

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LUCENTİS 10 mg/ml enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 flakon (0.23 ml) içinde:

Ranibizumab..... 2.3 mg

Ranibizumab, rekombinan DNA teknolojiyle *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,
- Retinal ven tıkanıklığına (RVT) bağlı maküler ödemden kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisinde,
- Patolojik miyopiye (PM) bağlı koroidal neovaskülarizasyondan (KNV) kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Sadece intravitreal uygulama için tek kullanımlık flakondur. Bir flakonun birden fazla uygulama için kullanılması kontaminasyona ve buna bağlı enfeksiyona yol açabilir.

LUCENTİS, deneyimli bir "göz hastalıkları uzmanı" tarafından uygulanmalıdır.

LUCENTİS için önerilen doz, tek bir intravitreal enjeksiyon halinde uygulanacak olan ayda bir 0.5 mg'dır. Bu doz 0.05 ml'lik bir enjeksiyon hacmine denk gelmektedir. İki uygulama arasında geçen süre 1 aydan kısa olmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Yaşa bağlı makula dejenerasyon tedavisi

Tedavi ayda bir uygulanır ve LUCENTİS tedavisi süresince yapılan üç ardışık aylık değerlendirmede görme keskinliğinin stabil olmasıyla teyit edilmek üzere, maksimum görme keskinliğine ulaşılan kadar tedaviye devam edilir.

Takip sırasında yaş tip YBMD nedeniyle görme keskinliği kaybı saptandığı durumlarda tedavi aylık olarak tekrar başlatılır ve yine üç ardışık aylık değerlendirme boyunca stabil görme keskinliği elde edilene kadar devam ettirilir.

DMÖ'den kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisi

Tedavi ayda bir uygulanır ve LUCENTİS tedavisi süresince yapılan üç ardışık aylık değerlendirmede görme keskinliğinin stabil olmasıyla teyit edilmek üzere, maksimum görme keskinliğine ulaşılan kadar tedaviye devam edilir.

Takip sırasında DMÖ nedeniyle görme keskinliği kaybı saptandığı durumlarda tedavi aylık olarak tekrar başlatılır ve yine üç ardışık aylık değerlendirme boyunca stabil görme keskinliği elde edilene kadar devam ettirilir.

DMÖ'de 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.

RVT'na bağlı maküler ödemden kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisi

Tedavi ayda bir uygulanır ve LUCENTİS tedavisi süresince yapılan üç ardışık aylık değerlendirmede görme keskinliğinin stabil olmasıyla teyit edilmek üzere, maksimum görme keskinliğine ulaşılan kadar tedaviye devam edilir.

Takip sırasında RVT'na bağlı maküler ödemden kaynaklanan görme keskinliği kaybı saptandığı durumlarda tedavi aylık olarak tekrar başlatılır ve yine üç ardışık aylık değerlendirme boyunca stabil görme keskinliği elde edilene kadar devam ettirilir.

Dal RVT'nda (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 verildiğinde, LUCENTİS lazer fotokoagülasyondan en az 30 dakika sonra uygulanmalıdır. LUCENTİS, önceden lazer fotokoagülasyonu uygulanmış olan hastalara verilebilir.

PM'ye bağlı KNV'den kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisi

Tedaviye, tek enjeksiyonla başlanır.

Eğer izlemde hastalık aktivitesi bulgusu ortaya konursa, tedaviye devam edilmesi tavsiye edilir.

Hastalık aktivitesi izlemi klinik muayene, optik koherens tomografi (OCT) veya fluoresein anjiyografiyi (FA) içerebilir. İzlem sıklığı, tedavi eden hekim tarafından belirlenmelidir.

Uygulama şekli:

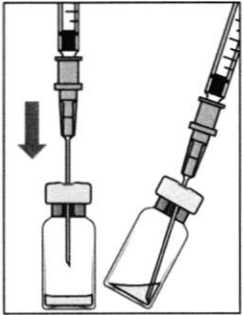
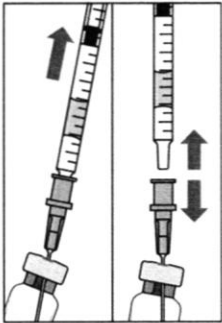
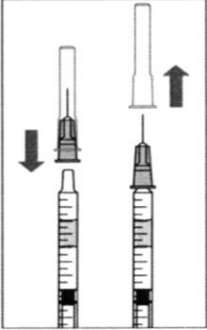
Parenteral kullanımlı bütün tıbbi ürünlerde olduğu gibi, uygulamadan önce LUCENTİS'in partiküllü madde ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmesi gerekmektedir.

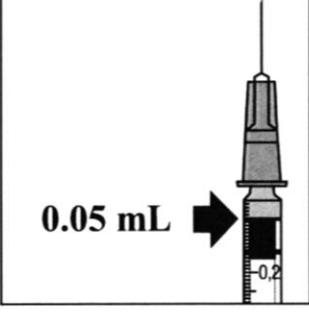
Enjeksiyon prosedürü cerrahi el dezenfeksiyonu, steril eldiven, bir steril örtü ve bir steril göz kapağı spekulumu (ya da eşdeğeri) ve steril parasentez mevcudiyetini (gerektiğinde) içeren steril koşullar altında yürütülmelidir. İntravitreal prosedür uygulanmadan önce hastanın aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından tıbbi geçmişi dikkatle değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3

Kontrendikasyonlar). Perioküler cilt, göz kapağı ve oküler yüzey steril edilmelidir. Enjeksiyondan önce yeterli anestezi uygulanmalı ve steril ortam sağlanmalıdır.

Klinik çalışmalarda hastalara her bir enjeksiyondan önce ve sonra 3 gün boyunca günde 4 kere antimikrobiyal göz damlası uygulanmıştır. Ancak doktorun önerisi ile enjeksiyon öncesinde steril şartların sağlanması halinde antimikrobiyal damla enjeksiyon sonrasında uygulanabilir.

LUCENTİS'i intravitreal uygulamaya hazırlamak için aşağıdaki talimatları uygulayınız:

<p>A.</p> 	<ol style="list-style-type: none">1. İlacı çekmeden önce flakonun lastik tıpasının dış kısmı dezenfekte edilmelidir.2. 5 mikrometrelilik filtreli iğneyi (verilmiştir) 1ml'lik şırıngaya (verilmiştir) aseptik teknikle takınız. Küt uçlu iğneyi flakon tıpasının ortasına sokarak flakonun tabanına dokununcaya kadar itiniz.3. Flakondaki tüm sıvıyı flakonu dik pozisyonda tutarak çekiniz, sıvının tamamının çekilmesini kolaylaştırmak için flakonu hafifçe eğiniz.
<p>B.</p> 	<ol style="list-style-type: none">4. Flakonu boşaltırken iğne ucunun tamamen boşaltmak amacıyla piston çubuğun yeteri kadar geri çekildiğinden emin olun.5. Küt uçlu filtreli iğneyi flakon içinde bırakınız ve şırıngayı küt uçlu filtreli iğneden ayırınız. Filtreli iğne flakon içeriğinin çekilmesinden sonra atılmalı ve intravitreal enjeksiyon için kullanılmamalıdır.
<p>C.</p> 	<ol style="list-style-type: none">6. Enjeksiyon iğnesini (verilmiştir) aseptik ve sıkı bir şekilde şırıngaya takınız.7. Şırıngadan enjeksiyon iğnesini ayırmadan dikkatlice enjeksiyon iğnesinin başlığını çıkarınız. <p>Not: Başlığı çıkarırken enjeksiyon iğnesinin sarı göbek kısmından sıkıca tutunuz.</p>

<p>D.</p> 	<p>8. Şırıngadaki havayı dikkatle çıkarınız ve dozu şırınga üzerindeki 0.05 ml işaretine ayarlayınız. Şırınga enjeksiyon için hazırdır.</p> <p>Not: Enjeksiyon iğnesini silmeyiniz. Pistonu geri çekmeyiniz.</p>
---	--

Enjeksiyon iğnesi yatay meridyenden kaçınılarak, gözün merkezi hedeflenerek ve gözün aksiyal uzunluğu göz önünde bulundurularak vitreus boşluğuna doğru limbusun 3.5-4.0 mm açığına batırılmalıdır. Sonra 0.05 ml'lik enjeksiyon hacmi verilmelidir. Daha sonraki enjeksiyonlar farklı sklera kadranına enjekte edilmelidir.

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 güvenilirlik ve etkililik verilerindeki eksiklik nedeniyle LUCENTİS'in çocuk ve adölesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. 75 yaş üzerindeki DMÖ'li 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

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.

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.

Her iki göze aynı anda uygulanan LUCENTİS tedavisinin güvenlik ve etkinliği çalışılmamıştır. Aynı anda her iki göze tedavi uygulanması, artmış sistemik maruziyete yol açabilir ve sonuçta sistemik advers olayların riski artabilir.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) inhibitörlerinin intravitreal kullanımını takiben arteriyel tromboembolik olayların ortaya çıkması açısından potansiyel risk söz konusudur. Faz 3 çalışmalarda, arteriyel tromboembolik olayların genel sıklığı ranibizumab ile kontrol arasında benzer bulunmuştur. Ranibizumab 0.5 mg ile tedavi edilen hastalarda inme oranları ranibizumab 0.3 mg ya da kontrol ile tedavi edilen hastalara kıyasla sayısal olarak daha yüksek olmuş; ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İnme oranlarındaki farklılık geçici iskemik atak veya inme öyküsü dahil olmak üzere inme için bilinen risk faktörleri olan hastalarda daha yüksek olabilir. Bu yüzden bu hastaların LUCENTİS tedavisine uygunluğu ve faydanın potansiyel riske göre ağır basıp basmadığı doktorları tarafından dikkatle değerlendirilmelidir. LUCENTİS diğer sistemik veya oküler anti-VEBF ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Bütün terapötik proteinlerde olduğu gibi, LUCENTİS ile immünojenisite için bir potansiyel bulunmaktadır.

LUCENTİS aktif sistemik enfeksiyonları olan hastalarda veya retinal dekolman veya makula deliği gibi eşzamanlı göz hastalıkları olan hastalarda çalışılmamıştır.

Önceden RVT epizodları olan hastaların ve iskemik dal RVT'su (DRVT) ile 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.

Yaş tip YBMD 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 ≥ 50 ise;
- Önceki veya sonraki 28 gün içinde gerçekleştirilmiş ya da planlanmış intraoküler cerrahi.

Kısıtlı verilere sahip popülasyonlar

Tip I diyabete bağlı DMÖ'ü olan gönüllülerin tedavisinde sadece kısıtlı deneyim söz konusudur. LUCENTİS, daha önce intravitreal enjeksiyon uygulanmış hastalarda, aktif sistemik enfeksiyonları olan hastalarda, proliferatif diyabetik retinopati hastalarda veya retina dekolmanı ya da makula deliği gibi eşzamanlı göz hastalıkları olan hastalarda araştırılmamıştır. Ayrıca HbA1c değeri %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.

Geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak öyküsü

İnme ya da geçici iskemik atak öyküsüne sahip DMÖ veya RVT'ye bağlı makuler ödemli olan hastaların tedavisinde güvenlilikle ilgili veriler kısıtlıdır. İntravitreal VEBF (vasküler

endotelial büyüme faktörü) inhibitörlerinin kullanımını takiben arteriyel tromboembolik olaylar açısından bir risk söz konusu olduğundan, bu tip hastalar tedavi edilirken dikkat gösterilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

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 LUCENTIS ve verteporfin fotodinamik terapinin (FDT) birlikte kullanımı için bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler başlığını inceleyiniz.

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

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 kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Ranibizumabın gebelerde kullanımına ilişkin herhangi bir klinik veri mevcut değildir.

Sinomolgus maymunlarında yapılan çalışmalar gebelik veya embriyonal/fötal 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, hamile kalmadan önce, ranibizumabın son dozundan sonra en az 3 ay beklemeleri tavsiye olunur.

Laktasyon dönemi

Ranibizumab'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Ranibizumab'ın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Tedavi sırasında emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği üzerine etkileri hakkında çalışma yapılmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LUCENTIS 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

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.

İstenmeyen etkiler, 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 istenmeyen olaylar (hastaların en az yüzde 0.5'inde) şeklinde tanımlanır.

Ranibizumab ile tedavi edilen 224 PM hastasını (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler) içeren 12 aylık bir klinik çalışmadan (RADIANCE) elde edilen güvenilirlik verileri incelenmiştir. Bu çalışmada oküler ve oküler olmayan olaylar yaş tip YBMD çalışmalarında görülenlere benzer bir sıklık ve ciddiyet ile raporlanmıştır.

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 $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: Influenza, idrar 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

Yaygın: İnme

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Göz ağrısı, göz iritasyonu, gözlerde yabancı cisim hissi, göz kanlanması, konjunktiva kanaması, blefarit, göz kuruluğu, görme bozukluğu, vitreusta uçuşan noktalar, göz içi inflamasyonu, vitreus dekolmanı, vitritis, retina kanaması, göz yaşı artması, göz kaşıntısı.

Yaygın: Gözde rahatsızlık, konjunktiva hiperemisi, konjuktivit, alerjik konjuktivit, arka kapsülde opaklaşma, retina pigment epitel dekolmanı, retina pigment epitelinin yırtılması, retina dejenerasyonu, retina dekolmanı, retina yırtığı, retinal bozukluklar, görme keskinliğinde azalma, vitreal kanama, vitreal bozukluklar, uveit, iritis, iridosiklitis, katarakt, subkapsüler katarakt, punktat keratit, kornea abrazyonu, ön kamarada flare, bulanık görme, enjeksiyon yerinde kanama, göz kanaması, göz akıntısı, fotopsi, fotofobi, göz kapağı ödemi, göz kapağında ağrı.

Yaygın olmayan: göz kapağı iritasyonu, keratopati, korneal stria, kornea ödemi, hipopion, endoftalmi, körlük, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde rahatsızlık, gözde anormallik hissi, iris adezyonu, korneal deposit, hifemi.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürme

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Eklem ağrısı

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Göz içi basıncının yükselmesi

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineovaskülarizasyon ilaçları

ATC kodu: S01LA04

Ranibizumab insan vasküler endotelial büyüme faktörü A'yı (VEBF-A) hedef alan bir insan rekombinan 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 dejenerasyonun ve diyabet ile retinal ven oklüzyonunda görme kaybına yol açan maküler ödemin progresyonuna yol açtığı düşünülen endotel hücre proliferasyonu ve neovaskülarizasyonuna ve bunların yanı sıra damar geçirgenliğinde artışa yol açmaktadır.

Klinik Araştırmalar:

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisi

LUCENTİS'in klinik güvenilirlik ve etkililiği randomize, çift-kör, sham ya da aktif kontrollü pivotal çalışmalarda neovasküler YBMD'li hastalarda değerlendirilmiştir.

FVF2598g (MARINA) çalışmasında minimal klasik ya da klasik komponenti olmayan okült KNV'li hastalara aylık 0.3 ya da 0.5 mg LUCENTİS veya sham intravitreal enjeksiyonlar verilmiştir. Bu çalışmaya toplam 716 hasta alınmıştır. 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.

Tablo 5-1 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 sonlanma noktası)	12.	%62	%95
	24.	%53	%90
Görme keskinliğinde ortalama değişiklik (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 5-2 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)	12.	%64	%96
	24.	%66	%90
Görme keskinliğinde ortalama değişiklik (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 sekonder görme bozukluğu olan hastalarda LUCENTİS'in klinik güvenilirlik ve etkililiği randomize, çift kör, kontrollü pivotal çalışmalar olan D2301 (RESTORE) ve D2201'de (RESOLVE) değerlendirilmiştir.

Çalışma D2301'de (RESTORE) maküler ödem nedeniyle görme bozukluğu olan toplamda 345 hasta kaydedilmiştir. Hastalar, tek başına ya da laserle kombine olarak 0.5 mg intravitreal ranibizumab veya tek başına lazer olmak üzere üç ayrı kola randomize edilmiştir. Başlıca bulgular aşağıdaki Tablo 5-3'te özetlenmiştir.

Tablo 5-3 Çalışma D2301'de (RESTORE) 12. aydaki sonuçlar

Sonuç ölçümü	Ranibizumab 0.5 mg (n=115)	Ranibizumab 0.5 mg + Lazer (n=118)	Lazer (n=110)
EDGK'da* başlangıca kıyasla 1. aydan 12. aya kadar meydana gelen ortalama değişimlik (SD) ^b	6.1 (6.43)	5.9 (7.92)	0.8 (8.56)

*EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

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).

Çalışmanın destekleyici kısmının (hastaların 2/3) başlıca bulguları Tablo 5-4 özetlenmiştir.

Tablo 5-4 Çalışma D2201'deki (RESOLVE) Grup A+B'nin 12 aylık sonuçları

Sonuç ölçümü	Ranibizumab havuzlanmış veri (n=102)	Sham (n=49)
EDGK'da* başlangıca kıyasla 1. aydan 12. aya kadar meydana gelen ortalama değişimlik (SD) ^b (Primer sonlanma noktası)	+7.8 (7.72)	-0.1 (9.77)

^b p<0.0001 ^εp=0.0043

*EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

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 5-5'te özetlenmiştir.

Tablo 5-5 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

PM'ye bağlı KNV'den kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisi

PM'ye bağlı KNV'den kaynaklanan görme bozukluğu olan hastalarda LUCENTİS'in klinik güvenliliği ve etkinliği, 12 aylık randomize, çift kör, kontrollü pivot çalışma F2301'in (RADIANCE) verileri ile değerlendirilmiştir. 277 hasta, aşağıdaki kollardan birine randomize edilmiştir:

- Grup I (0.5 mg ranibizumab, son iki aylık değerlendirmede göre EDGK'da değişiklik olmaması şeklinde tanımlanan "stabilite" kriterine göre doz uygulama rejimi)
- Grup II (0.5 mg ranibizumab, OCT ve/veya FA yoluyla değerlendirildiği üzere, KNV lezyonu nedeniyle intra- veya subretinal sıvıya veya aktif sızıntıya bağlanan görme bozukluğu şeklinde tanımlanan "hastalık aktivitesi" kriterine göre doz uygulama rejimi).
- Grup III (vPDT – 3. ay itibariyle hastaların ranibizumab almalarına izin verilmiştir).

Çalışmanın 12 ayı boyunca Grup I'de hastalara ortalama 4.6 enjeksiyon (aralık 1-11) ve Grup II'deki hastalara ortalama 3.5 enjeksiyon (aralık 1-12) uygulanmıştır. 12 aylık çalışma dönemi içinde Grup II'de (bu grupta hastalara, hastalık aktivitesine dayalı olarak önerilen tedavi rejimi uygulanmıştır; bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli), hastaların %50.9'u 1 veya 2 enjeksiyona, %34.5'i 3 ila 5 enjeksiyona ve %14.7'si 6 ila 12 enjeksiyona gereksinim duymuştur. Grup II'de hastaların %62.9'u çalışmanın ikinci 6 ayında enjeksiyona gereksinim duymamıştır.

RADIANCE çalışmasından sağlanan kilit sonuçlar Tablo 5.6'da özetlenmektedir.

Tablo 5.6 3. ayda ve 12. aydaki Sonuçlar (RADIANCE)

	Grup I Ranibizumab 0.5mg "görme keskinliği stabilitesi" (n=105)	Grup II Ranibizumab 0.5mg "hastalık aktivitesi" (n=116)	Grup III vPDT* (n=55)
3. ay			
Başlangıç ile karşılaştırıldığında 1. aydan 3. aya kadar ortalama averaj EDGK değişikliği ^a (harf)	+10.5	+10.6	+2.2
12. ay			
12. aya kadar enjeksiyonların sayısı:			

	Grup I Ranibizumab 0.5mg “görme keskinliği stabilitesi” (n=105)	Grup II Ranibizumab 0.5mg “hastalık aktivitesi” (n=116)	Grup III vPDT* (n=55)
Ortalama	4.6	3.5	N/A
Medyan	4.0	2.0	N/A
Başlangıç ile karşılaştırıldığında 1. aydan 12. aya kadar ortalama averaj EDGK değişikliği (harf)	+12.8	+12.5	N/A

* 3. aya kadar karşılaştırmalı kontrol. vPDT'ye randomize edilmiş hastaların 3. ay itibariyle ranibizumab tedavisi almalarına izin verilmiştir (Grup III'te, 38 hasta 3. aydan itibaren ranibizumab almıştır)

^a: p<0.00001; vPDT kontrolü ile karşılaştırma

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 1.0 mg/göz doz aralığında dozla orantılıdır. Aylık LUCENTİS 0.5 mg/göz intravitreal uygulaması üzerine dozdan yaklaşık 1 gün sonra ulaşılan serum ranibizumab C_{maks} 'unun genellikle 0.79 ila 2.90 ng/ml aralığında ve C_{min} 'unun genellikle 0.07 ila 0.49 ng/ml aralığında olduğu tahmin edilmektedir. RVT ve DMÖ hastalarında serum ranibizumab konsantrasyonları neovasküler YBMD hastalarında gözleneneye benzer 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. Serum ranibizumab maruziyetinin vitreal ranibizumab maruziyetinden yaklaşık 90,000 kat düşük olduğu tahmin edilmektedir.

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 2.0 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. İnflamatuar 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 granülomatöz 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 karsinogenesisite veya mutajenisite verisi bulunmamaktadır.

Gebe maymunlarda intravitreal ranibizumab tedavisi gelişimle ilgili toksisite veya teratojenisiteye yol açmamış ve plasentanın ağırlığı veya yapısı üzerinde bir etki göstermemiştir, ancak farmakolojik etkisine dayalı olarak ranibizumab potansiyel olarak teratojenik ve embri-fötotoksik olarak kabul edilmelidir.

Diğer yandan, intravitreal uygulama yolunun ortaya koyduğu kısıtlamalar nedeniyle, bu çalışmada kullanılan uygulanabilir dozlar maternal toksisiteye ulaşmamış, yalnızca insandaki sistemik maruziyetin belirli bir katı kadar maruziyet görülmüştür. Embriyo-fötal gelişim üzerinde ranibizumab aracılı etkilerin olmaması büyük olasılıkla Fab parçasının plasentayı geçememesi ile bağlantılıdır.

Bununla birlikte yüksek maternal ranibizumab serum düzeyleri ve fötal 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-fötal

geliştirme araştırmaları sağlıklı gebe hayvanlarda yürütüldüğünden ve hastalık (diyabet gibi) plasentanın bir Fab parçacığına geçirgenliğini etkileyebileceğinden bu vakanın sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon)

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

α,α -trehaloz dihidrat

Histidin hidroklorür monohidrat

Histidin

Polisorbat 20

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf mr

Raf mr 36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2-8°C) saklayınız.

rn kesinlikle dondurulmamalıdır. rn donmuş ise çözüp kullanılmamalıdır.

Bu rn veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

Flakonu ışıktan korumak için dış karton ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Klorobutil kauçuk tapalı bir cam flakon (renksiz tip I cam) içinde 0.23 ml enjeksiyonluk LUCENTİS zeltisi. Bir ambalaj; bir flakon, şişe içeriğinin çekilmesi için bir filtreli iğne, intravitreal enjeksiyon için bir iğne, şişe içeriğinin çekilip intravitreal enjeksiyonu için bir şırınga içermektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

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

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis rnleri

34912 Kurtköy-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

124/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ