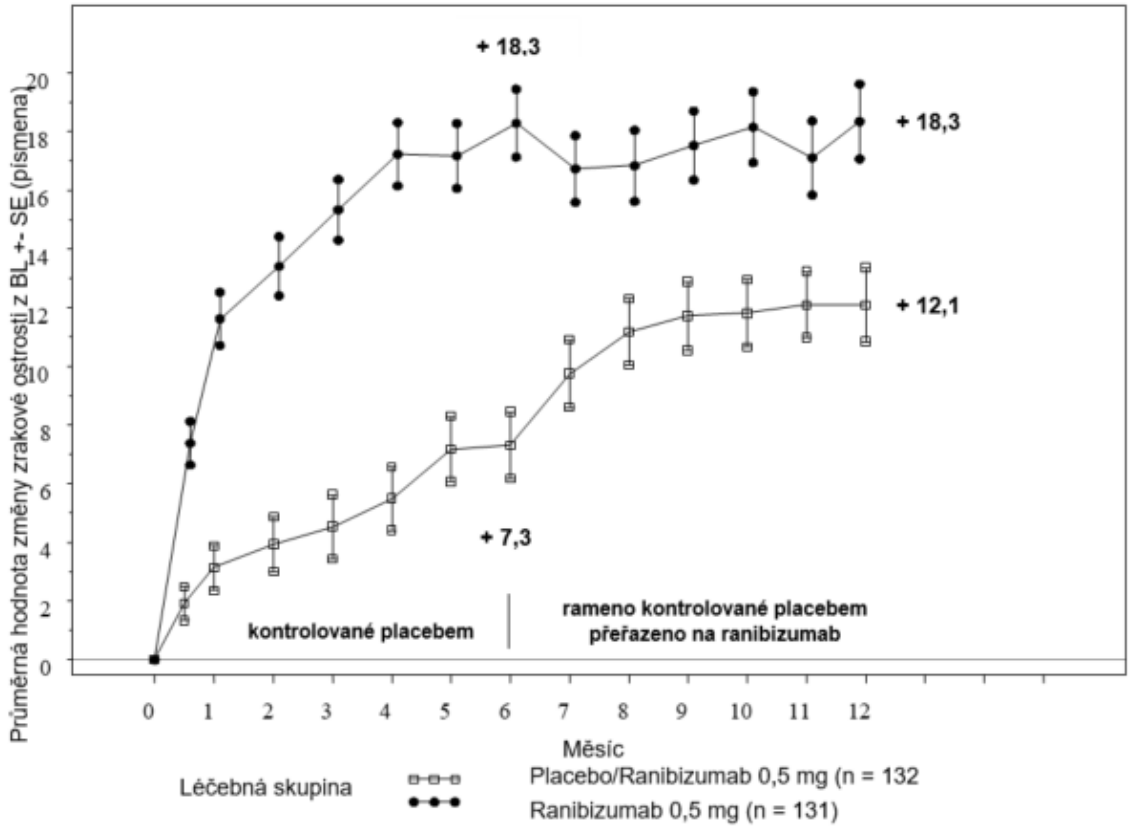
Nejdůležitější výsledky měření ze studií BRAVO a CRUISE jsou shrnuty v Tabulce 8 a na Obrázcích 5 a 6.

Tabulka 8 Výsledky v 6. a 12. měsíci (BRAVO a CRUISE)

	BRAVO		**CRUISE**	
	Simulovaná léčba/Lucentis 0,5 mg (n = 132)	**Lucentis 0,5 mg (n = 131)**	**Simulovaná léčba /Lucentis 0,5 mg (n = 130)**	**Lucentis 0,5 mg (n = 130)**
Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti v 6. měsíci[a] (písmena) (SD) (primární cíl)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci (písmena) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti v 6. měsíci[a] (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti ve 12. měsíci (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Podíl (%) pacientů léčených laserovou záchrannou terapií po 12 měsících	61,4	34,4	NA	NA

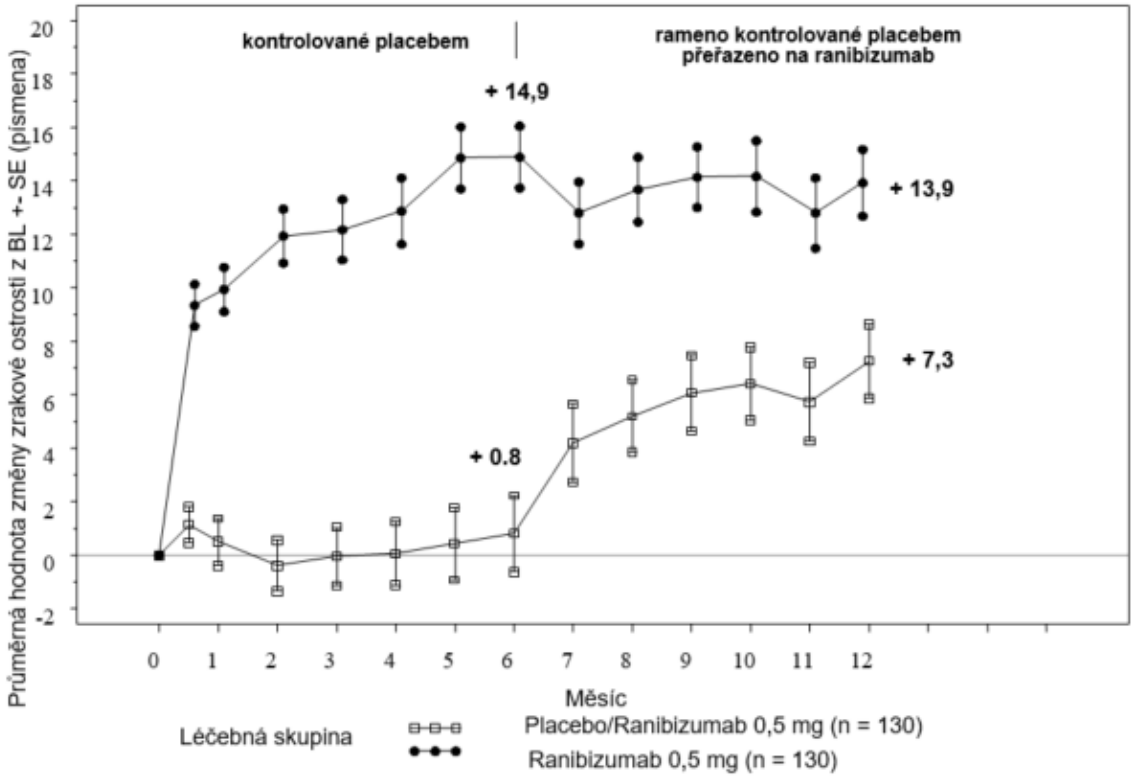
[a]p <0,0001 v obou studiích

Obrázek 5 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 6. a 12. měsíce (BRAVO)



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru

Obrázek 6 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 6. a 12. měsíce (CRUISE)



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba 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 CRVO (CRUISE a extenze studie HORIZON): Subjekty léčené simulovanou léčbou v prvních 6 měsících, které následně dostávaly ranibizumab, nedosáhly srovnatelných nárůstů zrakové ostrosti do 24. měsíce (~6 písmen) v porovnání se subjekty léčenými ranibizumabem od začátku studie (~12 písmen).

Statisticky významná zlepšení v subškálách spojená s viděním na blízko a na dálku, hlášená pacienty, byla pozorována při léčbě ranibizumabem oproti kontrolní skupině, měřeno pomocí NEI VFQ-25.

Dlouhodobá (24měsíční) klinická bezpečnost a účinnost Lucentisu u pacientů s poškozením zraku způsobeného sekundárně makulárním edémem v důsledku RVO byla hodnocena ve studiích BRIGHTER (BRVO) a CRYSTAL (CRVO). V obou studiích bylo subjektům podáváno 0,5 mg ranibizumabu v režimu PRN řízeného individualizovanými kritérii stabilizace zrakové ostrosti. BRIGHTER byla 3ramenná randomizovaná aktivně kontrolovaná studie, která porovnávala 0,5 mg ranibizumabu podávaného v monoterapii nebo v kombinaci s adjuvantní laserovou fotokoagulací oproti samotné laserové fotokoagulaci. Subjektům v laserovém rameni mohl být po 6 měsících podán ranibizumab v dávce 0,5 mg. CRYSTAL byla jednoramenná studie s 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii.

Důležité výstupy ze studií BRIGHTER a CRYSTAL jsou uvedeny v Tabulce 9.

Tabulka 9 Výsledky v 6. a 24. měsíci studie (BRIGHTER a CRYSTAL)

	BRIGHTER			**CRYSTAL**
	Lucentis 0,5 mg n=180	Lucentis 0,5 mg + laser n=178	Laser* n=90	Lucentis 0,5 mg n=356
Průměrná hodnota změny BCVA v 6. měsíci[a] (písmena) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci[b] (písmena) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Zisk ≥15 písmen BCVA ve 24. měsíci (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Průměrný počet injekcí (SD) (měsíc 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)

[a] p<0,0001 pro obě porovnání ve studii BRIGHTER v 6. měsíci: Lucentis 0,5 mg vs laser a Lucentis 0,5 mg + laser vs laser.

[b] p<0,0001 pro nulovou hypotézu ve studii CRYSTAL, že průměrná hodnota změny ve 24. měsíci od výchozího stavu je nula.

* Od 6. měsíce byla umožněna léčba 0,5 mg ranibizumabu (24 pacientů bylo léčeno pouze laserem).

Ve studii BRIGHTER byla prokázána non-inferiorita 0,5 mg ranibizumabu s podpůrnou laserovou terapií ve srovnání s ranibizumabem v monoterapii od výchozího stavu do 24. měsíce (95 % CI -2,8; 1,4).

V obou studiích byla v 1. měsíci pozorována rychlá a statisticky významná redukce tloušťky centrální části sítnice od výchozího stavu. Tento účinek přetrval až do 24. měsíce.

Účinek léčby ranibizumabem byl podobný bez ohledu na přítomnost retinální ischemie. Ve studii BRIGHTER u pacientů s ischemií (n=46) nebo bez ischemie (n=133) léčených ranibizumabem v monoterapii byla průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci od výchozího stavu +15,3; resp. +15,6 písmen. Ve studii CRYSTAL u pacientů s ischemií (n=53) nebo bez ischemie (n=300) léčených ranibizumabem v monoterapii byla průměrná hodnota změny BCVA od výchozího stavu +15,0; resp. +11,5 písmen.

V obou studiích BRIGHTER a CRYSTAL byl účinek na zlepšení zraku pozorován u všech pacientů léčených 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii bez ohledu na délku trvání onemocnění. U pacientů s délkou trvání onemocnění <3 měsíce byl pozorován nárůst zrakové ostrosti o 13,3; resp. 10,0 písmen v 1. měsíci a o 17,7; resp. 13,2 písmen ve 24. měsíci ve studiích BRIGHTER a CRYSTAL. Odpovídající zisk zrakové ostrosti u pacientů s délkou trvání onemocnění ≥12 měsíců byl v těchto studiích 8,6; resp. 8,4 písmen. Je třeba zvážit zahájení léčby v čase stanovení diagnózy.

Dlouhodobý bezpečnostní profil ranibizumabu pozorovaný ve 24měsíčních studiích je konzistentní se známým bezpečnostním profilem přípravku Lucentis.

Pediatrická populace

Léčba ROP u předčasně narozených dětí
Klinická bezpečnost přípravku Lucentis 0,2 mg při léčbě ROP u předčasně narozených dětí byla hodnocena na základě 6měsíčních údajů z randomizované, otevřené, 3ramenné, paralelní studie superiority H2301 (RAINBOW), která hodnotila ranibizumab v dávce 0,2 mg a 0,1 mg podávaný intravitreální injekcí ve srovnání s laserovou terapií. Zařazeni byli pacienti s jedním z následujících retinálních nálezů v každém oku:

- změny v zóně I, stádium 1+, 2+, 3 nebo 3+ nebo
- změny v zóně II, stádium 3 nebo
- agresivní posteriorní (AP-)ROP

V této studii bylo 225 pacientů randomizováno v poměru 1:1:1 k intravitreální léčbě ranibizumabem v dávce 0,2 mg (n=74), 0,1 mg (n=77) nebo laserovou terapií (n=74).

Úspěšnost léčby, měřená absencí aktivní ROP a absencí nežádoucích strukturálních změn v obou očích 24 týdnů po první studijní léčbě, byla nejvyšší ve skupině s ranibizumabem v dávce 0,2 mg (80 %) ve srovnání s laserovou terapií (66,2 %) (viz tabulka 10). Většina pacientů léčených ranibizumabem v dávce 0,2 mg (78,1 %) obdržela jednu injekci do každého oka.

Tabulka 10 Výsledky ve 24. týdnu (RAINBOW)

	Úspěšnost léčby					
Léčba	n/M (%)	95% CI	Srovnání	Poměr šancí[a]	95% CI	p-hodnota[b]
Ranibizumab 0,2 mg (N=74)	56/70 (80,0)	(0,6873, 0,8861)	Ranibizumab 0,2 mg vs laser	2,19	(0,9932, 4,8235)	0,0254
Laserová terapie (N=74)	45/68 (66,2)	(0,5368, 0,7721)				

CI = interval spolehlivosti, M = celkový počet pacientů s nechybějící hodnotou primárního výsledku účinnosti (včetně hypotetických hodnot)), n = počet pacientů s absencí aktivní ROP a absencí nežádoucích strukturálních změn v obou očích 24 týdnů po první studijní léčbě (včetně hypotetických hodnot).
Pokud pacient zemřel nebo změnil studijní léčbu do 24. týdne včetně, byl považován za pacienta s aktivní ROP a s nežádoucími strukturálními změnami ve 24. týdnu.

[a] Poměr šancí je vypočítaný pomocí Cochran-Mantel-Haenszelova testu s ROP zónou při zahájení léčby (zóna I a II; podle CRF) jako stratifikačním faktorem.

[b] p-hodnota pro párové porovnání je jednostranná. Pro primární cíl byla předem stanovená hladina významnosti jednostranné p-hodnoty 0,025.

Během 24 týdnů studie bylo ze skupiny s ranibizumabem v dávce 0,2 mg přeřazeno do skupiny s jiným léčebným režimem kvůli nedostatečné odpovědi na léčbu méně pacientů ve srovnání se skupinou léčenou laserem (14,9 % vs 24,3 %). Menší počet nežádoucích strukturálních změn byl hlášen u ranibizumabu v dávce 0,2 mg (1 pacient, 1,4 %) než u léčby laserem (7 pacientů, 10,1 %).

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost ranibizumabu v dávce 0,2 mg při léčbě ROP u předčasně narozených dětí byly hodnoceny ve studii H2301E1 (extenze RAINBOW), extenzi studie H2301 RAINBOW, která sledovala pacienty do jejich 5. narozenin.

Primárním cílem bylo vyhodocení zrakové funkce při kontrole pacienta v den jeho 5. narozenin posouzením zrakové ostrosti pomocí ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a Lea symbolů optotypů u lépe vidícího oka (oko s vyšším skóre ETDRS).

Skóre ETDRS u pacientů, kteří absolvovali kontrolu v den 5. narozenin, bylo zaznamenáno u 83,3 % (45/54) pacientů léčených ranibizumabem v dávce 0,2 mg a u 76,6 % (36/47) pacientů léčených laserem. Průměrná hodnota (SE) zjištěná metodou nejmenších čtverců (LS) byla numericky vyšší ve skupině léčené ranibizumabem v dávce 0,2 mg (66,8 [1,95]) ve srovnání se skupinou s laserem (62,1 [2,18]) s rozdílem v průměrném (LS) skóre ETDRS 4,7 (95% CI: -1,1; 10,5). Kategorizované výsledky zrakové ostrosti u lépe vidícího oka v den 5. narozenin pacientů jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11 Hodnoty zrakové ostrosti u lépe vidícího oka[1] při kontrole pacientů v den jejich 5. narozenin

Kategorie zrakové ostrosti	**Ranibizumab 0,2 mg N=61 n (%)**	**Laser N=54 n (%)**
≥1 až ≤34 písmen	1 (1,6)	2 (3,7)
≥35 až ≤70 písmen	24 (39,3)	23 (42,6)
≥71 písmen	20 (32,8)	11 (20,4)

[1] Lépe vidící oko je oko s vyšším skóre ETDRS při kontrole pacienta v den jeho 5. narozenin. Pokud mají obě oči stejné skóre ETDRS, za lépe vidící se považuje pravé oko.

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 DME, u poškození zraku kvůli makulárnímu edému v důsledku RVO, u poškození zraku v důsledku CNV a diabetické retinopatie (informace o použití u dětí viz bod 4.2). Navíc Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lucentis u následujících podskupin pediatrické populace s ROP: novorozenci narození v termínu, kojenci, děti a dospívající.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po měsíčních intravitreálních aplikacích Lucentisu 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 s poruchou funkce ledvin: Žádné cílené studie, které by hodnotily farmakokinetiku Lucentisu u pacientů s poruchou funkce ledvin, nebyly provedeny. Šedesát osm procent (136 ze 200) pacientů s neovaskulární AMD mělo v populační farmakokinetické analýze poruchu funkce ledvin (46,5 % lehkou [50 - 80 ml/min], 20 % středně těžkou [30 - 50 ml/min] a 1,5 % těžkou [< 30 ml/min]). 48,2 % (253 z 525) pacientů s RVO mělo poruchu funkce ledvin (36,4 % lehkou, 9,5 % středně těžkou a 2,3 % těžkou). Systémová clearance byla lehce snížena, ale tento nález byl bez klinického významu.

Porucha funkce jater: Žádné cílené studie, které by hodnotily farmakokinetiku u pacientů s poruchou funkce jater léčených Lucentisem, nebyly provedeny.

Pediatrická populace

Po intravitreální aplikaci přípravku Lucentis v dávce 0,2 mg (do každého oka) předčasně narozeným dětem byla sérová koncentrace ranibizumabu vyšší než koncentrace pozorovaná u dospělých pacientů s neovaskulární AMD po dávce 0,5 mg do jednoho oka. Na základě farmakokinetické analýzy populace byly hodnoty C_{max} přibližně 16krát vyšší a AUC_{inf} přibližně 12krát vyšší. Zdánlivý systémový poločas byl přibližně 6 dní. Analýza PK/PD neprokázala zřejmý vztah mezi systémovými koncentracemi ranibizumabu a VEGF.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oboustranná intravitreální aplikace ranibizumabu 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 intravitreálním podání 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 intravitreálním podání 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 intravitreálně, 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 prostup 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 trehalosy
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Histidin
Polysorbát 20
Voda pro 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.
Před použitím může být neotevřená injekční lahvička ponechána při pokojové teplotě (25 °C) po dobu 24 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička

Jedna injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž) obsahující 0,23 ml sterilního injekčního roztoku.

Injekční lahvička + jehla s filtrem

Jedna injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž) obsahující 0,23 ml sterilního injekčního roztoku a 1 tupá jehla s filtrem (18G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvička

Injekční lahvička je pro jednorázové použití. Po podání injekce musí být veškerý nepoužitý léčivý přípravek zlikvidován. Jakákoliv injekční lahvička vykazující známky poškození nebo manipulace nesmí být použita. Sterilita nemůže být zaručena, pokud nezůstane uzávěr obalu neporušený.

Pro přípravu a podání intravitreální injekce jsou potřebné následující zdravotnické prostředky pro jednorázové použití:
- jehla s 5µm filtrem (18G)
- 1 ml sterilní injekční stříkačka (s vyznačením 0,05 ml) a injekční jehla (30G x ½"), pro dospělé pacienty
- sterilní injekční stříkačka k přesnému podání malého objemu dodávaná spolu s injekční jehlou (30G x ½") v sadě VISISURE, pro předčasně narozené děti

Tyto zdravotnické prostředky nejsou obsaženy v tomto balení.

Injekční lahvička + jehla s filtrem

Injekční lahvička a jehla s filtrem jsou pro jednorázové použití. Opakované použití může vést k infekci nebo jinému onemocnění/poškození. Všechny komponenty jsou sterilní. Jakákoliv komponenta s obalem vykazujícím známky poškození nebo manipulace nesmí být použita. Sterilita nemůže být zaručena, pokud nezůstane uzavření obalu komponenty neporušené.

Pro přípravu a intravitreální injekci jsou potřeba následující zdravotnické prostředky pro jednorázové použití:
- jehla s 5µm filtrem (18G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, přiložena)
- 1 ml sterilní injekční stříkačka (s vyznačením 0,05 ml, není zahrnuta v tomto balení) a injekční jehla (30G x ½″; není zahrnuta v tomto balení), pro dospělé pacienty
- sterilní injekční stříkačka k přesnému podání malého objemu dodávaná spolu s injekční jehlou (30G x ½") v sadě VISISURE (není zahrnuta v tomto balení), pro předčasně narozené děti

Při přípravě přípravku Lucentis k intravitreálnímu podání **dospělým pacientům** dbejte, prosím, následujících pokynů:

1. Před nasátím tekutiny do injekční stříkačky odstraňte víčko injekční lahvičky a očistěte vnější část pryžové zátky (např. 70% alkoholovým tampónem).

2. Jehlu s 5µm filtrem (18G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm) nasaďte na 1ml injekční stříkačku 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 má být po nasátí veškerého obsahu lahvičky zlikvidována a nesmí být použita pro vlastní intravitreální aplikaci.

6. Asepticky a pevně nasaďte injekční jehlu (30G x ½″, 0,3 mm x 13 mm) na injekční stříkačku.

7. Opatrně odstraňte kryt z injekční jehly, aniž byste injekční jehlu odpojili od injekční stříkačky.

   Poznámka: Při odstraňování krytu pevně uchopte část injekční jehly.

8. Pečlivě vytlačte vzduch spolu s nadbytečným roztokem 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.

Po podání injekce nenasazujte zpět kryt jehly ani jehlu neoddělujte od injekční stříkačky. Zlikvidujte použitou injekční stříkačku společně s jehlou vyhozením do nádoby na ostré předměty nebo v souladu s místními požadavky.

Použití u pediatrické populace

Při přípravě přípravku Lucentis k intravitreálnímu podání **předčasně narozeným dětem** dbejte, prosím, pokynů uvedených v sadě VISISURE.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/06/374/002
EU/1/06/374/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. ledna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 11. listopadu 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje ranibizumabum 10 mg*. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,165 ml, odpovídajících ranibizumabum 1,65 mg. Extrahovatelný objem jedné předplněné injekční stříkačky je 0,1 ml. To zajišťuje použitelné množství k podání jednorázové dávky 0,05 ml obsahující ranibizumabum 0,5 mg.
*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 hnědožlutý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lucentis je indikován u dospělých:
- k léčbě neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (AMD)
- k léčbě poškození zraku způsobeného diabetickým makulárním edémem (DME)
- k léčbě proliferativní diabetické retinopatie (PDR)
- k léčbě poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku okluze retinální vény [uzávěr větve centrální retinální vény (BRVO) a uzávěr centrální retinální vény (CRVO)]
- k léčbě poškození zraku způsobeného choroidální neovaskularizací (CNV)

4.2 Dávkování a způsob podání

Lucentis musí být aplikován kvalifikovaným oftalmologem zkušeným v intravitreálním podání.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Lucentis je 0,5 mg podávaných jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml. Interval mezi dvěma dávkami podávanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny.

Léčba se zahajuje jednou injekcí za měsíc do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění, tj. žádná změna zrakové ostrosti a ostatních známek a příznaků onemocnění při probíhající léčbě. U pacientů s vlhkou formou AMD, DME, PDR a RVO mohou být zpočátku potřeba tři nebo více po sobě jdoucí injekce podávané jednou za měsíc.

Následně mají být lékařem určeny intervaly sledování a léčby a mají být stanoveny na základě aktivity onemocnění vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů.

Pokud zrakové a anatomické parametry ukazují na základě vyjádření lékaře, že pokračující léčba pacienta není přínosná, je třeba léčbu přípravkem Lucentis ukončit.

Sledování aktivity onemocnění může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherenční tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Pokud jsou pacienti léčeni podle režimu „treat-and-extend“, pak po dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivity onemocnění, mohou být léčebné intervaly postupně prodlouženy až do opětovného objevení se příznaků aktivity onemocnění nebo zhoršení zraku. Léčebný interval nemá být prodloužen o více než dva týdny najednou u vlhké formy AMD a může být prodloužen až o jeden měsíc najednou u DME. Při PDR a uzávěru retinální vény mohou být léčebné intervaly také postupně prodlužovány, ale nejsou dostupná dostatečná data dokládající délku těchto intervalů. Pokud se aktivita onemocnění znovu objeví, léčebný interval má být příslušně zkrácen.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV má být stanovena individuálně podle aktivity onemocnění. Někteří pacienti mohou potřebovat pouze jednu injekci během prvních 12 měsíců, zatímco ostatní pacienti mohou vyžadovat častější léčbu zahrnující jednu injekci měsíčně. U CNV sekundární k patologické myopii (PM) může mnoho pacientů potřebovat pouze jednu nebo dvě injekce během prvního roku (viz bod 5.1).

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 má být Lucentis podán alespoň 30 minut po laserové fotokoagulaci. Lucentis může být podán pacientům, kteří byli léčeni předchozí laserovou fotokoagulací.

Lucentis a fotodynamická léčba verteporfinem u CNV sekundární k PM
Se souběžným podáváním přípravku Lucentis s verteporfinem nejsou žádné zkušenosti.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater
Účinky přípravku Lucentis u pacientů s poruchou funkce jater nebyly hodnoceny. Pro tuto populaci však nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

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

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost Lucentisu u dětí a dospívajících pod 18 let nebyla dosud stanovena. Údaje dostupné od dospívajících pacientů ve věku 12-17 let s poškozením zraku způsobeným CNV jsou uvedeny v bodě 5.1.

Způsob podání

Předplněná injekční stříkačka na jedno použití, pouze pro intravitreální podání. Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 0,5 mg. Extrahovatelný objem předplněné injekční stříkačky (0,1 ml) není určen k celkovému podání. Nadbytečný objem je třeba před podáním injekce vytlačit. Při podání celého objemu předplněné injekční stříkačky by mohlo dojít k předávkování. K vytlačení vzduchové bubliny spolu s nadbytečným léčivým přípravkem pomalu tlačte píst, dokud okraj pod vyklenutím pryžové zarážky není vyrovnaný s černou dávkovací linkou na injekční stříkačce (ekvivalentní 0,05 ml, tj. 0,5 mg ranibizumabu).

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

Lucentis musí být injikován za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické dezinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilního oděvu, sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady) a dostupnost sterilní paracentézy (je-li potřeba). Před intravitreální aplikací injekce je nutný pečlivý odběr anamnézy z hlediska hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.4). Před aplikací injekce musí být podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální antimikrobiální přípravek k dezinfekci pokožky kolem očí, očního víčka a povrchu oka, v souladu s lokální praxí.

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. Každou předplněnou injekční stříkačku je třeba použít k léčbě pouze jednoho oka.

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

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce po podání intravitreální injekce

Intravitreální podání, včetně těch s Lucentisem, byla spojována 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.

Pacienti mají být informováni o symptomech těchto potenciálních nežádoucích účinků a poučeni, že mají informovat svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky, jako jsou bolest oka nebo zvýšený oční diskomfort, zhoršující se zarudnutí oka, rozmazané nebo snížené vidění, zvýšený počet malých částic v zorném poli nebo zvýšená fotosenzitivita (viz bod 4.8).

Bilaterální léčba

Omezená data k bilaterální léčbě přípravkem Lucentis současně (včetně podání ve stejný den) nenaznačují zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků v porovnání s léčbou jednoho oka.

Imunogenita

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

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

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 korigované 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 a potenciálně i dalších forem CNV zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhlin pigmentového epitelu sítnice je třeba dbát opatrnosti při zahajování léčby ranibizumabem.

Rhegmatogenní odchlípení sítnice nebo makulární díry

Léčbu je nutno přerušit u subjektů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo u makulárních děr stupně 3 nebo 4.

Populace s omezenými daty

Existují pouze omezené zkušenosti s léčbou u pacientů s DME způsobeným diabetem mellitem I. typu. Lucentis nebyl studován u pacientů, kterým byla dříve podána intravitreální injekce, u pacientů s aktivními systémovými infekcemi nebo u pacientů se současnými očními onemocněními jako například odchlípení sítnice nebo makulární díra. Omezené zkušenosti jsou s léčbou Lucentisem u diabetických pacientů s HbA1c nad 108 mmol/mol (12 %) a nejsou zkušenosti u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Chybění těchto informací má být lékařem zváženo při léčbě takových pacientů.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje k posouzení účinnosti Lucentisu u pacientů s RVO projevujícím se ireverzibilní ztrátou zraku v důsledku ischemie.

U pacientů s PM, kteří v minulosti podstoupili neúspěšnou fotodynamickou léčbu verteporfinem (vPDT) jsou k dispozici limitovaná data o účinku přípravku Lucentis. Rovněž zatímco byl pozorován odpovídající účinek u subjektů se subfoveálními a juxtafoveálními lézemi, jsou data k vyvození závěru o účinku přípravku Lucentis u subjektů s patologickou myopií s extrafoveálními lézemi nedostatečná.

Systémové účinky po intravitreálním podání

Po injekční intravitreální aplikaci VEGF inhibitorů byly hlášeny systémové nežádoucí účinky včetně mimoočních krvácení a arteriálních tromboembolických příhod.

Data o bezpečnosti při léčbě pacientů s DME, makulárním edémem způsobeným RVO a CNV sekundární k patologické myopii (PM) u pacientů s mrtvicí nebo přechodnými ischemickými příhodami v anamnéze jsou omezená. U těchto pacientů je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.8).

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 a PM, viz bod 5.1.

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

V klinických studiích zaměřených na léčbu poškození zraku způsobeného DME nebyl výsledek s ohledem na zrakovou ostrost nebo tloušťku centrální části sítnice (CSFT) u pacientů léčených přípravkem Lucentis ovlivněn současnou léčbou thiazolidindiony.

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 používán 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

Na základě velmi omezených údajů může být ranibizumab v malém množství vylučován do mateřského mléka. Účinek ranibizumabu na kojené dítě není znám. Z preventivních důvodů se během léčby přípravkem Lucentis kojení nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje vztahující se k fertilitě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Léčba 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 intravitreální injekce.

Nejčastěji hlášené oční nežádoucí účinky po podání injekce Lucentisu jsou: bolest oka, oční hyperemie, zvýšený nitrooční tlak, vitritida, odloučení sklivce, retinální hemoragie, poruchy zraku, sklivcové vločky, konjunktivální hemoragie, podráždění oka, pocit cizího tělesa, zvýšené slzení, blefaritida, 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).

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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 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, retinální hemoragie, poruchy zraku, bolest oka, sklivcové vločky, konjunktiválním hemoragie, podráždění oka, pocit cizího tělesa, zvýšené slzení, blefaritida, 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, iriditida, iridocyklitida, katarakta, subkapsulární katarakta, opacifikace zadního pouzdra, keratitis punctata, abraze rohovky, zarudnutí v přední části komory, rozmazané vidění, hemoragie v místě injekce, oční hemoragie, konjunktivitida, 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 depozita, edém rohovky, strie 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 tkáně	
Časté	Alergické reakce (vyrážka, kopřivka, pruritus, erytém)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
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 (simulovanou léčbou 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, včetně mrtvice a infarktu myokardu. V klinických studiích s Lucentisem byla u pacientů s AMD, DME, PDR, RVO a CNV pozorována nízká incidence arteriálních tromboembolických příhod a mezi skupinami léčenými ranibizumabem nebyly ve srovnání s kontrolou významné rozdíly.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

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

Mechanismus účinku

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. $VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$ 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, patologické myopie a CNV nebo k poškození zraku způsobeného buď diabetickým makulárním edémem, anebo makulárním edémem v důsledku RVO.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba vlhké formy AMD
Klinická bezpečnost a účinnost Lucentisu byla u vlhké formy AMD stanovena ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích po dobu 24 měsíců se simulovanou injekcí 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) bylo 716 pacientů s minimálně klasickými nebo okultními lézemi randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali měsíčně injekce Lucentisu v dávkách 0,3 mg, injekce Lucentisu v dávkách 0,5 mg nebo simulovanou léčbu.

Ve studii FVF2587g (ANCHOR) bylo 423 pacientů s převážně klasickou CNV lézí randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali Lucentis 0,3 mg měsíčně, Lucentis 0,5 mg měsíčně nebo PDT s verteporfinem (při zahájení léčby a potom každé 3 měsíce, pokud fluoresceinová angiografie prokázala přetrvávání nebo rekurenci cévního prosakování).

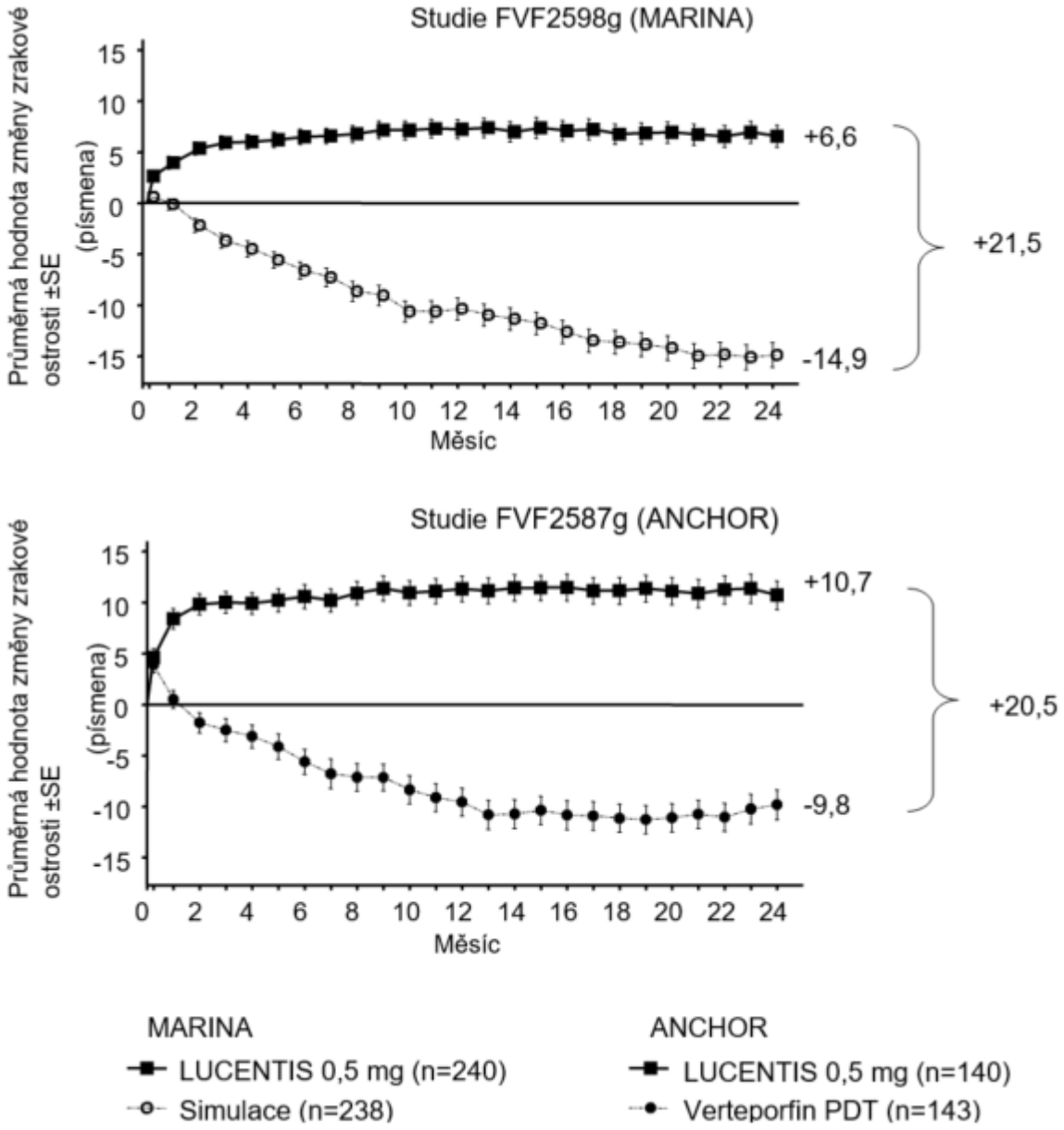
Nejdůležitější výsledky měření jsou shrnuty v Tabulce 1 a na Obrázku 1.

Tabulka 1 Výsledky ve 12. a 24. měsíci studie FVF2598g (MARINA) a FVF2587g (ANCHOR)

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Měřený parametr	Měsíc	Simulovaná léčba (n = 238)	Lucentis 0,5 mg (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	Lucentis 0,5 mg (n = 140)
Ztráta <15 písmen ostrosti zraku (%)[a] (zachování zraku, primární cíl)	12. měsíc	62 %	95 %	64 %	96 %
	24. měsíc	53 %	90 %	66 %	90 %
Nárůst ≥15 písmen ostrosti zraku (%)[a]	12. měsíc	5 %	34 %	6 %	40 %
	24. měsíc	4 %	33 %	6 %	41 %
Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti (písmena) (SD)[a]	12. měsíc	-10,5 (16,6)	+ 7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. měsíc	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

[a] $p<0,01$

Obrázek 1 Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti 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).

Statisticky významná zlepšení zrakových funkcí, hlášená pacienty, byla pozorována v obou studiích MARINA i ANCHOR při léčbě ranibizumabem oproti kontrolní skupině měřeno pomocí NEI VFQ-25.

Ve studii FVF192g (PIER) bylo 184 pacientů se všemi formami neovaskulární AMD randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg nebo simulovanou léčbu v injekci jednou měsíčně po první 3 měsíce a dále dávku podávanou každý 3. měsíc. Od 14. měsíce této studie bylo pacientům se simulovanou léčbou povoleno používat ranibizumab a od 19. měsíce byla možná častější aplikace. V průměru obdrželi pacienti léčení Lucentisem ve studii PIER 10 aplikací.

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 %). Omezené údaje od osob se simulovanou léčbou, které později dostávaly ranibizumab naznačují, že předčasné zahájení léčby může být spojováno s lepším zachováním ostrosti zraku.

Data ze dvou studií (MONT BLANC, BPD952A2308 a DENALI, BPD952A2309) provedených po registraci přípravku Lucentis potvrdila jeho účinnost, ale neprokázala dodatečný účinek kombinovaného podávání verteporfinu (Visudyne PDT) a Lucentisu v porovnání s monoterapií Lucentisem.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV sekundární k PM

Klinická bezpečnost a účinnost přípravku Lucentis u pacientů s poškozením zraku způsobeným CNV u PM byla hodnocena na základě 12měsíčních dat z dvojitě maskované, kontrolované pivotní studie F2301 (RADIANCE). V této studii bylo 277 pacientů randomizováno v poměru 2:2:1 do následujících ramen:

- Skupina I (ranibizumab 0,5 mg, dávkovací schéma řízené kritérii „stability“, definovanými jako žádná změna BCVA v porovnání se dvěma předchozími měsíčními vyhodnoceními).
- Skupina II (ranibizumab 0,5 mg, dávkovací schéma řízené kritérii „aktivity onemocnění“, definovanými jako poškození zraku způsobené intra- nebo subretinální tekutinou nebo aktivním prosakováním v důsledku CNV léze, jak bylo zjištěno při vyšetření optickou koherentní tomografií a/nebo fluorescenční angiografií).
- Skupina III (vPDT – pacientům bylo povoleno používat léčbu ranibizumabem od 3. měsíce studie).

Ve skupině II, což je doporučené dávkovací schéma (viz bod 4.2), vyžadovalo 50,9 % pacientů 1 nebo 2 injekce; 34,5 % pacientů 3 až 5 injekcí a 14,7 % vyžadovalo 6 až 12 injekcí po dobu 12 měsíců trvání studie. 62,9 % pacientů ze skupiny II nevyžadovalo injekce ve druhé polovině trvání studie.

Důležité výstupy ze studie RADIANCE jsou uvedeny v Tabulce 2 a na Obrázku 2.

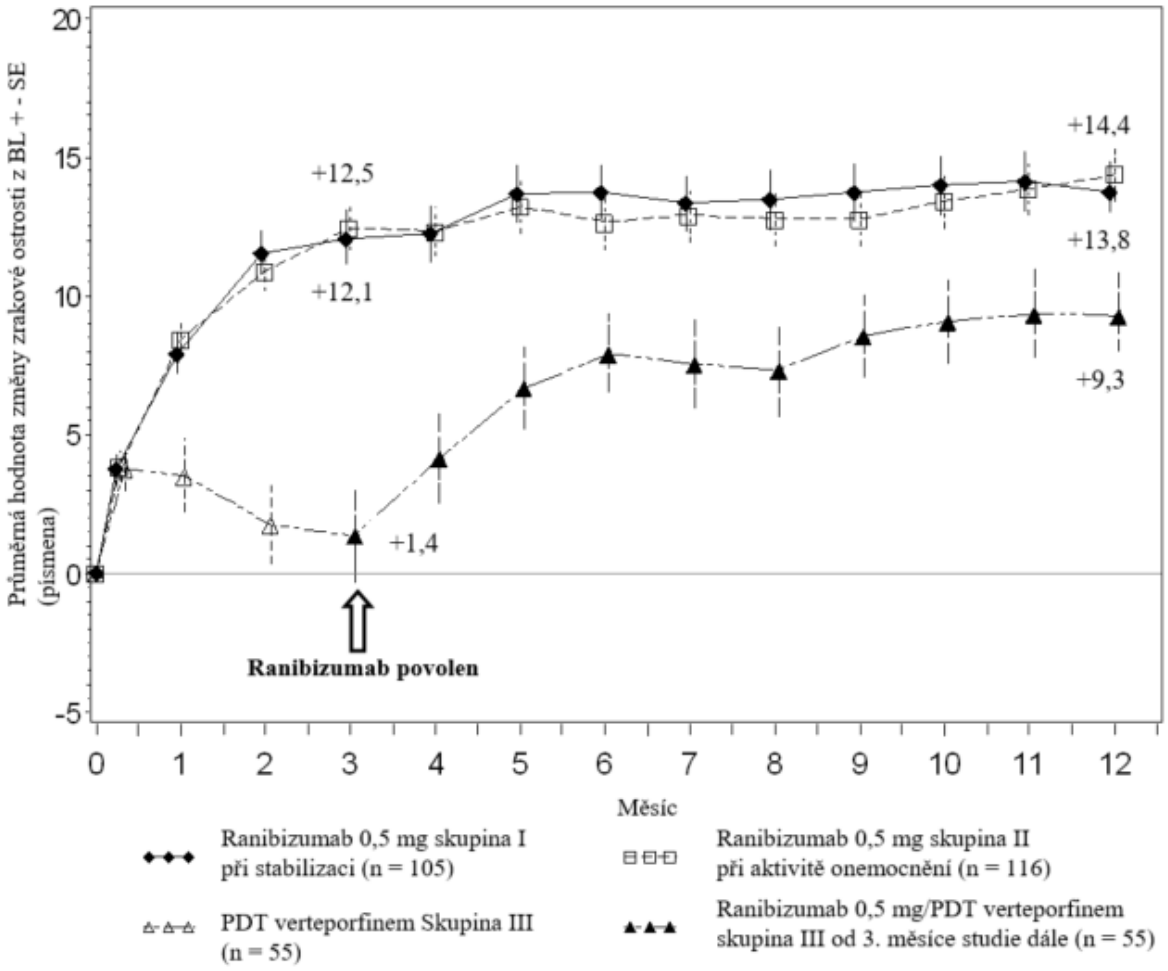
Tabulka 2 Výsledky ve 3. a 12. měsíci studie (RADIANCE)

	Skupina I Ranibizumab 0,5 mg „stabilizace vidění“ (n = 105)	**Skupina II Ranibizumab 0,5 mg „aktivita onemocnění“ (n = 116)**	**Skupina III vPDT [b] (n = 55)**
3. měsíc			
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 3. měsíce studie v porovnání se základním stavem[a] (písmena)	+10,5	+10,6	+2,2
Podíl pacientů, kteří dosáhli:			
≥15 písmen, nebo dosáhli ≥84 písmen BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
12. měsíc			
Počet injekcí až do 12. měsíce:			
Průměrná hodnota	4,6	3,5	N/A
Medián	4,0	2,5	N/A
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 12. měsíce v porovnání se základním stavem (písmena)	+12,8	+12,5	N/A
Podíl pacientů, kteří dosáhli:			
≥15 písmen, nebo dosáhli ≥84 písmen BCVA	53,3 %	51,7 %	N/A

[a] p <0,00001 porovnání s kontrolní skupinou vPDT

[b] Srovnávací kontrola až do 3. měsíce studie. Pacientům randomizovaným do skupiny s vPDT bylo povoleno dostávat léčbu ranibizumabem od 3. měsíce studie (ve skupině III dostávalo ranibizumab 38 pacientů od 3. měsíce studie)

Obrázek 2 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 12. měsíce (RADIANCE)



Zlepšení zraku bylo doprovázeno redukcí tloušťky centrální části sítnice.

Prospěch hlášený pacientem byl pozorován v léčebných ramenech s ranibizumabem oproti vPDT (hodnota p <0,05) na základě zlepšení kombinovaného skóre a několika subškál (všeobecné vidění, vidění na blízko, duševní zdraví a závislost) v NEI VFQ-25.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV (jiné než sekundární k PM a vlhké AMD)
Klinická bezpečnost a účinnost přípravku Lucentis u pacientů s poškozením zraku způsobeným CNV byla hodnocena na základě 12měsíčních dat z dvojitě zaslepené, pivotní studie se simulovanou kontrolou G2301 (MINERVA). V této studii bylo 178 pacientů randomizováno v poměru 2:1 k podání:

- ranibizumabu 0,5 mg při zahájení léčby následovaného individualizovaným dávkovacím schématem řízeným aktivitou onemocnění vyhodnocenou podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů (tj. snížení zrakové ostrosti, intra-nebo subretinální tekutina, hemoragie nebo prosakování;
- simulované injekce při zahájení léčby následované individualizovaným dávkovacím schématem řízeným aktivitou onemocnění.

Ve 2. měsíci dostávali všichni pacienti otevřenou léčbu ranibizumabem podle potřeby.

Důležité výstupy ze studie MINERVA jsou uvedeny v Tabulce 3 a na Obrázku 3. Zlepšení zraku v průběhu 12 měsíců bylo spojeno s redukcí tloušťky centrální části sítnice.

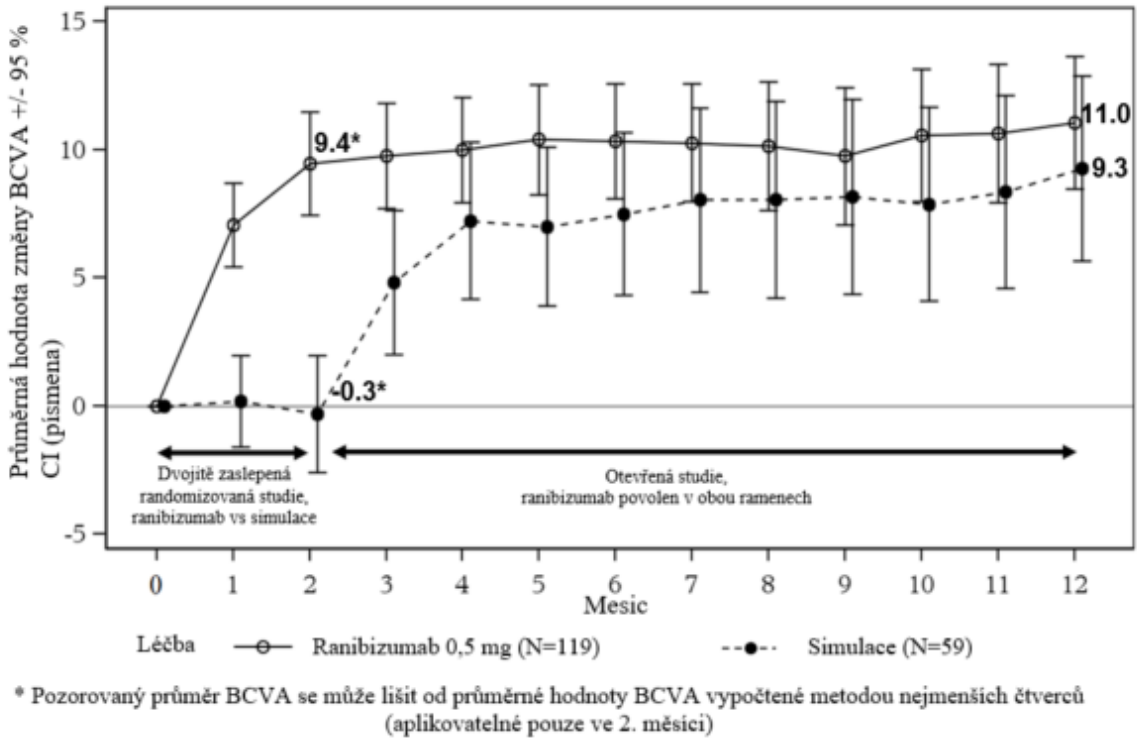
Průměrný počet injekcí podaných během 12 měsíců byl 5,8 ve skupině s ranibizumabem oproti 5,4 ve skupině pacientů se simulovanou léčbou, kteří mohli dostávat ranibizumab od 2. měsíce dále. Během 12 měsíců trvání studie neobdrželo žádnou léčbu ranibizumabem do sledovaného oka 7 pacientů z 59 pacientů ve skupině se simulovanou léčbou.

Tabulka 3 Výsledky ve 2. měsíci (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	**Simulovaná léčba (n=59)**
Průměrná hodnota změny BCVA od zahájení léčby do 2. měsíce [a]	9,5 písmen	-0,4 písmen
Pacienti, kteří dosáhli zisku ≥15 písmen od zahájení léčby, nebo dosáhli 84 písmen ve 2. měsíci	31,4 %	12,3 %
Pacienti, kteří neztratili >15 písmen od zahájení léčby do 2. měsíce	99,2 %	94,7 %
Redukce CSFT [b] od zahájení léčby do 2. měsíce [a]	77 µm	-9,8 µm

[a] jednostranné p<0,001 srovnání s kontrolní simulovanou léčbou
[b] CSFT – tloušťka centrální části sítnice

Obrázek 3 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 12. měsíce (MINERVA)



* Pozorovaný průměr BCVA se může lišit od průměrné hodnoty BCVA vypočtené metodou nejmenších čtverců (aplikovatelné pouze ve 2. měsíci)

Při srovnání ranibizumabu se simulovanou léčbou ve 2. měsíci byl pozorován konzistentní účinek léčby jak celkem, tak napříč skupinami podle základní etiologie:

Tabulka 4 Účinek léčby celkem a napříč skupinami podle základní etiologie

Celkem a podle základní etiologie	**Účinnost léčby oproti simulované injekci [písmena]**	**Počet pacientů [n] (léčba + simulace)**
Celkem	9,9	178
Angioidní pruhy	14,6	27
Pozánětlivá retinochoroidopatie	6,5	28
Centrální serózní chorioretinopatie	5,0	23
Idiopatická chorioretinopatie	11,4	63
Onemocnění různé etiologie [a]	10,6	37

[a] zahrnuje různé etiologie nízkého výskytu neobsažené v dalších skupinách

V pivotní studii G2301 (MINERVA) dostalo při zahájení léčby pět dospívajících pacientů ve věku 12-17 let s poškozením zraku sekundárně k CNV otevřenou léčbu ranibizumabem 0,5 mg následovanou individualizovaným dávkovacím schématem jako pro dospělé pacienty. Od počátku léčby do 12. měsíce došlo u všech pěti pacientů k zlepšení BCVA v rozmezí 5-38 písmen (průměr 16,6 písmen). Zlepšení zraku v průběhu 12 měsíců bylo spojeno se stabilizací nebo redukcí tloušťky centrální části sítnice. Průměrný počet injekcí podaných během 12 měsíců byl 3 (rozmezí od 2 do 5). Celkově byla léčba ranibizumabem dobře tolerována.

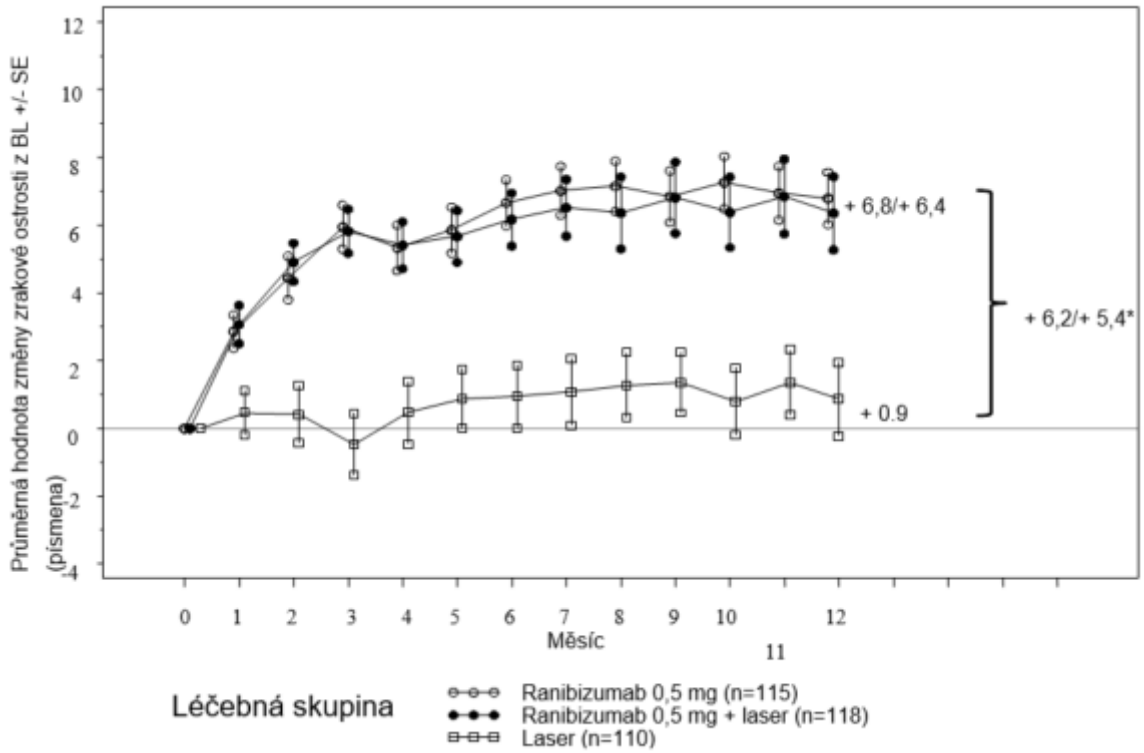
Léčba poškození zraku způsobeného DME
Bezpečnost a účinnost Lucentisu byly hodnoceny ve třech randomizovaných kontrolovaných studiích po dobu alespoň 12 měsíců. Celkem 868 pacientů (708 aktivních a 160 kontrol) bylo zařazeno v těchto studiích.

Ve studii 2. fáze D2201 (RESOLVE) bylo léčeno 151 pacientů ranibizumabem (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) nebo simulovanou léčbou (n = 49) intravitreální injekcí jednou měsíčně. Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 12. měsíce byl v porovnání se stavem na počátku léčby +7,8 (±7,72) písmen u shromážděných pacientů léčených ranibizumabem (n = 102), v porovnání s -0,1 (±9,77) písmen u pacientů se simulovanou léčbou a průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci od počátečního stavu byla 10,3 (±9,1) písmen v porovnání s -1,4 (±14,2) písmen, v tomto pořadí ($p<0,0001$ pro léčebný rozdíl).

Ve fázi III studie D2301 (RESTORE) bylo 345 pacientů randomizováno v poměru 1:1:1 do skupiny užívající ranibizumab 0,5 mg v monoterapii a simulovanou laserovou fotokoagulaci, kombinaci ranibizumabu 0,5 mg a laserové fotokoagulace nebo simulovanou injekci a laserovou fotokoagulaci. 240 pacientů, kteří předtím dokončili 12měsíční studii RESTORE, bylo zařazeno do otevřené, multicentrické 24měsíční extenze studie (extenze studie RESTORE). Pacienti byli léčeni podáním ranibizumabu 0,5 mg *pro re nata* (PRN) do stejného oka jako v základní studii (D2301 RESTORE).

Nejdůležitější výsledky měření jsou uvedeny v Tabulce 5 (RESTORE a extenze studie) a na Obrázku 4 (RESTORE).

Obrázek 4 Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti v době od zahájení léčby ve studii D2301 (RESTORE)



L=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru
* Rozdíl v průměrech nejmenších čtverců, p<0,0001/0,0004 na základě dvoustranného stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelova testu

Účinek po 12 měsících byl konzistentní ve většině podskupin. Avšak u subjektů s hodnotou BCVA >73 písmen na počátku léčby a makulárním edémem s centrální retinální tloušťkou <300 µm na počátku léčby se nezdálo, že by profitovaly z léčby ranibizumabem v porovnání s laserovou fotokoagulací.

Tabulka 5 Výsledky ve 12. měsíci ve studii D2301 (RESTORE) a ve 36. měsíci ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE)

Výsledky měření ve 12. měsíci v porovnání se stavem na počátku léčby ve studii D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n = 118	laser n = 110
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 12. měsíce[a] (±SD)	6,1 (6,4)[a]	5,9 (7,9)[a]	0,8 (8,6)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci (±SD)	6,8 (8,3)[a]	6,4 (11,8)[a]	0,9 (11,4)
Nárůst o ≥15 písmen nebo BCVA ≥84 písmen ve 12. měsíci (%)	22,6	22,9	8,2
Průměrný počet injekcí (0.-11. měsíc)	7,0	6,8	7,3 (simulovaný)
Výsledky měření ve 36. měsíci ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE) v porovnání se stavem na počátku léčby ve studii D2301 (RESTORE)	Před ranibizumabem 0,5 mg n = 83	Před ranibizumabem 0,5 mg + laser n = 83	Před laserem n = 74*
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 36. měsíci (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Nárůst o ≥15 písmen nebo BCVA ≥84 písmen ve 36. měsíci (%)	27,7	30,1	21,6
Průměrný počet injekcí (12.-35. měsíc)*	6,8	6,0	6,5

[a]p<0,0001 pro porovnání ramen s ranibizumabem vs. rameno s laserem.
n je ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE) počet pacientů s hodnotou ve studii D2301 (RESTORE) na počátku léčby (měsíc 0) a při návštěvě ve 36. měsíci.
* Podíl pacientů, kteří nevyžadovali léčbu ranibizumabem během fáze prodloužení studie byl 19 % ve skupině před podáním ranibizumabu, 25 % ve skupině před podáním ranibizumabu + laseru a 20 % ve skupině před aplikací laseru.

Statisticky signifikantní přínosy pro většinu funkcí spojených se zrakem, hlášené pacienty, byly pozorovány u léčby ranibizumabem (s nebo bez laseru) oproti kontrolní skupině, měřeno pomocí NEI VFQ-25. Pro ostatní podškály tohoto dotazníku nemohly být stanoveny žádné léčebné rozdíly.

Dlouhodobý bezpečnostní profil ranibizumabu pozorovaný ve 24měsíční extenzi studie je konzistentní se známým bezpečnostním profilem přípravku Lucentis.

Ve fázi IIIb studie D2304 (RETAIN) bylo 372 pacientů randomizováno v poměru 1:1:1 k podávání:
- ranibizumabu 0,5 mg se současnou laserovou fotokoagulací v režimu „treat-and-extend“ (TE) ,
- ranibizumabu 0,5 mg v monoterapii v režimu TE,
- ranibizumabu 0,5 mg v monoterapii v režimu PRN.

Ve všech skupinách byl ranibizumab podáván jednou měsíčně, dokud BCVA nebyla stabilní po alespoň tři po sobě jdoucí měsíční vyšetření. V režimu TE byl podán ranibizumab v léčebných intervalech 2-3 měsíce. Ve všech skupinách byla měsíční léčba znovu zahájena na základě snížení BCVA způsobeném progresí DME a pokračovala, dokud nebylo opět dosaženo stabilní BCVA.

Počet plánovaných léčebných návštěv po 3 počátečních injekcích byl 13 v režimu TE a 20 v režimu PRN. V obou TE režimech bylo více než 70 % pacientů schopných zachovat svou BCVA při průměrné četnosti návštěv ≥2 měsíce.

Nejdůležitější výsledky měření jsou uvedeny v Tabulce 6.

Tabulka 6 Výsledky ve studii D2304 (RETAIN)

Výsledek měření porovnaný s výchozím stavem	ranibizumab 0,5 mg + laser v režimu TE n = 117	ranibizumab 0,5 mg samotný v režimu TE n = 125	ranibizumab 0,5 mg v režimu PRN n = 117
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 12. měsíce (SD)	5,9 (5,5) [a]	6,1 (5,7) [a]	6,2 (6,0)
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 24. měsíce (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Nárůst o ≥15 písmen nebo BCVA ≥84 písmen ve 24. měsíci (%)	25,6	28,0	30,8
Průměrný počet injekcí (0.-23. měsíc)	12,4	12,8	10,7

[a] $p<0,0001$ pro hodnocení non-inferiority k PRN

Ve studiích zaměřených na DME bylo zlepšení BCVA doprovázeno redukcí střední CSFT v průběhu času ve všech léčebných skupinách.

Léčba PDR

Klinická bezpečnost a účinnost přípravku Lucentis u pacientů s PDR byly hodnoceny ve studii Protocol S, která srovnávala intravitreální injekce ranibizumabu v dávce 0,5 mg s panretinální fotokoagulací (PRP). Primárním parametrem účinnosti byla průměrná hodnota změny zrakové ostrosti po dvou letech. Navíc byla na základě fotografií očního pozadí hodnocena změna v pokročilosti diabetické retinopatie (DR) pomocí skóre pokročilosti DR (DRSS).

Protocol S byla multicentrická, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, paralelní, non-inferiorní studie fáze III, do které bylo zařazeno 305 pacientů (394 studovaných očí) s PDR s nebo bez DME při zahájení léčby. Studie srovnávala intravitreální injekce ranibizumabu v dávce 0,5 mg se standardní léčbou PRP. Celkem 191 očí (48,5 %) bylo randomizováno do skupiny léčené ranibizumabem v dávce 0,5 mg a 203 očí (51,5 %) bylo randomizováno do skupiny léčené PRP. DME byl při zahájení léčby přítomen u celkem 88 očí (22,3 %): 42 (22,0 %) ve skupině léčené ranibizumabem a 46 (22,7 %) ve skupině léčené PRP.

V této studii byla po dvou letech průměrná hodnota změny zrakové ostrosti +2,7 písmene ve skupině léčené ranibizumabem ve srovnání s −0,7 písmene ve skupině léčené PRP. Rozdíl v průměrech nejmenších čtverců byl 3,5 písmene (95% CI: [0,2 až 6,7]).

Po jednom roce vykazovalo 41,8 % očí léčených ranibizumabem (n=189) ≥2stupňové zlepšení DRSS ve srovnání se 14,6 % očí léčených PRP (n=199). Odhadovaný rozdíl mezi ranibizumabem a laserem byl 27,4 % (95% CI: [18,9; 35,9]).

Tabulka 7 Zlepšení nebo zhoršení DRSS o ≥2 nebo ≥3 stupně po jednom roce ve studii Protocol S (LOCF metoda)

Kategorizovaná změna od zahájení léčby	**Protocol S**		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	**PRP (N=199)**	**Rozdíl v procentech (%), CI**
≥2stupňové zlepšení			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥3stupňové zlepšení			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥2stupňové zhoršení			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥3stupňové zhoršení			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = skóre pokročilosti diabetické retinopatie, n = počet pacientů, kteří při kontrole splnili podmínku, N = celkový počet studovaných očí			

Zlepšení DRSS o ≥2 stupně po jednom roce ve skupině léčené ranibizumabem ve studii Protocol S bylo konzistentní u očí bez DME (39,9 %) i u očí s DME při zahájení léčby (48,8 %).

Analýza dat po dvou letech ze studie Protocol S prokázala, že 42,3 % (n=80) očí ve skupině léčené ranibizumabem dosáhlo ≥2stupňového zlepšení DRSS od zahájení léčby ve srovnání s 23,1 % (n=46) očí ve skupině léčené PRP. Ve skupině léčené ranibizumabem bylo ≥2stupňové zlepšení DRSS od zahájení léčby pozorováno u 58,5 % (n=24) očí s DME a 37,8 % (n=56) očí bez DME při zahájení léčby.

Skóre pokročilosti diabetické retinopatie (DRSS) bylo také hodnoceno ve třech samostatných aktivně kontrolovaných studiích fáze III zaměřených na DME (ranibizumab 0,5 mg v režimu PRN vs laser) u celkem 875 pacientů, ze kterých přibližně 75 % bylo asijského původu. V metaanalýze těchto studií vykazovalo 48,4 % z 315 pacientů se skóre hodnoceným na začátku léčby jako středně pokročilá nebo horší neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR) ve 12. měsíci ≥2stupňové zlepšení DRSS při léčbě ranibizumabem (n = 192) oproti 14,6 % pacientů léčených laserem (n = 123). Odhadovaný rozdíl mezi ranibizumabem a laserem byl 29,9 % (95% CI: [20,0; 39,7]). Ve skupině 405 pacientů se skóre hodnoceným jako středně pokročilá nebo lepší NPDR bylo ≥2stupňové zlepšení DRSS pozorováno u 1,4 % pacientů ve skupině s ranibizumabem a u 0,9 % pacientů ve skupině s laserem.

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 dvojitě 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 nebo injekce simulované léčby. Pacienti v kontrolním rameni se simulovanou léčbou byli po 6 měsících přeřazeni do ramene s ranibizumabem 0,5 mg.

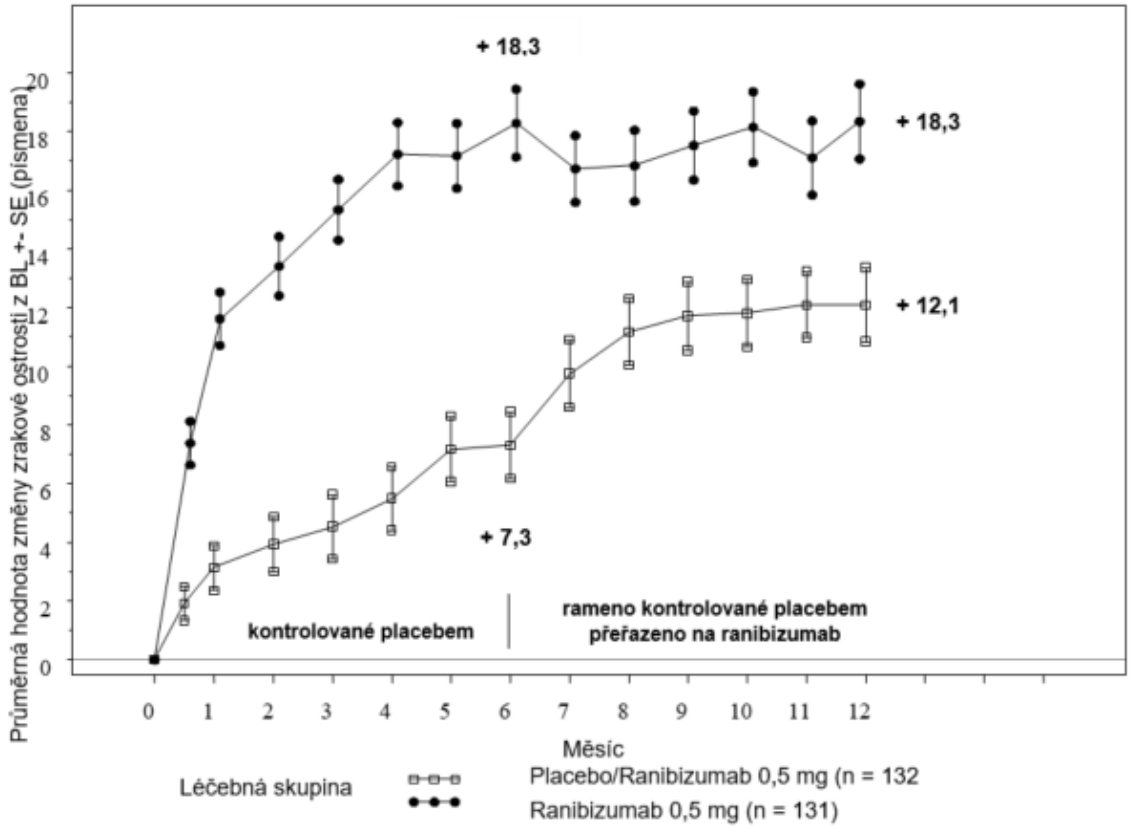
Nejdůležitější výsledky měření ze studií BRAVO a CRUISE jsou shrnuty v Tabulce 8 a na Obrázcích 5 a 6.

Tabulka 8 Výsledky v 6. a 12. měsíci (BRAVO a CRUISE)

	BRAVO		**CRUISE**	
	Simulovaná léčba/Lucentis 0,5 mg (n = 132)	**Lucentis 0,5 mg (n = 131)**	**Simulovaná léčba /Lucentis 0,5 mg (n = 130)**	**Lucentis 0,5 mg (n = 130)**
Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti v 6. měsíci[a] (písmena) (SD) (primární cíl)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci (písmena) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti v 6. měsíci[a] (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti ve 12. měsíci (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Podíl (%) pacientů léčených laserovou záchrannou terapií po 12 měsíců	61,4	34,4	NA	NA

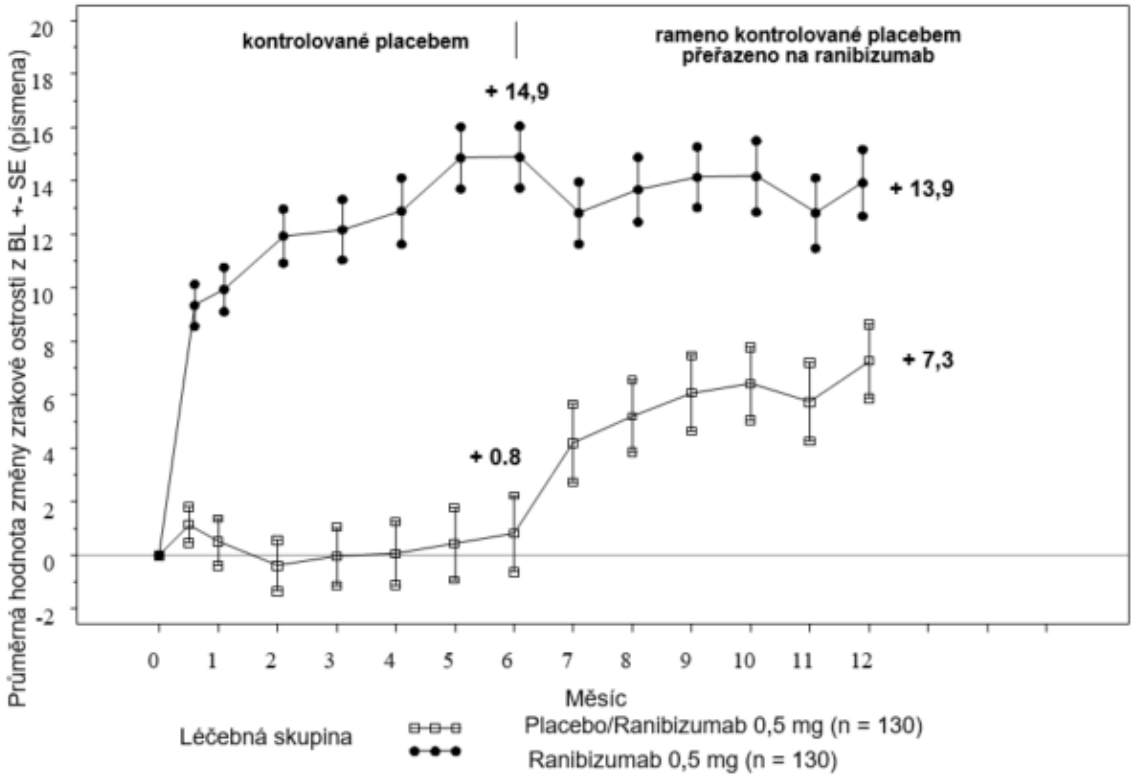
[a]p <0,0001 v obou studiích

Obrázek 5 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 6. a 12. měsíce (BRAVO)



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru

Obrázek 6 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 6. a 12. měsíce (CRUISE)



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba 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 CRVO (CRUISE a extenze studie HORIZON): Subjekty léčené simulovanou léčbou v prvních 6 měsících, které následně dostávaly ranibizumab, nedosáhly srovnatelných nárůstů zrakové ostrosti do 24. měsíce (~6 písmen) v porovnání se subjekty léčenými ranibizumabem od začátku studie (~12 písmen).

Statisticky významná zlepšení v subškálách spojená s viděním na blízko a na dálku, hlášená pacienty, byla pozorována při léčbě ranibizumabem oproti kontrolní skupině, měřeno pomocí NEI VFQ-25.

Dlouhodobá (24měsíční) klinická bezpečnost a účinnost Lucentisu u pacientů s poškozením zraku způsobeného sekundárně makulárním edémem v důsledku RVO byla hodnocena ve studiích BRIGHTER (BRVO) a CRYSTAL (CRVO). V obou studiích bylo subjektům podáváno 0,5 mg ranibizumabu v režimu PRN řízeného individualizovanými kritérii stabilizace zrakové ostrosti. BRIGHTER byla 3ramenná randomizovaná aktivně kontrolovaná studie, která porovnávala 0,5 mg ranibizumabu podávaného v monoterapii nebo v kombinaci s adjuvantní laserovou fotokoagulací oproti samotné laserové fotokoagulaci. Subjektům v laserovém rameni mohl být po 6 měsících podán ranibizumab v dávce 0,5 mg. CRYSTAL byla jednoramenná studie s 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii.

Důležité výstupy ze studií BRIGHTER a CRYSTAL jsou uvedeny v Tabulce 9.

Tabulka 9 Výsledky v 6. a 24. měsíci studie (BRIGHTER a CRYSTAL)

	BRIGHTER			**CRYSTAL**
	Lucentis 0,5 mg n=180	Lucentis 0,5 mg + laser n=178	Laser* n=90	Lucentis 0,5 mg n=356
Průměrná hodnota změny BCVA v 6. měsíci[a] (písmena) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci[b] (písmena) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Zisk ≥15 písmen BCVA ve 24. měsíci (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Průměrný počet injekcí (SD) (měsíc 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)

[a] p<0,0001 pro obě porovnání ve studii BRIGHTER v 6. měsíci: Lucentis 0,5 mg vs laser a Lucentis 0,5 mg + laser vs laser.

[b] p<0,0001 pro nulovou hypotézu ve studii CRYSTAL, že průměrná hodnota změny ve 24. měsíci od výchozího stavu je nula.

* Od 6. měsíce byla umožněna léčba 0,5 mg ranibizumabu (24 pacientů bylo léčeno pouze laserem).

Ve studii BRIGHTER byla prokázána non-inferiorita 0,5 mg ranibizumabu s podpůrnou laserovou terapií ve srovnání s ranibizumabem v monoterapii od výchozího stavu do 24. měsíce (95 % CI -2,8; 1,4).

V obou studiích byla v 1. měsíci pozorována rychlá a statisticky významná redukce tloušťky centrální části sítnice od výchozího stavu. Tento účinek přetrval až do 24. měsíce.

Účinek léčby ranibizumabem byl podobný bez ohledu na přítomnost retinální ischemie. Ve studii BRIGHTER u pacientů s ischemií (n=46) nebo bez ischemie (n=133) léčených ranibizumabem v monoterapii byla průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci od výchozího stavu +15,3; resp. +15,6 písmen. Ve studii CRYSTAL u pacientů s ischemií (n=53) nebo bez ischemie (n=300) léčených ranibizumabem v monoterapii byla průměrná hodnota změny BCVA od výchozího stavu +15,0; resp. +11,5 písmen.

V obou studiích BRIGHTER a CRYSTAL byl účinek na zlepšení zraku pozorován u všech pacientů léčených 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii bez ohledu na délku trvání onemocnění. U pacientů s délkou trvání onemocnění <3 měsíce byl pozorován nárůst zrakové ostrosti o 13,3; resp. 10,0 písmen v 1. měsíci a o 17,7; resp. 13,2 písmen ve 24. měsíci ve studiích BRIGHTER a CRYSTAL. Odpovídající zisk zrakové ostrosti u pacientů s délkou trvání onemocnění ≥12 měsíců byl v těchto studiích 8,6; resp. 8,4 písmen. Je třeba zvážit zahájení léčby v čase stanovení diagnózy.

Dlouhodobý bezpečnostní profil ranibizumabu pozorovaný ve 24měsíčních studiích je konzistentní se známým bezpečnostním profilem přípravku Lucentis.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost 0,5 mg ranibizumabu v předplněné injekční stříkačce nebyly u pediatrických pacientů dosud stanoveny.

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 DME, u poškození zraku kvůli makulárnímu edému v důsledku RVO a u poškození zraku v důsledku CNV a diabetické retinopatie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po měsíčních intravitreálních aplikacích Lucentisu 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 s poruchou funkce ledvin: Žádné cílené studie, které by hodnotily farmakokinetiku Lucentisu u pacientů s poruchou funkce ledvin, nebyly provedeny. Šedesát osm procent (136 ze 200) pacientů s neovaskulární AMD mělo v populační farmakokinetické analýze poruchu funkce ledvin (46,5 % lehkou [50 - 80 ml/min], 20 % středně těžkou [30 - 50 ml/min] a 1,5 % těžkou [< 30 ml/min]). 48,2 % (253 z 525) pacientů s RVO mělo poruchu funkce ledvin (36,4 % lehkou, 9,5 % středně těžkou a 2,3 % těžkou). Systémová clearance byla lehce snížena, ale tento nález byl bez klinického významu.

Porucha funkce jater: Žádné cílené studie, které by hodnotily farmakokinetiku u pacientů s poruchou funkce jater léčených Lucentisem, nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oboustranná intravitreální aplikace ranibizumabu 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 intravitreálním podání 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 intravitreálním podání 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 intravitreálně, 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 prostup 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 trehalosy
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Histidin
Polysorbát 20
Voda pro 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 předplněnou injekční stříkačku v jejím zataveném obalu v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Před použitím může být neotevřený obal ponechán při pokojové teplotě (25 °C) po dobu 24 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sterilní roztok o objemu 0,165 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s bromobutylovou pryžovou pístovou zarážkou a víčkem, skládajícím se z bílého, pevného a proti nedovolené manipulaci odolného těsného uzávěru s šedou bromobutylovou pryžovou čepičkou včetně adaptéru typu Luer lock. Předplněná injekční stříkačka má pístové táhlo a držadlo, a je zabalena v zataveném obalu.

Balení o velikosti jedné předplněné injekční stříkačky.

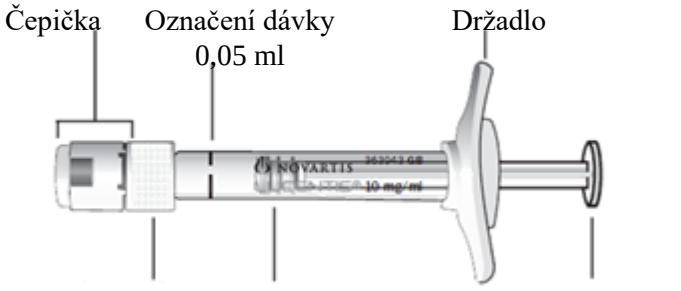
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

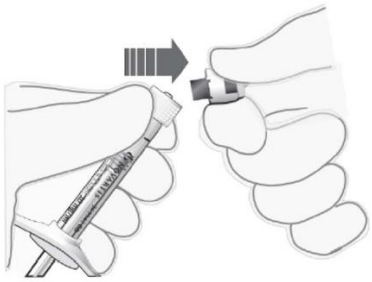
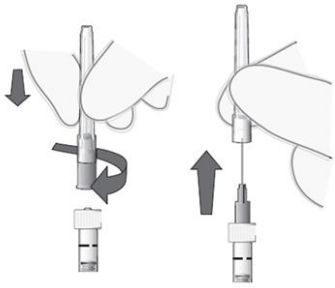
Předplněná injekční stříkačka je pouze pro jednorázové použití. Předplněná injekční stříkačka je sterilní. Přípravek nepoužívejte, pokud je balení poškozeno. Sterilita předplněné injekční stříkačky nemůže být zaručena, pokud nezůstane obal zatavený. Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud má roztok změněnou barvu, je zakalený nebo obsahuje částice.

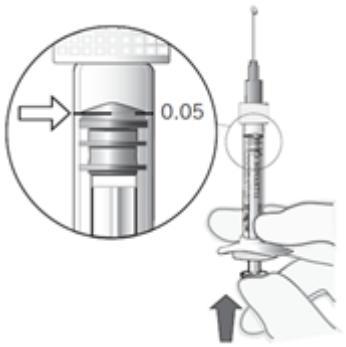
Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 0,5 mg. Extrahovatelný objem předplněné injekční stříkačky (0,1 ml) není určen k celkovému podání. Nadbytečný objem je třeba před podáním injekce vytlačit. Při podání celého objemu předplněné injekční stříkačky by mohlo dojít k předávkování. K vytlačení vzduchové bubliny spolu s nadbytečným léčivým přípravkem pomalu tlačte píst, dokud okraj pod vyklenutím pryžové zarážky není vyrovnaný s černou dávkovací linkou na injekční stříkačce (ekvivalentní 0,05 ml, tj. 0,5 mg ranibizumabu).

Pro intravitreální podání je třeba použít sterilní injekční jehlu 30G x ½″.

Při přípravě přípravku Lucentis k intravitreálnímu podání dbejte, prosím, pokynů k použití:

Úvod	Před použitím předplněné injekční stříkačky si pečlivě přečtěte všechny pokyny. Předplněná injekční stříkačka je pouze pro jednorázové použití. Předplněná injekční stříkačka je sterilní. Přípravek nepoužívejte, pokud je balení poškozeno. Otevření zataveného obalu a všechny následující kroky musí být provedeny za aseptických podmínek. **Poznámka: dávka musí být nastavena na 0,05 ml.**
Popis předplněné injekční stříkačky	 **Obrázek 1**
Příprava	1. Ujistěte se, že balení obsahuje: • sterilní předplněnou injekční stříkačku v zataveném obalu. 2. Sloupněte víčko zataveného obalu injekční stříkačky a za použití aseptické techniky opatrně vyjměte injekční stříkačku.

Zkontrolujte injekční stříkačku	3. Zkontrolujte, že: • čepička injekční stříkačky není oddělena od adaptéru Luer lock. • injekční stříkačka není poškozena. • injekční roztok je čirý, bezbarvý až světle hnědožlutý a neobsahuje žádné částice. 4. Pokud některý údaj uvedený výše nesouhlasí, znehodnoťte předplněnou injekční stříkačku a použijte novou.	
Odstraňte čepičku	5. Ulomte (neotáčejte ani nekruťte) čepičku injekční stříkačky (viz Obrázek 2). 6. Zlikvidujte čepičku injekční stříkačky (viz Obrázek 3).	 **Obrázek 2**  **Obrázek 3**
Nasaďte jehlu	7. Pevně nasaďte sterilní injekční jehlu 30G x ½″ na injekční stříkačku těsným zašroubováním do adaptéru Luer lock (viz Obrázek 4). 8. Opatrně odstraňte kryt jehly jeho přímým vytažením (viz Obrázek 5). **Poznámka: Jehlu nikdy neotírejte.**	 **Obrázek 4 Obrázek 5**

<table>
<tr><td>Uvolněte vzduchové bubliny</td><td>9. Držte injekční stříkačku svisle.
10. Pokud jsou přítomny vzduchové bubliny, jemně poklepejte injekční stříkačku prstem, dokud bubliny stoupají nahoru (viz Obrázek 6).</td><td>
Obrázek 6</td></tr>
<tr><td>Nastavte dávku</td><td>11. Držte injekční stříkačku v úrovni očí a opatrně tlačte píst, dokud není okraj pod vyklenutím pryžové zarážky vyrovnaný s označením dávky (viz Obrázek 7). Tak se vytlačí vzduch a nadbytek injekčního roztoku a nastaví se dávka na 0,05 ml.
Poznámka: Pístové táhlo není připojeno k pryžové zarážce – to aby se předešlo natažení vzduchu zpět do injekční stříkačky.</td><td> 

Obrázek 7</td></tr>
<tr><td>Podejte injekci</td><td colspan="2">Postup podání injekce má být proveden za aseptických podmínek.
12. Injekční jehla se zasune 3,5-4,0 mm posteriorně k limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu.
13. Injekci podávejte pomalu, dokud pryžová zarážka nedosáhne dna injekční stříkačky, aby byl podán objem 0,05 ml.
14. Následující injekce aplikujte do odlišných míst skléry.
15. Po podání injekce nenasazujte zpět kryt jehly ani jehlu neoddělujte od injekční stříkačky. Zlikvidujte použitou injekční stříkačku společně s jehlou vyhozením do nádoby na ostré předměty nebo v souladu s místními požadavky.</td></tr>
</table>

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/06/374/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. ledna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 11. listopadu 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Injekční roztok
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španělsko

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
2870 Puurs
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) je povinen odsouhlasit konečný edukační materiál s národní kompetentní autoritou před uvedením přípravku na trh v každém členském státě.

MAH má zajistit, aby následně po diskusích a schváleních národními kompetentními autoritami v každém členském státě, kde je Lucentis na trhu, byl všem oftalmologickým klinikám, kde se předpokládá použití Lucentisu, při uvedení na trh a po uvedení na trh, poskytnut aktualizovaný soubor informací pro pacienta.

Soubor informací pro pacienta má být zajištěn v obou formách, jako informační brožury pro pacienta a jako audio-CD, a obsahuje následující nejdůležitější složky:
- Příbalová informace pro pacienta
- Jak se připravit na léčbu Lucentisem
- Jaké jsou kroky, které následují po podání Lucentisu
- Hlavní známky a příznaky závažných nežádoucích účinků léčby, zahrnující zvýšený nitrooční tlak, intraokulární zánět, odchlípení sítnice a trhlinu sítnice a infekční endoftalmitidu
- Kdy vyhledat okamžitou pomoc u poskytovatele zdravotní péče

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok
ranibizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje ranibizumabum 10 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje ranibizumabum 2,3 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát trehalosy, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1x injekční lahvička 0,23 ml
Jednorázová dávka pro dospělé: 0,5 mg/0,05 ml. Nadbytečný objem je nutno vytlačit.
Jednorázová dávka pro předčasně narozené děti: 0,2 mg/0,02 ml. Nadbytečný objem je nutno vytlačit.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravitreální podání.
Injekční lahvička pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/374/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok
ranibizumabum
Intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,3 mg/0,23 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ranibizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,165 ml injekčního roztoku obsahuje ranibizumabum 1,65 mg (10 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát trehalosy, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka s 0,165 ml.
Jednorázová dávka 0,5 mg/0,05 ml.
Nadbytečný objem je třeba před podáním injekce vytlačit.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití. Otevření zataveného obalu provádějte za aseptických podmínek.
Nastavte dávku na označení dávky 0,05 ml.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravitreální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v jejím zataveném obalu v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/374/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

BLISTR

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ranibizumabum
Intravitreální podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

0,165 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok
ranibizumabum
Intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,165 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

INJEKČNÍ LAHVIČKA + JEHLA S FILTREM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok
ranibizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje ranibizumabum 10 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje ranibizumabum 2,3 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát trehalosy, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1x injekční lahvička 0,23 ml, 1 jehla s filtrem.
Jednorázová dávka pro dospělé: 0,5 mg/0,05 ml. Nadbytečný objem je nutno vytlačit.
Jednorázová dávka pro předčasně narozené děti: 0,2 mg/0,02 ml. Nadbytečný objem je nutno vytlačit.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravitreální podání.
Injekční lahvička a jehla s filtrem pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Jehla s filtrem není určena k aplikaci injekce.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/374/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok
ranibizumabum
Intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,3 mg/0,23 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro dospělého pacienta

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok
ranibizumabum

DOSPĚLÍ

Informace pro předčasně narozené děti jsou uvedeny na další straně příbalové informace.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Lucentis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Lucentis podán
3. Jak se Lucentis podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Lucentis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Lucentis a k čemu se používá

Co je Lucentis
Lucentis je roztok, který se aplikuje injekcí do oka. Lucentis patří do skupiny léků nazvané antineovaskularizační látky. Obsahuje léčivou látku zvanou ranibizumab.

K čemu se Lucentis používá
Lucentis se používá u dospělých k léčbě několika očních onemocnění způsobujících poškození zraku.

Tato onemocnění jsou výsledkem poškození sítnice (na světlo citlivé vrstvy v zadní části oka), způsobeným:
- růstem propustných, abnormálních krevních cév. Toto se pozoruje u onemocnění jako je věkem podmíněná makulární degenerace (AMD) a proliferativní diabetické retinopatie (PDR, onemocnění způsobené cukrovkou). To může být doprovázeno choroidální neovaskularizací (CNV) v důsledku patologické myopie (krátkozrakost, PM), angioidních pruhů (cévám podobné pruhy pozorovatelné na očním pozadí), centrální serózní chorioretinopatie (onemocnění sítnice a cévnatky) nebo zánětlivé CNV.
- makulárním edémem (otokem centrální části sítnice). Tento otok může být způsoben cukrovkou (onemocnění zvané diabetický makulární edém (DME)) nebo blokádou sítnicových žil (onemocnění zvané okluze retinální vény, RVO)).

Jak Lucentis působí
Lucentis specificky rozpoznává a váže se na bílkovinu zvanou lidský růstový faktor cévního endotelu A (VEGF-A), přítomnou v oku. VEGF-A způsobuje navíc abnormální růst krevních cév a otok v oku, který může vést k poškození zraku u onemocnění, jako jsou AMD, DME, PDR, RVO, PM a CNV. Lucentis může vazbou na VEGF-A blokovat jeho funkce a předcházet tomuto abnormálnímu růstu a otoku.

U těchto onemocnění může Lucentis pomoci stabilizovat a v mnoha případech zlepšit Váš zrak.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Lucentis podán

Lucentis Vám nesmí být podán
- jestliže jste alergický(á) na ranibizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte infekci v oku nebo kolem očí.
- jestliže Vás bolí oči nebo je máte zarudlé (těžký nitrooční zánět).

Upozornění a opatření
Před podáním přípravku Lucentis se poraďte se svým lékařem.
- Lucentis je podáván jako injekce do oka. Po léčbě Lucentisem se může někdy vyvinout infekce vnitřní části oka, bolest oka nebo zarudnutí (zánět), odchlípení nebo natržení jedné z vrstev v zadní části oka (odchlípení nebo natržení sítnice a odchlípení nebo natržení pigmentového epitelu sítnice), zákal čočky (katarakta). Je důležité rozeznat a léčit tuto infekci nebo odchlípení sítnice co možná nejdříve. Informujte, prosím, svého lékaře ihned, pokud se u Vás vyskytnou příznaky jako bolest v oku, nepříjemný pocit v oku, zhoršení zarudnutí, rozmazané nebo snížené vidění. Informujte také neprodleně svého lékaře pokud máte pocit, že před okem vidíte zvýšený počet malých částic (teček) nebo pokud se u Vás vyskytne zvýšená citlivost na světlo.
- U některých pacientů může dojít vzápětí po injekci ke krátkodobému zvýšení nitroočního tlaku. Zvýšení nitroočního tlaku se u Vás nemusí projevit žádnými příznaky, ošetřující lékař však může nitrooční tlak po každé injekci kontrolovat.
- Informujte svého lékaře, jestliže jste někdy v minulosti měl(a) onemocnění oka nebo podstoupil(a) léčbu oka, nebo prodělal(a) mrtvici nebo přechodné příznaky mrtvice (slabost nebo ochrnutí končetin nebo obličeje, potíže při mluvení nebo porozumění). Tato informace bude brána v úvahu při zhodnocení, zda je Lucentis pro Vás vhodnou léčbou.

Podrobnější informace o nežádoucích účincích, které se mohou objevit při léčbě přípravkem Lucentis, jsou uvedeny v bodě 4. Možné nežádoucí účinky.

Děti a dospívající (pod 18 let věku)
Vyjma retinopatie nedonošených nebylo použití Lucentisu u dětí a dospívajících stanoveno, a proto se nedoporučuje. Informace k léčbě předčasně narozených dětí s retinopatií nedonošených (ROP) jsou uvedeny na jiné straně této příbalové informace.

Další léčivé přípravky a Lucentis
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
- Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a nejméně tři měsíce po poslední aplikaci přípravku Lucentis používat účinnou antikoncepci.
- S použitím přípravku Lucentis u těhotných žen nejsou zkušenosti. Lucentis se nesmí používat během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem před léčbou přípravkem Lucentis.
- Malé množství léčivého přípravku Lucentis se může vylučovat do mateřského mléka, proto se Lucentis nedoporučuje podávat během kojení. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem před léčbou přípravkem Lucentis.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Po aplikaci přípravku Lucentis můžete mít dočasné problémy s viděním. Pokud se Vám toto stane, neřiďte nebo neobsluhujte stroje, dokud poruchy zraku nevymizí.

3. Jak se Lucentis podává

Lucentis je podáván v místním znecitlivění jako injekce do oka Vaším očním lékařem. Obvyklá dávka v jedné injekci je 0,05 ml (které obsahují 0,5 mg léčivé látky). Interval mezi dvěma dávkami podanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny. Všechny injekce Vám vždy bude aplikovat oční lékař.

Váš lékař Vám před injekcí pečlivě vypláchne oko, aby zabránil infekci. Dostanete také odpovídající místní umrtvení, aby se zmenšila případná bolest oka při injekci nebo se jí předešlo.

Léčba se zahajuje podáním jedné injekce Lucentisu za měsíc. Lékař bude sledovat stav Vašeho oka a podle odpovědi na léčbu rozhodne, zda a kdy potřebujete dostat další léčbu.

Podrobné pokyny pro používání jsou uvedeny na konci příbalové informace pod „Jak připravit a jak aplikovat Lucentis dospělým pacientům“.

Starší pacienti (věk 65 let a více)
Lucentis může být použit u osob ve věku 65 let a starších bez úpravy dávkování.

Před ukončením léčby přípravkem Lucentis
Jestliže uvažujete o ukončení léčby přípravkem Lucentis, jděte na další návštěvu a poraďte se se svým lékařem. Lékař Vám poradí a rozhodne, jak dlouho budete přípravkem Lucentis léčen(a).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky spojené s podáním Lucentisu jsou způsobené buď vlastním přípravkem nebo podáním injekce a většinou postihují oko.

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou popsány níže:
Časté závažné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob): odchlípení nebo trhlina vrstvy v zadní části oka (odchlípení sítnice nebo trhlina), vedoucí k záblesků světla se sklivcovými vločkami a postupující do přechodné ztráty zraku nebo zakalení čočky (katarakta).
Méně časté závažné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 osob): slepota, infekce oční bulvy (endoftalmitida) se zánětem vnitřní strany oka.

Příznaky, které se u Vás mohou objevit, jsou bolest v oku, nepříjemný pocit v oku, zhoršení zarudnutí oka, rozmazané nebo snížené vidění, zvýšený počet malých částic v zorném poli nebo zvýšená citlivost na světlo. **Sdělte, prosím, ihned svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto nežádoucích účinků.**

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny níže:
Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)
Oční nežádoucí účinky zahrnují: zánět oka, krvácení v zadní části oka (krvácení do sítnice), poruchy vidění, bolestivost oka, vidění malých částic nebo bodů (vloček), krvavé body v oku, dráždění oka a pocit cizího tělesa v oku, zvýšené slzení, zánět nebo infekce okrajů očního víčka, suchost oka, zarudnutí nebo svědění oka a zvýšení nitroočního tlaku.
Nežádoucí účinky mimo oko zahrnují: bolest v krku, zduření nosní sliznice, rýma, bolest hlavy a bolest kloubů.

Ostatní nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout po léčbě Lucentisem jsou popsány níže:
Časté nežádoucí účinky
Oční nežádoucí účinky zahrnují: snížení zrakové ostrosti, otoky některých částí oka (cévnatky, rohovky), zánět rohovky (přední část oka), malé tečky na povrchu oka, rozmazané vidění, krvácení v místě podání injekce, krvácení do oka, výtok z oka se svěděním, zarudnutí a otok (zánět spojivek), světloplachost, nepříjemný pocit v oku, otok očního víčka, bolestivost očního víčka.
Nežádoucí účinky mimo oko zahrnují: infekce močových cest, nízký počet červených krvinek (s příznaky jako jsou únava, ztížené dýchání, závrať, bledá kůže), pocit úzkosti, kašel, pocit na zvracení, alergické reakce jako vyrážka, kopřivka, svědění a zarudnutí kůže.

Méně časté nežádoucí účinky
Oční nežádoucí účinky zahrnují: zánět a krvácení v přední části oka, hnisavý váček na oku, změny ve střední části povrchu oka, bolest nebo podráždění v místě injekce, abnormální citlivost oka, dráždění očního víčka.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Lucentis uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Před použitím může být neotevřená injekční lahvička ponechána při pokojové teplotě (25 °C) po dobu 24 hodin.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nepoužívejte žádné balení, které je poškozeno.

6. Obsah balení a další informace

Co Lucentis obsahuje
- Léčivou látkou je ranibizumabum. Jeden ml obsahuje ranibizumabum 10 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje ranibizumabum 2,3 mg v 0,23 ml roztoku. To zajišťuje použitelné množství k podání jednorázové dávky 0,05 ml, obsahující ranibizumabum 0,5 mg.
- Dalšími složkami jsou dihydrát trehalosy, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, voda pro injekci.

Jak Lucentis vypadá a co obsahuje toto balení
Lucentis je injekční roztok dodávaný v injekční lahvičce (0,23 ml). Roztok je čirý, bezbarvý až světle hnědožlutý a vodný.

Existují dva různé typy balení:

Injekční lahvička

Balení obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku ranibizumabu s chlorbutylovou pryžovou zátkou. Injekční lahvička je pouze pro jednorázové použití.

Injekční lahvička + jehla s filtrem

Balení obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku ranibizumabu s chlorbutylovou pryžovou zátkou a jednu tupou jehlu s filtrem (18G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometrů) pro nasátí obsahu injekční lahvičky. Všechny komponenty jsou pouze pro jednorázové použití.

Držitel rozhodnutí o registraci
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

NÁSLEDUJÍCÍ INFORMACE JSOU URČENY POUZE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY:

Viz také bod 3. „Jak se Lucentis podává“.

Jak připravit a jak aplikovat Lucentis dospělým pacientům

Jednorázové intravitreální podání

Lucentis musí být aplikován kvalifikovaným oftalmologem zkušeným v intravitreálním aplikaci.

U vlhké formy AMD, u CNV, u PDR a u poškození zraku kvůli DME nebo pro makulární edém v důsledku RVO je doporučená dávka Lucentisu 0,5 mg, podávaná jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml. Interval mezi dvěma dávkami podávanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny.

Léčba se zahajuje jednou injekcí za měsíc do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění, tj. žádná změna zrakové ostrosti a ostatních příznaků a projevů onemocnění při probíhající léčbě. U pacientů s vlhkou formou AMD, DME, PDR a RVO mohou být zpočátku potřeba tři nebo více po sobě jdoucí injekce podávané jednou za měsíc.

Následně mají být lékařem určeny intervaly sledování a léčby a mají být stanoveny na základě aktivity onemocnění, vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů.

Pokud zrakové a anatomické parametry ukazují na základě vyjádření lékaře, že pokračující léčba pacienta není přínosná, je třeba léčbu přípravkem Lucentis ukončit.

Sledování aktivity onemocnění může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherenční tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Pokud jsou pacienti léčeni podle režimu „treat-and-extend“, pak po dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivity onemocnění, mohou být léčebné intervaly postupně prodlouženy až do opětovného objevení se příznaků aktivity onemocnění nebo zhoršení zraku. Léčebný interval nemá být prodloužen o více než dva týdny najednou u vlhké formy AMD a může být prodloužen až o jeden měsíc najednou u DME. Při PDR a uzávěru retinální vény mohou být léčebné intervaly také postupně prodlužovány, ale nejsou dostupná dostatečná data dokládající délku těchto intervalů. Pokud se aktivita onemocnění znovu objeví, léčebný interval má být příslušně zkrácen.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV má být stanovena individuálně podle aktivity onemocnění. Někteří pacienti mohou potřebovat pouze jednu injekci během prvních 12 měsíců, zatímco ostatní pacienti mohou vyžadovat častější léčbu zahrnující jednu injekci měsíčně. U CNV sekundární k patologické myopii (PM) může mnoho pacientů potřebovat pouze jednu nebo dvě injekce během prvního roku.

Lucentis a laserová fotokoagulace u DME a makulárního edému v důsledku BRVO
Existuje určitá zkušenost s podáním přípravku Lucentis společně s laserovou fotokoagulací. Při podání ve stejný den má být Lucentis podán alespoň 30 minut po laserové fotokoagulaci. Lucentis může být podán pacientům, kteří byli léčeni předchozí laserovou fotokoagulací.

Lucentis a fotodynamická léčba verteporfinem u CNV sekundární k PM
Se souběžným podáváním přípravku Lucentis s verteporfinem nejsou žádné zkušenosti.

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

Lucentis musí být injikován za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické dezinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilního oděvu, sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady) a dostupnost sterilní paracentézy (je-li potřeba). Před intravitreální aplikací injekce je nutný pečlivý odběr anamnézy z hlediska hypersenzitivních reakcí. Před aplikací injekce musí být podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální antimikrobiální přípravek k dezinfekci pokožky v okolí oka, očního víčka a povrchu oka, v souladu s lokální praxí.

Injekční lahvička
Injekční lahvička je pouze pro jednorázové použití. Po podání injekce musí být veškerý nepoužitý léčivý přípravek zlikvidován. Jakákoliv injekční lahvička vykazující známky poškození nebo manipulace nesmí být použita. Sterilita nemůže být zaručena, pokud nezůstane uzávěr obalu neporušený.

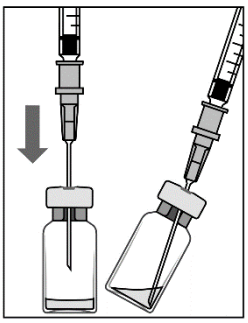
Pro přípravu a podání intravitreální injekce jsou potřebné následující zdravotnické prostředky pro jednorázové použití:
- jehla s 5µm filtrem (18G)
- 1 ml sterilní injekční stříkačka (s vyznačením 0,05 ml)
- injekční jehla (30G x ½").

Tyto zdravotnické prostředky nejsou obsaženy v balení přípravku Lucentis.

Injekční lahvička + jehla s filtrem
Všechny komponenty jsou sterilní a pouze pro jednorázové použití. Jakákoliv komponenta s obalem vykazujícím známky poškození nebo manipulace nesmí být použita. Sterilita nemůže být zaručena, pokud nezůstane uzavření obalu komponenty neporušené. Opakované použití může vést k infekci nebo jinému onemocnění/poškození.

Pro přípravu a intravitreální injekci jsou potřeba následující zdravotnické prostředky pro jednorázové použití:
- jehla s 5µm filtrem (18G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, přiložena)
- 1 ml sterilní injekční stříkačka (s vyznačením 0,05 ml, není zahrnuta v balení přípravku Lucentis)
- injekční jehla (30G x ½″; není zahrnuta v balení přípravku Lucentis)

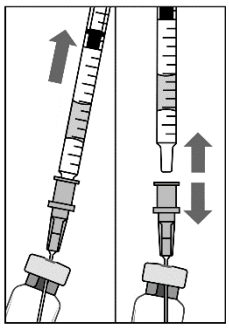
Při přípravě přípravku Lucentis k intravitreálnímu podání dospělým pacientům dbejte, prosím, následujících pokynů:



1. Před nasátím tekutiny do injekční stříkačky odstraňte víčko injekční lahvičky a očistěte vnější část pryžové zátky (např. 70% alkoholovým tampónem).

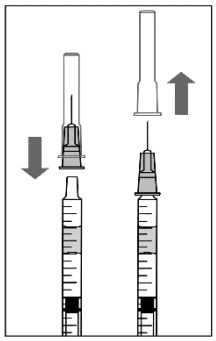
2. Jehlu s 5µm filtrem (18G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) nasaďte na 1ml injekční stříkačku za použití aseptického postupu. Zasuňte jehlu s filtrem do středu zátky lahvičky, dokud se jehla nedotkne dna injekční lahvičky.

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.

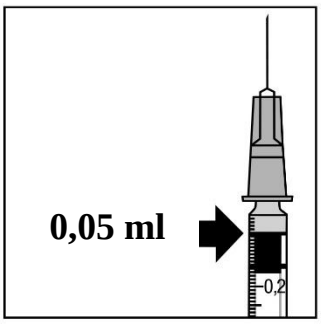
5. Jehlu s filtrem ponechte v lahvičce a injekční stříkačku od ní odpojte. Jehla s filtrem má být po nasátí veškerého obsahu lahvičky zlikvidována a nesmí být použita pro vlastní intravitreální aplikaci.



6. Asepticky a pevně nasaďte injekční jehlu (30G x ½″, 0,3 mm x 13 mm) na stříkačku.

7. Opatrně odstraňte kryt z injekční jehly, aniž byste injekční jehlu odpojili od injekční stříkačky.

Poznámka: Při odstraňování krytu pevně uchopte část injekční jehly.



8. Důkladně vytlačte vzduch spolu s nadbytečným roztokem 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.

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.

Po podání injekce nenasazujte zpět kryt jehly ani jehlu neoddělujte od injekční stříkačky. Zlikvidujte použitou injekční stříkačku společně s jehlou vyhozením do nádoby na ostré předměty nebo v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ranibizumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Lucentis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Lucentis podán
3. Jak se Lucentis podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Lucentis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Lucentis a k čemu se používá

Co je Lucentis
Lucentis je roztok, který se aplikuje injekcí do oka. Lucentis patří do skupiny léků nazvané antineovaskularizační látky. Obsahuje léčivou látku zvanou ranibizumab.

K čemu se Lucentis používá
Lucentis se používá u dospělých k léčbě několika očních onemocnění způsobujících poškození zraku.

Tato onemocnění jsou výsledkem poškození sítnice (na světlo citlivé vrstvy v zadní části oka), způsobeným:
- růstem propustných, abnormálních krevních cév. Toto se pozoruje u onemocnění jako je věkem podmíněná makulární degenerace (AMD) a proliferativní diabetické retinopatie (PDR, onemocnění způsobené cukrovkou). To může být doprovázeno choroidální neovaskularizací (CNV) v důsledku patologické myopie (krátkozrakost, PM), angioidních pruhů (cévám podobné pruhy pozorovatelné na očním pozadí), centrální serózní chorioretinopatie (onemocnění sítnice a cévnatky) nebo zánětlivé CNV.
- makulárním edémem (otokem centrální části sítnice). Tento otok může být způsoben cukrovkou (onemocnění zvané diabetický makulární edém (DME)) nebo blokádou sítnicových žil (onemocnění zvané okluze retinální vény, RVO)).

Jak Lucentis působí
Lucentis specificky rozpoznává a váže se na bílkovinu zvanou lidský růstový faktor cévního endotelu A (VEGF-A), přítomnou v oku. VEGF-A způsobuje navíc abnormální růst krevních cév a otok v oku, který může vést k poškození zraku u onemocnění, jako jsou AMD, DME, PDR, RVO, PM a CNV. Lucentis může vazbou na VEGF-A blokovat jeho funkce a předcházet tomuto abnormálnímu růstu a otoku.

U těchto onemocnění může Lucentis pomoci stabilizovat a v mnoha případech zlepšit Váš zrak.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Lucentis podán

Lucentis Vám nesmí být podán
- jestliže jste alergický(á) na ranibizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte infekci v oku nebo kolem očí.
- jestliže Vás bolí oči nebo je máte zarudlé (těžký nitrooční zánět).

Upozornění a opatření
Před podáním přípravku Lucentis se poraďte se svým lékařem.
- Lucentis je podáván jako injekce do oka. Po léčbě Lucentisem se může někdy vyvinout infekce vnitřní části oka, bolest oka nebo zarudnutí (zánět), odchlípení nebo natržení jedné z vrstev v zadní části oka (odchlípení nebo natržení sítnice a odchlípení nebo natržení pigmentového epitelu sítnice), zákal čočky (katarakta). Je důležité rozeznat a léčit tuto infekci nebo odchlípení sítnice co možná nejdříve. Informujte, prosím, svého lékaře ihned, pokud se u Vás vyskytnou příznaky jako bolest v oku, nepříjemný pocit v oku, zhoršení zarudnutí, rozmazané nebo snížené vidění. Informujte také neprodleně svého lékaře pokud máte pocit, že před okem vidíte zvýšený počet malých částic (teček) nebo pokud se u Vás vyskytne zvýšená citlivost na světlo.
- U některých pacientů může dojít vzápětí po injekci ke krátkodobému zvýšení nitroočního tlaku. Zvýšení nitroočního tlaku se u Vás nemusí projevit žádnými příznaky, ošetřující lékař však může nitrooční tlak po každé injekci kontrolovat.
- Informujte svého lékaře, jestliže jste někdy v minulosti měl(a) onemocnění oka nebo podstoupil(a) léčbu oka, nebo prodělal(a) mrtvici nebo přechodné příznaky mrtvice (slabost nebo ochrnutí končetin nebo obličeje, potíže při mluvení nebo porozumění). Tato informace bude brána v úvahu při zhodnocení, zda je Lucentis pro Vás vhodnou léčbou.

Podrobnější informace o nežádoucích účincích, které se mohou objevit při léčbě přípravkem Lucentis, jsou uvedeny v bodě 4. Možné nežádoucí účinky.

Děti a dospívající (pod 18 let věku)
Použití Lucentisu u dětí a dospívajících nebylo stanoveno, a proto se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Lucentis
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
- Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a nejméně tři měsíce po poslední aplikaci přípravku Lucentis používat účinnou antikoncepci.
- S použitím přípravku Lucentis u těhotných žen nejsou zkušenosti. Lucentis se nesmí používat během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem před léčbou přípravkem Lucentis.
- Malé množství léčivého přípravku Lucentis se může vylučovat do mateřského mléka, proto se Lucentis nedoporučuje podávat během kojení. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem před léčbou přípravkem Lucentis.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Po aplikaci přípravku Lucentis můžete mít dočasné problémy s viděním. Pokud se Vám toto stane, neřiďte nebo neobsluhujte stroje, dokud poruchy zraku nevymizí.

3. Jak se Lucentis podává

Lucentis je podáván v místním znecitlivění jako injekce do oka Vaším očním lékařem. Obvyklá dávka v jedné injekci je 0,05 ml (které obsahují 0,5 mg léčivé látky). Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 0,5 mg. Extrahovatelný objem není určen k celkovému podání. Nadbytečný objem je třeba před podáním injekce vytlačit. Při podání celého objemu předplněné injekční stříkačky by mohlo dojít k předávkování.

Interval mezi dvěma dávkami podanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny. Všechny injekce Vám vždy bude aplikovat oční lékař.

Váš lékař Vám před injekcí pečlivě vypláchne oko, aby zabránil infekci. Dostanete také odpovídající místní umrtvení, aby se zmenšila případná bolest oka při injekci nebo se jí předešlo.

Léčba se zahajuje podáním jedné injekce Lucentisu za měsíc. Lékař bude sledovat stav Vašeho oka a podle odpovědi na léčbu rozhodne, zda a kdy potřebujete dostat další léčbu.

Podrobné pokyny pro používání jsou uvedeny na konci příbalové informace pod „Jak připravit a jak aplikovat Lucentis“.

Starší pacienti (věk 65 let a více)
Lucentis může být použit u osob ve věku 65 let a starších bez úpravy dávkování.

Před ukončením léčby přípravkem Lucentis
Jestliže uvažujete o ukončení léčby přípravkem Lucentis, jděte na další návštěvu a poraďte se se svým lékařem. Lékař Vám poradí a rozhodne, jak dlouho budete přípravkem Lucentis léčen(a).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky spojené s podáním Lucentisu jsou způsobené buď vlastním přípravkem nebo podáním injekce a většinou postihují oko.

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou popsány níže:
Časté závažné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob): odchlípení nebo trhlina vrstvy v zadní části oka (odchlípení sítnice nebo trhlina), vedoucí k záblesků světla se sklivcovými vločkami a postupující do přechodné ztráty zraku nebo zakalení čočky (katarakta).
Méně časté závažné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 osob): slepota, infekce oční bulvy (endoftalmitida) se zánětem vnitřní strany oka.

Příznaky, které se u Vás mohou objevit, jsou bolest v oku, nepříjemný pocit v oku, zhoršení zarudnutí oka, rozmazané nebo snížené vidění, zvýšený počet malých částic v zorném poli nebo zvýšená citlivost na světlo. **Sdělte, prosím, ihned svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto nežádoucích účinků.**

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny níže:
Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)
Oční nežádoucí účinky zahrnují: zánět oka, krvácení v zadní části oka (krvácení do sítnice), poruchy vidění, bolestivost oka, vidění malých částic nebo bodů (vloček), krvavé body v oku, dráždění oka a pocit cizího tělesa v oku, zvýšené slzení, zánět nebo infekce okrajů očního víčka, suchost oka, zarudnutí nebo svědění oka a zvýšení nitroočního tlaku.
Nežádoucí účinky mimo oko zahrnují: bolest v krku, zduření nosní sliznice, rýma, bolest hlavy a bolest kloubů.

Ostatní nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout po léčbě Lucentisem jsou popsány níže:
Časté nežádoucí účinky
Oční nežádoucí účinky zahrnují: snížení zrakové ostrosti, otoky některých částí oka (cévnatky, rohovky), zánět rohovky (přední část oka), malé tečky na povrchu oka, rozmazané vidění, krvácení v místě podání injekce, krvácení do oka, výtok z oka se svěděním, zarudnutí a otok (zánět spojivek), světloplachost, nepříjemný pocit v oku, otok očního víčka, bolestivost očního víčka.
Nežádoucí účinky mimo oko zahrnují: infekce močových cest, nízký počet červených krvinek (s příznaky jako jsou únava, ztížené dýchání, závrať, bledá kůže), pocit úzkosti, kašel, pocit na zvracení, alergické reakce jako vyrážka, kopřivka, svědění a zarudnutí kůže.

Méně časté nežádoucí účinky
Oční nežádoucí účinky zahrnují: zánět a krvácení v přední části oka, hnisavý váček na oku, změny ve střední části povrchu oka, bolest nebo podráždění v místě injekce, abnormální citlivost oka, dráždění očního víčka.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Lucentis uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku předplněné injekční stříkačky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Před použitím může být zatavený obal ponechán při pokojové teplotě (25 °C) po dobu 24 hodin.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v jejím neotevřeném obalu v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nepoužívejte žádné balení, které je poškozeno.

6. Obsah balení a další informace

Co Lucentis obsahuje
- Léčivou látkou je ranibizumabum. Jeden ml obsahuje ranibizumabum 10 mg. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,165 ml, což odpovídá ranibizumabum 1,65 mg. To zajišťuje použitelné množství k podání jednorázové dávky 0,05 ml obsahující 0,5 mg ranibizumabu.
- Dalšími složkami jsou dihydrát trehalosy, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, voda pro injekci.

Jak Lucentis vypadá a co obsahuje toto balení
Lucentis je injekční roztok dodávaný v předplněné injekční stříkačce. Předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,165 ml sterilního, čirého, bezbarvého až světle hnědožlutého vodného roztoku. Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 0,5 mg. Extrahovatelný objem není určen k celkovému podání. Nadbytečný objem je třeba před podáním injekce vytlačit. Při podání celého objemu předplněné injekční stříkačky by mohlo dojít k předávkování.

Balení o velikosti jedné předplněné injekční stříkačky, baleno v zataveném obalu. Předplněná injekční stříkačka je pouze pro jednorázové použití.

Držitel rozhodnutí o registraci
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
2870 Puurs
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Viz také bod 3. „Jak se Lucentis podává“.

Jak připravit a jak aplikovat Lucentis

Předplněná injekční stříkačka pouze pro jednorázové intravitreální podání.

Lucentis musí být aplikován kvalifikovaným oftalmologem zkušeným v intravitreální aplikaci.

U vlhké formy AMD, u CNV, u PDR a u poškození zraku kvůli DME nebo pro makulární edém v důsledku RVO je doporučená dávka Lucentisu 0,5 mg, podávaná jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml. Interval mezi dvěma dávkami podávanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny.

Léčba se zahajuje jednou injekcí za měsíc do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění, tj. žádná změna zrakové ostrosti a ostatních příznaků a projevů onemocnění při probíhající léčbě. U pacientů s vlhkou formou AMD, DME, PDR a RVO mohou být zpočátku potřeba tři nebo více po sobě jdoucí injekce podávané jednou za měsíc.

Následně mají být lékařem určeny intervaly sledování a léčby a mají být stanoveny na základě aktivity onemocnění, vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů.

Pokud zrakové a anatomické parametry ukazují na základě vyjádření lékaře, že pokračující léčba pacienta není přínosná, je třeba léčbu přípravkem Lucentis ukončit.

Sledování aktivity onemocnění může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherenční tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Pokud jsou pacienti léčeni podle režimu „treat-and-extend“, pak po dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivity onemocnění, mohou být léčebné intervaly postupně prodlouženy až do opětovného objevení se příznaků aktivity onemocnění nebo zhoršení zraku. Léčebný interval nemá být prodloužen o více než dva týdny najednou u vlhké formy AMD a může být prodloužen až o jeden měsíc najednou u DME. Při PDR a uzávěru retinální vény mohou být léčebné intervaly také postupně prodlužovány, ale nejsou dostupná dostatečná data dokládající délku těchto intervalů. Pokud se aktivita onemocnění znovu objeví, léčebný interval má být příslušně zkrácen.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV má být stanovena individuálně podle aktivity onemocnění. Někteří pacienti mohou potřebovat pouze jednu injekci během prvních 12 měsíců, zatímco ostatní pacienti mohou vyžadovat častější léčbu zahrnující jednu injekci měsíčně. U CNV sekundární k patologické myopii (PM) může mnoho pacientů potřebovat pouze jednu nebo dvě injekce během prvního roku.

Lucentis a laserová fotokoagulace u DME a makulárního edému v důsledku BRVO
Existuje určitá zkušenost s podáním přípravku Lucentis společně s laserovou fotokoagulací. Při podání ve stejný den má být Lucentis podán alespoň 30 minut po laserové fotokoagulaci. Lucentis může být podán pacientům, kteří byli léčeni předchozí laserovou fotokoagulací.

Lucentis a fotodynamická léčba verteporfinem u CNV sekundární k PM
Se souběžným podáváním přípravku Lucentis s verteporfinem nejsou žádné zkušenosti.

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

Lucentis musí být injikován za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické dezinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilního oděvu, sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady) a dostupnost sterilní paracentézy (je-li potřeba). Před aplikací intravitreální injekce je nutný pečlivý odběr anamnézy z hlediska hypersenzitivních reakcí. Před aplikací injekce musí být podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální antimikrobiální přípravek k dezinfekci pokožky v okolí oka, očního víčka a povrchu oka, v souladu s lokální praxí.

Předplněná injekční stříkačka je pouze pro jednorázové použití. Předplněná injekční stříkačka je sterilní. Přípravek nepoužívejte, pokud je balení poškozeno. Sterilita předplněné injekční stříkačky nemůže být zaručena, pokud nezůstane obal zatavený. Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud má roztok změněnou barvu, je zakalený nebo obsahuje částice.

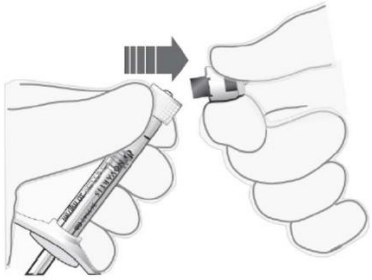
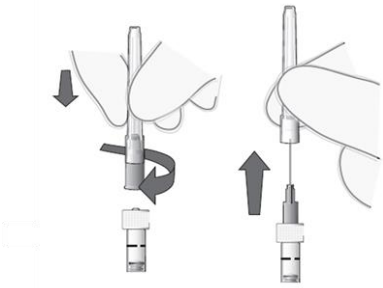
Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 0,5 mg. Extrahovatelný objem předplněné injekční stříkačky (0,1 ml) není určen k celkovému podání. Nadbytečný objem je třeba před podáním injekce vytlačit. Při podání celého objemu předplněné injekční stříkačky by mohlo dojít k předávkování. K vytlačení vzduchové bubliny spolu s nadbytečným léčivým přípravkem pomalu tlačte píst, dokud okraj pod vyklenutím pryžové zarážky není vyrovnaný s černou dávkovací linkou na injekční stříkačce (ekvivalentní 0,05 ml, tj. 0,5 mg ranibizumabu).

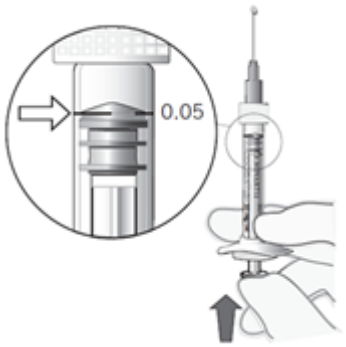
Pro intravitreální podání je třeba použít sterilní injekční jehlu 30G x ½″.

Při přípravě přípravku Lucentis k intravitreálnímu podání dbejte, prosím, pokynů k použití:

<table>
<tr><td>Úvod</td><td colspan="2">Před použitím předplněné injekční stříkačky si pečlivě přečtěte všechny pokyny. Předplněná injekční stříkačka je pouze pro jednorázové použití. Předplněná injekční stříkačka je sterilní. Přípravek nepoužívejte, pokud je balení poškozeno. Otevření zataveného obalu a všechny následující kroky musí být provedeny za aseptických podmínek.
Poznámka: dávka musí být nastavena na 0,05 ml.</td></tr>
<tr><td>Popis předplněné injekční stříkačky</td><td colspan="2">

Obrázek 1</td></tr>
<tr><td>Příprava</td><td colspan="2">1. Ujistěte se, že balení obsahuje:
• sterilní předplněnou injekční stříkačku v zataveném obalu.
2. Sloupněte víčko zataveného obalu injekční stříkačky a za použití aseptické techniky opatrně vyjměte injekční stříkačku.</td></tr>
<tr><td>Zkontrolujte injekční stříkačku</td><td>3. Zkontrolujte, že:
• čepička injekční stříkačky není oddělena od adaptéru Luer lock.
• injekční stříkačka není poškozena.
• injekční roztok je čirý, bezbarvý až světle hnědožlutý a neobsahuje žádné částice.
4. Pokud některý údaj uvedený výše nesouhlasí, znehodnoťte předplněnou injekční stříkačku a použijte novou.</td><td></td></tr>
</table>

Odstraňte čepičku	5. Ulomte (neotáčejte ani nekruťte) čepičku injekční stříkačky (viz Obrázek 2). 6. Zlikvidujte čepičku injekční stříkačky (viz Obrázek 3).	 **Obrázek 2**  **Obrázek 3**
Nasaďte jehlu	7. Pevně nasaďte sterilní injekční jehlu 30G x ½″ na injekční stříkačku těsným zašroubováním do adaptéru Luer lock (viz Obrázek 4). 8. Opatrně odstraňte kryt jehly jeho přímým vytažením (viz Obrázek 5). **Poznámka: Jehlu nikdy neotírejte.**	 **Obrázek 4 Obrázek 5**
Uvolněte vzduchové bubliny	9. Držte injekční stříkačku svisle. 10. Pokud jsou přítomny vzduchové bubliny, jemně poklepejte injekční stříkačku prstem, dokud bubliny stoupají nahoru (viz Obrázek 6).	 **Obrázek 6**

Nastavte dávku	11. Držte injekční stříkačku v úrovni očí a opatrně tlačte píst, dokud není **okraj pod vyklenutím pryžové zarážky** vyrovnaný s označením dávky (viz Obrázek 7). Tak se vytlačí vzduch a nadbytek injekčního roztoku a nastaví se dávka na 0,05 ml. **Poznámka: Pístové táhlo není připojeno k pryžové zarážce – to aby se předešlo natažení vzduchu zpět do injekční stříkačky.**	 **Obrázek 7**
Podejte injekci	Postup podání injekce má být proveden za aseptických podmínek. 12. Injekční jehla se zasune 3,5-4,0 mm posteriorně k limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. 13. Injekci podávejte pomalu, dokud pryžová zarážka nedosáhne dna injekční stříkačky, aby byl podán objem 0,05 ml. 14. Následující injekce aplikujte do odlišných míst skléry. 15. Po podání injekce nenasazujte zpět kryt jehly ani jehlu neoddělujte od injekční stříkačky. Zlikvidujte použitou injekční stříkačku společně s jehlou vyhozením do nádoby na ostré předměty nebo v souladu s místními požadavky.	

Příbalová informace: informace pro opatrovníky předčasně narozených dětí

Lucentis 10 mg/ml injekční roztok
ranibizumabum

PŘEDČASNĚ NAROZENÉ DĚTI

Informace pro dospělé jsou uvedeny na další straně příbalové informace.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tento přípravek podán Vašemu dítěti, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Lucentis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Lucentis podán Vašemu dítěti
3. Jak se Lucentis podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Lucentis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Lucentis a k čemu se používá

Co je Lucentis
Lucentis je roztok, který se aplikuje injekcí do oka. Lucentis patří do skupiny léků nazvané antineovaskularizační látky. Obsahuje léčivou látku zvanou ranibizumab.

K čemu se Lucentis používá
Lucentis se používá u předčasně narozených dětí k léčbě retinopatie nedonošených, onemocnění způsobující poškození zraku v důsledku poškození zadní části oka (sítnice) způsobeného abnormálním růstem krevních cév.

Jak Lucentis působí
Lucentis specificky rozpoznává a váže se na bílkovinu zvanou lidský růstový faktor cévního endotelu A (VEGF-A) přítomnou v oku. VEGF-A způsobuje abnormální růst krevních cév v oku. Lucentis může blokovat jeho funkce a předcházet tomuto abnormálnímu růstu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Lucentis podán Vašemu dítěti

Lucentis nesmí být Vašemu dítěti podán
- jestliže je alergické na ranibizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže má infekci v oku nebo kolem očí.
- jestliže ho bolí oči nebo je má zarudlé (těžký nitrooční zánět).

Upozornění a opatření
Před podáním přípravku Lucentis Vašemu dítěti se poraďte s lékařem dítěte.
- Lucentis je podáván jako injekce do oka. Po léčbě Lucentisem se může někdy vyvinout infekce vnitřní části oka, bolest oka nebo zarudnutí (zánět), odchlípení nebo natržení jedné z vrstev v zadní části oka (odchlípení nebo natržení sítnice a odchlípení nebo natržení pigmentového epitelu sítnice), zákal čočky (katarakta). Je důležité rozeznat a léčit tuto infekci nebo odchlípení sítnice co možná nejdříve. **Informujte, prosím, lékaře ihned, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky jako bolest v oku nebo zhoršení zarudnutí.**
- U některých pacientů může dojít vzápětí po injekci ke krátkodobému zvýšení nitroočního tlaku. Ošetřující lékař Vašeho dítěte může nitrooční tlak po každé injekci kontrolovat.

Podrobnější informace o nežádoucích účincích, které se mohou objevit při léčbě přípravkem Lucentis, jsou uvedeny v bodě 4. „Možné nežádoucí účinky“.

Další léčivé přípravky a Lucentis
Informujte lékaře Vašeho dítěte o všech lécích, které dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

3. Jak se Lucentis podává

Lucentis je podáván očním lékařem v místním znecitlivění jako jednorázová injekce do očí Vašeho dítěte. Obvyklá dávka v jedné injekci je 0,02 ml (které obsahují 0,2 mg léčivé látky). Interval mezi dvěma dávkami podanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny. Všechny injekce bude Vašemu dítěti vždy aplikovat oční lékař.

Lékař Vašemu dítěti před podáním injekce pečlivě vypláchne oko, aby zabránil infekci. Vaše dítě také dostane odpovídající místní umrtvení, aby se zmenšila případná bolest nebo se jí předešlo.

Léčba se zahajuje podáním jedné injekce Lucentisu do každého oka (u některých dětí je třeba léčit pouze jedno oko). Lékař bude sledovat stav oka/očí Vašeho dítěte a podle odpovědi na léčbu rozhodne, zda a kdy bude třeba další léčba.

Podrobné pokyny pro používání jsou uvedeny na konci příbalové informace pod „Jak připravit a jak aplikovat Lucentis předčasně narozeným dětem“.

Před ukončením léčby přípravkem Lucentis
Jestliže uvažujete o ukončení léčby Vašeho dítěte přípravkem Lucentis, jděte na další návštěvu a poraďte se s lékařem Vašeho dítěte. Lékař Vám poradí a rozhodne, jak dlouho bude Vaše dítě přípravkem Lucentis léčeno.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky spojené s podáním Lucentisu jsou způsobené buď vlastním přípravkem nebo podáním injekce a většinou postihují oko.

Nejčastější nežádoucí účinky u předčasně narozených dětí jsou popsány níže:

Oční nežádoucí účinky zahrnují: krvácení v zadní části oka (krvácení do sítnice), krvácení do oka nebo v místě podání injekce, krví podlité oko (krvácení do spojivky).

Nežádoucí účinky mimo oko zahrnují: bolest v krku, zduření nosní sliznice a rýma, nízký počet červených krvinek (s příznaky jako jsou únava, dušnost, bledá kůže), kašel, infekce močových cest, alergické reakce jako jsou vyrážka a zarudnutí kůže.

Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány u dospělých pacientů, jsou uvedeny níže. Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit rovněž u předčasně narozených dětí.

Nejzávažnější nežádoucí účinky u dospělých pacientů jsou popsány níže:
Časté závažné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob): odchlípení nebo trhlina vrstvy v zadní části oka (odchlípení sítnice nebo trhlina) postupující do přechodné ztráty zraku nebo zakalení čočky (katarakta).
Méně časté závažné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 osob): slepota, infekce oční bulvy (endoftalmitida) se zánětem vnitřní strany oka.

Je důležité rozpoznat a léčit závažné nežádoucí účinky jako jsou infekce oka nebo odchlípení sítnice co nejdříve. **Informujte, prosím, lékaře ihned, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky jako bolest v oku nebo zhoršení zarudnutí.**

Další hlášené nežádoucí účinky u dospělých jsou uvedeny níže:
Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)
Oční nežádoucí účinky zahrnují: zánět oka, poruchy vidění, bolestivost oka, vidění malých částic nebo bodů (vloček), dráždění oka a pocit cizího tělesa v oku, zvýšené slzení, zánět nebo infekce okrajů očního víčka, suchost oka, zarudnutí nebo svědění oka a zvýšení nitroočního tlaku.
Nežádoucí účinky mimo oko zahrnují: bolest hlavy a bolest kloubů.

Časté nežádoucí účinky
Oční nežádoucí účinky zahrnují: snížení zrakové ostrosti, otoky některých částí oka (cévnatky, rohovky), zánět rohovky (přední část oka), malé tečky na povrchu oka, rozmazané vidění, výtok z oka se svěděním, zarudnutí a otok (zánět spojivek), světloplachost, nepříjemný pocit v oku, otok očního víčka, bolestivost očního víčka.
Nežádoucí účinky mimo oko zahrnují: pocit úzkosti, pocit na zvracení.

Méně časté nežádoucí účinky
Oční nežádoucí účinky zahrnují: zánět a krvácení v přední části oka, hnisavý váček na oku, změny ve střední části povrchu oka, bolest nebo podráždění v místě injekce, abnormální citlivost oka, dráždění očního víčka.

Pokud máte otázky k nežádoucím účinkům, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Lucentis uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Před použitím může být neotevřená injekční lahvička ponechána při pokojové teplotě (25 °C) po dobu 24 hodin.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nepoužívejte žádné balení, které je poškozeno.

6. Obsah balení a další informace

Co Lucentis obsahuje
- Léčivou látkou je ranibizumabum. Jeden ml obsahuje ranibizumabum 10 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje ranibizumabum 2,3 mg v 0,23 ml roztoku. To zajišťuje použitelné množství k podání jednorázové dávky 0,02 ml, obsahující ranibizumabum 0,2 mg.
- Dalšími složkami jsou dihydrát trehalosy, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, voda pro injekci.

Jak Lucentis vypadá a co obsahuje toto balení
Lucentis je injekční roztok dodávaný v injekční lahvičce (0,23 ml). Roztok je čirý, bezbarvý až světle hnědožlutý a vodný.

Existují dva různé typy balení:

Injekční lahvička
Balení obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku ranibizumabu s chlorbutylovou pryžovou zátkou. Injekční lahvička je pouze pro jednorázové použití.

Injekční lahvička + jehla s filtrem
Balení obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku ranibizumabu s chlorbutylovou pryžovou zátkou a jednu tupou jehlu s filtrem (18G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometrů) pro nasátí obsahu injekční lahvičky. Všechny komponenty jsou pouze pro jednorázové použití.

Držitel rozhodnutí o registraci
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

NÁSLEDUJÍCÍ INFORMACE JSOU URČENY POUZE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY:

Viz také bod 3. „Jak se Lucentis podává“.

Jak připravit a jak aplikovat Lucentis předčasně narozeným dětem

Jednorázová injekční lahvička k intravitreálnímu podání.

Lucentis musí být aplikován kvalifikovaným oftalmologem zkušeným v intravitreálním aplikaci předčasně narozeným dětem.

K léčbě předčasně narozených dětí použijte injekční stříkačku k přesnému podání malého objemu dodávanou spolu s injekční jehlou (30G x ½″) v sadě VISISURE.

Doporučená dávka přípravku Lucentis u předčasně narozených dětí je 0,2 mg podávaných jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,02 ml. Léčba retinopatie nedonošených (ROP) u předčasně narozených dětí se zahajuje jednorázovou injekcí do oka a může být ve stejném dni aplikována do obou očí. Pokud jsou pozorovány příznaky aktivity onemocnění, je možné celkem aplikovat až tři injekce do jednoho oka během šesti měsíců od zahájení léčby. Většina pacientů (78 %) ve 24týdenní klinické studii RAINBOW obdržela jednu injekci do každého oka. Pacienti, kteří byli v této studii léčeni dávkou 0,2 mg, nevyžadovali další léčbu v následné dlouhodobé extenzi studie, ve které byli sledováni pacienti až do věku 5 let. Podávání více jak tří injekcí do jednoho oka nebylo studováno. Interval mezi dvěma dávkami aplikovanými do stejného oka má být nejméně čtyři týdny.

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

Lucentis musí být injikován za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické dezinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilního oděvu, sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady) a dostupnost sterilní paracentézy (je-li potřeba). Před intravitreální aplikací injekce je nutný pečlivý odběr anamnézy z hlediska hypersenzitivních reakcí. Před aplikací injekce musí být podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální antimikrobiální přípravek k dezinfekci pokožky v okolí oka, očního víčka a povrchu oka, v souladu s lokální praxí.

Injekční lahvička
Injekční lahvička je pouze pro jednorázové použití. Po podání injekce musí být veškerý nepoužitý léčivý přípravek zlikvidován. Jakákoliv injekční lahvička vykazující známky poškození nebo manipulace nesmí být použita. Sterilita nemůže být zaručena, pokud nezůstane uzávěr obalu neporušený.

Pro přípravu a podání intravitreální injekce jsou potřebné následující zdravotnické prostředky pro jednorázové použití:
- jehla s 5µm filtrem (18G); není obsažena v balení přípravku Lucentis
- sterilní injekční stříkačka k přesnému podání malého objemu (dodávaná v sadě VISISURE)
- injekční jehla (30G x ½") (dodávaná v sadě VISISURE)

Injekční lahvička + jehla s filtrem

Všechny komponenty jsou sterilní a pouze pro jednorázové použití. Jakákoliv komponenta s obalem vykazujícím známky poškození nebo manipulace nesmí být použita. Sterilita nemůže být zaručena, pokud nezůstane uzavření obalu komponenty neporušené. Opakované použití může vést k infekci nebo jinému onemocnění/poškození.

Pro přípravu a intravitreální injekci jsou potřeba následující zdravotnické prostředky pro jednorázové použití:

- jehla s 5µm filtrem (18G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, přiložena)
- sterilní injekční stříkačka k přesnému podání malého objemu (dodávaná v sadě VISISURE)
- injekční jehla (30G x ½″) (dodávaná v sadě VISISURE)

Při přípravě přípravku Lucentis k intravitreálnímu podání předčasně narozeným dětem dbejte, prosím, pokynů k použití sady VISISURE.

Injekční jehla se zasune 1,0-2,0 mm posteriorně od limbu tak, aby směřovala k optickému nervu. Poté se aplikuje objem injekce 0,02 ml.