PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ranluspec 10 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 10 mg ranibizumaba*. Jedna bočica sadrži 2,3 mg ranibizumaba u 0,23 ml otopine. To osigurava iskoristivu količinu za isporuku jednokratne doze od 0,05 ml koja sadrži 0,5 mg ranibizumaba odraslim bolesnicima.

* Ranibizumab je fragment humaniziranog monoklonskog antitijela proizveden na stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaki ml sadrži 0,1 mg polisorbata 20.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo smećkasta vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ranluspec je indiciran u odraslih za:
- Liječenje neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (AMD)
- Liječenje poremećaja vida uzrokovanog dijabetičkim makularnim edemom (DME)
- Liječenje proliferativne dijabetičke retinopatije (PDR)
- Liječenje poremećaja vida uzrokovanog makularnim edemom nastalim kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzije njezina ogranka ili okluzije centralne retinalne vene (RVO))
- Liječenje poremećaja vida uzrokovanog neovaskularizacijom žilnice (CNV)

4.2 Doziranje i način primjene

Ranluspec mora primjenjivati kvalificirani oftalmolog s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Preporučena doza ranibizumaba u odraslih iznosi 0,5 mg u obliku jednokratne intravitrealne injekcije. Ova doza odgovara injekcijskom volumenu od 0,05 ml. Interval između dviju doza ubrizganih u isto oko mora biti najmanje četiri tjedna.

Liječenje u odraslih započinje jednom injekcijom mjesečno sve dok se ne postigne maksimalna oštrina vida i/ili dok nema znakova aktivnosti bolesti tj. nema promjene u oštrini vida i u drugim znakovima i

simptomima bolesti na kontinuiranoj terapiji. U bolesnika s vlažnim AMD-om, DME-om, PDR-om i RVO-om moguće je da će u početku biti potrebno tri ili više uzastopnih mjesečnih injekcija.

Nakon toga, liječnik utvrđuje intervale praćenja i liječenja koji se trebaju temeljiti na aktivnosti bolesti, procijenjenim parametrima vidne oštrine i/ili anatomskim parametrima.

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

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

Ako se bolesnici liječe prema režimu „liječi i produži" (engl. *treat and extend*), nakon što se postigne maksimalna oštrina vida i/ili nema znakova aktivnosti bolesti, intervali liječenja mogu se postupno produžiti dok se ne vrate znakovi aktivnosti bolesti ili oštećenja vida. Interval liječenja smije se produžiti za najviše dva tjedna u jednom koraku za vlažni AMD te za najviše jedan mjesec u jednom koraku za DME. Za PDR i RVO, intervali liječenja također se mogu postupno produžiti, međutim postojeći podaci nedostatni su da bi se donio zaključak o duljini tih intervala. Ako se ponovno vrati aktivnost bolesti, interval liječenja treba sukladno tome skratiti.

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

Liječenje ranibizumabom i laserska fotokoagulacija kod DME-a te kod makularnog edema posljedičnog BRVO-u
Postoje izvjesna iskustva vezana uz istodobno provođenje terapije ranibizumabom i laserske fotokoagulacije (vidjeti dio 5.1). Primjenjuje li ih se istoga dana, ranibizumab je potrebno dati najmanje 30 minuta nakon laserske fotokoagulacije. Ranibizumab se može primijeniti u bolesnika koji su ranije podvrgavani laserskoj fotokoagulaciji.

Fotodinamska terapija ranibizumabom i verteporfinom u CNV-u posljedičnom PM-u
Nema iskustava s istodobnom primjenom ranibizumaba i verteporfina.

<u>Posebne populacije</u>

Oštećenje jetre
Ranibizumab nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetre. Međutim, za tu populaciju bolesnika nisu potrebne nikakve posebne mjere.

Oštećenje bubrega
Bolesnicima s oštećenjem bubrega nije potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe
Starijim osobama nije potrebno prilagoditi dozu. Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika starijih od 75 godina s DME-om.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Ranluspec u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Dostupni podaci u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s oštećenjem vida uzrokovanim CNV-om opisani su u dijelu 5.1, ali ne mogu se dati nikakve preporuke za doziranje.

<u>Način primjene</u>

Bočica za jednokratnu uporabu isključivo za intravitrealnu primjenu.

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

Ranluspec treba prije primjene vizualno pregledati radi prisutnosti čestica i promjene boje.

Injekcije treba primjenjivati u aseptičnim uvjetima, što uključuje kiruršku dezinfekciju ruku, sterilne rukavice, sterilni prekrivač, sterilni spekulum za očni kapak (ili ekvivalentni instrument) i raspoloživost sterilne paracenteze (ako bude potrebno). Prije provođenja intravitrealnog postupka treba pažljivo provjeriti bolesnikovu anamnezu s obzirom na reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4). Prije injekcije potrebno je primijeniti odgovarajuću anesteziju i topikalni baktericid širokog spektra za dezinfekciju kože oko oka, očnog kapka i površine oka, u skladu s lokalnom praksom.

U odraslih iglu za injekciju treba uvesti 3,5-4,0 mm posteriorno od limbusa u vitrealnu šupljinu, u smjeru središta očne jabučice, pri čemu treba izbjegavati horizontalni meridijan. Zatim se injicira volumen injekcije od 0,05 ml; za svaku sljedeću injekciju treba upotrijebiti drugo mjesto na bjeloočnici.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Bolesnici s aktivnim infekcijama oka ili periokularnog područja ili sa sumnjom na te infekcije.
Bolesnici s aktivnom teškom intraokularnom upalom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s intravitrealnim injekcijama

Primjena intravitrealnih injekcija, uključujući primjenu ranibizumaba, bila je povezana s pojavom endoftalmitisa, intraokularne upale, regmatogene ablacije mrežnice, razderotine mrežnice i jatrogene traumatske katarakte (vidjeti dio 4.8). Pri primjeni ranibizumaba treba se uvijek služiti odgovarajućom tehnikom aseptične primjene injekcije. Osim toga, bolesnike treba pratiti tjedan dana nakon injekcije, kako bi se moglo započeti rano liječenje ako se pojavi infekcija. Bolesnike treba uputiti da bez odgađanja prijave bilo koji simptom koji ukazuje na endoftalmitis ili na bilo koje drugo gore navedeno stanje.

Porasti intraokularnog tlaka

U odraslih je bilo slučajeva prolaznih porasta intraokularnog tlaka (IOT) unutar 60 minuta nakon injekcije ranibizumaba. Također su uočeni slučajevi produljenog porasta intraokularnog tlaka (vidjeti dio 4.8). Stoga treba pratiti intraokularni tlak i perfuziju glave optičkog živca i primjereno intervenirati.

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

Primjena u oba oka

Podaci o primjeni ranibizumaba u oba oka (uključujući primjenu u istom danu) su ograničeni i ne ukazuju na povećani rizik od sistemskih štetnih događaja u usporedbi s primjenom u jedno oko.

Imunogenost

Postoji potencijal za imunogenost ranibizumaba. Budući da postoji mogućnost povećane sistemske izloženosti u bolesnika s DME-om, kod ove populacije bolesnika ne može se isključiti povećani rizik za razvoj preosjetljivosti. Bolesnike također treba uputiti da prijave pogoršanje intraokularne infekcije, što može biti klinički znak pripisiv intraokularnom stvaranju antitijela.

Istodobna primjena s drugim anti-VEGF-om (vaskularni endotelni faktor rasta)

Ranibizumab se ne smije primjenjivati istodobno s drugim anti-VEGF lijekovima (sistemskim ili okularnim).

Nedavanje ranibizumaba u odraslih

Dozu ne treba dati, a liječenje ne treba nastaviti ranije od roka predviđenog za primjenu iduće doze, u slučaju:

- da se najbolje korigirana vidna oštrina (BCVA) smanjila za ≥ 30 slova u odnosu na prethodnu kontrolu;
- da je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg;
- puknuća mrežnice;
- subretinalnog krvarenja koje zahvaća središte fovee, ili krvarenja koje zahvaća ≥ 50 %, ukupne površine lezije;
- intraokularnog kirurškog zahvata obavljenog unutar prethodnih 28 dana ili planiranog unutar idućih 28 dana.

Razderotina pigmentnog epitela mrežnice

Čimbenici rizika povezani s razderotinom pigmentnog epitela mrežnice nastalom nakon primjene anti-VEGF lijekova u svrhu liječenja vlažnog AMD-a a potencijalno i drugih oblika CNV-a, uključuju opsežnu i/ili visoku ablaciju pigmentnog epitela mrežnice. U bolesnika u kojih postoje spomenuti čimbenici rizika za nastanak razderotine pigmentnog epitela mrežnice, terapiju ranibizumabom je potrebno započeti oprezno.

Regmatogena ablacija mrežnice ili makularne rupe u odraslih

U osoba s regmatogenom ablacijom mrežnice ili sa 3. ili 4. stupnjem makularnih rupa, liječenje treba prekinuti.

Populacije s ograničenim podacima

Iskustva u liječenju osoba oboljelih od DME-a uzrokovanoga šećernom bolešću tipa I su ograničena. Ranibizumab nije ispitivan u bolesnika koji su ranije dobivali intravitrealne injekcije te u bolesnika u kojih postoje aktivne sistemske infekcije ili u bolesnika s istodobnim bolestima očiju poput ablacije mrežnice ili makularne rupe. Postoji ograničeno iskustvo vezano uz terapiju ranibizumabom u dijabetičara s HbA1c vrijednosti višom od 108 mmol/mol (12 %), a nema iskustva u bolesnika s hipertenzijom koja nije primjereno kontrolirana. Ovaj manjak informacija liječnik treba uzeti u obzir prilikom liječenja takvih bolesnika.

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

U bolesnika s PM-om postoje ograničeni podaci o učinku ranibizumaba u bolesnika koji su se prethodno neuspješno podvrgnuli verteporfin fotodinamskoj terapiji (vPDT) terapiji. Također, iako je dosljedan učinak uočen u ispitanika s lezijama ispod fovee ili uz nju, nema dovoljno podataka da bi se mogao donijeti zaključak o učinku ranibizumaba u ispitanika s PM-om i lezijama izvan fovee.

Sistemski učinci nakon intravitrealne primjene

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

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

Ranluspec sadrži polisorbat 20
Ovaj lijek sadrži 0,005 mg polisorbata 20 u svakoj primijenjenoj dozi od 0,05 ml, što odgovara 0,1 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija.

Za zajedničku primjenu fotodinamske terapije vPDT-om i ranibizumabom kod vlažnog AMD-a i PM-a, vidjeti dio 5.1.

Za zajedničku primjenu laserske fotokoagulacije i ranibizumaba kod DME-a i BRVO-a, vidjeti dijelove 4.2 i 5.1.

U kliničkim ispitivanjima za liječenje oštećenja vida uzrokovanog DME-om, ishod s obzirom na oštrinu vida ili centralnu retinalnu debljinu u bolesnika liječenih ranibizumabom nije bio pod utjecajem istodobnog liječenja tiazolidindionima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni ranibizumaba u trudnoći. Ispitivanja u cinomolgus majmuna ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću ili embrionalni/fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Sustavna izloženost ranibizumabu pri oftalmičkoj primjeni je niska, no zbog mehanizma njegova djelovanja, ranibizumab se mora smatrati kao potencijalno teratogen i embriotoksičan/fetotoksičan.
Stoga se ranibizumab ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako očekivana korist ne nadmašuje mogući rizik za plod. Ženama koje žele zanijeti, a liječene su ranibizumabom, ne preporučuje se zanijeti barem 3 mjeseca nakon zadnje doze ranibizumaba.

Dojenje

Na temelju vrlo ograničenih podataka, ranibizumab se može izlučiti u majčino mlijeko u malim količinama. Učinak ranibizumaba na dojeno novorođenče/dojenče nije poznat. Kao mjera opreza, tijekom primjene ranibizumaba dojenje se ne preporučuje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Liječenje može izazvati privremene poremećaje vida, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Bolesnici u kojih se jave ti znakovi, ne smiju voziti ni rukovati strojevima, sve dok ti privremeni poremećaji vida ne prođu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Većina nuspojava uočenih nakon primjene ranibizumaba povezana je s postupkom primjene intravitrealne injekcije.

Najučestalije prijavljene okularne nuspojave nakon ubrizgavanja ranibizumaba su: bol u oku, hiperemija oka, povišeni intraokularni tlak, vitritis, ablacija staklovine, krvarenje mrežnice, poremećaj vida, plutajući opaciteti u staklovini, krvarenje konjunktive, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u oku, pojačano suzenje, blefaritis, suho oko i svrbež oka.

Najučestalije prijavljene nuspojave koje nisu vezane uz oko su glavobolja, nazofaringitis i artralgija.

Manje učestalo prijavljene, ali ozbiljnije nuspojave uključuju endoftalmitis, sljepoću, ablaciju mrežnice, razderotinu mrežnice i jatrogenu traumatsku kataraktu (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave koje su se pojavile nakon primjene ranibizumaba u kliničkim ispitivanjima sažete su u tablici u nastavku.

Tablični popis nuspojava [#]

Nuspojave su podijeljene prema organskim sustavima i učestalosti koja se definira kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Nazofaringitis
Često	Infekcija mokraćnog sustava *
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	Preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja
Poremećaji oka	
Vrlo često	Vitritis, ablacija staklovine, krvarenje mrežnice, poremećaj vida, bol u oku, plutajući opaciteti u staklovini, krvarenje konjunktive, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u očima, pojačano suzenje, blefaritis, suho oko, hiperemija oka, svrbež oka.
Često	Degeneracija mrežnice, poremećaj mrežnice, ablacija mrežnice, razderotina mrežnice, ablacija pigmentnog epitela mrežnice, razderotina pigmentnog epitela mrežnice, smanjenje vidne oštrine, vitrealno krvarenje, poremećaj staklovine, uveitis, iritis, iridociklitis, katarakta, subkapsularna katarakta, opacifikacija stražnje kapsule,

	punktiformni keratitis, abrazija rožnice, zamućenje u prednjoj očnoj sobici, zamućen vid, krvarenje na mjestu injekcije, krvarenje oka, konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, iscjedak iz oka, fotopsija, fotofobija, osjećaj neugode u oku, edem očnog kapka, bol u očnom kapku, hiperemija konjunktive.
Manje često	Sljepoća, endoftalmitis, hipopion, hifema, keratopatija, adhezija šarenice, depoziti rožnice, edem rožnice, strije rožnice, bol na mjestu injekcije, iritacija na mjestu injekcije, neuobičajen osjet u oku, nadražaj očnog kapka.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često	Kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Često	Mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često	Alergijske reakcije (osip, urtikarija, svrbež, eritem)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo često	Artralgija

Pretrage

Vrlo često	Povišeni intraokularni tlak

[#] Nuspojave su definirane kao štetni događaji (u najmanje 0,5 postotnih bodova bolesnika) koji su se javili s većom stopom (najmanje 2 postotna boda) u bolesnika koji su primali terapiju ranibizumabom od 0,5 mg nego u onih koji su primali kontrolnu terapiju (placebo postupak ili PDT verteporfinom).
* uočeno samo u populaciji bolesnika s DME-om

Nuspojave vezane uz skupinu kojoj lijek pripada

U ispitivanjima faze III kod vlažnog AMD-a, ukupna učestalost krvarenja koja nisu bila vezana uz oko kao štetnih događaja koje je bilo moguće povezati sa sustavnom VEGF (čimbenik rasta vaskularnog endotela) inhibicijom bila je blago povećana u bolesnika liječenih ranibizumabom. Nije, međutim, bilo dosljednog uzorka u različitim krvarenjima. Postoji teoretski rizik za arterijske tromboembolijske događaje koji uključuju moždani udar i infarkt miokarda, nakon intravitrealne primjene VEGF inhibitora. Zapažena je niska stopa incidencije arterijskih tromboembolijskih događaja u kliničkim ispitivanjima ranibizumaba u bolesnika s AMD-om, DME-om, PDR-om, RVO-om i CNV-om te nije bilo većih razlika među skupinama liječenih ranibizumabom u usporedbi s kontrolnim skupinama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Slučajevi slučajnog predoziranja prijavljeni su iz kliničkih ispitivanja kod vlažnog AMD-a i u podacima nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave povezane s ovim prijavljenim slučajevima bile su povećani intraokularni tlak, prolazna sljepoća, smanjena vidna oštrina oka, edem rožnice, bol rožnice i bol u oku. Ako dođe do predoziranja, potrebno je pratiti intraokularni tlak i liječiti ga, ako liječnik koji liječi bolesnika ocijeni da je to nužno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: oftalmici, lijekovi za liječenje neovaskularizacije; ATK oznaka: S01LA04

Ranluspec je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Ranibizumab je fragment humaniziranog rekombinantnog monoklonskog antitijela na ljudski čimbenik rasta vaskularnog endotela A (VEGF-A). Visokim se afinitetom veže na izoforme VEGF-A (npr. na VEGF110, VEGF121 i VEGF165), čime se sprječava vezanje VEGF-A na njegove receptore VEGFR-1 i VEGFR-2. Vezanjem VEGF-A na njegove receptore dolazi do proliferacije endotelnih stanica i neovaskularizacije, te se povećava vaskularna propusnost, a smatra se da sve to u odraslih doprinosi razvoju neovaskularnog oblika senilne makularne degeneracije, patološke miopije i CNV-a ili nastanku poremećaja vida uzrokovanog bilo dijabetičkim makularnim edemom, bilo makularnim edemom posljedičnim RVO-u.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje vlažnog AMD-a

Kod vlažnog AMD-a, klinička sigurnost primjene i djelotvornost ranibizumaba ispitivani su u tri randomizirana, dvostruko maskirana ispitivanja kontrolirana placebo postupkom (prividno dane injekcije) ili aktivnim lijekom u trajanju od 24 mjeseca u bolesnika s neovaskularnim AMD-om. U ta ispitivanja je bilo uključeno ukupno 1323 bolesnika (879 u aktivnoj, a 444 u kontrolnoj skupini).

U ispitivanju FVF2598g (MARINA), 716 bolesnika s minimalno klasičnim ili okultnim lezijama bez klasične komponente randomizirani su u omjeru 1:1:1 da bi primili mjesečne injekcije ranibizumaba u dozi od 0,3 mg, ranibizumaba u dozi od 0,5 mg ili prividno dane injekcije.

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

Ključni pokazatelji ishoda sažeto su prikazani u Tablici 1 i na Slici 1.

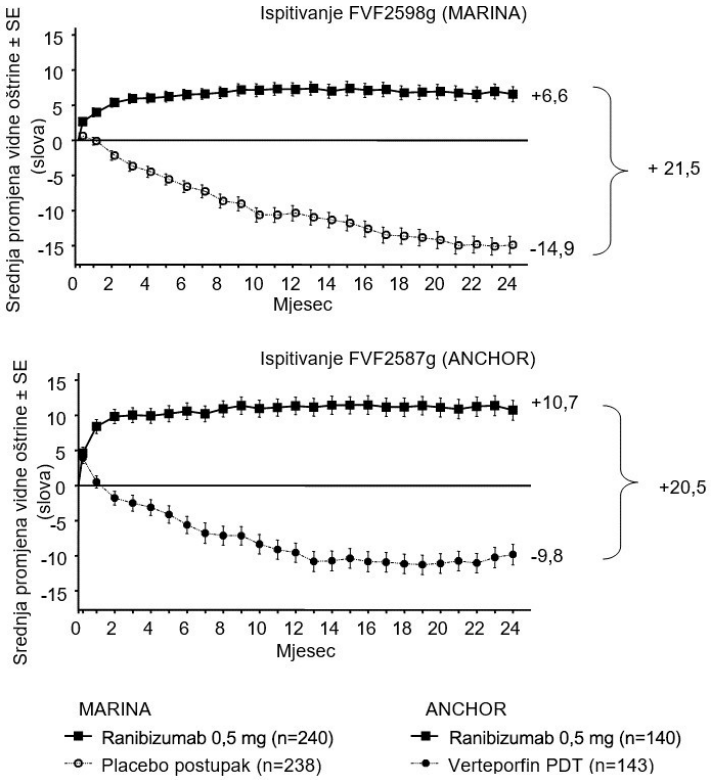
Tablica 1 Ishodi ispitivanja FVF2598g (MARINA) i FVF2587g (ANCHOR) u 12. i 24. mjesecu

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Pokazatelj ishoda	Mjesec	Placebo postupak (n = 238)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 140)
Smanjenje vidne oštrine za < 15 slova (%)[a] (zadržavanje vida, primarna mjera ishoda)	12. mjesec	62 %	95 %	64 %	96 %
	24. mjesec	53 %	90 %	66 %	90 %
Povećanje vidne oštrine za ≥ 15 slova (%)[a]	12. mjesec	5 %	34 %	6 %	40 %
	24. mjesec	4 %	33 %	6 %	41 %
Srednja vrijednost	12. mjesec	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. mjesec	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

promjene vidne oštrine (slova) (SD)[a]					

[a] p< 0,01

Slika 1 Srednja vrijednost promjene vidne oštrine od početnog stanja do 24. mjeseca u ispitivanju FVF2598g (MARINA) i ispitivanju FVF2587g (ANCHOR)



Rezultati iz oba ispitivanja ukazuju da kontinuirano liječenje ranibizumabom može koristiti i bolesnicima koji su izgubili ≥ 15 slova najbolje korigirane vidne oštrine (BCVA) u prvoj godini liječenja.

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

U ispitivanju FVF3192g (PIER), 184 bolesnika sa svim oblicima neovaskularnog AMD-a bilo je randomizirano u omjeru 1:1:1 na primanje 0,3 mg ranibizumaba, 0,5 mg ranibizumaba ili prividno dane injekcije jedanput mjesečno kroz 3 uzastopne doze, a zatim jednu dozu svaka 3 mjeseca. Od 14. mjeseca ispitivanja, bolesnici koji su samo prividno primali injekcije mogli su primiti ranibizumab, a od 19. mjeseca bilo je moguće češće liječenje. Bolesnici koji su u ispitivanju PIER liječeni ranibizumabom primili su prosječno ukupno 10 injekcija.

Nakon početnog poboljšanja vidne oštrine (nakon doziranja jednom mjesečno), ona se, u prosjeku, smanjila u bolesnika koji su ranibizumab nastavili primati jednom svaka tri mjeseca te se u 12. mjesecu vratila na početnu razinu, a taj se učinak zadržao kod većine bolesnika liječenih ranibizumabom (82 %) u 24. mjesecu. Ograničeni podaci dobiveni od ispitanika liječenih placebo postupkom koji su kasnije primili ranibizumab ukazuju da se rani početak liječenja može povezati s boljim očuvanjem vidne oštrine.

Podaci iz dvaju ispitivanja (MONT BLANC, BPD952A2308 i DENALI, BPD952A2309) provedenih nakon dobivanja odobrenja potvrdili su djelotvornost ranibizumaba, ali nisu pokazali dodatni učinak kombinirane primjene verteporfina (Visudyne PDT) i ranibizumaba u usporedbi s monoterapijom

ranibizumabom.

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

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

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

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

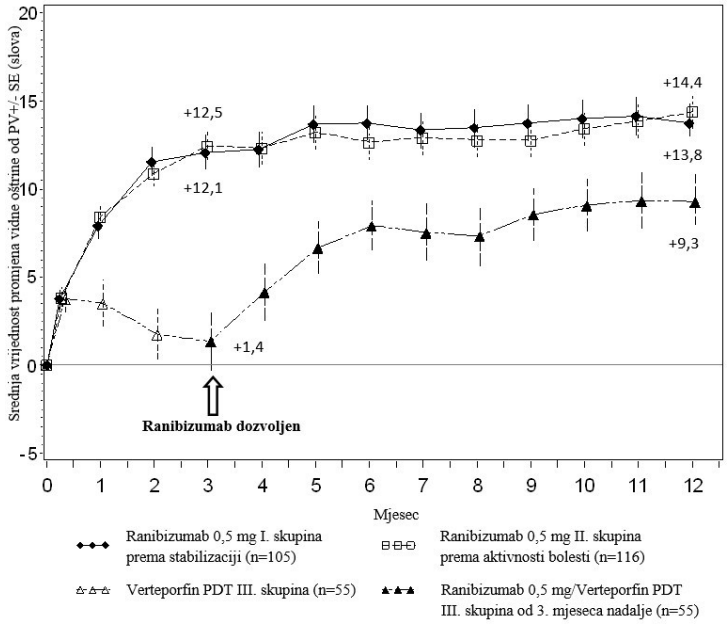
Ključni ishodi ispitivanja RADIANCE sažeti su u Tablici 2 i Slici 2.

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

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

[a] p< 0,00001 usporedba s vPDT kontrolom
[b] Komparativna kontrola do 3. mjeseca. Bolesnici randomizirani na vPDT smjeli su primati terapiju ranibizumabom od 3. mjeseca (u III. skupini 38 bolesnika primalo je ranibizumab od 3. mjeseca)

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



Poboljšanje vida bilo je popraćeno smanjenjem centralne debljine mrežnice.

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

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

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

- ranibizumab 0,5 mg na početku, nakon čega slijedi individualizirani režim doziranja utvrđen na temelju aktivnosti bolesti koja se procjenjuje s obzirom na vidnu oštrinu i/ili anatomske parametre (npr. oštećenje VO, tekućina unutar ili ispod mrežnice, krvarenje ili propuštanje);
- prividnu injekciju na početku, nakon čega slijedi individualizirani režim liječenja utvrđen na temelju aktivnosti bolesti.

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

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

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

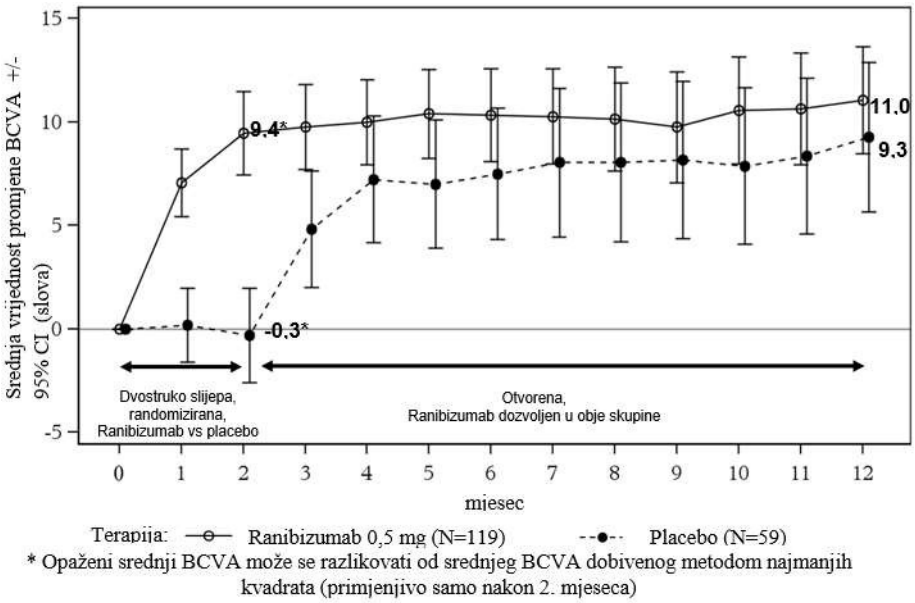
Tablica 3 Ishodi nakon 2. mjeseca (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	**Placebo postupak (n = 59)**
Srednja vrijednost promjene BCVA od početne	9,5 slova	-0,4 slova

vrijednosti do 2. mjeseca [a]		
Bolesnici s povećanjem od ≥ 15 slova u odnosu na početnu vrijednost ili koji su dosegli 84 slova nakon 2 mjeseca	31,4 %	12,3 %
Bolesnici bez smanjenja za > 15 slova u odnosu na početnu vrijednost nakon 2 mjeseca	99,2 %	94,7 %
Smanjenje CSFT-a [b] od početne vrijednosti do 2. mjeseca [a]	77 µm	-9,8 µm

[a] Jednostrani p< 0,001 za usporedbu s prividnom kontrolom
[b] CSFT – centralna retinalna debljina

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



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

Tablica 4 Učinak liječenja ukupno i u podskupinama prema početnoj etiologiji

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

[a] obuhvaća različite etiologije niske učestalost pojavljivanja koje nisu uključene u ostale podskupine

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

Liječenje poremećaja vida uzrokovanog DME-om

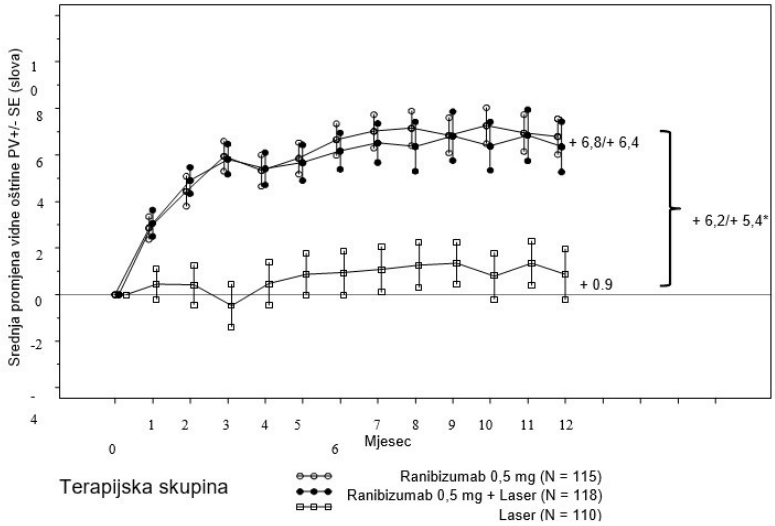
Djelotvornost i sigurnost ranibizumaba procjenjivana je u okviru tri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u trajanju od najmanje 12 mjeseci. Ukupno je 868 bolesnika uključeno u ova ispitivanja (708 u ispitivanoj skupini, a 160 u kontrolnoj).

U ispitivanju faze II D2201 (RESOLVE), 151 bolesnik liječen je ranibizumabom (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) ili prividno liječen (n = 49), intravitrealnim injekcijama jednom mjesečno. Srednja prosječna promjena BCVA od 1. mjeseca do 12. mjeseca u usporedbi s početnom vrijednošću bila je +7,8 (±7,72) slova u bolesnika liječenih ranibizumabom (n = 102), u usporedbi sa -0,1 (±9,77) slova za prividno liječene bolesnike; a srednja promjena BCVA u 12. mjesecu u odnosu na početnu vrijednost bila je 10,3 (±9,1) slova u usporedbi s -1,4 (±14,2) slova (p< 0,0001 za terapijsku razliku).

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

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

Slika 4 Srednja vrijednost promjene vidne oštrine od početne vrijednosti tijekom vremena ispitivanja D2301 (RESTORE)



PV=početna vrijednost; SE=standardna pogreška srednje vrijednosti
* Razlika u metodi najmanjih kvadrata, p<0,0001/0,0004 na temelju dvosmjernog stratificiranog Cochran-Mantel-Haenszel testa

Učinak nakon 12 mjeseci bio je dosljedan u većini podskupina. Međutim, ispitanici s početnim BCVA-om > 73 slova i makularnim edemom s centralnom retinalnom debljinom < 300 µm čini se da nisu imali koristi od liječenja ranibizumabom u usporedbi s laserskom fotokoagulacijom.

Tablica 5 Ishodi u 12. mjesecu u ispitivanju D2301 (RESTORE) te u 36. mjesecu u ispitivanju D2301-E1 (RESTORE Produžetak)

Mjere ishoda u 12. mjesecu u usporedbi s početnim vrijednostima u ispitivanju D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n = 118	Laser n = 110

Srednja prosječna promjena BCVA od 1. mjeseca do 12. mjeseca[a] (±SD)	6,1 (6,4)[a]	5,9 (7,9)[a]	0,8 (8,6)
Srednja promjena BCVA u 12. mjesecu (±SD)	6,8 (8,3)[a]	6,4 (11,8)[a]	0,9 (11,4)
Dobiveno ≥ 15 slova ili BCVA ≥ 84 slova u 12. mjesecu (%)	22,6	22,9	8,2
Srednji broj injekcija (mjeseci 0-11)	7,0	6,8	7,3 (placebo postupak)
Mjera ishoda u 36. mjesecu u ispitivanju D2301-E1 (RESTORE Produžetak) u usporedbi s početnom vrijednošću u ispitivanju D2301 (RESTORE)	Prethodni ranibizumab 0,5 mg n = 83	Prethodni ranibizumab 0,5 mg + laser n = 83	Prethodni laser n = 74
Srednja promjena BCVA u 24. mjesecu (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Srednja promjena BCVA u 36. mjesecu (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Dobiveno ≥ 15 slova ili BCVA ≥ 84 slova u 36. mjesecu (%)	27,7	30,1	21,6
Srednji broj injekcija (mjeseci 12-35)*	6,8	6,0	6,5

[a]p< 0,0001 za usporedbe skupine koja je primala ranibizumab naspram skupine s laserskom terapijom.
n u D2301-E1 (RESTORE Produžetak) označava broj bolesnika s vrijednošću na početku ispitivanja D2301 (RESTORE) (0. mjesec) i na posjetu u 36. mjesecu.
* Udio bolesnika kojima nije bilo potrebno liječenje ranibizumabom tijekom faze produžetka bio je 19 % u skupini koja je prethodno primala ranibizumab, 25 % u skupini s ranibizumabom + laserskom terapijom odnosno 20 % u skupini s laserskom terapijom.

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

Dugoročni sigurnosi profil ranibizumaba uočen u 24-mjesečnom produžetku ispitivnaja u skladu je s poznatim sigurnosnim profilom za ranibizumab.

U ispitivanju faze IIIb D2304 (RETAIN), 372 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 1:1:1 na primanje:

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

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

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

Ključne mjere ishoda sažete su u Tablici 6.

Tablica 6 Ishodi u ispitivanju D2304 (RETAIN)

Mjera ishoda u usporedbi s početnom vrijednošću	LIP ranibizumab 0,5 mg + laser n = 117	LIP samo ranibizumab 0,5 mg n = 125	p.p. ranibizumab 0.5 mg n = 117
Srednja prosječna promjena BCVA od 1. mjeseca do 12. mjeseca (SD)	5,9 (5,5) [a]	6,1 (5,7) [a]	6,2 (6,0)
Srednja prosječna promjena BCVA od 1 mjeseca do 24. mjeseca 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Srednja promjena BCVA od 24. mjeseca (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Dobiveno ≥ 15 slova ili BCVA ≥ 84 slova u 24. mjesecu (%)	25,6	28,0	30,8
Srednji broj injekcija (mjeseci 0-23)	12,4	12,8	10,7

[a]p< 0,0001 za procjenu neinferiornosti prema režimu p.p.

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

Liječenje PDR-a

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

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

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

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

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

Kategorizirana promjena u odnosu na početno stanje	**Protokol S**		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	**PRP (N = 199)**	**Razlika u udjelu (%), CI**
Poboljšanje za ≥ 2 koraka			

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

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

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

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

Liječenje vidnoga poremećaja uzrokovanog makularnim edemom posljedičnim RVO-u

Sigurnost kliničke primjene i djelotvornost ranibizumaba u bolesnika čiji je poremećaj vida nastao zbog makularnoga edema posljedičnoga RVO-u, procjenjivana je u okviru randomiziranih, dvostruko-maskiranih, kontroliranih ispitivanja BRAVO i CRUISE u koje su u prvom slučaju bili uključeni bolesnici s BRVO-om (n = 397), a u drugom slučaju bolesnici s CRVO-om (n = 392). U okviru oba ispitivanja, ispitanici su primali ili injekcije ranibizumaba u dozi od 0,3 mg ili 0,5 mg ili prividno dane injekcije. Nakon 6 mjeseci, bolesnike prvotno uvrštene u skupinu s prividno davanim injekcijama prebacilo se na liječenje ranibizumabom u dozi od 0,5 mg.

Ključni pokazatelji ishoda iz ispitivanja BRAVO i CRUISE sažeto su prikazani u Tablici 8 te na Slikama 5 i 6.

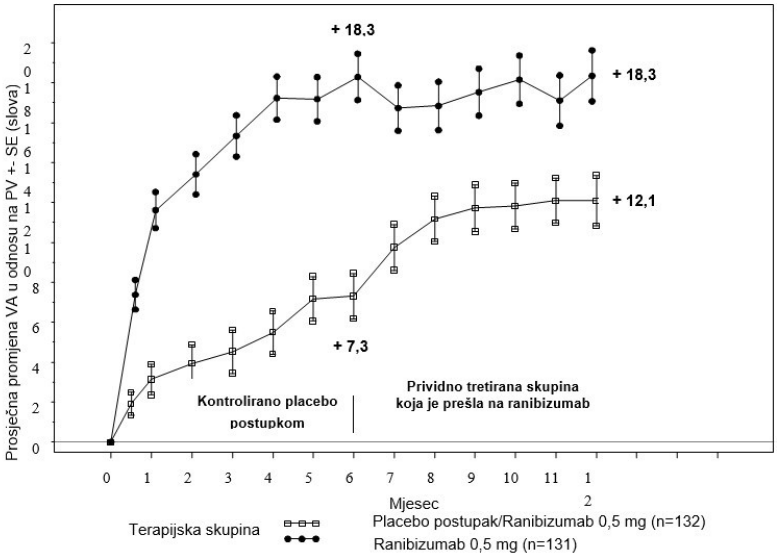
Tablica 8 Ishodi nakon 6 i 12 mjeseci (ispitivanja BRAVO and CRUISE)

	BRAVO		**CRUISE**	
	Placebo postupak/ Ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)**	**Placebo postupak/Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**

Srednja promjena oštrine vida nakon 6 mjeseci liječenja[a] (slova) (SD) (primarna mjera ishoda)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Srednja promjena BCVA nakon 12 mjeseci liječenja (slova) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Povećanje vidne oštrine za ≥ 15 slova nakon 6 mjeseci[a] (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Povećanje vidne oštrine za ≥ 15 slova nakon 12 mjeseci (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Udio (%) bolesnika u kojih liječenje nije dalo rezultata te su u razdoblju od 12 mjeseci podvrgnuti laseru	61,4	34,4	NP	NP

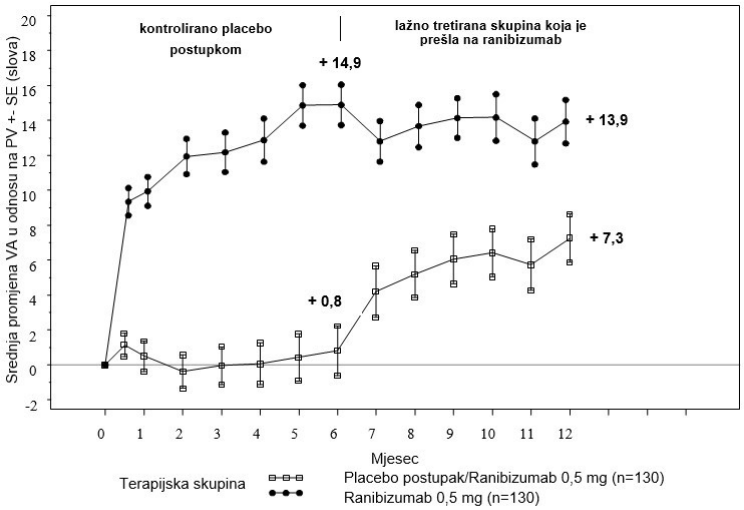
[a]p< 0,0001 za oba ispitivanja

Slika 5 Srednja vrijednost promjene od početnog BCVA kroz razdoblje do 6.mjeseca i 12. mjeseca (ispitivanje BRAVO)



PV=početna vrijednost; SE=standardna pogreška srednje vrijednosti

Slika 6 Srednja vrijednost promjene od početnog BCVA kroz razdoblje do 6. mjeseca i 12. mjeseca (ispitivanje CRUISE)



PV=početna vrijednost; SE=standardna pogreška srednje vrijednosti

U oba ispitivanja, poboljšanje vida bilo je popraćeno stalnim i značajnim smanjenjem makularnoga edema na koje su ukazivali rezultati mjerenja centralne debljine mrežnice.

U bolesnika s CRVO-om (ispitivanje CRUISE i ispitivanje HORIZON koje je predstavljalo njegov nastavak): Ispitanici koji su nakon prvih 6 mjeseci prividnog primanja injekcija primili ranibizumab, nisu postigli poboljšanje VO do 24. mjeseca (~6) usporedivo s bolesnicima koji su ranibizumabom liječeni od samoga početka ispitivanja (~12).

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

Dugoročna (24-mjesečna) klinička sigurnost i djelotvornost ranibizumaba u bolesnika s oštećenjem vida zbog makularnog edema uslijed RVO-a bile su procijenjene u ispitivanjima BRIGHTER (BRVO) i CRYSTAL (CRVO). U oba ispitivanja ispitanici su primali dozu od 0,5 mg ranibizumaba prema potrebi (p.p.) u skladu s individualnim kriterijima stabilizacije. BRIGHTER je bilo aktivno kontrolirano randomizirano ispitivanje s 3 skupine u kojem se uspoređivalo 0,5 mg ranibizumaba primijenjenog kao monoterapija ili u kombinaciji s dodatkom laserske fotokoagulacije sa samom laserskom fotokoagulacijom. Nakon 6 mjeseci, ispitanici u skupini s laserom mogli su primati 0,5 mg ranibizumaba. CRYSTAL je bilo ispitivanje s jednom skupinom, koja je primala 0,5 mg ranibizumaba kao monoterapiju.

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

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

	BRIGHTER			**CRYSTAL**
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	**Ranibizumab 0,5 mg + Laser N = 178**	**Laser* N = 90**	**Ranibizumab 0,5 mg N = 356**
Srednja promjena u BCVA-u u 6. mjesecu[a] (slova) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Srednja promjena u	+15,5	+17,3	+11,6	+12,1

BCVA-u u 24. mjesecu[b] (slova) (SD)	(13,91)	(12,61)	(16,09)	(18,60)
Povećanje od ≥ 15 slova u BCVA-u u 24. mjesecu (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Srednji broj injekcija (SD) (mjeseci 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NP	13,1 (6,39)

[a] p< 0,0001 za obje usporedbe u ispitivanju BRIGHTER u 6. mjesecu: Ranibizumab 0,5 mg naspram laser i Ranibizumab 0,5 mg + laser naspram laser.
[b] p< 0,0001 za nultu hipotezu u ispitivanju CRYSTAL da srednja promjena u 24. mjesecu od početne vrijednosti iznosi nula.
* Počevši od 6. mjeseca bilo je dopušteno liječenje s 0,5 mg ranibizumaba (24 bolesnika bilo je liječeno samo laserom).

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži ranibizumab u svim podskupinama pedijatrijske populacije kod neovaskularnog AMD-a, poremećaja vida uzrokovanog DME-om, poremećaja vida uzrokovanog makularnim edemom nastalim kao posljedica RVO-a, oštećenja vida uzrokovanog CNV-om i dijabetičkom retinopatijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon mjesečnih intravitrealnih primjena ranibizumaba u bolesnika s neovaskularnim AMD-om, koncentracije ranibizumaba u serumu bile su općenito niske, a maksimalne razine (C_{max}) bile su općenito ispod koncentracije ranibizumaba nužne za inhibiciju 50 % biološke aktivnosti VEGF-a (11-27 ng/ml, procijenjeno testom stanične proliferacije *in vitro*). C_{max} bila je razmjerna dozi u rasponu doza od 0,05 do 1,0 mg/oku. Koncentracije u serumu kod ograničenog broja bolesnika s DME-om ukazuju na to da se ne može isključiti malo viša sustavna izloženost u usporedbi s onima zabilježenim u bolesnika s neovaskularnim AMD-om. Koncentracije ranibizumaba u serumu u bolesnika sa RVO-

om bile su slične ili malo više u usporedbi s onim zabilježenim u bolesnika s neovaskularnim AMD-om.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike i uklanjanja ranibizumaba iz seruma bolesnika s neovaskularnim AMD-om liječenih dozom od 0,5 mg, prosječno poluvrijeme eliminacije ranibizumaba iz staklovine iznosi oko 9 dana. Procjenjuje se da pri mjesečnoj intravitrealnoj primjeni ranibizumaba 0,5 mg/oku, C_{max} ranibizumaba u serumu, postignut otprilike 1 dan nakon primjene doze, općenito iznosi od 0,79 do 2,90 ng/ml, a C_{min} se općenito procjenjuje na 0,07 do 0,49 ng/ml. Procjenjuje se da su koncentracije ranibizumaba u serumu oko 90 000 puta niže od koncentracije ranibizumaba u staklovini.

Bolesnici s oštećenjem bubrega: nisu provedena formalna ispitivanja farmakokinetike ranibizumaba u bolesnika s oštećenjem bubrega. U analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika s neovaskularnim AMD-om, 68 % (136 od 200) bolesnika imalo je oštećenje bubrega (46,5 % blago [50-80 ml/min], 20 % umjereno [30-50 ml/min], a 1,5 % teško [<30 ml/min]). U bolesnika s RVO-om, 48,2 % (253 od 525) bolesnika imalo je oštećenje bubrega (36,4 % blago, 9,5 % umjereno, a 2,3 % teško). Sistemski je klirens bio malo snižen, no to nije bilo klinički značajno.

Oštećenje jetre: nisu provedena formalna ispitivanja farmakokinetike ranibizumaba u bolesnika s oštećenjem jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Obostrana intravitrealna primjena ranibizumaba cinomolgus majmunima u dozama od 0,25 mg/oku do 2,0 mg/oku jednom svaka 2 tjedna do 26 tjedana rezultirala je oftalmičkim učincima ovisnim o dozi.

Intraokularno, uočeni su porasti, o dozi ovisnih, zamućenja i stanica u prednjoj očnoj sobici, s vrhuncem 2 dana nakon injekcije. Jačina upalnog odgovora općenito se smanjila sa sljedećim injekcijama ili tijekom oporavka. U stražnjem segmentu uočene su leteće mutnine i infiltracija vitreusa stanicama, također s tendencijom ovisnosti o dozi, i općenito su se zadržavali sve do kraja razdoblja liječenja. U ispitivanju koje je trajalo 26 tjedana, težina vitrealne upale povećavala se s brojem injekcija. Međutim, uočena je reverzibilnost nakon oporavka. Priroda i trenutak pojave upale u stražnjem segmentu upućuju na imunološki posredovan odgovor antitijelima, no to ne mora biti klinički značajno. U nekih je životinja nakon razmjerno dugog razdoblja jake upale uočena pojava katarakte, što upućuje na zaključak da se promjene na leći javljaju kao sekundarna pojava nakon teške upale. Nakon primjene intravitrealnih injekcija uočen je prolazan porast intraokularnog tlaka, neovisno o dozi.

Mikroskopske promjene na oku bile su povezane s upalom i nisu ukazivale na degenerativni proces. U optičkom disku nekih očiju uočene su granulomatozne upalne promjene. Tijekom razdoblja oporavka te su se promjene u stražnjem segmentu smanjile ili su potpuno nestale u nekim slučajevima.

Nakon intravitrealne primjene nisu uočeni znakovi sistemske toksičnosti. U podskupini životinja koje su primale lijek nađena su serumska i vitrealna antitijela na ranibizumab.

Ne postoje podaci o karcinogenosti niti mutagenosti.

U gravidnih ženki majmuna, intravitrealna primjena ranibizumaba koja je rezultirala maksimalnom sustavnom izloženošću 0,9-7 puta većom od one u najgorem slučaju kliničke izloženosti nije izazvala razvojnu toksičnost niti teratogenost, te nije imala utjecaja na težinu ili strukturu posteljice, iako bi se, na temelju njegovog farmakološkog učinka, ranibizumab trebao smatrati potencijalno teratogenim i embrio-/fetotoksičnim.

Odsutnost ranibizumabom-posredovanih učinaka na embrio-fetalni razvoj vjerojatno je povezana uglavnom s nemogućnošću da Fab fragment prođe kroz posteljicu. Ipak, opisan je slučaj s visokim razinama ranibizumaba u serumu majke i prisutnošću ranibizumaba u serumu fetusa, što navodi na zaključak da je anti-ranibizumab protutijelo djelovalo kao proteinski nosač (koji sadrži Fc regiju) za

ranibizumab, čime se smanjuje njegov klirens iz seruma majke i omogućuje njegov prijenos kroz posteljicu. Budući da su istraživanja embrio-fetalnog razvoja provedena u zdravih gravidnih ženki, a bolesti (poput šećerne bolesti) mogu modificirati propusnost posteljice za Fab fragment, rezultate ispitivanja treba tumačiti s oprezom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

α,α-trehaloza dihidrat
histidinklorid hidrat
histidin
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Prije primjene, neotvorena bočica može se držati na sobnoj temperaturi (25 °C) do 24 sata.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje s bočicom

Jedna bočica (staklo tipa I) s čepom (klorobutilna guma) koja sadrži 0,23 ml sterilne otopine.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pakiranje s bočicom

Bočica je samo za jednokratnu uporabu. Nakon primjene injekcije sav neiskorišteni lijek mora se baciti. Bočica na kojoj ima znakova oštećenja ili neovlaštenog otvaranja ne smije se koristiti. Sterilnost se može jamčiti samo ako je sigurnosna naljepnica netaknuta.

Za pripremu i intravitrealnu injekciju potrebni su sljedeći medicinski proizvodi za jednokratnu uporabu:
igla s filtrom promjera pora od 5 µm (18G)
sterilna štrcaljka od 1 ml (sadrži 0,05 ml oznaku) i igla za injekciju (30G × ½ inča) , za odrasle bolesnike
Ovi medicinski proizvodi nisu uključeni u ovo pakiranje.

Kako biste pripremili Ranluspec za intravitrealnu primjenu **odraslima**, molimo da se pridržavate sljedećih uputa:

Prije izvlačenja sadržaja bočice, skinite zatvarač bočice i očistite septum bočice (npr. tupferom natopljenim 70%-tnim alkoholom).

Na štrcaljku od 1 ml stavite iglu s filtrom promjera pora 5 µm (18G × 1½ inča, 1,2 mm × 40 mm) koristeći aseptičnu tehniku. Iglu s filtrom gurajte kroz sredinu čepa bočice sve dok igla ne dotakne dno bočice.

Iz bočice izvucite svu tekućinu, držeći ju u uspravnom položaju, lagano nagnutu kako bi se olakšalo potpuno izvlačenje.

Prilikom pražnjenja bočice pripazite da se klip štrcaljke povuče dovoljno unazad kako bi se potpuno ispraznila i igla s filtrom.

Tupu iglu s filtrom ostavite u bočici, a štrcaljku odvojite od tupe igle s filtrom. Igla s filtrom ne smije se koristiti za primjenu intravitrealne injekcije već se nakon izvlačenja sadržaja iz bočice treba baciti.

Iglu za injekciju (30G × ½ inča, 0,3 mm × x 13 mm) treba aseptično i čvrsto spojiti na štrcaljku.

Pažljivo skinite kapicu s igle za injekciju, a da pritom ne odvojite iglu za injekciju od štrcaljke.

Napomena: Prilikom skidanja kapice čvrsto držite bazu igle za injekciju.

Pažljivo istisnite zrak zajedno sa suviškom otopine i prilagodite dozu do oznake 0,05 ml na štrcaljki. Štrcaljka je spremna za injiciranje.

Napomena: Iglu za injekciju nemojte brisati. Klip štrcaljke nemojte potezati unazad.

Nakon primjene injekcije nemojte ponovno stavljati poklopac na iglu ili je odvajati od štrcaljke. Odložite upotrijebljenu štrcaljku zajedno s iglom u spremnik za oštre predmete sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2012/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10.2.2026
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ranluspec 10 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 10 mg ranibizumaba*. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,165 ml, što odgovara 1,65 mg ranibizumaba. Volumen koji se može istisnuti iz jedne napunjene štrcaljke je 0,1 ml. To osigurava iskoristivu količinu za isporuku jednokratne doze od 0,05 ml, koja sadrži 0,5 mg ranibizumaba.

* Ranibizumab je fragment humaniziranog monoklonskog antitijela proizveden na stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaki ml sadrži 0,1 mg polisorbata 20.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo smećkasta vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ranluspec je indiciran u odraslih za:
- Liječenje neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (AMD)
- Liječenje poremećaja vida uzrokovanog dijabetičkim makularnim edemom (DME)
- Liječenje proliferativne dijabetičke retinopatije (PDR)
- Liječenje poremećaja vida uzrokovanog makularnim edemom nastalim kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzije njezina ogranka ili okluzije centralne retinalne vene (RVO))
- Liječenje poremećaja vida uzrokovanog neovaskularizacijom žilnice (CNV)

4.2 Doziranje i način primjene

Ranluspec mora primjenjivati kvalificirani oftalmolog s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Preporučena doza ranibizumaba iznosi 0,5 mg u obliku jednokratne intravitrealne injekcije. Ova doza odgovara injekcijskom volumenu od 0,05 ml. Interval između dviju doza ubrizganih u isto oko mora biti najmanje četiri tjedna.

Liječenje u odraslih započinje jednom injekcijom mjesečno sve dok se ne postigne maksimalna oštrina

vida i/ili dok nema znakova aktivnosti bolesti tj. nema promjene u oštrini vida i u drugim znakovima i simptomima bolesti na kontinuiranoj terapiji. U bolesnika s vlažnim AMD-om, DME-om, PDR-om i RVO-om moguće je da će u početku biti potrebno tri ili više uzastopnih mjesečnih injekcija.

Nakon toga, liječnik utvrđuje intervale praćenja i liječenja koji se trebaju temeljiti na aktivnosti bolesti, procijenjenim parametrima vidne oštrine i/ili anatomskim parametrima.

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

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

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

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

Liječenje ranibizumabom i laserska fotokoagulacija kod DME-a te kod makularnog edema posljedičnog BRVO-u
Postoje izvjesna iskustva vezana uz istodobno provođenje terapije ranibizumabom i laserske fotokoagulacije (vidjeti dio 5.1). Primjenjuje li ih se istoga dana, ranibizumab je potrebno dati najmanje 30 minuta nakon laserske fotokoagulacije. Ranibizumab se može primijeniti u bolesnika koji su ranije podvrgavani laserskoj fotokoagulaciji.

Fotodinamska terapija ranibizumabom i verteporfinom u CNV-u posljedičnom PM-u
Nema iskustava s istodobnom primjenom ranibizumaba i verteporfina.

<u>Posebne populacije</u>

Oštećenje jetre
Ranibizumab nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetre. Međutim, za tu populaciju bolesnika nisu potrebne nikakve posebne mjere.

Oštećenje bubrega
Bolesnicima s oštećenjem bubrega nije potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe
Starijim osobama nije potrebno prilagoditi dozu. Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika starijih od 75 godina s DME-om.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Ranluspec u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Dostupni podaci u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s oštećenjem vida uzrokovanim CNV-om opisani su u dijelu 5.1.

<u>Način primjene</u>

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu isključivo za intravitrealnu primjenu. Napunjena štrcaljka sadrži više od preporučene doze od 0,5 mg. Ukupni volumen koji se može istisnuti iz napunjene štrcaljke (0,1 ml) ne smije se u cijelosti primijeniti. Višak volumena potrebno je izbaciti prije primjene injekcije. Injiciranje cjelokupnog volumena napunjene štrcaljke može dovesti do predoziranja. Da biste izbacili mjehurić zraka zajedno s viškom lijeka, lagano potisnite klip sve dok rub ispod kupole gumenog čepa ne bude u ravnini s crnom linijom oznake doze na štrcaljki (što odgovara količini od 0,05 ml, tj. 0,5 mg ranibizumaba).

Ranluspec treba prije primjene vizualno pregledati radi prisutnosti čestica i promjene boje.

Injekcije treba primjenjivati u aseptičnim uvjetima, što uključuje kiruršku dezinfekciju ruku, sterilne rukavice, sterilni prekrivač, sterilni spekulum za očni kapak (ili ekvivalentni instrument) i raspoloživost sterilne paracenteze (ako bude potrebno). Prije provođenja intravitrealnog postupka treba pažljivo provjeriti bolesnikovu anamnezu s obzirom na reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4). Prije injekcije potrebno je primijeniti odgovarajuću anesteziju i topikalni baktericid širokog spektra za dezinfekciju kože oko oka, očnog kapka i površine oka, u skladu s lokalnom praksom.

Iglu za injekciju treba uvesti 3,5 – 4,0 mm posteriorno od limbusa u vitrealnu šupljinu, u smjeru središta očne jabučice, pri čemu treba izbjegavati horizontalni meridijan. Zatim se injicira volumen injekcije od 0,05 ml; za svaku sljedeću injekciju treba upotrijebiti drugo mjesto na bjeloočnici. Jedna napunjena štrcaljka smije se koristiti samo za primjenu na jednom oku.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Bolesnici s aktivnim infekcijama oka ili periokularnog područja ili sa sumnjom na te infekcije.
Bolesnici s aktivnom teškom intraokularnom upalom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s intravitrealnim injekcijama

Primjena intravitrealnih injekcija, uključujući primjenu ranibizumaba, bila je povezana s pojavom endoftalmitisa, intraokularne upale, regmatogene ablacije mrežnice, razderotine mrežnice i jatrogene traumatske katarakte (vidjeti dio 4.8). Pri primjeni ranibizumaba treba se uvijek služiti odgovarajućom tehnikom aseptične primjene injekcije. Osim toga, bolesnike treba pratiti tjedan dana nakon injekcije, kako bi se moglo započeti rano liječenje ako se pojavi infekcija. Bolesnike treba uputiti da bez odgađanja prijave bilo koji simptom koji ukazuje na endoftalmitis ili na bilo koje drugo gore navedeno stanje.

Porasti intraokularnog tlaka

Bilo je slučajeva prolaznih porasta intraokularnog tlaka (IOT) unutar 60 minuta nakon injekcije ranibizumaba. Također su uočeni slučajevi produljenog porasta intraokularnog tlaka (vidjeti dio 4.8). Stoga treba pratiti intraokularni tlak i perfuziju glave optičkog živca i primjereno intervenirati.

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

Primjena u oba oka

Podaci o primjeni ranibizumaba u oba oka (uključujući primjenu u istom danu) su ograničeni i ne ukazuju na povećani rizik od sistemskih štetnih događaja u usporedbi s primjenom u jedno oko.

Imunogenost

Postoji potencijal za imunogenost ranibizumaba. Budući da postoji mogućnost povećane sistemske izloženosti u bolesnika s DME-om, kod ove populacije bolesnika ne može se isključiti povećani rizik za razvoj preosjetljivosti. Bolesnike također treba uputiti da prijave pogoršanje intraokularne infekcije, što može biti klinički znak pripisiv intraokularnom stvaranju antitijela.

Istodobna primjena s drugim anti-VEGF-om (vaskularni endotelni faktor rasta)

Ranibizumab se ne smije primjenjivati istodobno s drugim anti-VEGF lijekovima (sistemskim ili okularnim).

Nedavanje ranibizumaba

Dozu ne treba dati, a liječenje ne treba nastaviti ranije od roka predviđenog za primjenu iduće doze, u slučaju:

- da se najbolje korigirana vidna oštrina (BCVA) smanjila za ≥ 30 slova u odnosu na prethodnu kontrolu;
- da je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg;
- puknuća mrežnice;
- subretinalnog krvarenja koje zahvaća središte fovee, ili krvarenja koje zahvaća ≥ 50 %, ukupne površine lezije;
- intraokularnog kirurškog zahvata obavljenog unutar prethodnih 28 dana ili planiranog unutar idućih 28 dana.

Razderotina pigmentnog epitela mrežnice

Čimbenici rizika povezani s razderotinom pigmentnog epitela mrežnice nastalom nakon primjene anti-VEGF lijekova u svrhu liječenja vlažnog AMD-a a potencijalno i drugih oblika CNV-a, uključuju opsežnu i/ili visoku ablaciju pigmentnog epitela mrežnice. U bolesnika u kojih postoje spomenuti čimbenici rizika za nastanak razderotine pigmentnog epitela mrežnice, terapiju ranibizumabom je potrebno započeti oprezno.

Regmatogena ablacija mrežnice ili makularne rupe

U osoba s regmatogenom ablacijom mrežnice ili sa 3. ili 4. stupnjem makularnih rupa, liječenje treba prekinuti.

Populacije s ograničenim podacima

Iskustva u liječenju osoba oboljelih od DME-a uzrokovanoga šećernom bolešću tipa I su ograničena. Ranibizumab nije ispitivan u bolesnika koji su ranije dobivali intravitrealne injekcije te u bolesnika u kojih postoje aktivne sistemske infekcije ili u bolesnika s istodobnim bolestima očiju poput ablacije mrežnice ili makularne rupe. Postoji ograničeno iskustvo vezano uz terapiju ranibizumabom u dijabetičara s HbA1c vrijednosti višom od 108 mmol/mol (12 %), a nema iskustva u bolesnika s hipertenzijom koja nije primjereno kontrolirana. Ovaj manjak informacija liječnik treba uzeti u obzir prilikom liječenja takvih bolesnika.

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

U bolesnika s PM-om postoje ograničeni podaci o učinku ranibizumaba u bolesnika koji su se prethodno neuspješno podvrgnuli verteporfin fotodinamskoj terapiji (vPDT) terapiji. Također, iako je dosljedan učinak uočen u ispitanika s lezijama ispod fovee ili uz nju, nema dovoljno podataka da bi se mogao donijeti zaključak o učinku ranibizumaba u ispitanika s PM-om i lezijama izvan fovee.

Sistemski učinci nakon intravitrealne primjene

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

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

Ranluspec sadrži polisorbat 20
Ovaj lijek sadrži 0,005 mg polisorbata 20 u svakoj primijenjenoj dozi od 0,05 ml, što odgovara 0,1 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija.

Za zajedničku primjenu fotodinamske terapije vPDT-om i ranibizumaba kod vlažnog AMD-a i PM-a, vidjeti dio 5.1.

Za zajedničku primjenu laserske fotokoagulacije i ranibizumaba kod DME-a i BRVO-a, vidjeti dijelove 4.2 i 5.1.

U kliničkim ispitivanjima za liječenje oštećenja vida uzrokovanog DME-om, ishod s obzirom na oštrinu vida ili centralnu retinalnu debljinu u bolesnika liječenih ranibizumabom nije bio pod utjecajem istodobnog liječenja tiazolidindionima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni ranibizumaba u trudnoći. Ispitivanja u cinomolgus majmuna ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću ili embrionalni/fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Sustavna izloženost ranibizumabu pri oftalmičkoj primjeni je niska, no zbog mehanizma njegova djelovanja, ranibizumab se mora smatrati kao potencijalno teratogen i embriotoksičan/fetotoksičan. Stoga se ranibizumab ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako očekivana korist ne nadmašuje mogući rizik za plod. Ženama koje žele zanijeti, a liječene su ranibizumabom, ne preporučuje se zanijeti barem 3 mjeseca nakon zadnje doze ranibizumaba.

Dojenje

Na temelju vrlo ograničenih podataka, ranibizumab se može izlučiti u majčino mlijeko u malim količinama. Učinak ranibizumaba na dojeno novorođenče/dojenče nije poznat. Kao mjera opreza, tijekom primjene ranibizumaba dojenje se ne preporučuje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Liječenje može izazvati privremene poremećaje vida, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Bolesnici u kojih se jave ti znakovi, ne smiju voziti ni rukovati strojevima, sve dok ti privremeni poremećaji vida ne prođu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Većina nuspojava uočenih nakon primjene ranibizumaba povezana je s postupkom primjene intravitrealne injekcije.

Najučestalije prijavljene okularne nuspojave nakon ubrizgavanja ranibizumaba su: bol u oku, hiperemija oka, povišeni intraokularni tlak, vitritis, ablacija staklovine, krvarenje mrežnice, poremećaj vida, plutajući opaciteti u staklovini, krvarenje konjunktive, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u oku, pojačano suzenje, blefaritis, suho oko i svrbež oka.

Najučestalije prijavljene nuspojave koje nisu vezane uz oko su glavobolja, nazofaringitis i artralgija.

Manje učestalo prijavljene, ali ozbiljnije nuspojave uključuju endoftalmitis, sljepoću, ablaciju mrežnice, razderotinu mrežnice i jatrogenu traumatsku kataraktu (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave koje su se pojavile nakon primjene ranibizumaba u kliničkim ispitivanjima sažete su u tablici u nastavku.

Tablični popis nuspojava [#]

Nuspojave su podijeljene prema organskim sustavima i učestalosti koja se definira kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Nazofaringitis
Često	Infekcija mokraćnog sustava *
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	Preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja
Poremećaji oka	
Vrlo često	Vitritis, ablacija staklovine, krvarenje mrežnice, poremećaj vida, bol u oku, plutajući opaciteti u staklovini, krvarenje konjunktive, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u očima, pojačano suzenje, blefaritis, suho oko, hiperemija oka, svrbež oka.
Često	Degeneracija mrežnice, poremećaj mrežnice, ablacija mrežnice,

	razderotina mrežnice, ablacija pigmentnog epitela mrežnice, razderotina pigmentnog epitela mrežnice, smanjenje vidne oštrine, vitrealno krvarenje, poremećaj staklovine, uveitis, iritis, iridociklitis, katarakta, subkapsularna katarakta, opacifikacija stražnje kapsule, punktiformni keratitis, abrazija rožnice, zamućenje u prednjoj očnoj sobici, zamućen vid, krvarenje na mjestu injekcije, krvarenje oka, konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, iscjedak iz oka, fotopsija, fotofobija, osjećaj neugode u oku, edem očnog kapka, bol u očnom kapku, hiperemija konjunktive.
Manje često	Sljepoća, endoftalmitis, hipopion, hifema, keratopatija, adhezija šarenice, depoziti rožnice, edem rožnice, strije rožnice, bol na mjestu injekcije, iritacija na mjestu injekcije, neuobičajen osjet u oku, nadražaj očnog kapka.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često	Kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Često	Mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često	Alergijske reakcije (osip, urtikarija, svrbež, eritem)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo često	Artralgija

Pretrage

Vrlo često	Povišeni intraokularni tlak

[#] Nuspojave su definirane kao štetni događaji (u najmanje 0,5 postotnih bodova bolesnika) koji su se javili s većom stopom (najmanje 2 postotna boda) u bolesnika koji su primali terapiju ranibizumabom od 0,5 mg nego u onih koji su primali kontrolnu terapiju (placebo postupak ili PDT verteporfinom).
* uočeno samo u populaciji bolesnika s DME-om

Nuspojave vezane uz skupinu kojoj lijek pripada

U ispitivanjima faze III kod vlažnog AMD-a, ukupna učestalost krvarenja koja nisu bila vezana uz oko kao štetnih događaja koje je bilo moguće povezati sa sustavnom VEGF (čimbenik rasta vaskularnog endotela) inhibicijom bila je blago povećana u bolesnika liječenih ranibizumabom. Nije, međutim, bilo dosljednog uzorka u različitim krvarenjima. Postoji teoretski rizik za arterijske tromboembolijske događaje koji uključuju moždani udar i infarkt miokarda, nakon intravitrealne primjene VEGF inhibitora. Zapažena je niska stopa incidencije arterijskih tromboembolijskih događaja u kliničkim ispitivanjima ranibizumaba u bolesnika s AMD-om, DME-om, PDR-om, RVO-om i CNV-om te nije bilo većih razlika među skupinama liječenih ranibizumabom u usporedbi s kontrolnim skupinama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Slučajevi slučajnog predoziranja prijavljeni su iz kliničkih ispitivanja kod vlažnog AMD-a i u podacima nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave povezane s ovim prijavljenim slučajevima bile su povećani intraokularni tlak, prolazna sljepoća, smanjena vidna oštrina oka, edem rožnice, bol rožnice i bol u oku. Ako dođe do predoziranja, potrebno je pratiti intraokularni tlak i liječiti ga, ako liječnik koji liječi bolesnika ocijeni da je to nužno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: oftalmici, lijekovi za liječenje neovaskularizacije; ATK oznaka: S01LA04

Ranluspec je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Ranibizumab je fragment humaniziranog rekombinantnog monoklonskog antitijela na ljudski čimbenik rasta vaskularnog endotela A (VEGF-A). Visokim se afinitetom veže na izoforme VEGF-A (npr. na VEGF110, VEGF121 i VEGF165), čime se sprječava vezanje VEGF-A na njegove receptore VEGFR-1 i VEGFR-2. Vezanjem VEGF-A na njegove receptore dolazi do proliferacije endotelnih stanica i neovaskularizacije, te se povećava vaskularna propusnost, a smatra se da sve to u odraslih doprinosi razvoju neovaskularnog oblika senilne makularne degeneracije, patološke miopije i CNV-a ili nastanku poremećaja vida uzrokovanog bilo dijabetičkim makularnim edemom, bilo makularnim edemom posljedičnim RVO-u.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje vlažnog AMD-a

Kod vlažnog AMD-a, klinička sigurnost primjene i djelotvornost ranibizumaba ispitivani su u tri randomizirana, dvostruko maskirana ispitivanja kontrolirana placebo postupkom (prividno dane injekcije) ili aktivnim lijekom u trajanju od 24 mjeseca u bolesnika s neovaskularnim AMD-om. U ta ispitivanja je bilo uključeno ukupno 1323 bolesnika (879 u aktivnoj, a 444 u kontrolnoj skupini).

U ispitivanju FVF2598g (MARINA), 716 bolesnika s minimalno klasičnim ili okultnim lezijama bez klasične komponente randomizirani su u omjeru 1:1:1 da bi primili mjesečne injekcije ranibizumaba u dozi od 0,3 mg, ranibizumaba u dozi od 0,5 mg ili prividno dane injekcije.

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

Ključni pokazatelji ishoda sažeto su prikazani u Tablici 1 i na Slici 1.

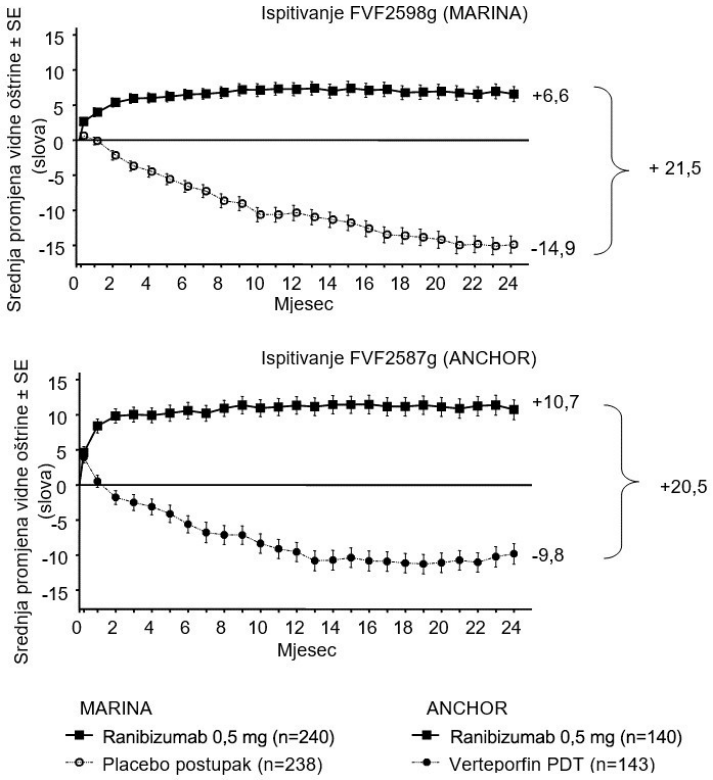
Tablica 1 Ishodi ispitivanja FVF2598g (MARINA) i FVF2587g (ANCHOR) u 12. i 24. mjesecu

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Pokazatelj ishoda	Mjesec	Placebo postupak (n = 238)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 140)
Smanjenje vidne oštrine za < 15 slova (%)[a] (zadržavanje vida, primarna mjera ishoda)	12. mjesec	62 %	95 %	64 %	96 %
	24. mjesec	53 %	90 %	66 %	90 %
Povećanje vidne oštrine	12. mjesec	5 %	34 %	6 %	40 %
	24. mjesec	4 %	33 %	6 %	41 %

za ≥ 15 slova (%)[a]					
Srednja vrijednost promjene vidne oštrine (slova) (SD)[a]	12. mjesec	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. mjesec	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

[a] p< 0,01

Slika 1 Srednja vrijednost promjene vidne oštrine od početnog stanja do 24. mjeseca u ispitivanju FVF2598g (MARINA) i ispitivanju FVF2587g (ANCHOR)



Rezultati iz oba ispitivanja ukazuju da kontinuirano liječenje ranibizumabom može koristiti i bolesnicima koji su izgubili ≥ 15 slova najbolje korigirane vidne oštrine (BCVA) u prvoj godini liječenja.

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

U ispitivanju FVF3192g (PIER), 184 bolesnika sa svim oblicima neovaskularnog AMD-a bilo je randomizirano u omjeru 1:1:1 na primanje 0,3 mg ranibizumaba, 0,5 mg ranibizumaba ili prividno dane injekcije jedanput mjesečno kroz 3 uzastopne doze, a zatim jednu dozu svaka 3 mjeseca. Od 14. mjeseca ispitivanja, bolesnici koji su samo prividno primali injekcije mogli su primiti ranibizumab, a od 19. mjeseca bilo je moguće češće liječenje. Bolesnici koji su u ispitivanju PIER liječeni ranibizumabom primili su prosječno ukupno 10 injekcija.

Nakon početnog poboljšanja vidne oštrine (nakon doziranja jednom mjesečno), ona se, u prosjeku, smanjila u bolesnika koji su ranibizumab nastavili primati jednom svaka tri mjeseca te se u 12. mjesecu vratila na početnu razinu, a taj se učinak zadržao kod većine bolesnika liječenih ranibizumabom (82 %) u 24. mjesecu. Ograničeni podaci dobiveni od ispitanika liječenih placebo postupkom koji su kasnije primili ranibizumab ukazuju da se rani početak liječenja može povezati s boljim očuvanjem vidne oštrine.

Podaci iz dvaju ispitivanja (MONT BLANC, BPD952A2308 i DENALI, BPD952A2309) provedenih nakon dobivanja odobrenja potvrdili su djelotvornost ranibizumaba, ali nisu pokazali dodatni učinak kombinirane primjene verteporfina (Visudyne PDT) i ranibizumaba u usporedbi s monoterapijom ranibizumabom.

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

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

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

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

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

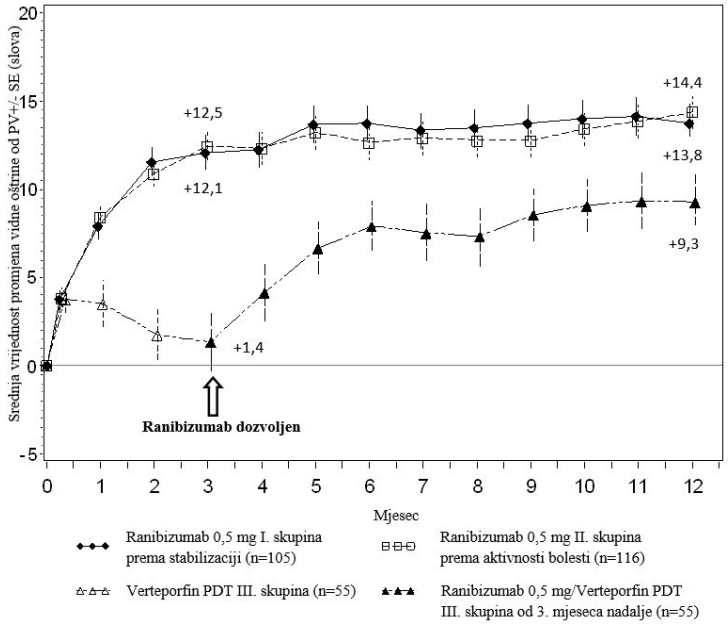
Tablica 2 Ishodi nakon 3. i 12. mjeseca (RADIANCE)

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

[a] p< 0,00001 usporedba s vPDT kontrolom
[b] Komparativna kontrola do 3. mjeseca. Bolesnici randomizirani na vPDT smjeli su primati terapiju

ranibizumabom od 3. mjeseca (u III. skupini 38 bolesnika primalo je ranibizumab od 3. mjeseca)

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



Poboljšanje vida bilo je popraćeno smanjenjem centralne debljine mrežnice.

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

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

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

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

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

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

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

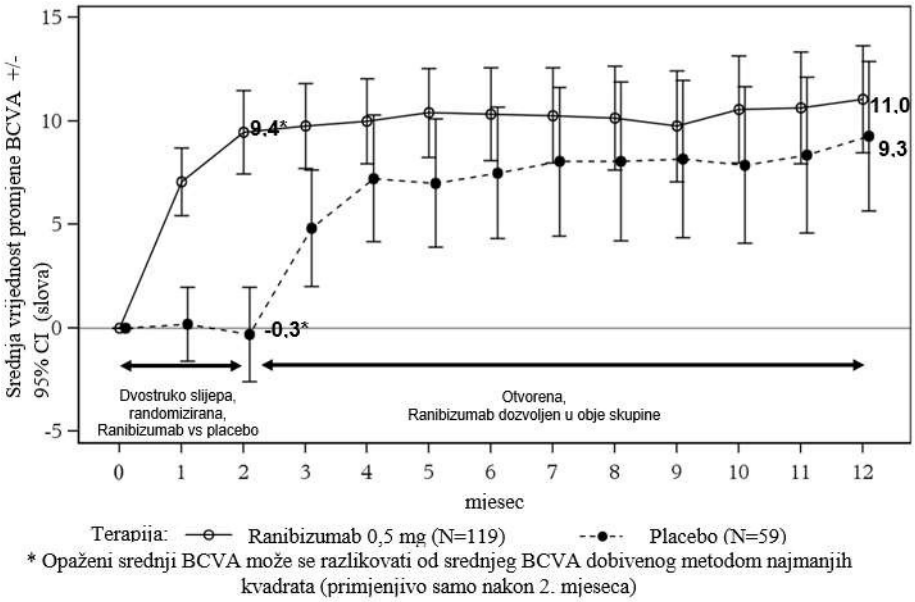
Tablica 3 Ishodi nakon 2. mjeseca (MINERVA)

	Ranibizumab	**Placebo postupak**

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

[a] Jednostrani p< 0,001 za usporedbu s prividnom kontrolom
[b] CSFT – centralna retinalna debljina

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



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

Tablica 4 Učinak liječenja ukupno i u podskupinama prema početnoj etiologiji

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

[a] obuhvaća različite etiologije niske učestalost pojavljivanja koje nisu uključene u ostale podskupine

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

ispitivano oko tijekom 12 mjeseci bio je 3 (u rasponu od 2 do 5). Općenito se terapija ranibizumabom dobro podnosila.

Liječenje poremećaja vida uzrokovanog DME-om

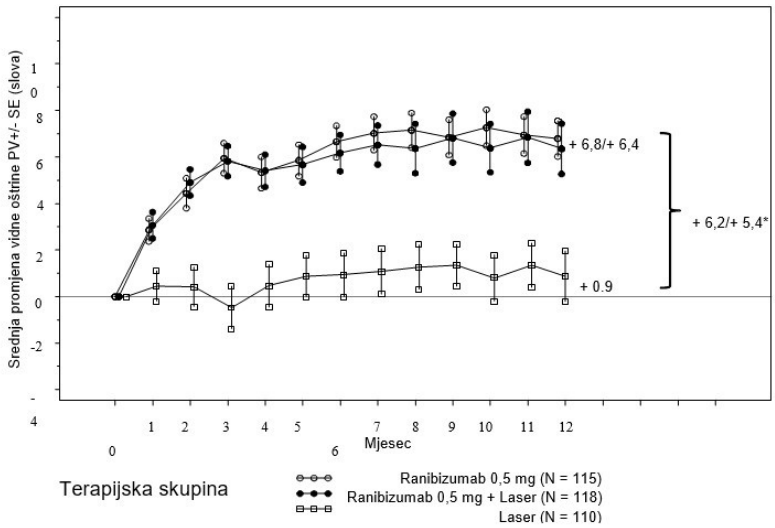
Djelotvornost i sigurnost ranibizumaba procjenjivana je u okviru tri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u trajanju od najmanje 12 mjeseci. Ukupno je 868 bolesnika uključeno u ova ispitivanja (708 u ispitivanoj skupini, a 160 u kontrolnoj).

U ispitivanju faze II D2201 (RESOLVE), 151 bolesnik liječen je ranibizumabom (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) ili prividno liječen (n = 49), intravitrealnim injekcijama jednom mjesečno. Srednja prosječna promjena BCVA od 1. mjeseca do 12. mjeseca u usporedbi s početnom vrijednošću bila je +7,8 (±7,72) slova u bolesnika liječenih ranibizumabom (n = 102), u usporedbi sa -0,1 (±9,77) slova za prividno liječene bolesnike; a srednja promjena BCVA u 12. mjesecu u odnosu na početnu vrijednost bila je 10,3 (±9,1) slova u usporedbi s -1,4 (±14,2) slova (p< 0,0001 za terapijsku razliku).

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

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

Slika 4 Srednja vrijednost promjene vidne oštrine od početne vrijednosti tijekom vremena ispitivanja D2301 (RESTORE)



PV=početna vrijednost; SE=standardna pogreška srednje vrijednosti
* Razlika u metodi najmanjih kvadrata, p<0,0001/0,0004 na temelju dvosmjernog stratificiranog Cochran-Mantel-Haenszel testa

Učinak nakon 12 mjeseci bio je dosljedan u većini podskupina. Međutim, ispitanici s početnim BCVA-om > 73 slova i makularnim edemom s centralnom retinalnom debljinom < 300 µm čini se da nisu imali koristi od liječenja ranibizumabom u usporedbi s laserskom fotokoagulacijom.

Tablica 5 Ishodi u 12. mjesecu u ispitivanju D2301 (RESTORE) te u 36. mjesecu u ispitivanju D2301-E1 (RESTORE Produžetak)

Mjere ishoda u 12. mjesecu u usporedbi s	Ranibizumab	Ranibizumab	Laser

početnim vrijednostima u ispitivanju D2301 (RESTORE)	0,5 mg n = 115	0,5 mg + laser n = 118	n = 110
Srednja prosječna promjena BCVA od 1. mjeseca do 12. mjeseca[a] (±SD)	6,1 (6,4)[a]	5,9 (7,9)[a]	0,8 (8,6)
Srednja promjena BCVA u 12. mjesecu (±SD)	6,8 (8,3)[a]	6,4 (11,8)[a]	0,9 (11,4)
Dobiveno ≥ 15 slova ili BCVA ≥ 84 slova u 12. mjesecu (%)	22,6	22,9	8,2
Srednji broj injekcija (mjeseci 0-11)	7,0	6,8	7,3 (placebo postupak)
Mjera ishoda u 36. mjesecu u ispitivanju D2301-E1 (RESTORE Produžetak) u usporedbi s početnom vrijednošću u ispitivanju D2301 (RESTORE)	Prethodni ranibizumab 0,5 mg n = 83	Prethodni ranibizumab 0,5 mg + laser n = 83	Prethodni laser n = 74
Srednja promjena BCVA u 24. mjesecu (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Srednja promjena BCVA u 36. mjesecu (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Dobiveno ≥ 15 slova ili BCVA ≥ 84 slova u 36. mjesecu (%)	27,7	30,1	21,6
Srednji broj injekcija (mjeseci 12-35)*	6,8	6,0	6,5

[a]p< 0,0001 za usporedbe skupine koja je primala ranibizumab naspram skupine s laserskom terapijom.
n u D2301-E1 (RESTORE Produžetak) označava broj bolesnika s vrijednošću na početku ispitivanja D2301 (RESTORE) (0. mjesec) i na posjetu u 36. mjesecu.
* Udio bolesnika kojima nije bilo potrebno liječenje ranibizumabom tijekom faze produžetka bio je 19 % u skupini koja je prethodno primala ranibizumab, 25 % u skupini s ranibizumabom + laserskom terapijom odnosno 20 % u skupini s laserskom terapijom.

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

Dugoročni sigurnosi profil ranibizumaba uočen u 24-mjesečnom produžetku ispitivnaja u skladu je s poznatim sigurnosnim profilom za ranibizumab.

U ispitivanju faze IIIb D2304 (RETAIN), 372 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 1:1:1 na primanje:
- ranibizumaba 0,5 mg s konkomitantnom laserskom fotokoagulacijom po režimu „liječi i produži“ (LIP),
- ranibizumaba 0,5 mg kao monoterapije po LIP režimu,
- ranibizumaba 0,5 mg kao monoterapije po režimu p.p..

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

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

Ključne mjere ishoda sažete su u Tablici 6.

Tablica 6 Ishodi u ispitivanju D2304 (RETAIN)

Mjera ishoda u usporedbi s početnom vrijednošću	LIP ranibizumab 0,5 mg + laser n = 117	LIP samo ranibizumab 0,5 mg n = 125	p.p. ranibizumab 0.5 mg n = 117
Srednja prosječna promjena BCVA od 1. mjeseca do 12. mjeseca (SD)	5,9 (5,5) [a]	6,1 (5,7) [a]	6,2 (6,0)
Srednja prosječna promjena BCVA od 1 mjeseca do 24. mjeseca 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Srednja promjena BCVA od 24. mjeseca (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Dobiveno ≥ 15 slova ili BCVA ≥ 84 slova u 24. mjesecu (%)	25,6	28,0	30,8
Srednji broj injekcija (mjeseci 0-23)	12,4	12,8	10,7

[a]p< 0,0001 za procjenu neinferiornosti prema režimu p.p.

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

Liječenje PDR-a

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

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

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

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

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

Kategorizirana promjena u odnosu na početno stanje	**Protokol S**		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	**PRP (N = 199)**	**Razlika u udjelu (%), CI**
Poboljšanje za ≥ 2 koraka			

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

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

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

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

Liječenje vidnoga poremećaja uzrokovanog makularnim edemom posljedičnim RVO-u

Sigurnost kliničke primjene i djelotvornost ranibizumaba u bolesnika čiji je poremećaj vida nastao zbog makularnoga edema posljedičnoga RVO-u, procjenjivana je u okviru randomiziranih, dvostruko-maskiranih, kontroliranih ispitivanja BRAVO i CRUISE u koje su u prvom slučaju bili uključeni bolesnici s BRVO-om (n = 397), a u drugom slučaju bolesnici s CRVO-om (n = 392). U okviru oba ispitivanja, ispitanici su primali ili injekcije ranibizumaba u dozi od 0,3 mg ili 0,5 mg ili prividno dane injekcije. Nakon 6 mjeseci, bolesnike prvotno uvrštene u skupinu s prividno davanim injekcijama prebacilo se na liječenje ranibizumabom u dozi od 0,5 mg.

Ključni pokazatelji ishoda iz ispitivanja BRAVO i CRUISE sažeto su prikazani u Tablici 8 te na Slikama 5 i 6.

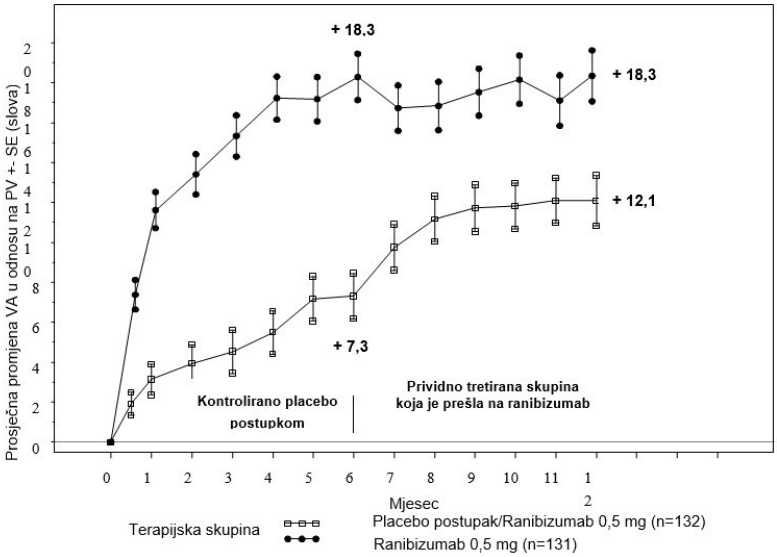
Tablica 8 Ishodi nakon 6 i 12 mjeseci (ispitivanja BRAVO and CRUISE)

	BRAVO		**CRUISE**	
	Placebo postupak/ Ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)**	**Placebo postupak/Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**

Srednja promjena oštrine vida nakon 6 mjeseci liječenja[a] (slova) (SD) (primarna mjera ishoda)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Srednja promjena BCVA nakon 12 mjeseci liječenja (slova) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Povećanje vidne oštrine za ≥ 15 slova nakon 6 mjeseci[a] (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Povećanje vidne oštrine za ≥ 15 slova nakon 12 mjeseci (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Udio (%) bolesnika u kojih liječenje nije dalo rezultata te su u razdoblju od 12 mjeseci podvrgnuti laseru	61,4	34,4	NP	NP

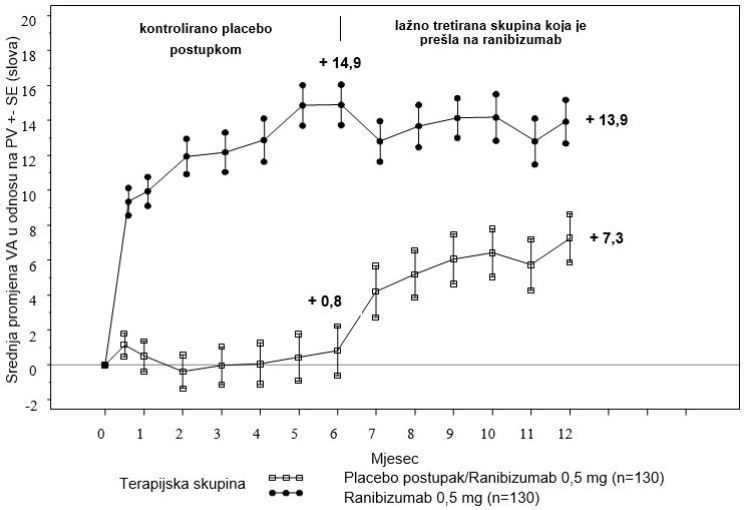
[a]p< 0,0001 za oba ispitivanja

Slika 5 Srednja vrijednost promjene od početnog BCVA kroz razdoblje do 6.mjeseca i 12. mjeseca (ispitivanje BRAVO)



PV=početna vrijednost; SE=standardna pogreška srednje vrijednosti

Slika 6 Srednja vrijednost promjene od početnog BCVA kroz razdoblje do 6. mjeseca i 12. mjeseca (ispitivanje CRUISE)



PV=početna vrijednost; SE=standardna pogreška srednje vrijednosti

U oba ispitivanja, poboljšanje vida bilo je popraćeno stalnim i značajnim smanjenjem makularnoga edema na koje su ukazivali rezultati mjerenja centralne debljine mrežnice.

U bolesnika s CRVO-om (ispitivanje CRUISE i ispitivanje HORIZON koje je predstavljalo njegov nastavak): Ispitanici koji su nakon prvih 6 mjeseci prividnog primanja injekcija primili ranibizumab, nisu postigli poboljšanje vidne oštrine do 24. mjeseca (~6) usporedivo s bolesnicima koji su ranibizumabom liječeni od samoga početka ispitivanja (~12).

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

Dugoročna (24-mjesečna) klinička sigurnost i djelotvornost ranibizumaba u bolesnika s oštećenjem vida zbog makularnog edema uslijed RVO-a bile su procijenjene u ispitivanjima BRIGHTER (BRVO) i CRYSTAL (CRVO). U oba ispitivanja ispitanici su primali dozu od 0,5 mg ranibizumaba prema potrebi (p.p.) u skladu s individualnim kriterijima stabilizacije. BRIGHTER je bilo aktivno kontrolirano randomizirano ispitivanje s 3 skupine u kojem se uspoređivalo 0,5 mg ranibizumaba primijenjenog kao monoterapija ili u kombinaciji s dodatkom laserske fotokoagulacije sa samom laserskom fotokoagulacijom. Nakon 6 mjeseci, ispitanici u skupini s laserom mogli su primati 0,5 mg ranibizumaba. CRYSTAL je bilo ispitivanje s jednom skupinom, koja je primala 0,5 mg ranibizumaba kao monoterapiju.

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

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

	BRIGHTER			**CRYSTAL**
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	**Ranibizumab 0,5 mg + Laser N = 178**	**Laser* N = 90**	**Ranibizumab 0,5 mg N = 356**
Srednja promjena u BCVA-u u 6. mjesecu[a] (slova) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Srednja promjena u	+15,5	+17,3	+11,6	+12,1

BCVA-u u 24. mjesecu[b] (slova) (SD)	(13,91)	(12,61)	(16,09)	(18,60)
Povećanje od ≥ 15 slova u BCVA-u u 24. mjesecu (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Srednji broj injekcija (SD) (mjeseci 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NP	13,1 (6,39)

[a] p< 0,0001 za obje usporedbe u ispitivanju BRIGHTER u 6. mjesecu: Ranibizumab 0,5 mg naspram laser i Ranibizumab 0,5 mg + laser naspram laser.
[b] p< 0,0001 za nultu hipotezu u ispitivanju CRYSTAL da srednja promjena u 24. mjesecu od početne vrijednosti iznosi nula.
* Počevši od 6. mjeseca bilo je dopušteno liječenje s 0,5 mg ranibizumaba (24 bolesnika bilo je liječeno samo laserom).

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene 0,5 mg ranibizumaba u napunjenoj štrcaljki nisu ispitane u pedijatrijskih bolesnika.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži ranibizumab u svim podskupinama pedijatrijske populacije kod neovaskularnog AMD-a, poremećaja vida uzrokovanog DME-om, poremećaja vida uzrokovanog makularnim edemom nastalim kao posljedica RVO-a, oštećenja vida uzrokovanog CNV-om i dijabetičkom retinopatijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon mjesečnih intravitrealnih primjena ranibizumaba u bolesnika s neovaskularnim AMD-om, koncentracije ranibizumaba u serumu bile su općenito niske, a maksimalne razine (C_{max}) bile su općenito ispod koncentracije ranibizumaba nužne za inhibiciju 50 % biološke aktivnosti VEGF-a (11-27 ng/ml, procijenjeno testom stanične proliferacije *in vitro*). C_{max} bila je razmjerna dozi u rasponu

doza od 0,05 do 1,0 mg/oku. Koncentracije u serumu kod ograničenog broja bolesnika s DME-om ukazuju na to da se ne može isključiti malo viša sustavna izloženost u usporedbi s onima zabilježenim u bolesnika s neovaskularnim AMD-om. Koncentracije ranibizumaba u serumu u bolesnika sa RVO-om bile su slične ili malo više u usporedbi s onim zabilježenim u bolesnika s neovaskularnim AMD-om.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike i uklanjanja ranibizumaba iz seruma bolesnika s neovaskularnim AMD-om liječenih dozom od 0,5 mg, prosječno poluvrijeme eliminacije ranibizumaba iz staklovine iznosi oko 9 dana. Procjenjuje se da pri mjesečnoj intravitrealnoj primjeni ranibizumaba 0,5 mg/oku, C_{max} ranibizumaba u serumu, postignut otprilike 1 dan nakon primjene doze, općenito iznosi od 0,79 do 2,90 ng/ml, a C_{min} se općenito procjenjuje na 0,07 do 0,49 ng/ml. Procjenjuje se da su koncentracije ranibizumaba u serumu oko 90 000 puta niže od koncentracije ranibizumaba u staklovini.

Bolesnici s oštećenjem bubrega: nisu provedena formalna ispitivanja farmakokinetike ranibizumaba u bolesnika s oštećenjem bubrega. U analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika s neovaskularnim AMD-om, 68 % (136 od 200) bolesnika imalo je oštećenje bubrega (46,5 % blago [50-80 ml/min], 20 % umjereno [30-50 ml/min], a 1,5 % teško [<30 ml/min]). U bolesnika s RVO-om, 48,2 % (253 od 525) bolesnika imalo je oštećenje bubrega (36,4 % blago, 9,5 % umjereno, a 2,3 % teško). Sistemski je klirens bio malo snižen, no to nije bilo klinički značajno.

Oštećenje jetre: nisu provedena formalna ispitivanja farmakokinetike ranibizumaba u bolesnika s oštećenjem jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Obostrana intravitrealna primjena ranibizumaba cinomolgus majmunima u dozama od 0,25 mg/oku do 2,0 mg/oku jednom svaka 2 tjedna do 26 tjedana rezultirala je oftalmičkim učincima ovisnim o dozi.

Intraokularno, uočeni su porasti, o dozi ovisnih, zamućenja i stanica u prednjoj očnoj sobici, s vrhuncem 2 dana nakon injekcije. Jačina upalnog odgovora općenito se smanjila sa sljedećim injekcijama ili tijekom oporavka. U stražnjem segmentu uočene su leteće mutnine i infiltracija vitreusa stanicama, također s tendencijom ovisnosti o dozi, i općenito su se zadržavali sve do kraja razdoblja liječenja. U ispitivanju koje je trajalo 26 tjedana, težina vitrealne upale povećavala se s brojem injekcija. Međutim, uočena je reverzibilnost nakon oporavka. Priroda i trenutak pojave upale u stražnjem segmentu upućuju na imunološki posredovan odgovor antitijelima, no to ne mora biti klinički značajno. U nekih je životinja nakon razmjerno dugog razdoblja jake upale uočena pojava katarakte, što upućuje na zaključak da se promjene na leći javljaju kao sekundarna pojava nakon teške upale. Nakon primjene intravitrealnih injekcija uočen je prolazan porast intraokularnog tlaka, neovisno o dozi.

Mikroskopske promjene na oku bile su povezane s upalom i nisu ukazivale na degenerativni proces. U optičkom disku nekih očiju uočene su granulomatozne upalne promjene. Tijekom razdoblja oporavka te su se promjene u stražnjem segmentu smanjile ili su potpuno nestale u nekim slučajevima.

Nakon intravitrealne primjene nisu uočeni znakovi sistemske toksičnosti. U podskupini životinja koje su primale lijek nađena su serumska i vitrealna antitijela na ranibizumab.

Ne postoje podaci o karcinogenosti niti mutagenosti.

U gravidnih ženki majmuna, intravitrealna primjena ranibizumaba koja je rezultirala maksimalnom sustavnom izloženošću 0,9-7 puta većom od one u najgorem slučaju kliničke izloženosti nije izazvala razvojnu toksičnost niti teratogenost, te nije imala utjecaja na težinu ili strukturu posteljice, iako bi se, na temelju njegovog farmakološkog učinka, ranibizumab trebao smatrati potencijalno teratogenim i embrio-/fetotoksičnim.

Odsutnost ranibizumabom-posredovanih učinaka na embrio-fetalni razvoj vjerojatno je povezana

uglavnom s nemogućnošću da Fab fragment prođe kroz posteljicu. Ipak, opisan je slučaj s visokim razinama ranibizumaba u serumu majke i prisutnošću ranibizumaba u serumu fetusa, što navodi na zaključak da je anti-ranibizumab protutijelo djelovalo kao proteinski nosač (koji sadrži Fc regiju) za ranibizumab, čime se smanjuje njegov klirens iz seruma majke i omogućuje njegov prijenos kroz posteljicu. Budući da su istraživanja embrio-fetalnog razvoja provedena u zdravih gravidnih ženki, a bolesti (poput šećerne bolesti) mogu modificirati propusnost posteljice za Fab fragment, rezultate ispitivanja treba tumačiti s oprezom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

α,α-trehaloza dihidrat
histidinklorid hidrat
histidin
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u neotvorenom podlošku u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
Neotvoreni se podložak može prije primjene lijeka držati na sobnoj temperaturi (25 °C) do 24 sata.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (ciklički olefinski polimer) s 0,165 ml sterilne otopine, s klorobutilnim gumenim čepom klipa obloženim slojem *i-coating*™ (sloj silikonske smole) i zatvaračem štrcaljke koji se sastoji od čvrstog prozirnog sigurnosnog pokrova s vrhom zatvarača od klorobutilne gume, uključujući *luer lock* nastavak. Napunjena štrcaljka ima potisni klip i hvatište za prste, a pakirana je u zatvoreni podložak.

Veličina pakiranja je jedna napunjena štrcaljka.

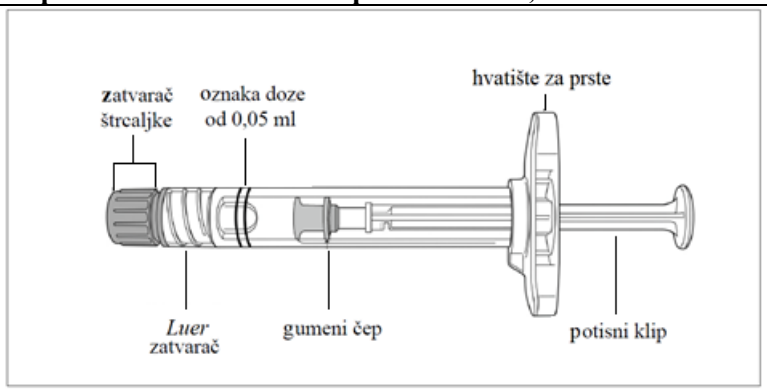
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

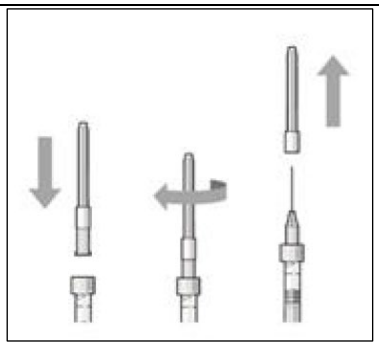
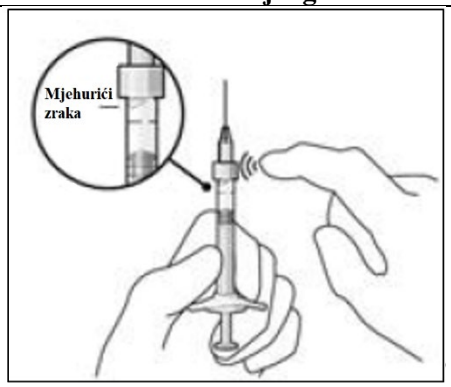
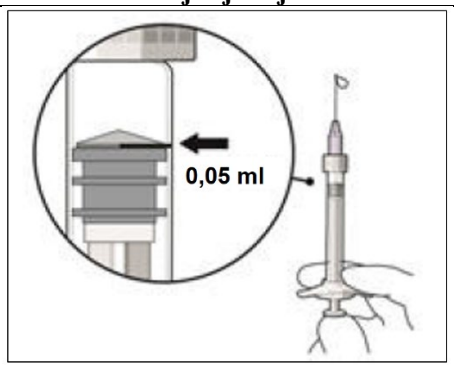
Napunjena štrcaljka je samo za jednokratnu uporabu. Napunjena štrcaljka je sterilna. Nemojte koristiti lijek ako je pakiranje oštećeno. Sterilnost napunjene štrcaljke ne može se jamčiti ako podložak nije zatvoren. Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži vidljive čestice.

Napunjena štrcaljka sadrži više od preporučene doze od 0,5 mg. Ukupni volumen koji se može istisnuti iz napunjene štrcaljke (0,1 ml) ne smije se u cijelosti primijeniti. Višak volumena potrebno je izbaciti prije primjene injekcije. Injiciranje cjelokupnog volumena napunjene štrcaljke može dovesti do predoziranja. Da biste izbacili mjehurić zraka zajedno s viškom lijeka, polagano potisnite klip sve dok rub ispod kupole gumenog čepa ne bude u ravnini s crnom linijom oznake doze na štrcaljki (što odgovara količini od 0,05 ml, tj. 0,5 mg ranibizumaba).

Za primjenu intravitrealne injekcije mora se koristiti sterilna igla za injekciju od 30G × ½″.

Kako biste pripremili Ranluspec za intravitrealnu primjenu, molimo da se pridržavate uputa za uporabu.

Uvod	1. Napunjena štrcaljka je sterilna i namijenjena samo za jednokratnu uporabu. Nemojte koristiti lijek ako je pakiranje oštećeno ili je njime već rukovano. 2. Za pripremu lijeka Ranluspec za intravitrealnu primjenu, pridržavajte se ovih uputa za uporabu. Prije primjene napunjene štrcaljke pažljivo pročitajte sve upute. 3. Otvaranje zatvorenog podloška, kao i sve naknadne korake primjene lijeka treba obaviti u aseptičnim uvjetima. 4. Za primjenu intravitrealne injekcije treba koristiti sterilnu iglu za injekciju od 30 G × ½″ (nije isporučena). **Napomena: Doza mora biti podešena na 0,05 ml.**	
Opis napunjene štrcaljke	 **Slika 1: Prikaz napunjene štrcaljke lijeka Ranluspec**	
1. korak	**PRIPREMA:** Provjerite sadrži li pakiranje sterilnu napunjenu štrcaljku u zatvorenom podlošku. Odlijepite poklopac s podloška štrcaljke i, koristeći aseptičnu tehniku, izvadite štrcaljku.	
2. korak	**PREGLEDAJTE ŠTRCALJKU:** 1. RANIBIZUMAB treba biti bistar do blago opalescentan, bezbojan do blijedo smećkast. 2. **Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku:** - ako se zatvarač štrcaljke odvojio od *luer lock* nastavka. - ako je štrcaljka oštećena. - ako se u otopini vide čestice, zamućenja ili promjena boje. 3. Ako bilo što od gore navedenog nije u skladu s opisom, bacite napunjenu štrcaljku i upotrijebite novu. **Napomena: Nemojte izvlačiti potisni klip da ne biste ugrozili sterilnost lijeka.**	 **Slika 2: Napunjena štrcaljka lijeka Ranluspec od 0,5 mg s bijelim hvatištem za prste**
3. korak	**UKLONITE ZATVARAČ ŠTRCALJKE:** Uklonite zatvarač štrcaljke odvrtanjem u smjeru suprotnom od kretanja kazaljki na satu (vidjeti sliku 3). **Napomena: Zatvarač štrcaljke treba ukloniti kada je korisnik spreman za injekciju. Jednom kad se zatvarač odvrne, ne smije se zavrtati natrag. Ako korisnik nije spreman za injekciju, štrcaljka se mora baciti.**	 **Slika 3: Uklanjanje zatvarača s navojem**

4. korak	**PRIČVRSTITE IGLU:** 1. Pričvrstite sterilnu iglu za injekciju od 30 G × ½″ na štrcaljku tako što ćete je čvrsto zavrnuti na *luer lock* nastavak (vidjeti sliku 4). 2. Pažljivo uklonite kapicu igle povlačeći je ravno prema gore. **Napomena: Iglu za injekciju ni u jednom trenutku nemojte brisati.**	 **Slika 4: Pričvršćivanje igle**
5. korak	**IZBACITE MJEHURIĆE ZRAKA:** 1. Držite štrcaljku tako da igla bude usmjerena prema gore. 2. Ako ima mjehurića zraka, prstom nježno kuckajte štrcaljku dok se mjehurići zraka ne podignu na vrh štrcaljke (vidjeti sliku 5).	 **Slika 5: Uklanjanje mjehurića zraka**
6. korak	**IZBACITE ZRAK I PODESITE DOZU:** 1. Držite štrcaljku u razini očiju te pažljivo pritisnite potisni klip sve dok rub ispod kupole gumenog čepa ne bude u ravnini s oznakom za dozu od 0,05 ml (vidjeti sliku 6). **Napomena: Gumeni čep klipa <u>pričvršćen</u> je na potisni klip i zato nemojte izvlačiti klip da zrak ne bi ostao zarobljen.**	 **Slika 6: Podešavanje doze**
7. korak	**INJICIRAJTE:** 1. Injiciranje se mora obaviti u aseptičnim uvjetima. 2. Iglu za injekciju treba uvesti 3,5 – 4,0 mm posteriorno od limbusa u vitrealnu šupljinu, u smjeru središta očne jabučice, izbjegavajući pri tom horizontalni meridijan. 3. Zatim polagano injicirajte volumen injekcije od 0,05 ml, sve dok gumeni čep ne dotakne dno štrcaljke. 4. Nakon primjene injekcije **nemojte** vraćati kapicu igle natrag na iglu ili odvajati iglu od štrcaljke. Odložite upotrijebljenu štrcaljku zajedno s iglom u spremnik za oštre predmete ili je zbrinite sukladno lokalnim propisima.	

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2012/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10.2.2026
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.