

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LUCENTİS 10 mg/ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir kullanıma hazır enjektör, 1,65 mg ranibizumaba eşdeğer 0,165 mL içerir. (Bir mL çözelti, 10 mg ranibizumab içerir). Bir kullanıma hazır enjektörün ekstrakte edilebilir hacmi 0,1 mL'dir. Bu, 0,5 mg ranibizumab içeren 0,05 mL'lik tek bir doz uygulamak için kullanılabilir bir miktar sağlar.

Ranibizumab, rekombinant DNA teknolojisiyle *Escherichia coli* hücrelerinde üretilmiş insanlara uyarlanmış bir monoklonal antikor parçasıdır.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Steril, koruyucu içermeyen, berrak, renksiz ile soluk sarı arasında sulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LUCENTİS,

- Neovasküler (yaş tip) yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) tedavisinde,
- Diyabetik maküler ödem (DMÖ)'den kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisinde,
- Proliferatif diyabetik retinopatinin (PDR) tedavisi
- Retinal ven tıkanıklığına (RVT) bağlı maküler ödemden kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisinde,
- Koroidal neovaskülarizasyona (KNV) bağlı görme bozukluğunun tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

LUCENTİS, intravitreal enjeksiyon deneyimi olan bir "göz hastalıkları uzmanı" tarafından uygulanmalıdır.

LUCENTİS için önerilen doz, tek bir intravitreal enjeksiyon halinde uygulanacak olan 0,5 mg'dır. Bu doz 0,05 mL'lik bir enjeksiyon hacmine denk gelmektedir. Aynı göze yapılan iki uygulama arasında geçen süre 4 haftadan kısa olmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviye ayda bir uygulama ile başlanır ve maksimum görme keskinliğine ulaşılan ve/veya hastalık aktivitesi belirtileri görülme-yene yani, devam eden tedavi altında görme keskinliğinde ve diğer hastalık belirti ve semptomlarında bir değişiklik olmayana kadar devam edilir. Yaş tip

YBMD, DMÖ, PDR ve RVT'li hastalarda başlangıçta üç veya daha fazla ardışık aylık enjeksiyon gerekebilir.

Sonrasında, izlem ve tedavi aralıkları hekim tarafından, görme keskinliği ve/veya anatomik parametrelere göre değerlendirilen hastalık aktivitesine göre belirlenmelidir.

Eğer hekimin görüşüne göre görme ile ilgili ve anatomik parametreler hastanın devam eden tedaviden fayda sağlamadığını gösterirse, LUCENTİS tedavisi kesilmelidir.

Hastalık aktivitesi izlemi klinik muayene, fonksiyonel test veya görüntüleme tekniklerini (optik koherens tomografi, fluoresein anjiyografisi veya indosiyanın yeşili anjiyografisi) içerebilir.

Hastalar tedavi et ve uzat rejimine göre tedavi ediliyorsa, maksimum görme keskinliği elde edildiğinde ve/veya hastalık aktivitesi belirtileri yoksa, tedavi aralıkları hastalık aktivitesi veya görme bozukluğu belirtileri nüksedene kadar kademeli olarak uzatılabilir. Tedavi aralığı yaş tip YBMD için bir seferde en fazla iki hafta uzatılmalıdır ve DMÖ için bir seferde bir aya kadar uzatılabilir. RVT için tedavi aralıkları da kademeli olarak uzatılabilir, bununla birlikte bu aralıkların uzunluğuna dair bir sonuca varmak için yeterli veri yoktur. Hastalık aktivitesi nüksedirse tedavi aralığı uygun şekilde kısaltılmalıdır.

KNV'ye bağlı görme bozukluğunun tedavisi hastalık aktivitesi temelinde hastaya göre bireysel olarak belirlenmelidir. Bazı hastalar ilk 12 ay sırasında sadece bir enjeksiyona ihtiyaç duyabilir; diğerleri aylık enjeksiyon dahil daha sık tedaviye ihtiyaç duyabilir. Patolojik miyopiye (PM) bağlı KNV için, birçok hasta ilk yıl sırasında sadece bir ya da iki enjeksiyona ihtiyaç duyabilir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

DMÖ'de ve Dal RVT'de (DRVT-Retinal venin bir dalında tıkanıklık olması ve o dal tarafından kirli kanın toplandığı bölgede dolaşım sorunu ortaya çıkması) LUCENTİS ve lazer fotokoagülasyon:

LUCENTİS, klinik çalışmalarda lazer fotokoagülasyonla eşzamanlı olarak uygulanmıştır. Aynı gün verilmesi durumunda LUCENTİS lazer fotokoagülasyondan en az 30 dakika sonra uygulanmalıdır. LUCENTİS, önceden lazer fotokoagülasyonu yapılmış olan hastalara uygulanabilir.

PM'ye sekonder KNV'de LUCENTİS ve verteporfın fotodinamik tedavi

LUCENTİS ve verteporfının eşzamanlı uygulanması ile deneyim bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

Tek kullanımlık kullanıma hazır enjektör sadece intravitreal kullanım içindir. Bu kullanıma hazır enjektör, önerilen 0,5 mg'lık dozdan daha fazlasını içerir. Kullanıma hazır enjektörün ekstrakte edilebilir hacmi (0,1 mL), toplamda kullanılacak hacim değildir. Fazla hacim, enjeksiyondan önce giderilmelidir. Kullanıma hazır enjektörün tüm hacminin enjekte edilmesi doz aşımına yol açar. Fazla tıbbi ürün ile birlikte hava kabarcıklarını gidermek için piston, çizgi kauçuk tıpanın tepe kısmının altında olana kadar hafifçe itilerek enjektördeki siyah doz uygulama çizgisi ile aynı hizaya getirilir (yani 0,5 mg ranibizumaba eşdeğer 0,05 mL'ye). LUCENTİS, uygulanmadan önce partiküllü madde veya renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir.

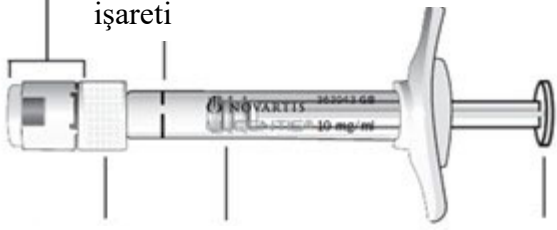

Enjeksiyon prosedürü cerrahi el dezenfeksiyonu, steril eldiven, bir steril örtü ve bir steril göz kapağı spekulumu (ya da eşdeğeri) ve gerekiyorsa, steril parasentez ekipmanını içeren aseptik koşullar altında yürütülmelidir. İntravitreal prosedür uygulanmadan önce hastanın aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından tıbbi öyküsü dikkatlice değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Enjeksiyondan önce yeterli anestezi ve perioküler cildi,

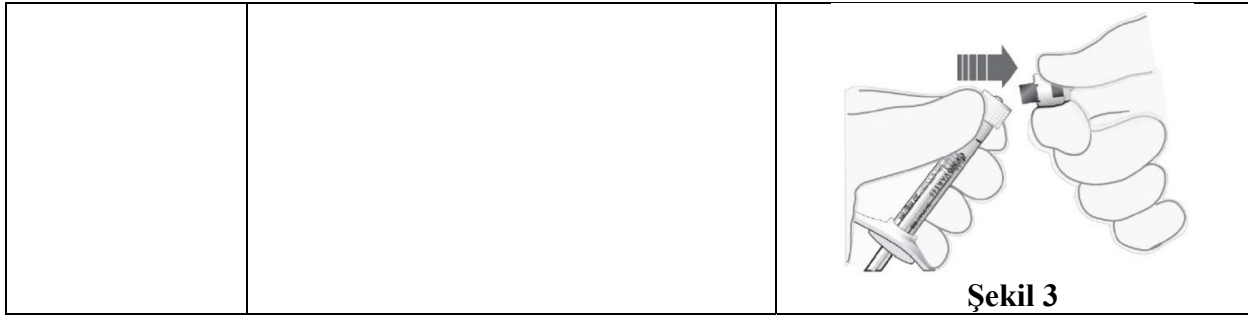
göz kapağını ve oküler yüzeyi dezenfekte etmek için geniş spektrumlu bir topikal mikrobisid uygulanmalıdır.

Enjeksiyon iğnesi, yatay meridyenden kaçınılarak ve gözün merkezi hedeflenerek vitreus boşluğuna doğru limbusun 3,5-4 mm açıklığına batırılmalıdır. Sonra 0,05 mL'lik enjeksiyon hacmi verilmelidir; daha sonraki enjeksiyonlar farklı sklera kadranına uygulanmalıdır. Her bir kullanıma hazır enjektör, sadece tek bir gözün tedavisi için kullanılmalıdır.

İntravitreal enjeksiyon için bir 30G x ½" steril enjeksiyon iğnesi kullanılmalıdır.

LUCENTİS'i intravitreal uygulamaya hazırlamak için aşağıdaki talimatları uygulayınız:

Giriş	Kullanıma hazır enjektörü kullanmadan önce tüm talimatları dikkatlice okuyunuz. Kullanıma hazır enjektör sadece tek kullanımlıdır. Kullanıma hazır enjektör sterildir, ambalaj hasarlıysa ürün kullanılmamalıdır. Kapalı blister ambalajın açılması ve izleyen diğer tüm adımlar, aseptik koşullar altında yapılmalıdır. Not: Doz, 0,05 mL olarak ayarlanmalıdır.	
Kullanıma hazır enjektör açıklaması	<p>Enjektör kapağı 0,05 mL'lik doz işareti Parmak kavrama sapı</p>  <p>Luer kilidi Kauçuk tıpa Piston çubuğu</p> <p style="text-align: center;">Şekil 1</p>	
Hazırlama	<ol style="list-style-type: none">1. Ambalajın aşağıdakileri içerdiğinden emin olunuz:<ul style="list-style-type: none">• kapalı bir blister ambalaj içerisinde steril kullanıma hazır enjektör2. Enjektör tablası üzerindeki kısmı soyunuz ve aseptik teknik kullanarak enjektörü dikkatlice çıkarınız.	
Enjektör kontrolü	<ol style="list-style-type: none">3. Aşağıdakileri kontrol ediniz.<ul style="list-style-type: none">• Enjektör kapağı, Luer kilidinden ayrılmış olmamalıdır.• Enjektörde hasar olmamalıdır.• Çözelti berrak, renksiz ila açık sarı renkte görülmeli ve herhangi bir partikül içermemelidir.4. Yukarıda belirtilen şartlardan herhangi bir karşılanmamışsa kullanıma hazır enjektörü atınız ve yenisini kullanınız.	
Enjektör kapağının çıkarılması	<ol style="list-style-type: none">5. Enjektörün kapağını koparınız (çevirmeyiniz veya bükmeyiniz) (bkz. Şekil 2).6. Enjektör kapağını atınız (bkz. Şekil 3)	 <p style="text-align: center;">Şekil 2</p>



Şekil 3

<p>İğnenin takılması</p>	<p>7. Bir 30G x ½" steril enjeksiyon iğnesini, Luer kilidi üzerinde sıkıca döndürerek enjektöre düz olarak sabitleyiniz (bkz. Şekil 4)</p> <p>8. Düz bir şekilde çekerek iğne kapağını dikkatlice çıkarınız (bkz. Şekil 5).</p> <p>Not: İğneyi hiçbir zaman silmeyiniz.</p>	
---------------------------------	--	--

Şekil 4

Şekil 5

<p>Hava kabarcıklarının giderilmesi</p>	<p>9. Enjektörü dik pozisyonda tutunuz.</p> <p>10. Herhangi bir hava kabarcığı varsa kabarcıklar en üst kısma çıkana kadar parmağınızla enjektöre hafifçe vurunuz (bkz. Şekil 6)</p>	
--	--	--

Şekil 6

<p>Dozun ayarlanması</p>	<p>11. Enjektörü göz hizanızda tutunuz ve pistonu, çizgi kauçuk tıpanın tepe kısmının altında olana kadar dikkatlice iterek doz işareti ile aynı hizaya getiriniz (bkz. Şekil 7). Bu havanın ve fazla çözeltinin giderilmesini sağlayacak ve dozu 0,05 mL olarak ayarlayacaktır.</p> <p>Not: Piston çubuğu, kauçuk tıpayla bağlantılı değildir- bu enjektör içine havanın çekilmesini önler.</p>	
---------------------------------	--	--

Şekil 7

<p>Enjeksiyon</p>	<p>Enjeksiyon prosedürü aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.</p> <p>12. Enjeksiyon iğnesi, yatay meridyenden kaçınılarak ve gözün merkezi hedeflenerek vitreus boşluğuna doğru limbusun 3,5-4 mm açıklığına batırılmalıdır.</p>
--------------------------	--

	<p>13. 0,05 mL'lik hacmi uygulamak için kauçuk tıpa enjektörün en alt kısmına ulaşana kadar enjeksiyona devam ediniz.</p> <p>14. İzleyen enjeksiyonlar farklı bir sklera bölgesine yapılmalıdır.</p> <p>15. Enjeksiyondan sonra iğne kapağı tekrar takılmamalı veya iğne enjektörden çıkarılmamalıdır. Kullanılan enjektör, iğnesi ile birlikte sivri uçlu atıklar kutusuna atılmalı veya yerel gerekliliklere uygun imha edilmelidir.</p>
--	--

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Ancak, sistemik maruziyet dikkate değer olmadığı için bu popülasyonda özel önlemler gerekli görülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: 18 yaşın altındaki popülasyonda güvenlik ve etkinlik verilerindeki eksiklik nedeniyle LUCENTİS'in çocuk ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir. KNV'ye bağlı görme bozukluğu olan 12 ila 17 yaş adolesanlardaki mevcut veriler bölüm 5.1'de tarif edilmektedir ancak pozoloji hakkında herhangi bir öneride bulunulamamaktadır.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. 75 yaş üzerindeki DMÖ'lü hastalar üzerinde deneyim kısıtlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye ya da ilaç içindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddelerin listesi),
- Aktif ya da şüpheli oküler ya da perioküler enfeksiyonlu hastalar,
- Aktif şiddetli göz içi inflamasyonlu hastalarda kullanımı kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravitreal enjeksiyona bağlı etkiler:

LUCENTİS tedavisi sadece intravitreal enjeksiyon ile yapılır.

LUCENTİS ile olanları da içeren intravitreal enjeksiyonlar endoftalmi, göz içi inflamasyonu, yırtıklı retina dekolmanı, retina yırtılması ve iyatrojenik travmatik katarakt ile ilişkili olmuştur (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). LUCENTİS uygulanırken her zaman uygun steril enjeksiyon teknikleri kullanılmalıdır. Ayrıca, bir enfeksiyon oluştuğunda erken tedaviye olanak sağlamak için hastalar enjeksiyonu takip eden hafta sırasında izlenmelidir. Hastalara endoftalmi ya da yukarıda sözü edilen vakaları çağrıştıracak herhangi bir semptomu gecikmeden bildirmeleri öğütlenmelidir.

Göz içi basıncı artışları:

LUCENTİS enjeksiyonundan sonra 60 dakika içinde göz içi basıncında (GİB) geçici artışlar, görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Kalıcı GİB artışları da bildirilmiştir. Hem göz içi basıncı hem de optik sinir başının perfüzyonu izlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Hastalar, bu potansiyel advers reaksiyonların semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve göz ağrısı ya da artan göz rahatsızlığı, göz kızarıklığında kötüleşme, görüşte bulanıklaşma veya azalma, görüşlerinde küçük partikül sayısında artış veya ışığa karşı hassasiyette artış gibi belirtiler geliştirmeleri halinde bu durumu hekimlerine bildirmeleri talimatı verilmelidir (Bkz.

Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Bilateral tedavi:

Mevcut kısıtlı veriler bilateral tedavi ile (aynı gün içinde uygulama dahil) sistemik advers olaylar açısından artmış bir riske işaret etmemektedir.

İmmünojenisite:

Bütün terapötik proteinlerde olduğu gibi, LUCENTİS ile immünojenisite için bir potansiyel bulunmaktadır. DMÖ'lü hastalarda artmış sistemik maruziyet potansiyeli söz konusu olduğundan, bu hasta popülasyonunda aşırı duyarlılık gelişimi riskindeki artış göz ardı edilemez. Hastalar, intraoküler antikor oluşumuna bağlı bir klinik belirti olabilecek; intraoküler inflamasyon şiddetindeki artışları bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidirler.

Diğer anti-VEBF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) ilaçlarla eşzamanlı kullanımı: LUCENTİS diğer anti-VEBF ilaçlarla eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır (sistemik veya oküler).

Retinal pigment epitel yırtıkları:

Yaş tip YBMD ve potansiyel olarak diğer KNV formları için anti-VEBF tedavisi sonrasında retinal pigment epitel yırtıklarının ortaya çıkması ile ilişkili risk faktörleri arasında büyük ve/veya yüksek pigment epitel retinal dekolmanı yer alır. LUCENTİS tedavisine başlarken, retinal pigment epitel yırtıkları açısından bu risk faktörlerine sahip hastalarda dikkatli olunmalıdır.

LUCENTİS tedavisine ara verilmesini gerektiren durumlar:

Aşağıdaki durumlarda doz uygulamasına ara verilmeli ve bir sonraki planlı tedaviden daha önce tekrar başlanmamalıdır:

- Son görme keskinliği değerlendirmesine göre, düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde (EDGK) ≥ 30 harf azalma;
- ≥ 30 mmHg intraoküler basınç;
- Retinal çatlama;
- Fovea merkezini içeren subretinal hemoraji ya da eğer hemorajinin boyutu, toplam lezyon alanının $\geq 50\%$ ise;
- Önceki veya sonraki 28 gün içinde gerçekleştirilmiş ya da planlanmış intraoküler cerrahi.

Regmatojenöz retina dekolmanı veya makula delikleri

Regmatojenöz retina dekolmanı veya evre 3 ya da 4 makula delikleri görülen hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır.

Kısıtlı verilere sahip popülasyonlar:

Önceden RVT epizodları olan hastaların ve iskemik dal RVT'si (DRVVT) ile iskemik santral RVT'li (SRVT) olan hastaların tedavisi ile ilgili sınırlı deneyim mevcuttur. Geri dönüşümsüz iskemik görme işlevi kaybına dair klinik belirtiler ile başvuran RVT hastalarında tedavi önerilmez.

Tip I diyabete bağlı DMÖ'sü olan gönüllülerin tedavisinde sadece kısıtlı deneyim söz konusudur. LUCENTİS, daha önce intravitreal enjeksiyon uygulanmış hastalarda, aktif sistemik infeksiyonları olan hastalarda, proliferatif diyabetik retinopati hastalarda veya retina dekolmanı ya da makula deliği gibi eşzamanlı göz hastalıkları olan hastalarda araştırılmamıştır. Ayrıca HbA1c değeri 108 mmol/mol (%12)'nin üzerinde olan ve kontrol edilemeyen

hipertansiyon görülen diyabetik hastalarda LUCENTİS ile tedavi deneyimi yoktur. Bu tip hastaların tedavisinde hekim bu bilgi eksikliğini akılda bulundurmalıdır.

PM'li hastalarda, daha önce verteporfin fotodinamik tedavinin (vFDT) başarısız olduğu hastalarda LUCENTİS'in etkisine ilişkin veriler kısıtlıdır. Ayrıca subfoveal ve jukstafoveal lezyonları olan hastalarda tutarlı bir etki gözlenirken, ektrafoveal lezyonları olan PM'li hastalarda LUCENTİS etkisi hakkında yorum yapabilmek için yeterli veri yoktur.

İntravitreal kullanım sonrasında sistemik etkiler:

VEBF inhibitörlerinin intravitreal enjeksiyonu sonrasında oküler olmayan hemoraji ve arteriyel tromboembolik olaylar dahil sistemik advers olaylar bildirilmiştir.

Önceden inme ya da geçici iskemik ataklar öyküsü bulunan DMÖ, RVT'ye bağlı maküler ödemi olan ve PM'ye sekonder KNV'li hastaların tedavisinde güvenilirlikle ilgili sınırlı veri mevcuttur. Bu gibi hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Silikon yağına bağlı olarak vitreusta uçuşan cisimler:

Silikonlu enjektörlerden ve/veya iğnelere silikon yağının sızması nedeniyle vitreusta uçuşan cisimlerin gelişmesi yönünde bir ihtimal vardır. Vitreusta uçuşan cisimler tolere edilebilir. Vitreusta uçuşan noktalar riskini azaltmak için intravitreal enjeksiyonda silikon içermeyen enjeksiyon iğnesi kullanılması önerilmektedir.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Neovasküler (yaş tip) yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD)'nda ve patolojik miyopi (PM)'de LUCENTİS ve verteporfin fotodinamik terapinin (FDT) birlikte kullanımı için bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler başlığını inceleyiniz.

DMÖ ve DRVT'de lazer fotokoagülasyon ve LUCENTİS'in birlikte kullanımı için bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler ve 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli başlığını inceleyiniz.

DMÖ'den kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisi ile ilgili klinik çalışmalarda LUCENTİS ile tedavi edilen hastalarda, görme keskinliği veya merkezi retina kalınlığı açısından sonuç, tiazolidindionlar ile eş zamanlı tedaviden etkilenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

LUCENTİS'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Ranibizumabın gebelerde kullanımına ilişkin herhangi bir klinik veri mevcut değildir.

Sinomolgus maymunlarında yapılan çalışmalar gebelik veya embriyonal/fetal gelişim açısından doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etkiyi göstermemektedir (Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri'ne bakınız). Ranibizumaba sistemik maruziyet oküler uygulamanın ardından düşüktür fakat etki mekanizması nedeniyle ranibizumab, potansiyel olarak teratojenik ve embriyo/fetotoksik kabul edilmelidir. Bu nedenle, beklenen fayda, fetüse potansiyel riske ağır basmadığı sürece gebelik sırasında ranibizumab kullanılmamalıdır. Gebe kalmak isteyen ve ranibizumab tedavisi almış kadınların, gebe kalmadan önce, ranibizumabın son dozundan sonra en az 3 ay beklemleri tavsiye olunur.

Laktasyon dönemi

Çok sınırlı verilere dayanarak, ranibizumab insan sütüne düşük seviyelerde geçebilir. Ranibizumabın emzirilen yenidoğan/bebek üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Önlem olarak, LUCENTIS kullanımı sırasında emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkileri hakkında çalışma yapılmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LUCENTİS tedavi prosedürü araç ya da makine kullanmayı etkileyebilecek geçici görme bozukluklarını indükleyebilir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu belirtileri yaşayan hastalar bu geçici görme bozuklukları geçene kadar araç ya da makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

LUCENTİS uygulamasını takiben bildirilen istenmeyen etkilerin çoğunluğu intravitreal enjeksiyon prosedürü ile ilişkilidir.

LUCENTİS enjeksiyonunu takiben en sık bildirilen oküler istenmeyen reaksiyonlar şunlardır: göz ağrısı, oküler hiperemi, artmış intraoküler basınç, vitrit, vitreus dekolmanı, retinal hemoraji, görme bozukluğu, vitreusta uçuşan cisimler, konjonktival hemoraji, göz irritasyonu, gözlerde yabancı cisim hissi, artmış lakrimasyon, blefarit, göz kuruluğu ve göz kaşıntısı.

En sık bildirilen oküler olmayan istenmeyen olaylar baş ağrısı, nazofarenjit ve eklem ağrısıdır.

Daha seyrek olarak bildirilen ancak daha ciddi istenmeyen reaksiyonlar endoftalmi, körlük, retina dekolmanı, retina yırtığı ve iyatrojenik travmatik kataraktı içermektedir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Hastalar bu potansiyel istenmeyen reaksiyonların semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve göz ağrısı ya da artmış rahatsızlık, kötüleşen göz kızarıklığı, bulanık veya zayıflamış görme, görüşlerinde artmış sayıda küçük partiküller veya ışığa artmış duyarlılık gibi semptomların gelişmesi durumunda hekimlerine haber vermeleri söylenmelidir.

Klinik çalışmalarda LUCENTİS uygulamasını takiben yaşanan istenmeyen reaksiyonlar aşağıda özetlenmektedir.

Klinik çalışmalardan bildirilmiş olan istenmeyen etkiler MedDRA sistemi organ sınıfına göre listelenmektedir. Her sistem organ sınıfı içerisinde istenmeyen etkiler sıklıklarına göre sıralanmakta olup en sık reaksiyonlar ilk başta verilmektedir. Her sıklık grubu içerisinde istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Ayrıca, her istenmeyen etkiye karşılık belirtilen sıklık kategorisi aşağıdaki sisteme dayanmaktadır (CIOMS III): çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden yola çıkılarak tahmin edilemiyor).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Vitrit, vitreus dekolmanı, retina hemorajisi, görme bozukluğu, göz ağrısı, vitreusta uçuşan cisimcikler, konjonktiva hemorajisi, göz iritasyonu, gözlerde yabancı cisim hissi, gözyaşı artması, blefarit, göz kuruluğu, oküler hiperemi, göz kaşınması.

Yaygın: Retina dejenerasyonu, retinal bozukluk, retina dekolmanı, retina yırtılması, retina pigment epitel dekolmanı, retina pigment epitelinin yırtılması, görme keskinliğinde azalma, vitreus hemorajisi, vitreus bozukluğu, üveit, iritis, iridosiklitis, katarakt, subkapsüler katarakt, posterior kapsül opasifikasyonu, punktat keratit, kornea abrazyonu, ön kamarada flare, bulanık görme, enjeksiyon yerinde hemoraji, gözde hemoraji, konjonktivit, alerjik konjonktivit, göz akıntısı, fotopsi, fotofobi, oküler rahatsızlık, göz kapağı ödemi, göz kapağında ağrı, konjonktival hiperemi.

Yaygın olmayan: Körlük, endoftalmi, hipopion, hifemi, keratopati, iris adezyonu, korneal depozitler, kornea ödemi, korneada çizgiler, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde iritasyon, gözde anormal his, göz kapağı iritasyonu.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürme

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alerjik reaksiyonlar (döküntü, ürtiker, pruritus, eritema)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Eklem ağrısı

Araştırmalar

Çok yaygın: Göz içi basıncının yükselmesi

Advers reaksiyonlar, kontrol tedavisi (sham veya verteporfin FDT) görenlere kıyasla LUCENTİS 0,5 mg ile tedavi gören hastalarda daha yüksek (en az yüzde 2) bir oranda meydana gelen advers olaylar (hastaların en az yüzde 0,5'inde) şeklinde tanımlanır.

*Yalnızca Diyabetik Maküler Ödem (DMÖ) hasta popülasyonunda gözlenmiştir.

Ürün sınıfı ile ilişkili advers reaksiyonlar:

Yaş tip YBMD faz III çalışmalarında, sistemik VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) inhibisyonu ile potansiyel olarak ilişkili bir advers olay olan oküler dışı hemorajilerin genel sıklığı, ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda biraz daha yüksek olmuştur. Diğer yandan, farklı hemorajiler arasında tutarlı bir patern gözlenmemiştir. VEGF inhibitörlerinin intravitreal kullanımını sonrasında inme ve miyokart enfarktüsü dahil arteriyel tromboembolik olaylar açısından teorik bir risk söz konusudur. YBMD, DMÖ, PDR, RVT ve KNV'li hastalardaki LUCENTİS klinik çalışmalarında düşük bir arteriyel tromboembolik olaylar oranı gözlenmiştir ve kontrol ile karşılaştırıldığında ranibizumab ile tedavi edilen hastalarla arasında önemli farklılıklar görülmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda (önerilen 0,05 mL'den yüksek hacimlerin enjeksiyonu) ve pazarlama sonrası verilerde kazayla ortaya çıkan doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Rapor edilen bu vakalarla ilişkilendirilebilen en sık görülen advers etkiler göz içi basıncının yükselmesi, geçici körlük, görme keskinliğinin azalması, korneal ödem, korneal ağrı ve gözde ağrı hissidir. Eğer bir doz aşımı oluşursa, ilgili hekim tarafından gerekli görülmesi durumunda intraoküler basınç takip edilmeli ve tedavi edilmelidir.

Klinik çalışmalarda, yaş tip YBMD ve DMÖ'lü hastalara 0,05 mL ila 0,1 mL'lik bir enjeksiyon hacminde 2 mg'a kadar ranibizumab dozları uygulanmıştır. Oküler ve sistemik advers olayların tipi ve sıklığı 0,5 mg (0,05 mL'de) LUCENTIS dozu için bildirilen doz ile tutarlıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Oftalmolojik ajanlar, oküler vasküler hastalıklarda kullanılan ajanlar, antineovaskülarizasyon ajanları

ATC kodu: S01LA04

Etki mekanizması:

Ranibizumab insan vasküler endotelyal büyüme faktörü A'yı (VEBF-A) hedef alan bir insan rekombinant monoklonal antikor parçasıdır. VEBF-A izoformlarına (VEBF₁₁₀, VEBF₁₂₁ ve VEBF₁₆₅) yüksek afiniteyle bağlanarak, VEBF-A'nın reseptörleri olan VEBFR-1 ve VEBFR-2'ye bağlanmasını önlemektedir.

VEBF-A'nın reseptörlerine bağlanması, neovasküler tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu, patolojik miyopi ve KNV'nin progresyonuna ya da diyabetik maküler ödem ya da RVT'ye

sekonder maküler ödemin neden olduğu görme bozukluğuna katkı sağladığı düşünülen endotel hücre proliferasyonuna ve neovaskülarizasyonuna ve ayrıca vasküler sızıntıya yol açmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisi

LUCENTİS'in klinik güvenlilik ve etkililiği randomize, çift-kör, sham ya da aktif kontrollü pivotal üç çalışmada (FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) ve FVF3192g (PIER)) neovasküler YBMD'li hastalarda değerlendirilmiştir.

24 aylık FVF2598g (MARINA) çalışmasında minimal klasik ya da okült (klasik komponenti olmayan) KNV'li hastalara aylık 0,3 ya da 0,5 mg LUCENTİS veya sham intravitreal enjeksiyonlar verilmiştir. Bu çalışmaya toplam 716 hasta alınmıştır. 24 aylık FVF2587g (ANCHOR) çalışmasında baskın klasik KNV lezyonlu hastalara aylık 0,3 ya da 0,5 mg LUCENTİS veya aktif verteporfin/PDT verilmiştir. Bu çalışmaya toplam 423 hasta alınmıştır. Bulgular Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1 FVF2598g (MARINA) çalışmasında 12. ve 24. aydaki sonuçlar

Sonuç ölçümü	Ay	Sham (n=238)	LUCENTİS 0,5 mg (n=240)
Görme keskinliğinde < 15 harf kaybı (%) ^a (Görmenin idamesi) (Primer sonlanım noktası)	12.	%62	%95
	24.	%53	%90
Görme keskinliğinde ≥ 15 harf kazanımı (%) ^a	12.	%5	%34
	24.	%4	%33
Görme keskinliğinde ortalama harf değişimi (Std. Sapma) ^a	12.	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	24.	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

^a p<0,01

Tablo 2 FVF2587g (ANCHOR) çalışmasında 12. ve 24. aydaki sonuçlar

Sonuç ölçümü	Ay	Verteporfin/PDT (n=143)	LUCENTİS 0,5 mg (n=140)
Görme keskinliğinde < 15 harf kaybı (%) ^a (Görmenin idamesi) (Primer sonlanım noktası)	12.	%64	%96
	24.	%66	%90
Görme keskinliğinde ≥ 15 harf kazanımı (%) ^a	12.	%6	%40
	24.	%6	%41
Görme keskinliğinde ortalama harf değişimi (Std. Sapma) ^a	12.	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24.	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01.

DMÖ'den kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisi

Diyabetik maküler ödeme bağlı sekonder görme bozukluğu olan hastalarda LUCENTIS'in klinik güvenilirlik ve etkililiği randomize, çift kör, kontrollü pivotal çalışmalar olan D2301 (RESTORE) ve D2201'de (RESOLVE) değerlendirilmiştir.

Faz III Çalışma D2301'de (RESTORE) maküler ödem nedeniyle görme bozukluğu olan toplamda 345 hasta kaydedilmiştir. Hastalar, tek başına ya da lazerle kombine olarak 0,5 mg intravitreal ranibizumab veya tek başına lazer olmak üzere üç ayrı kola randomize edilmiştir. Ranibizumab ile tedavi, aylık intravitreal enjeksiyonlarla başlatılmış ve görme keskinliği art arda en az üç aylık değerlendirme boyunca stabil oluncaya kadar devam ettirilmiştir. Tedavi, EDGK'de DMÖ progresyonu nedeniyle azalma gözleendiğinde yeniden başlatılmıştır.

Başlangıçta aynı gün içerisindeki ranibizumab enjeksiyonundan en az 30 dakika önce ve ardından ihtiyaç halinde, Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması (ETDRS) kriterleri doğrultusunda lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır.

Daha önce 12 aylık RESTORE çalışmasını tamamlamış olan 240 hasta, açık etiketli, çok merkezli 24 aylık uzatma (RESTORE Uzatma) çalışmasına dahil edilmiştir. Hastalarda, çalışma D2301'de (RESTORE) çalışma gözü olarak seçilmiş olan göze ranibizumab 0,5 mg ile *pro re nata* (PRN) tedavi uygulanmıştır. EDGK'de DMÖ nedeniyle azalma olduğu takdirde tedavi yeniden başlatılmış ve stabil EDGK düzeyine ulaşıncaya kadar devam ettirilmiştir. Ayrıca, araştırmacı tarafından gerekli görüldüğü takdirde ve ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması) kriterlerine dayanılarak, lazer tedavisi de uygulanmıştır.

Başlıca bulgular aşağıdaki Tablo 3'te özetlenmiştir:

Tablo 3 Çalışma D2301'de (RESTORE) 12. aydaki ve Çalışma D2301-E1'de (RESTORE Uzatma) 36. aydaki sonuçlar

Sonuç ölçümü	Ranibizumab 0,5 mg (D2301 n=115 D2301-E1 n=83)	Ranibizumab 0,5 mg + Lazer (D2301 n=118 D2301-E1 n=83)	Lazer (D2301 n=110 D2301-E1 n=74 ^b)
EDGK'de* başlangıca kıyasla 1. aydan 12. aya kadar meydana gelen ortalama değişim (SD) ^a	6,1 (6,4)	5,9 (7,9)	0,8 (8,6)
EDGK'de 24. aydaki ortalama değişim (SD)	7,9 (9)	6,7 (7,9)	5,4 (9)
EDGK'de 36. aydaki ortalama değişim (SD)	8 (10,1)	6,7 (9,6)	6 (9,4)

*EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

^a ranibizumab ve lazer kollarında $p < 0,0001$

D2301-E1 (RESTORE Uzatma) n değeri: hem D2301 (RESTORE) başlangıcı hem de 36. Ay değeri olan hasta sayısı

^b daha önce lazer tedavisi gören 74 hastadan 59'una (%79) uzatma çalışmasında ranibizumab uygulanmıştır.

24 aylık uzatma çalışmasında gözlenen ranibizumabın uzun vadeli güvenilirlik profili LUCENTIS'in bilinen güvenilirlik profili ile tutarlıdır.

Faz II Çalışma D2201'e (RESOLVE) görme bozukluğuna neden olan maküler merkezi tutulumun görüldüğü toplam 151 hasta kaydedilmiş olup bu hastalara şu tedaviler uygulanmıştır:

Hastalar 0,3 mg veya 0,5 mg LUCENTİS ya da sham kollarına randomize edilmiştir. Başlangıç ranibizumab dozu (0,3 mg veya 0,5 mg) çalışma sırasında ilk enjeksiyondan sonra araştırmacının tedaviye yanıtın yeterli olmadığına karar vermesi durumunda iki katına çıkarılabilmektedir. Çalışmanın 3. ayından sonra her iki tedavi kolunda lazer fotokoagülasyon kurtarma tedavisine izin verilmiştir. Çalışma 2 fazdan oluşmaktadır; araştırma fazı (6. ayda analizi yapılmış 42 hasta) ve destekleyici faz (12. ayda analizi yapılmış geri kalan 109 hasta). EDGK'de başlangıca kıyasla 1. ay ila 12. ay arasında görülen ortalama değişim, çalışmanın her iki kısmında bulunan ve toplu halde değerlendirilen ranibizumab hastalarında (n=102) +7,8 ($\pm 7,72$) harf, sham tedavi uygulanan hastalarda ise -0,1 ($\pm 9,77$) harf olarak saptanmıştır (tedavi farkı için (p<0,0001)).

Faz IIb Çalışma D2304'te (RETAIN), DMÖ'ye bağlı görme bozukluğu olan hastalar aşağıdaki şekilde intravitreal enjeksiyon alımına randomize edilmiştir:

- eşzamanlı lazer fotokoagülasyon ve tedavi et ve uzat (TU) rejimi ile ranibizumab 0,5 mg (n=121),
- bir TU rejiminde ranibizumab 0,5 mg monoterapisi (n=128),
- bir PRN (*pro re nata*) rejiminde ranibizumab 0,5 mg monoterapisi (n=123).

Tüm gruplarda ranibizumab ile tedavi aylık intravitreal enjeksiyonlar ile başlatılmış ve EDGK en az üç ardışık aylık değerlendirmede stabil olana kadar sürdürülmüştür. Lazer fotokoagülasyon başlangıçta ilk ranibizumab enjeksiyonu ile aynı günde uygulanmış ve ardından ETDRS kriterleri temelinde gerektiğinde verilmiştir. TU'da ranibizumab daha sonra 2-3 aylık aralıklarla planlı tedavi şeklinde uygulanmıştır. PRN'de EDGK ayda bir değerlendirilmiştir ve aynı vizitte gerektiğinde ranibizumab uygulanmıştır. Tüm gruplarda, aylık tedavi EDGK'de DMÖ progresyonuna bağlı bir azalma üzerine yeniden başlatılmış ve stabil EDGK'ye erişilene kadar sürdürülmüştür. Çalışma süresi 24 aydır.

RETAIN çalışmasında ilk 3 aylık tedavi vizitinden sonra TU rejiminin gerektirdiği planlı tedavi viziti sayısı PRN rejiminin gerektirdiği 20 aylık vizitle karşılaştırılmıştır. Her iki rejimle de hastaların %70'inden fazlası ≥ 2 aylık bir ziyaret sıklığı ile EDGK'lerini korumuştur. 24 ayda ortalama (medyan) enjeksiyon sayısı TU ranibizumab + lazer için 12,4 (12), tek başına TU ranibizumab için 12,8 (12) ve PRN ranibizumab tedavi grubu için 10,7'dir (10). Lazer ilavesi TU rejiminde azalmış ortalama ranibizumab enjeksiyonu sayısı ile ilişkilendirilmemiştir.

Başlıca bulgular aşağıdaki Tablo 4'te özetlenmiştir:

Tablo 4 Çalışma D2304'de (RETAIN) sonuçlar

Sonuç ölçümü	TU Ranibizumab 0,5 mg + Lazer n=117	TU Ranibizumab 0,5 mg n=125	PRN Ranibizumab 0,5 mg n=117
EDGK'de 1. aydan 12. aya kadar meydana gelen ortalama değişim (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6)

EDGK'de 1. aydan 24. aya kadar meydana gelen ortalama değişim (SD)	6,8 (6)	6,6 (7,1)	7 (6,4)
EDGK'de 24. aydaki ortalama değişim (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
24. ayda ≥ 10 harf kazanımı veya EDGK ≥ 84 harf (%)	43,6 (8,1)	40,8	45,3
24. ayda ≥ 15 harf kazanımı veya EDGK ≥ 84 harf (%)	25,6	28	30,8

^a PRN ile eődeęerlik değerlendirmesi için $p < 0,0001$

RVO'ya bağlı maküler ödemden kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisi

RVO'ya bağlı maküler ödemden kaynaklanan görme bozukluğu olan hastalarda LUCENTİS'in klinik güvenilirlik ve etkililiği randomize, çift kör, kontrollü pivotal çalışmalar BRAVO ve CRUISE'da (sırasıyla BRVO (n: 397) ve CRVO (n: 392) denek katılmıştır.) değerlendirilmiştir. İki çalışmada da hastalara ya 0,3 mg veya 0,5 mg intravitreal ranibizumab ya da sham** enjeksiyonları uygulanmıştır. Altı ay sonrasında sham-kontrol kollarındaki hastalar 0,5 mg ranibizumab koluna aktarılmıştır. BRAVO çalışmasında kurtarma tedavisi olarak lazer fotokoagülasyona 3. aydan itibaren tüm kollarda izin verilmiştir.

BRAVO ve CRUISE için başlıca bulgular Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5 6. ve 12. aydaki bulgular (BRAVO - CRUISE)

	ÇALIŞMA ADI	Sham / LUCENTİS 0,5 mg(n=132)	LUCENTİS 0,5 mg (n=131)
Görme keskinliğinde 6. ayda başlangıca göre ortalama değişim ^b (Primer sonlanma noktası)	BRAVO	+7,3	+18,3
Görme keskinliğinde 12. ayda başlangıca göre ortalama değişim	BRAVO	+12,1	+18,3
Görme keskinliğinde 6. ayda başlangıca göre ortalama değişim ^b	CRUISE	+0,8	+14,9
Görme keskinliğinde 12. ayda başlangıca göre ortalama değişim	CRUISE	+7,3	+13,9

b: $p < 0,0001$

PDR tedavisi

PDR'li hastalarda LUCENTİS'in klinik güvenilirlik ve etkililiği, panretinal fotokoagülasyona (PRP) kıyasla ranibizumab 0,5 mg intravitreal enjeksiyonlarla tedavinin karşılaştırıldığı Protokol S'de değerlendirilmiştir. Birincil sonlanım noktası 2. yılda ortalama görme keskinliğinde değişiklik DR şiddetindeki değişiklik DR şiddet skoru (DRSS) kullanılarak fundus fotoğraflarına göre değerlendirilmiştir.

Protokol S, başlangıçta DMÖ olan veya olmayan PDR'li 305 hastanın (394 çalışma gözü) kaydedildiği çok merkezli, randomize, aktif kontrollü, paralel atamalı, eşit etkililik konulu bir faz III çalışmadır. Çalışmada ranibizumab 0,5 mg intravitreal enjeksiyonları, PRP standart tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Toplam 191 göz (%48,5) ranibizumab 0,5 mg'a randomize edilirken 203 göz (%51,5) PRP'ye randomize edilmiştir. Toplam 88 gözde (%22,3) başlangıçta DMÖ olduğu belirlenmiştir: ranibizumab ve PRP gruplarında sırasıyla 42 (% 22) ve 46 (% 22,7) göz.

Bu çalışmada, 2. yılda ortalama görme keskinliği değişikliği, ranibizumab grubunda +2,7 harf iken, PRP grubunda 0,7 harf olmuştur. En küçük karelerdeki fark 3,5 harftir (%95 GA: [0,2 ila 6,7]).

DRSS'de 1. yılda, PRP ile tedavi edilen gözlerin %14,6'sına (n = 199) kıyasla, ranibizumab (n = 189) ile tedavi edilen gözlerin %41,8'inde ≥ 2 adım iyileşme olmuştur. Ranibizumab ve lazer arasındaki tahmini fark %27,4'tür (%95 GA: [18,9, 35,9]).

Tablo 6 Protokol S'de (LOCF Yöntemi) 1. yılda ≥ 2 veya ≥ 3 adım DRSS iyileştirilmesi veya kötüleşmesi

Başlangıçtan kategorize edilmiş değişiklik	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Oran farkı (%), GA
≥ 2 basamak iyileşme			
n (%)	79 (%41,8)	29 (%14,6)	27,4 (18,9, 35,9)
≥ 3 basamak iyileşme			
n (%)	54 (%28,6)	6 (%3)	25,7 (18,9, 32,6)
≥ 2 basamak kötüleşme			
n (%)	3 (%1,6)	23 (%11,6)	-9,9 (-14,7, -5,2)
≥ 3 basamak kötüleşme			
n (%)	1 (%0,5)	8 (%4)	-3,4 (-6,3, -0,5)
DRSS = diyabetik retinopati şiddet skoru, n = vizitte durumu karşılayan hasta sayısı, N = toplam çalışma gözü sayısı.			

1. yılda Protokol S'deki ranibizumab ile tedavi edilen grupta, DRSS'de ≥ 2 basamak iyileşme başlangıçta DMÖ'sü olmayan (%39,9) ve olan (%48,8) gözlerde tutarlı olmuştur.

Protokol S'den elde edilen 2. yıl verilerinin analizi, PRP tedavisindeki gözlerin %23,1'ine (n = 46) karşı ranibizumab ile tedavi edilen gruptaki gözlerin %42,3'ünde (n = 80) başlangıca göre DRSS'de ≥ 2 basamak iyileşme olduğunu göstermiştir. Ranibizumab ile tedavi edilen grupta, başlangıçta DMÖ'sü olan gözlerin %58,5'inde (n=24) ve DMÖ'sü olmayan gözlerin %37,8'inde (n = 56) başlangıca göre DRSS'de 2 basamak iyileşme gözlenmiştir.

DRSS ayrıca, yaklaşık %75'i Asya kökenli olan toplam 875 hastayı içeren üç ayrı aktif kontrollü faz III DMÖ çalışmasında (ranibizumab 0,5 mg PRN'ye karşı lazer) değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların bir meta-analizinde, tedavi başlangıcında orta derecede şiddetli veya daha kötü proliferatif olmayan DR'li (NPDR) hasta alt grubundan derecelendirilebilir DRSS skorları olan 315 hastanın %48,4'ü (n = 192) ranibizumab ile tedavi edildiklerinde 12. ayda DRSS'de 2 basamak iyileşme yaşarken bu oran lazer ile tedavi edilen

hastalar için %14,6'sında olmuştur (n = 123). Ranibizumab ile lazer arasındaki tahmini fark %29,9'dur (%95 GA: [20, 39,7]). Orta derece veya daha iyi NPDR'si olan DRSS açısından derecelendirilebilir 405 hastada, ranibizumab ve lazer gruplarının sırasıyla %1,4 ve %0,9'unda ≥ 2 basamak DRSS iyileşmesi gözlenmiştir.

KNV'ye bağlı (PM ve yaş tip YBMD'ye sekonder hariç) görme bozukluğu tedavisi

KNV'ye bağlı görme bozukluğu olan hastalarda LUCENTİS'in klinik güvenliliği ve etkililiği, çift kör, plasebo kontrollü pivot çalışma G2301'in (MINERVA) 12 aylık verilerine dayalı olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 178 erişkin hasta 2:1 oranında aşağıdakilerden birini almak üzere randomize edilmiştir:

- Başlangıçta ranibizumab 0,5 mg, ardından görme keskinliği ve/veya anatomik parametreler (örn. görme keskinliğinde bozukluk, intraretinal/subretinal sıvı, hemoraji veya sızıntı) ile değerlendirilen hastalık aktivitesinin yön verdiği hasta bazında düzenlenen doz rejimi;
- Başlangıçta plasebo enjeksiyonu, ardından hastalık aktivitesinin yön verdiği hasta bazında düzenlenen doz rejimi.

2. ayda tüm hastalar gereklilik bazında açık etiketli ranibizumab tedavisi almıştır.

MINERVA çalışmasının önemli sonuç ölçümleri Tablo 7'de özetlenmektedir. Görmede bir iyileşme gözlenmiştir ve buna 12 aylık periyotta merkezi altalan kalınlığında bir azalma eşlik etmiştir.

12 aylık sürede uygulanan enjeksiyon sayısı ranibizumab kolunda 5,8 iken 2. aydan itibaren ranibizumab almaya uygun olan plasebo kolu hastalarında 5,4'tür. Plasebo kolunda 59 hastanın 7'si 12 aylık periyotta çalışma gözüne ranibizumab tedavisi almamıştır.

Tablo 7 Ay 2'de sonuçlar (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Plasebo (n=59)
Başlangıçtan Ay 2'ye ortalama EDGK değişliği ^a	9,5 harf	-0,4 harf
Ay 2'de başlangıca göre ≥ 15 harf kazanan ya da 84 harfe ulaşan hastalar	%31,4	%12,3
Ay 2'de başlangıca göre >15 harf kaybetmeyen hastalar	%99,2	%94,7
Başlangıçtan Ay 2'ye ^a CSFT azalması ^b	77 mikrometre	-9,8 mikrometre

^a Plasebo kontrolü ile tek yönlü $p < 0,001$ karşılaştırması

^b CSFT – merkezi retina alt alan kalınlığı

2. ayda plasebo kontrol karşısında ranibizumab karşılaştırıldığında gerek genel anlamda gerekse başlangıçtaki etiyoloji alt gruplarında tutarlı tedavi etkisi gözlemlenmiştir:

Tablo 8 Genel ve etyolojik alt gruplara göre tedavi etkisi

Genel ve başlangıçtaki etiyolojiye göre	Plaseboya kıyasla tedavi etkisi [harf]	Hasta sayısı [n] (tedavi+plasebo)
Genel	9,9	178
Angioid çizgileri	14,6	27
Post-enflamatuvar retinokoroidopati	6,5	28
Santral seröz korioretinopati	5,0	23
İdiyopatik korioretinopati	11,4	63
Çeşitli etiyolojiler ^a	10,6	37

^a diğer alt gruplara dahil olmayan, düşük görülme sıklıklı farklı etiyolojileri kapsar

Pivot çalışma G2301'de (MINERVA) KNV'ye sekonder görme bozukluğu olan 12-17 yaşlarında beş adölesan hasta başlangıçta ranibizumab 0,5 mg ile açık etiketli tedavi, ardından erişkin popülasyonunda olduğu gibi bireyselleştirilmiş tedavi almıştır. EDGK beş hastanın tümünde başlangıçtan 12. aya 5 ila 38 harf (ortalama 16,6 harf) aralığında iyileşme göstermiştir. Görmedeki iyileşmeye 12 aylık periyotta merkezi alt alan kalınlığında stabilleşme veya azalma eşlik etmiştir. 12 aylık sürede çalışma gözüne verilen ranibizumab enjeksiyonlarının ortalama sayısı 3 olmuştur (aralık 2 ila 5). Genel olarak ranibizumab tedavisi iyi tolere edilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Neovasküler YBMD'li hastalara aylık intravitreal LUCENTİS uygulamasını takiben serum ranibizumab konsantrasyonları, genellikle VEBF'nin biyolojik aktivitesini %50 inhibe etmesi için gerekli ranibizumab konsantrasyonlarının altındaki en yüksek değerlerden (C_{maks}) düşüktür (*in vitro* hücre proliferasyonu tayininde değerlendirildiği gibi 11-27 ng/mL). C_{maks} 0,05 ila 1 mg/göz doz aralığında dozla orantılıdır. Sınırlı sayıdaki DMÖ hastasında serum konsantrasyonları, neovasküler YBMD'li hastalarda gözlenen değerler ile karşılaştırıldığında biraz daha yüksek bir sistemik maruziyetin olasılık dışı bırakılamayacağını göstermektedir. RVT hastalarında serum ranibizumab konsantrasyonları, neovasküler YBMD'li hastalarda gözlenenler ile karşılaştırıldığında benzer veya daha hafif yüksek bulunmuştur.

Dağılım:

Intravitreal yolla uygulandığından dağılım bilgisi mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

Intravitreal yolla uygulandığından biyotransformasyon bilgisi mevcut değildir.

Eliminasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizine ve 0,5 mg dozla tedavi edilen, neovasküler YBMD hastalarında, ranibizumabın serumdan kaybolmasına göre, ranibizumabın vitreusta ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 9 gündür. LUCENTİS 0,5 mg/göz aylık intravitreal uygulaması ile doz uygulamasından yaklaşık 1 gün sonra elde edilen serum ranibizumab C_{maks} değerinin genellikle 0,79 ve 2,9 ng/mL aralığında ve C_{min} değerinin genellikle 0,07 ve 0,49 ng/mL aralığında olduğu öngörülmektedir. Serum ranibizumab konsantrasyonlarının, vitreal ranibizumab konsantrasyonlarından yaklaşık 90.000 kat daha düşük olduğu belirtilmektedir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Intravitreal yolla uygulandığından bu bilgi mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda LUCENTİS'in farmakokinetiğini incelemek için herhangi bir klinik çalışma yürütülmemiştir. Neovasküler YBMD hastalarına ilişkin bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, hastaların %68'inde (136/200) böbrek yetmezliği (%46,5 hafif [50-80 mL/dakika], %20 orta [30-50 mL/dakika] ve %1,5 şiddetli [< 30 mL/dakika]) bulunmuştur. RVT hastalarının % 48,2'sinde (253/525) renal bozukluk (% 36,4 hafif, % 9,5 orta şiddette ve % 2,3 şiddetli) tespit edilmiştir. Sistemik klerens, hafif düşük olup klinik açıdan anlamlı değildir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda LUCENTİS'in farmakokinetiğini incelemek için herhangi bir klinik çalışma yürütülmemiştir.

Pediyatrik hastalar: 18 yaş altındaki hastalarda yeterli farmakokinetik veri mevcut değildir.

Yaşlılar: Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Cinsiyet: Cinsiyet baz alınarak doz ayarlamasına gerek yoktur.

Etnik köken: Beyaz ırk mensubu dışındaki gruplarda tedavi ile ilgili deneyimler kısıtlıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sinomolgus maymunlarına 26 haftaya kadar iki haftada bir 0,25 mg/göz ve 2 mg/göz arasındaki dozlarda uygulanan iki taraflı intravitreal ranibizumab doza bağlı oküler etkilerle sonuçlanmıştır.

İntraoküler enjeksiyondan 2 gün sonra tepe noktasına ulaşan ön kamarada flare ve hücrelerde doza bağlı artışlar saptanmıştır. İnflamatuvar yanıtın şiddeti genellikle takip eden enjeksiyonlarla ya da iyileşme sırasında azalmıştır. Arka bölmede doza bağlı azalma eğiliminde olan ve genellikle tedavi süresinin sonuna kadar süren vitreus hücre infiltrasyonu ve uçuşan noktalar saptanmıştır. 26 haftalık çalışmada vitreus inflamasyonunun şiddeti enjeksiyon sayısı ile artmıştır. Ancak bunun geri dönüşümlü olduğu ve iyileşmeden sonra ortadan kalktığı gözlenmiştir. Arka kamara inflamasyonunun yapısı ve zamanlaması klinik açıdan önemli olmayabilen bir immün aracılı antikor yanıtını düşündürmektedir. Bazı hayvanlarda nispeten uzun olan şiddetli inflamasyon döneminden sonra, lensteki değişikliklerin şiddetli inflamasyona ikincil olduğunu gösteren katarakt oluşumu gözlenmiştir. İntravitreal enjeksiyonları takiben dozdan bağımsız olarak doz sonrası göz içi basıncında geçici bir yükselme gözlenmiştir.

Mikroskopik göz değişiklikleri inflamasyonla ilişkili olmuş, dejeneratif süreç göstermemiştir. Bazı gözlerin optik diskinde granümatöz inflamatuvar değişiklikler kaydedilmiştir. İyileşme dönemi sırasında bu arka bölme değişiklikleri azalmış ve bazı vakalarda kaybolmuştur.

İntravitreal uygulamayı takiben herhangi bir sistemik toksisite belirtisi saptanmamıştır. Uygulama yapılan hayvanların bir alt grubunda ranibizumaba karşı serum ve vitreus antikorları bulunmuştur.

Herhangi bir karsinogenisite veya mutajenisite verisi bulunmamaktadır.

Gebe maymunlarda, bir en kötü durum klinik maruziyetin 0,9-7 katı maksimal sistemik maruziyetlere neden olan intravitreal ranibizumab tedavisi, gelişimsel toksisite veya teratojenisiteye yol açmamıştır ve plasentanın ağırlığı ya da yapısı üzerinde bir etki yapmamıştır; diğer yandan, farmakolojik etkisine dayalı olarak ranibizumab potansiyel olarak teratojenik ve embriyo-/fetotoksik olarak değerlendirilmelidir.

Embriyo-fetal gelişim üzerinde ranibizumab aracılı etkilerin olmaması büyük olasılıkla Fab parçasının plasentayı geçememesi ile bağlantılıdır.

Bununla birlikte yüksek maternal ranibizumab serum düzeyleri ve fetal serum ranibizumab varlığı ile bir vaka tanımlanmış olup, bu durum anti-ranibizumab antikorların ranibizumab için taşıyıcı bir protein olarak davrandığını (Fc bölgesini içeren) böylece maternal serum klirensini azaltarak, plasental aktarıma yol açtığını düşündürmektedir. Embriyo-fetal geliştirme araştırmaları sağlıklı gebe hayvanlarda yürütüldüğünden ve hastalık (diyabet gibi) plasentanın bir Fab parçasına geçirgenliğini etkileyebileceğinden bu vakanın sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon)

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Trehaloz dihidrat

L-Histidin hidroklorür monohidrat

L-Histidin

Polisorbat 20

Enjeksiyonluk su

Nitrojen (yeterli miktarda)

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2-8°C) saklayınız.

Kullanıma hazır enjektörü içeren açılmamış blister ambalaj, kullanımdan önce oda sıcaklığında (25°C) 24 saate kadar saklanabilir.

Ürün kesinlikle dondurulmamalıdır. Ürün donmuş ise çözüp kullanılmamalıdır.

Bu ürün veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için dış karton ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir Luer kilit adaptörü dahil, gri bromobütil kauçuk uç kapağı ile beyaz, emniyet-belirteçli sert contadan oluşan bir enjektör kapağı ve bromobütil kauçuk piston tıpasına sahip kullanıma hazır dolu enjektörde (tip I cam) 0,165 mL steril çözelti.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanıma hazır enjektörler sadece tek kullanım içindir (Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli'ne bakınız).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/508

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

13.07.2017 / -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ