

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

LUCENTIS 10mg/ml раствор за инјекција

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден ml содржи 10 mg ranibizumab (ранибизумаб). Секоја ампула содржи 2.3mg на ranibizumab во 0.23 ml раствор.

Ranibizumab е фрагмент на хуманизирано моноклонално антитело произведено во клетки на *Escherichia coli* со рекомбинантна ДНК технологија.

За цела листа на еципиенти, види секција 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјекција

Стерилен, чист, безбоен до бледо жолт воден раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Lucentis е индициран кај возрасни:

- за третман на неоваскуларни (влажна) дегенерации на макулата поврзани со возраста (AMD) (Види дел 5.1).
- за третман на оштетување на видот поради макуларен едем како последица на дијабетес (DME) (Види дел 5.1).
- за третман на оштетување на видот заради секундарно настанат макуларен едем при ретинална венска оклузија (RVO) (Види дел 5.1).

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Lucentis мора да биде администриран од квалификуван офталмолог со искуство во давање на интравитреална инјекција.

Дозирање:

Третман на влажна AMD

Препорачана доза за Lucentis е 0.5 mg (0.05 ml) дадена еднаш месечно како еднократна интравитреална инјекција. Ова соодветствува на волумен за инјектирање од 0,05 ml.

Терапијата се дава месечно и продолжува се дури не се постигне максимална визуелна острината, односно се додека визуелната острината на пациентот е стабилна



во тек на три последователни месечни проценки извршени за време на третман со ranibizumab.

Потоа пациентите по однос на состојбата со острината на видот треба да се контролираат еднаш месечно.

Третманот се воспоставува повторно кога мониторингот укажува губење на визуелна острина поради влажна AMD. Во тој случај повторно треба да се администрира терапијата се дури не се постигне стабилна визуелна острина при три последователни месечни проценки (што имплицира минимум две инјекции). Интервалот помеѓу две дози не треба да биде пократок од 1 месец.

Третман на оштетување на видот поради DME или секундарен макуларен едем заради RVO (види исто дел 5.1.)

Препорачана доза за Lucentis е 0.5 mg (0.05 ml) дадена еднаш месечно како единствена интравитреална инјекција. Ова соодветствува на волумен за инјектирање од 0,05 ml.

Терапијата се дава еднаш месечно и продолжува се дури не се постигне максимална визуелна острина, односно се додека визуелната острина на пациентот е стабилна во тек на три последователни месечни проценки извршени за време на третман со ranibizumab. Ако нема подобрување во острината на видот во текот на првите три инјекции, не се препорачува продолжување со третманот.

Потоа пациентите по однос на состојбата со острината на видот треба да се контролираат еднаш месечно.

Третманот се воспоставува повторно кога мониторингот укажува губење на визуелна острина поради DME или секундарен макуларен едем заради RVO. Во тој случај повторно треба да се администрира терапијата се дури не се постигне стабилна острина на видот кај пациентот при три последователни месечни проценки (што имплицира минимум две инјекции). Интервалот помеѓу две дози не треба да биде пократок од 1 месец.

Lucentis и ласерска фотокоагулација во DME и во секундарен макуларен едем заради RVO.

Има искуства стекнати при истовремена употреба на Lucentis со ласер фотокоагулација (види дел 5.1). Кога се даваат во истиот ден, Lucentis треба да се администрира најмалку 30 минути по ласерската фотокоагулација. Lucentis може да се администрира кај пациенти кои претходно добиле ласерска фотокоагулација.

Додатни информации за посеби популации

Хепатални нарушувања

Lucentis не е испитуван кај пациенти со хепатални нарушувања. Како и да е, при примена на лекот не е потребно специјално внимание кај оваа популација.



Бубрежни нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со ренални нарушувања (види дел 5.2)

Деца и адолесценти

Lucentis не се препорачува за примена кај деца и адолесценти поради недостаток на податоци за ефикасноста и безбедноста кај оваа популација.

Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај возрасни. Постои ограничено искуство кај пациенти постари од 75 години со DME.

Етничка група

Освен кај белата раса искуствата од примената на тетманот кај сите други популациони групи е ограничено.

Метод на администрација

Вијала за една интравитреална употреба.

Lucentis пред употреба треба визуелно да се провери за присуство на честички и дисколорацијата.

Пред третман, пациентот треба сам да си става антибиотски капки (четири пати дневно три дена пред и после секоја инјекција).

Процедурата на инјектирање мора да биде изведена во асептични услови, кои вклучуваат дезинфекција на рацете на докторот, стерилни ракавици, стерилна газа, стерилен спекулум за очни капаци (или еквивалент) и можност за стерилна парацентеза (ако е потребно). Пред изведба на интравитреалната процедура внимателно да се разгледа медицинска историја на пациентот за хиперсензитивна реакција треба (види дел 4.4). Периокуларната кожа, очниот капак и површината на окото треба да се дезинфицираат, анестезираат и потребно е да се аплицираат топични антибиотици со широк спектар пред инјекцијата.

За информации за подготвување на Lucentis, види дел 6.6.

Иглата на инјекцијата треба да се постави 3.5-4.0 мм зад лимбусот во празнината на стакленото тело(витреус), избегнувајќи го хоризонталниот меридијан и поаѓајќи кон центарот на очното јаболко. Волуменот на инјекцијата од 0.05 ml тогаш се аплицира. За наредните инјекции треба да се користат различни места на склерата (белката).

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Хиперсензитивност кон активната супстанца или кон некој од ексципиенсите.

Пациенти со активна или суспектна инфекција на очите или околу очите

Пациенти со активна тешка интраокуларна инфекција.



4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТпазливост и ПРедупРЕДУВАЊЕ

Третманот со Lucentis е исклучиво за интравитреална инјекција.

Реакции поврзани со интравитреалната инјекција

Интравитреалните инјекции, вклучувајќи го тука и Lucentis, се поврзани со ендофталмитис, интраокуларна инфламација, почетно оделување на ретината, макуларен отвор и јатрогена трауматска катракта (види дел 4.8). Секогаш при нивна администрација мора да се користи правилна асептична техника на инјектирање. Дополнително, пациентите мора да се мониторираат неделата после инјекцијата за да се обезбеди ран третман на инфекција доколку дојде до нејзина појава. Пациентите треба тоа да знаат со цел на време да пријават појава на било кој симптом кој сугерира на ендофталмитис или било кој од горенаведените случувања.

Зголемување на интраокуларен притисок

Зголемување на интраокуларниот притисок е забележан во 60 мин од инјекцијата на Lucentis (види дел 4.8). Поради тоа задолжително треба да се мониторира интраокуларниот притисок и перфузијата на оптичкиот нерв и соодветно на состојбата да се постапува.

Билатерален третман

Безбедноста и делотворноста на терапијата со Lucentis на двете очи во исто време не е испитувана. Доколку билатералниот третман се изведе во исто време може да доведе до зголемена системска изложеност, која го зголемува ризикот на појава на системски несакани ефекти.

Имунолошки реакции

Како што е тоа случај со сите терапевтски протеини, постои можност за развој на имунолошка реакција при третан со Lucentis. Пациентите треба да се советуваат дека треба навремено да се јават на доктор доколу се влошува интраокуларната инфламација, која може да биде клинички знак за формирање на интраокуларни антитела.

Конкомитантна употреба со други анти-VEGA (васкуларен ендотелен фактор на раст) агенси

Lucentis не треба да се администрира заедно со други анти-VEGA (васкуларен ендотелен фактор на раст) агенси (системски или окуларни).

Дозирањето треба да се запре и третманот не треба да се продолжи порано од следниот планиран термин во случај на:

- намалување на најдобро корегираниот острин на вид (BCVA) за ≥ 30 букви во споредба со последната контрола на острин на вид;
- интраокуларен притисок ≥ 30 mmHg;
- аблација на ретина
- субретинално крварење во кое е вклучено и центарот на фовеата или ако крварењето е $\geq 50\%$ од целата зона на лезија;
- изведена или планирана интраокуларна хирургија во претходните или следните 28 дена.



Расцеп на пигментниот епител на ретината

Ризик фактори кои се поврзани со развој на ретинален пигментен епителен расцеп после анти-VEGA терапија за влажна AMD вклучуваат големи и/или високи пигментни епителни ретинални одвојувања. Кога се започнува терапија со Lucentis, кај пациентите кај кои се присутни овие ризик фактори лекот треба внимателно да се користи.

Ревматогено ретинално одвојување или макуларни отвори

Третманот треба да се прекине кај пациенти со почетно ретинално одвојување или 3 и 4 стадиум на макуларни отвори.

Популации со ограничени податоци

Искуствата при третман на пациенти со DME заради дијабетес тип I се ограничени. Луцентис не е проучуван кај пациенти кои претходно примиле интравитреална инјекција, кај пациенти со активни системски инфекции, пролиферативна дијабетна ретинопатија, или кај пациенти со слична состојба на окото како одвојување на ретината или макуларни отвори. Исто така, нема искуство на третман со Lucentis кај дијабетични пациенти со HbA1c над 12% и неконтролирана хипертензија. Овој недостаток на информации треба да се земе во предвид од страна на лекарот при лекување на овие пациенти

Претходна историја на мозочен удар или транзиторни исхемични напади

Постојат ограничени податоци за безбедноста во третманот на DME и макуларен едем поради RVO кај пациенти со претходна историја на мозочен удар или транзиторни исхемични напади. Бидејќи постои потенцијален ризик на артериска тромбоемболија по интравитреална употреба на VEGF (васкуларен ендотелен фактор на раст) инхибитори, треба да се внимава при третман на таквите пациенти (види дел 4.8)

Пред епизоди на RVO, исхемична гранка RVO и централна RVO

Постои ограничено искуство со лекување на пациенти со претходни епизоди на RVO и на пациенти со исхемична гранка RVO (BRVO) и централна RVO (CRVO). Кај пациенти каде што RVO е со клинички знаци на неповратна исхемична загуба на видот, третманот не се препорачува.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Не се изведени формални студии со цел на утврдување на интеракции.

За примената на дополнителна терапија на вертепорфин фотодинамична терапија (PDT) и Lucentis, види дел 5.1.

За примената на дополнителна ласерска фотокоагулација и Lucentis, кај DMO и BRVO, види дел 4.2. и 5.1.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Жени во репродуктивен период / контрацепција кај жените

За време на третманот жените во репродуктивниот период треба да користат ефикасна контрацепција.



Бременост

Нема податоци за користење на ranibizumab во тек на бременост. Нема ни испитувања кај животни. Студии во супооlгus мајмуни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на бременоста или ембрионалниот / феталниот развој (види дел 5.3). Системската експозиција на ranibizumab се очекува да биде многу ниска после окуларна администрација, но поради механизмот на дејствување, мора да се смета на неговото потенцијално тератогено и ембрио/фетотоксичено дејство. Поради тоа, ranibizumab не треба да се користи за време на бременост освен доколку очекуванат полза е поголема од потенцијалниот ризик на фетусот. Жените кои сакаат да забременат, а кои биле третирани со ranibizumab, се препорачува да почекаат најмалку 3 месеци по последната доза на ranibizumab пред зачнување на детето.

Доење

Не е познато дали Lucentis се екскретира во мајчиното млеко. Доењето не се препорачува за време на третманот со Lucentis.

Фертилитет

Нема достапни податоци за влијание на лекот врз фертилитетот.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Третманот со Lucentis може да предизвика привремени визуелни нарушувања кои можат да ја намалат способноста за управување со моторно возило или машина (види дел 4.8). Пациентите кои ги имаат овие знаци не смеат да возат или да користат машини се додека визуелните нарушувања не се повлечат.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Резиме на безбедносниот профил

Поголемиот дел од несакани дејства пријавени по администрација на Lucentis се поврзани со постапката на интравитреално инјектирање.

Најчесто пријавувани окуларни несакани дејства по инјектирање на Lucentis се: болка во очите, окуларна хиперемија, зголемен интраокуларен притисок, витритис, витреални депозити, одвојување на стаклестото тело, ретинална хеморагија, визуелни нарушувања, конјунктивална хеморагија, иритација на очите, страно тело сензација во очите, зголемена лакримација, блефаритис, суво око и окото пруритус. Најчесто пријавувани не-окуларни несакани реакции се главоболка, назофарингитис и артралгија.

Поретко пријавени, но повеќе сериозни, несакани дејства вклучуваат ендофталмитис, слепило, ретинално одвојување, кинење на ретината и јатрогена трауматска катаракта (види дел 4.8)

Пациентите треба да бидат информирани за симптомите на овие потенцијални несакани дејства и треба да го информираат својот лекар во случај на појава на знаци како што се болка во очите или зголемена непријатност, влошување на очното црвенило, нејасен или намален вид, зголемен број на мали честички во



нивното видно поле, или зголемена чувствителност на светлина. Несаканите дејства кои се појавиле после администрацијата на Lucentis во клиничките испитувања е прикажана во табелата подолу.

Табеларен приказ на несаканите дејства

Несаканите дејства се подредени според органски системи и честотата на следниов начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10.000$), непознати (не се превидени во безбедносни податоци). Во сите групи несаканите дејства се подредени според опаѓање на сериозноста.

Испитување

Многу често

Зголемен итраокуларен притисок

Нарушување во крвта и лимфниот систем

Чести

Анемија

Нарушувања на нервниот систем

Многу често

Главоболка

Нарушувања на очите

Многу често

Витритис, одделување на стакленото тело, крварење во ретина, пореметување на видот, болка, витреални депозити, крварење во коњуктивата, иритација, чувство на страно тело во окото, зголемено солзење, блефаритис, суво око, хиперемија, чешање на окото.

Чести

Дегенерација на ретина, нарушување на ретина, расцеп на ретината, одделување на пигментниот епител на ретината, ретинален пигментен епителен расцеп, намалена острина на видот, крварење во стакленото тело, нарушување на стакленото тело, увеитис, иритис, иридоциклитис, катаракта, субскапуларна катаракта, опалесценции на задната каписла, кератитис, абразија на корнеа, просветлување на предна комора, поматен вид, крварење на место на инјектирање, крварење во око, коњуктивитис, алергиски коњуктивитис, фотопсија, фотофобија, окуларен дискомфорт, оток на очните капаци, болка во очните капаци, хиперемија на коњуктива.

Помалку чести

Слепило, енд офталмитис, гноење од окото, крварење во предна комора(хифема), кератопатија, атхезија на ирисот, депозити во корнеата, едем на корнеата, корнеални стрии, болка на местото на инјектирање, иритација на местото на инјектирање, абнормална сензација на окото, иритација на очните капаци.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Чести

Кашлица



Гастроинтестинални нарушувања

Чести Наузеа

Кожни и поткожни нарушувања

Чести Алергиски реакции (осип, чешање, уртикарија, црвенило)

Мускулносеклетни и сврзно ткивни нарушувања

Многу чести Артралгија

Инфекции и инфестации

Многу чести Назофарингитис

Чести Инфекции на уринарен тракт

Нарушувања во имунолошкиот систем

Чести Хиперсезитивност

Психиатриски нарушувања

Чести Анксиозност

Несакани реакции се дефинирани како несакани дејства (во најмалку 0,5 процентни поени од пациенти) кои се случиле по повисока стапка (најмалку 2 процентни поени) кај пациенти кои примаат третман со Lucentis 0,5 mg, отколку во оние кои добиле контролен третман (плацебо или вертепрофин PDT) .
* Забележано само во популација со DME

Несакани реакции чија појава е поврзана со природата на продуктот: Во студиите фаза III, сèвкупната фреквенција на неокуларните крварења, како потенцијално поврзани со инхибиција на системскиот VEGF (vascular endothelial growth factor) е значително зголемена кај пациентите третирани со ranibizumab. Како и да е нема заеднички образец меѓу различните крварења. Постои теоретски ризик за артериска тромбоемболија после интравитреалното користење на VEGF инхибитори. Ниска инциденца на артериска тромбоемболија е забележана во изведените клинички студии за Lucentis кај пациенти со АМД, ДМЕ и РВО и нема голема разлика помеѓу третираните групи.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Пријавени се случаи, на предозирање, и тоа како во тек на изведбата на клиничките студии и така и во пост маркетиншкиот период. При тоа забележана е појава на следните несакани дејства, зголемување на интраокуларниот притисок, транзиторно слепило, намалување на остријата на видот, едем на корнеа, болка на корнеа и болка во око. Доколку дојде до предозирање, интраокуларниот притисок треба да се мониторира и третира од страна на доктор.



5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: антинеоваскуларен агенс. АТС код: S01LA04.

Ranibizumab е фрагмент од хумано рекомбинантно моноклонално антителио кое делува против васкуларниот ендотелен фактор на раст А (VEGF-A). Со висок афинитет се врзува за изоформата на VEGF-A (пр. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ и VEGF₁₆₅) со што се превенира врзување на VEGF-A за неговите рецептори VEGFR-1 и VEGFR-2. Врзувањето на VEGF-A за неговите рецептори води до пролиферација на ендотелните клетки и неоваскуларизација, како и васкуларно истекување, а сето ова води до прогресија на неоваскуларните форми на макуларна дегенерација во тесна поврзаност со возраста или до оштетување на видот предизвикано од макуларен едем како последица на дијабетес или секундарен макуларен едем при RVO.

Третман на влажна АМД

Клиничката ефикасност и безбедност на Lucentis е испитана во три рандомизирани, двојно-слепи, плацебо или активно контролирани студии кај пациенти со макуларна дегенерација. Вкупно 1.323 пациенти (879 активни и 444 контролни) се вклучени во овие студии.

Во студијата FVF2598g (MARINA) пациентите со минимална класична или окултна без вообичаените знаци на хороидална неоваскуларизација (CNV) биле третирани еднаш месечно со Lucentis од 0.3mg или 0.5mg или плацебо инјекции. Вкупно 716 пациенти биле вклучени во оваа студија (плацебо) 238; Lucentis 0.3mg, 238 пациенти и Lucentis 0.5mg 240 пациенти). Прикажани се податоците се до завршетокот на 24 месец.

Во студијата FVF2587g (ANCHOR), пациентите со преобладавајќа класична CNV лезија примале: 1. месечно инјекција Lucentis 0.3 mg и лажен PDT; 2.месечно Lucentis 0.5 mg и лажно PDT; или 3. лажна интравитреална инјекција и активен verteporfin PDT. Лажен или активен verteporfin PDT е даден со иницијална инјекција Lucentis, а потоа на секои 3 месеци доколку со флуоресцентната ангиографија било утврдено перзистирачко или рекурентно васкуларно истекување.

Целосните резултати се прикажани во табелата подолу.

Табела 1 Резултати во 12 месец и 24 месец од почетокот на студијата FVF2598g (MARINA)

Резултати	Месец	Лажно (бр=238)	Lucentis 0.5mg (бр=240)
Губење на <15 букви во острина на вид (%) ^a	Месец 12	62%	95%
	Месец 24	53%	90%
Придобивка на ≥15 букви во острина на вид (%) ^a	Месец 12	5%	34%
	Месец 24	4%	33%
Безначајни промени во острната на вид (СД) ^a	Месец 12	-10.5 (16.6)	+7.2 (14.4)
	Месец 24	-14.9 (18.7)	+6.6 (16.5)

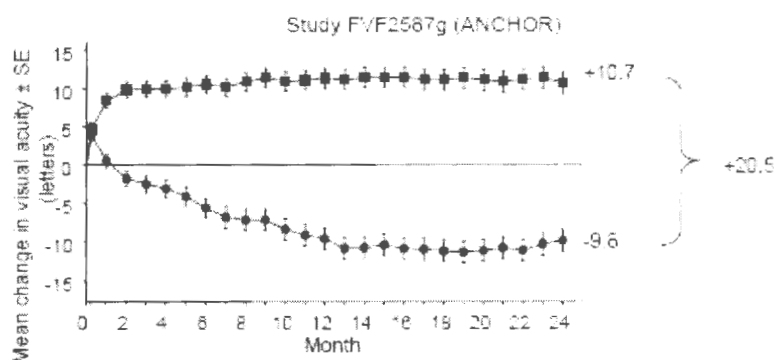
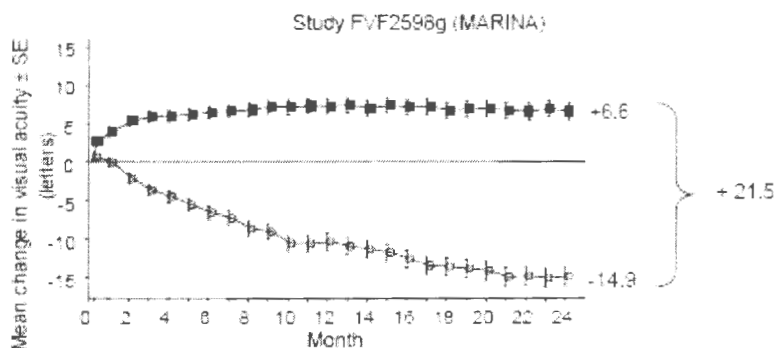
^a p<0.01



Табела 2 Резултати на 12 месец и 24 месец од почетокот на FVF2587g (ANCHOR)

Резултати	Месец	Verteporfin (6p=143)	PDT	Lucentis 0.5mg (6p=140)
Губење на <15 букви во острина на вид (%) ^a	Месец 12	64%		96%
	Месец 24	66%		90%
Придобивка на ≥15 букви во острина на вид (%) ^a	Месец 12	6%		40%
	Месец 24	6%		41%
Беззначајни промени во острината на вид (СД) ^a	Месец 12	-9.5 (16.4)		+11.3 (14.6)
	Месец 24	-9.8 (17.6)		+10.7 (16.5)

Слика 1 Без значајни промени во острината на вид од основата за 24 месеци во студијата FVF2598g (MARINA) и студијата FVF2587g (ANCHOR)



MARINA ANCHOR
 ■ LUCENTIS 0.5 mg (n=240) ■ LUCENTIS 0.5 mg (n=140)
 ▲ Sham (n=238) ● Verteporfin PDT (n=143)

MARINA
 LUCENTIS 0,5mg (n=240)
 Лажни (n=238)



ANCHOR
LUCENTIS 0,5mg (n=140)
Verteporfin PDT (n=143)

Резултатите од двете испитувања укажуваат дека примената на континуиран третман со ranibizumab исто така може да биде од полза кај пациенти кои имаат губиток ≥ 15 букви на најдобро-коригирана острина на вид (BCVA) во првата година од третманот.

Ефектите од примената на Lucentis во период подолг од 36 месеци не се испитувани

Студијата FVF3192g(PIER) по дизајн рандомизирана, двојно-слепа, контролирана со плацебо, била изведена со цел да се процени безбедноста и ефикасноста на Lucentis кај пациенти со неоваскуларна AMD кај 184 пациенти, при што (79% од пациентите од вклучените имале минимални класични или окултни AMD, 21% имале предоминантна класична CNV компонента). Пациентите примале Lucentis 0.3 mg или 0.5 mg во интравитреална инјекција или плацебо инјекции еднаш месечно во три последователни дози, а потоа ја примале еднаш на три месеци. Вкупно 184 пациенти биле вклучени во оваа студија (Lucentis 0.3 mg, 61 пациент; Lucentis 0.5 mg, 61 пациент и плацебо 63 пациенти). Од 14 месец од студијата лажно третираниите пациенти почнале да примаат ranibizumab и од 19 месец биле дозволени почести третмани. Пациентите третирани со Lucentis во PIER студијата примиле 10 целосни третмани.

Во PIER студијата крајна точка на примарната ефикасност била главна промена во остријата на вид во 12 месец во споредба со почетокот. После иницијалното зголемување на остријата на вид (по примената на месечните дози), просечно, пациентите кои биле третирани еднаш на три месеци со Lucentis ја губеле остријата на видот, и се враќале на почетните вредности после 12 месеци. Овој ефект се одржал во тек на 24 месеци (види Слика 2). Во PIER, најголем број од пациентите третирани со Lucentis (82%) ја одржале остријата на видот во тек на 24 месеци. Податоците од ефектите од преминувањето на третманот со ranibizumab на ограничен број на пациенти после примена на повеќе од 1 година од лажните третмани сугерира дека раниот навремен почеток со терапија овозможува подобро одржување на остријата на вид, во споредба кога третманот започнува откако болеста ќе премине во понапреднат стадиум.

И во студијата MARINA и ANCHOR, подобрувањето на видот што се постигнува со Lucentis 0,5 mg во тек на 12 месеци е придружено со пријавени поволни ефекти од страна на пациентите одредено со прашалникот на Националниот институт за визуелна функција (VFQ-25) скор. Разликите помеѓу Lucentis 0,5 mg и две контролни групи се оценети со р-вредности кои се движат од 0,009 до $<0,0001$. Ефикасноста на Lucentis во третманот на влажна AMD е дополнително потврден во AMD студии финализираны до добивањето на одобрувањето за ставање на лекот во промет. Податоците од двете студии (MONT BLANC, BPD952A2308 и DENALI, BPD952A2309) не покажале дополнителен ефект на комбинираната администрацијата на verteporfin (Visudyne PDT) и Lucentis во споредба со примената на Lucentis како монотерапија.



Третман на оштетување на видот поради DME

Ефикасноста и безбедноста на Lucentis е оценето во две рандомизирани, двојно-слепи, плацебо-или активно контролирани студии со траење од 12 месеци кај пациенти со оштетување на видот поради макуларен едем поради дијабетес. Вкупно 496 пациенти (336 активни и 160 контрола) биле вклучени во овие студии, поголемиот дел имале тип II дијабетес, а 28 пациенти третирани со ranibizumab имале тип I дијабетес.

Во фаза II студијата D2201 (RESOLVE) 151 пациенти биле третирани со ranibizumab (6 mg / ml, n = 51, 10 mg / ml, n = 51) или плацебо (n = 49) со месечно администрирани интравитреални инјекции се до моментот на исполнување на однапред дефинираните критериуми за запирање на третманот. Почетната доза на ranibizumab (0,3 mg или 0,5 mg) можела да се удвостручи во секое време по првата инјекција во текот на студијата. Ласерска фотокоагулација била дозволена како третман за "спасување" од Месец 3 во двете насоки. Студијата имала два дела: истражувачки дел (првите 42 пациенти анализирани во 6 месец) и дел на потврдување (останатите 109 пациенти анализирани во 12 месец).

Табела 3 Резултати на 12 месец во студијата D2201(RESOLVE) (вкупна популација вклучена во студијата)

Резултати	ranibizumab (бр=102)	лажни (бр=49)
Значителна просечна промена во BCVA од месец 1 до 12 месец во споредба со основната (букви) (SD) (основна крајн точка)	+7,8 (7,72)	-0,1 (9,77)
Значителни промени во BCVA во месец 12 (букви) (СД)	+10,3 (9,14)	-1,4 (14,16)
Стекнување на ≥ 10 букви во BCVA (%) во месец 12	60.8	18.4
Стекнување на ≥ 15 букви во BCVA (%) во месец 12	32.4	10.2
p-вредност	0,0043	

P<0,0001

Во фаза III студија D2301 (Restore), 345 пациенти со оштетување на видот поради макуларен едем биле рандомизирани за третман со интравитреална инјекција на ranibizumab 0,5 mg како монотерапија и лажна ласерска фотокоагулација (n = 116), или комбиниран третман со ranibizumab 0,5 mg и ласерски фотокоагулација (n = 118), или лажно вбригување и ласерска фотокоагулација (n = 111). Третманот со ranibizumab започнал со месечна интравитреална инјекција и продолжил се до постигнувањето на стабилност на видот во траење од најмалку три последователни месечни контроли. Третманот беилповторно воспоставен кога било забележано намалување на BCVA поради DME прогресија. Ласерска фотокоагулација била спроведена на почетокот на истиот ден, барем 30 минути пред инјектирање на ranibizumab, а потоа по потреба врз основа на критериумите ETDRS.



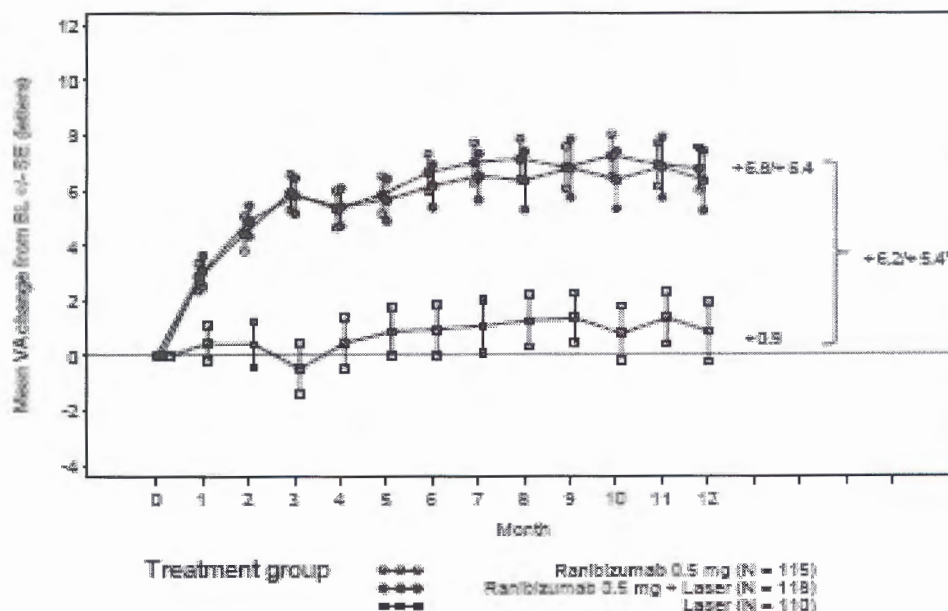
Главните резултати се сумирани во Табела 4 и Слика 2.

Табела 4 резултати на месец 12 во студијата D2301 (RESTORE)

Резултати	ranibizumab 0,5 mg (бр=115)	Ranibizumab 0,5 mg + ласер (бр=118)	Ласер (бр=110)
Значителна просечна промена во BCVA од месец 1 до 12 месец во споредба со основната (букви) (SD) (основна крајн точка)	+6,1 (6,4)	5,9 (7,9)	0,8(8,6)
Стекнување на ≥ 10 букви во BCVA (%) во месец 12	37,4	43,2	15,5
Стекнување на ≥ 15 букви во BCVA (%) во месец 12	22,6	22,9	8,2
p-вредност	0,0032	0,0021	

P<0,0001

Слика 2 Главна промена на острина на вид од основата во студијата D2301 (RESTORE)



BL = основна линија; SE = стандардна грешка на средната вредност

* Разликата во најмалку квадратни медијани, $p < 0.0001/0.0004$ врз основа на билатерален стратификуван Cochran-Мантел-Хаензел тест

Ефектот е конзистентен во повеќето подгрупи. Сепак, пациенти со доста добра основа за BCVA (> 73 букви) заедно со макуларен едем со централна ретинална



дебелина од <300 μ немаа поголема корист од третман со ranibizumab во споредба со ласерска фотокоагулација

Подобрувањето на визуелна острината остварено со третман со Lucentis 0,5 mg на 12 месеци, било проследено со поволни ефекти пријавени од пациентите во врска со повеќето функции поврзани со видот одредено со прашалникот на Националниот институт за визуелна функција (VFQ-25) скор. За други супскали од овој прашалник не било можно да се утврдат разлики со третманот. Разликата меѓу Lucentis 0,5 mg и контролната група била оценета со р-вредности на 0,0137 (ranibizumab црно-бело) и 0,0041 (ranibizumab + ласерски) за VFQ-25 композитни поени.

Во двете студии, подобрувањето на видот е проследено со континуирано намалување на макуларниот едем, што се мери со дебелината на централната ретина (CRT.)

Третман на оштетување на видот поради секундарен макуларен едем поради RVO

Клиничката безбедност и ефикасност на Lucentis кај пациенти со оштетување на видот поради секундарен макуларен едем заради RVO била оценета во рандомизирани двојно слепи, контролирани студии BRAVO и CRUISE во кои биле вклучени BRVO (n = 397) и CRVO (n = 392) испитаници, соодветно. Во двете студии, пациентите примале или 0,3 mg или 0,5 mg интравитреално ranibizumab или плацебо инјекции. По 6 месеци, пациентите од групата за контрола преминале на третман со 0,5 mg ranibizumab. Во BRAVO студијата, ласерската фотокоагулација како "спасувачка" терапија, била дозволена во сите групи од Месец 3.

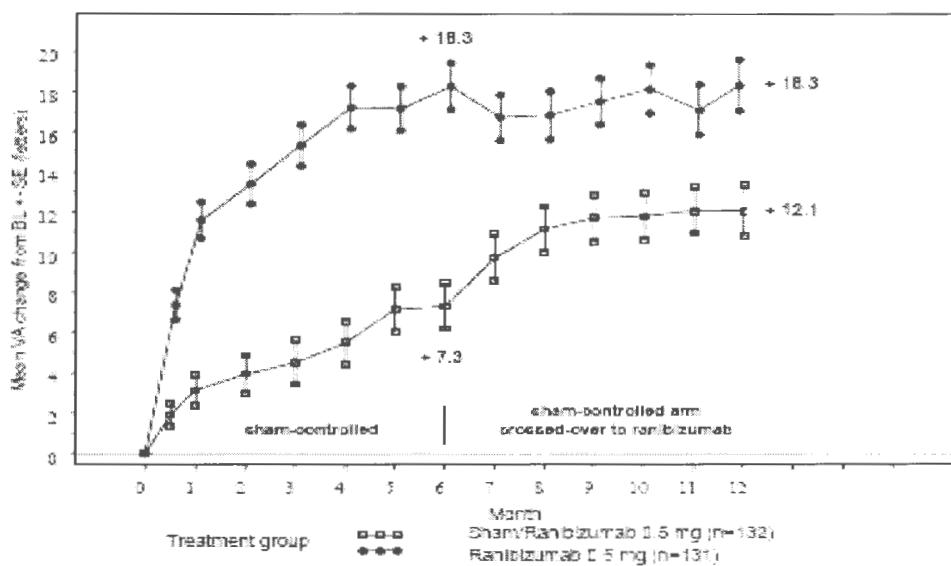
Табела 5 Резултати на 6 и 12-ти месец во студијата (BRAVO)

Резултати	Лажни/Луцентис 0,5 мг (бр=132)	Луцентис (бр=131)
Значителна просечна промена во видот во месец 6 (букви) (SD) (основна крајн точка)	+7,3 (13,0)	18,3 (13,2)
Значителни промени во BCVA во месец 12 (букви) (СД)	12,1 (14,4)	18,3 (11,46)
Стекнување на ≥ 15 букви во видот (%) во месец 6	28,8	61,1
Стекнување на ≥ 15 букви во видот (%) во месец 12	43,9	60,3
Пропорција (%) третман на ласер како спасување за 12 месеци	61,4	34,4

P<0,0001



Слика 3 Главна промена од основата BCVA месец 6 и 12 во студијата (BRAVO)



BL = основна линија; SE = стандардна грешка на средната вредност

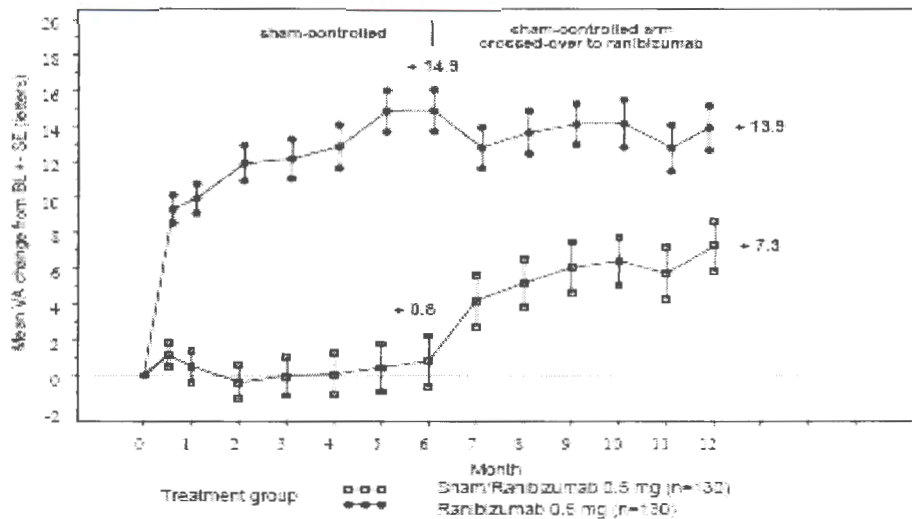
Табела 6 Резултати на 6 и 12-ти месец во студијата (CRUISE)

Резултати	Лажни/Луцентис 0,5 мг (бр=132)	Луцентис (бр=131)
Значителна просечна промена во видот во месец 6 (букви) (SD) (основна крајн точка)	0.8 (16.2)	14.9 (13.2)
Значителни промени во BCVA во месец 12 (букви) (SD)	7,3(15,9)	13,9 (14,2)
Стекнување на ≥ 15 букви во видот (%) во месец 6	16,9	47,7
Стекнување на ≥ 15 букви во видот (%) во месец 12	33,1	50,8

P<0,0001



Слика 4 Главна промена од основата BCVA месец 6 и 12 во студијата (CRUISE)



BL = основна линија; SE = стандардна грешка на средната вредност
Студија FVF3192g (PIER)

Во двете студии, подобрувањето на видот е придружено од континуирано и значително намалување на макуларниот едем, што се мери со централната ретинална дебелина.

Кај пациенти со BRVO (BRAVO и проширената студија HORIZON): По 2 години, кај пациентите кои биле третирани со лажна инјекција во првите 6 месеци, а кои потоа преминале на третман со ranibizumab биле постигнати слични подобрувања на видот (~ 15 букви) во споредба со пациенти третирани со ranibizumab од почетокот на студијата (~ 16 букви). Сепак, бројот на пациенти при завршувањето на периодот од 2 години бил ограничен и било изводливо да се направи само квартален мониторинг. Затоа во моментот нема доволно докази од кои би можело да се донесе препорака за тоа кога да се започне со третман на ranibizumab кај пациенти со BRVO.

Кај пациенти со CRVO (CRUISE и проширената студија HORIZON): По 2 години, кај пациентите кои биле третирани со лажна терапија во првите 6 месеци, а потоа биле третирани со ranibizumab не се постигнале споредливи ефекти во поглед на подобрување на видот (~ 6 букви) во споредба со пациентите кои биле третирани со ranibizumab од почетокот на студијата (~ 12 букви)

Подобрувањето на видот со терапија на ranibizumab во тек на 6 и 12 месеци е придружено со поволни ефекти пријавени од страна на пациентите одредено со прашалникот на Националниот институт за око и визуелна функција (VFQ-25) под-скали поврзани со гледање блиску и далку. Разликата меѓу Lucentis 0,5 mg и контролната група била оценето со p-вредности од 0,02-0,0002 на месец 6.

Педијатриски пациенти

Безбедноста и ефикасноста на ranibizumab се уште не се изучува кај педијатриски пациенти.

Европската агенција за медицина се одрекува од обврската да ги достави



резултатите на студии со Lucentis во сите подмножества на детска популација во неоваскуларна AMD, оштетување на видот поради дијабетес макуларен едем и оштетување на видот поради секундарен макуларен едем поради ретинална венска оклузија (видете го делот 4.2 за информации за детска употреба).

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

После интравитреалната администрација на Lucentis кај пациенти со неоваскуларна AMD, концентрацијата на ranibizumab во серумот генерално била ниска, со максимално ниво (C_{max}) главно под нивото кое е неопходно за инхибирање на билошкиот активен VEGF од 50% (11-27 ng/ml, одреден во in vitro клеточно пролиферативно испитување). Нивото на C_{max} било пропорционално на примена на доза во опсег од 0,05 до 1,0mg/око.

Врз основа на анализите на фармакокинетиката на популација и елиминацијата на ranibizumab од серумот кај пациенти третирани со доза од 0,5mg, просечниот полуживот на елиминација на ranibizumab од витреусот е околу 9 дена. После интравитреална администрација на Lucentis 0,5mg/око, максималната концентрација C_{max} на ranibizumab во серумот се достигнува за период од 1 ден после давањето на лекот и е во граници меѓу 0,79 и 2,90 ng/ml, додека вредностите за минималната концентрација на ranibizumab C_{min} се претпоставува дека се во граници меѓу 0,07 и 0,49 ng/ml. Серумската концентрација на ranibizumab е околу 90,000-единици пониска во споредба со концентрацијата на ranibizumab во витреумот.

Пациентите со бубрежни оштетувања: Не се изведени студии за испитување на фармакокинетиката на Lucentis кај пациенти со бубрежни нарушувања. 68% (136 до 200) од пациентите во изведените фармакокинетски испитувања имале бубрежни оштетувања (46,5% блага [50-80ml/min], 20% средна [30-50ml/min] и 1,5% тешка [<30 ml/min]). Системскиот клиренс бил незначително понизок и не е од клиничко значење.

Хепатални нарушувања: Не се изведени студии за испитување на фармакокинетиката на Lucentis кај пациенти со хепатални нарушувања.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Билатералната интравитреална администрација на ranibizumab кај циномолгус мајмуни на доза од 2,25 mg/око и 2,0 mg/око еднаш на секој 2 недели, повеќе од 26 недели, резултирала со дозно-зависен окуларен ефект.

Интраокуларно, било евидентирано дозно-зависно воспаление во предната комора и број на клетки со пик 2 дена после инјекцијата. Јачината на инфламаторниот одговор генерално е намален со примена на понатамошните инјекции или за време на заздравувањето. Во задниот сегмент, имало витреална клеточна инфилтрација, со дозно-зависна тенденција и генерално опстојувале до крајот на третманот. Во 26 недела од студијата, јачината на инфламацијата во витреусот била зголемена соодветно на бројот на применетите инјекции. Треба да се нагласи, дека е забележана реверзибилност после заздравувањето. Природата и времето на инфламацијата на задната комора е последица на одговор од



имунолошки посредуваната реакција со продукција на антитела, што е од мала клиничка важност. Формирањето на катаракта која била забележана кај некои животни после релативно долг период од интензивна инфекција, упатуваат на тоа дека промените на леќата се секундарни и се последица на тешката инфламација. Пост-дозно транзиторно зголемување на интраокуларен притисок бил забележан по интравитреалната инјекција, независно од применетата доза.

Микроскопските окуларни промени биле поврзани со инфламацијата и не укажуваат развој на дегенеративен процес. Во некои од третираниите животни биле забележани грануломатозни инфламаторни промени во оптичкиот диск. Овие промени на задните сегменти се намалуваат, а во некои случаи и целосно се повлекуваат за време на периодот на заздравување.

По интравитреалната администрација не се забележани знаци на системска токсичност, Серумските антитела и антителата на витреусот за ranibizumab биле пронајдени во некои од третираниите животни.

Не се достапни податоци за карциногеност, мутагеност и репродуктивна или тератолошка токсичност.

Кај бремени мајмуни, третманот со ranibizumab резултирал со максимална системска експозиција 0,9-7 пати, во најлош случај на клиничка изложеност, не предизвикал појава на ембрионална токсичност или тератогеност, и немал ефект врз тежината или структурата на плацентата, иако, врз основа на неговото фармаколошко дејство ranibizumab треба да се смета како потенцијално тератоген и ембрио/фетотоксичен агенс.

Отсуството на ranibizumab-посредувани ефекти во поглед на ембрио-феталниот развој главно се должи на неможноста на Fab фрагментот да ја премине плацентата. Сепак, забележано е високо серумско ниво на ranibizumab кај мајките и присуство на ranibizumab во серумот на фетусот, што укажува дека анти-ranibizumab антитела дејствуваат како (Fc регионот содржат) транспорт-протеини за ranibizumab, со што се намалува серумскиот клиренс на мајката и се овозможува плацентарен трансфер. Со оглед на тоа што истражувањата за ембрио-феталниот развој се изведени на здрави бремени животни, а болестите (како што се дијабетес) можат да ја изменат мекоста на плацентата кон фрагмент Fab, резултатите од студијата треба да се толкуваат со претпазливост.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

α,α-трихалоза дихидрат
Хистадин хидрохлорид, монохидрат
Хистадин
Полисорбат 20
Вода за инјекција

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Во отсуство на податоци стекнати од студии за компатабилност, овој медицински продукт не смее да се меша со други медицински продукти.



6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Три (3) години.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C).

Да не се замрзнува.

Да се чува ампулата во надворешна картонска кутија за да се заштити од светлина.

6.5 ПАКУВАЊЕ

0,23 ml раствор во амупла (тип I класа) со затворац (хлоробутил гума), со 1 филтер игла.

1 игла за инјекција и 1 шприц (полипропилен). Пакувањето содржи 1 ампула.

6.6 СПЕЦИЈАЛНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ

Вијалите се за еднократна употреба.

За подготовка на Lucentis за интравитреална апликација, Ве молиме следете ги следните инструкции:

1. Пред отстранување, надворешниот гумен затворац на ампулата треба да се дезинфицира.
2. Се собира 5µm со филтер иглата (достапна) во 1ml шприц (достапен) користејќи асептична техника. Притиснете ја иглата во центарот на гумениот затворац се додека врвот на иглата не го добре дното на вијалата.
3. Отстранете ја целата течност од вијалата, држејќи ја вијалата во исправена положба, незабележително наклонета за полесно целосно празнење.
4. Осигурајте се дека подвижниот клип е доволно повлечен за време на празнењето на вијалата со цел да се испразни и филтер иглата.
5. Оставете ја филтер иглата во вијалата и извадете го шприцот од иглата. После празнење на вијалата иглата треба да се фрли и не треба да се користи за интравитреална инјекција.
6. Иглата за инјекција треба септички и цврсто да се прикачи на шприцот.
7. Внимателно да се отстрани капачето од иглата за инјектирање без да се одвои иглата од шприцот.

Забелешка: Држете ја жолтата оска на иглата додека го вадите капачето.

8. Внимателно остранете го воздухот од шприцот и подесете го на доза од 0,05ml. Шприцот е подготвен за инјектирање.

Забелешка: Не ја бришете иглата и не го повлекувајте шприцот (подвижниот клип).

Сите неискористени или потрошени материјали треба да се отстранат во согласност со локалните барања.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

NOVARTIS Pharma AG, Швајцарија



8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-6631/10

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

31.05.2011

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2012

