FASS

Lucentis®

MR EF

Novartis

Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml

(Tillhandahålls ej) (Klar, färglös till svagt gul vattenlösning.)

Oftalmologiska medel, antineovaskulära medel

Aktiv substans:

Ranibizumab

ATC-kod:

S01LA04

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-06.

Indikationer

Lucentis är avsett till vuxna för:

- Behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD)

- Behandling av nedsatt syn på grund av diabetiska makulaödem (DME)
- Behandling av proliferativ diabetesretinopati (PDR)
- Behandling av nedsatt syn på grund av makulaödem till följd av retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion eller centralvensocklusion)
- Behandling av nedsatt syn på grund av koroidal neovaskularisering (CNV)

Lucentis är avsett till för tidigt födda barn för:

- Behandling av prematuritetsretinopati (ROP) med zon I (stadium 1+, 2+, 3 eller 3+), zon II (stadium 3+) eller AP ROP (aggressiv posterior ROP).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Patienter med aktiva eller misstänkta infektioner i eller runt ögat.

Patienter med aktiv svår intraokulär inflammation.

Dosering

Lucentis skall administreras av en utbildad oftalmolog med erfarenhet av intravitreala injektioner.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen av Lucentis till vuxna är 0,5 mg, administrerad som en intravitreal injektion. Detta motsvarar en

injektionsvolym på 0,05 ml. Intervallet mellan två doser injicerade i samma öga ska vara minst fyra veckor.

Behandlingen hos vuxna inleds med en injektion per månad och fortsätter tills maximal synskärpa har uppnåtts och/eller inga tecken på sjukdomsaktivitet förekommer, det vill säga inga förändringar avseende synskärpa och andra sjukdomstecken eller symptom under pågående behandling. Hos patienter med våt AMD, DME, PDR och RVO, kan det vara nödvändigt att initialt ge tre eller flera på varandra följande, månatliga injektioner.

Därefter ska behandlande läkare bestämma lämpliga kontroll- och behandlingsintervall vilka baseras på sjukdomsaktivitet bedömd utifrån patientens synskärpa och/eller anatomiska parametrar.

Om läkaren anser att visuella och anatomiska parametrar indikerar att patienten inte drar nytta av fortsatt behandling bör behandling med Lucentis avbrytas.

Kontroller avseende sjukdomsaktivitet kan omfatta klinisk undersökning, funktionstestning eller bilddiagnostik (exempelvis optisk koherenstomografi (OCT) eller fluoresceinangiografi (FA)).

Om patienterna behandlas enligt ”treat-and-extend”-modellen kan behandlingsintervallen gradvis utökas så snart maximal synskärpa uppnåtts och/eller inga tecken på sjukdomsaktivitet förekommer fram till dess att sjukdomsaktivitet eller synförsämring inträffar. Behandlingsintervallen bör inte utökas med mer än två veckor i taget för våt AMD och kan utökas med upp till en månad i taget för DME. För PDR och RVO kan behandlingsintervall också gradvis utökas, men det finns inte tillräckligt med data för att kunna dra

slutsatser om längden av dessa intervaller. Om sjukdomsaktiviteten återkommer ska behandlingsintervallen förkortas.

Behandling av synnedsättningar på grund av koroidal neovaskularisering (CNV) bör anpassas individuellt för respektive patient baserat på sjukdomsaktivitet. En del patienter behöver endast en injektion under de första 12 månaderna; andra behöver mer frekvent behandling, inkluderat månatliga injektioner. Vid CNV till följd av patologisk myopi (PM) behöver många patienter endast en eller två injektioner under det första året (se avsnitt Farmakodynamik).

Lucentis och fotokoagulation med laser vid DME och vid makulaödem till följd av BRVO
Det finns en viss erfarenhet av att administrera Lucentis samtidigt med fotokoagulation med laser (se avsnitt Farmakodynamik). När det ges samma dag ska Lucentis administreras minst 30 minuter efter fotokoagulationen med laser. Lucentis kan administreras till patienter som tidigare har fått fotokoagulation med laser.

Lucentis och verteporfin fotodynamisk terapi vid CNV till följd av PM
Det finns ingen erfarenhet av samtidig administrering av Lucentis och verteporfin.

För tidigt födda barn
Den rekommenderade dosen av Lucentis till för tidigt födda barn är 0,2 mg, administrerad som en intravitreal injektion. Detta motsvarar en injektionsvolym på 0,02 ml. Hos för tidigt födda barn inleds behandlingen av ROP med en injektion per öga och kan ges bilateralt samma dag. Totalt kan upp till tre injektioner per öga

administreras inom sex månader efter att behandlingen har inletts om det finns tecken på sjukdomsaktivitet. De flesta patienterna (78%) i den 24 veckor långa kliniska studien RAINBOW fick en injektion per öga. Patienter som behandlades med 0,2 mg i den kliniska studien behövde ingen ytterligare behandling i efterföljande långtids- förlängningsstudie där patienterna följdes upp till fem års ålder (se avsnitt Farmakodynamik). Administrering av fler än tre injektioner per öga har inte studerats. Intervallet mellan två doser injicerade i samma öga ska vara minst fyra veckor.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Lucentis har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det behövs dock inte något särskilt hänsynstagande i denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Det behövs ingen dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Äldre

Det krävs ingen dosjustering till äldre personer. Erfarenheten från patienter med DME som är äldre än 75 år är begränsad.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Lucentis för barn och ungdomar under 18 år för andra indikationer än prematuritetsretinopati har inte fastställts. Tillgänglig data hos ungdomar i åldern 12-17 år med synnedsättningar på grund av CNV finns angivet i avsnitt Farmakodynamik, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

Administreringssätt

Injektionsflaska för engångsbruk, endast avsedd för intravitreal användning.

Eftersom volymen som finns i injektionsflaskan (0,23 ml) är större än rekommenderad dos (0,05 ml för vuxna och 0,02 ml för för tidigt födda barn), måste en del av den volym som finns i injektionsflaskan kasseras före administrering.

Lucentis skall granskas visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering.

För information om beredning av Lucentis se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Injektionsproceduren skall utföras under aseptiska förhållanden, vilket innefattar användning av kirurgisk handdesinfektion, sterila handskar, en steril duk och ett sterilt spekulum (eller motsvarande) samt tillgång till steril paracentes (vid behov). Patientens anamnes beträffande överkänslighetsreaktioner skall utvärderas noga innan den intravitreala proceduren utförs (se avsnitt Varningar och försiktighet). Adekvat anestetikum och en lokal bredspektrummikrobicid till desinficering av huden runt ögat samt ögonlocket och ögats yta skall administreras före injektionen i enlighet med lokal praxis.

Vuxna

Hos vuxna skall injektionskanylen stickas in 3,5-4,0 mm posteriort om limbus in i glaskroppsrummet med riktning mot ögonglobens

centrum. Undvik att rikta nålen längs den horisontella meridianen. Därefter injiceras injektionsvolymen på 0,05 ml. Ett annat skleralt injektionsställe skall användas vid påföljande injektioner.

Pediatrisk population
Vid behandling av för tidigt födda barn ska sprutan avsedd för låg volym med hög precision som tillhandahålls tillsammans med en injektionskanyl (30G x ½ ") i VISISURE-kitet användas (se även avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Hos för tidigt födda barn skall injektionskanylen stickas in i ögat 1,0 till 2,0 mm posteriort om limbus, med kanylen riktad mot synnervshuvudet. Därefter injiceras injektionsvolymen på 0,02 ml.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Intravitreala injektionsrelaterade reaktioner

Intravitreala injektioner, däribland injektioner med Lucentis, har förknippats med endoftalmit, intraokulär inflammation, regmatogen näthinneavlossning, näthinneruptur och iatrogen traumatisk katarakt (se avsnitt Biverkningar). Använd alltid korrekta aseptiska injektionsmetoder då Lucentis administreras. Dessutom skall patienter kontrolleras under veckan efter injektionen för att möjliggöra tidig behandling om en infektion uppkommer. Patienter skall instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit eller någon av ovannämnda händelser.

Ökning av intraokulärt tryck

Hos vuxna har en övergående ökning av det intraokulära trycket (IOP) observerats inom 60 minuter efter injektion med Lucentis. Bestående ökning av IOP har också observerats (se avsnitt Biverkningar). Både det intraokulära trycket och perfusionen i synnervshuvudet måste kontrolleras och hanteras på lämpligt sätt.

Patienter bör informeras om symtom hos de potentiella biverkning arna och uppmanas att informera läkare om de utvecklar symtom som ögonsmärta eller ökat obehag, förvärrad rodnad i ögat, dimmig eller försämrad syn, ökat antal små partiklar i synfältet eller ökad ljuskänslighet (se avsnitt Biverkningar).

Bilateral behandling

Begränsade data från bilateral användning av Lucentis (inklusive administrering samma dag) tyder inte på en ökad risk för systemiska biverkningar jämfört med ensidig behandling.

Immunogenitet

Det finns en risk för immunogenitet med Lucentis. Eftersom det finns en potential för en ökad systemisk exponering hos patienter med DME kan man inte utesluta en ökad risk för utveckling av överkänslighet i denna patientpopulation. Patienter skall även instrueras att rapportera om en intraokulär inflammation förvärras, vilket kan vara ett kliniskt tecken på antikroppsbildning inne i ögat.

Samtidig användning av andra anti-VEGF (vaskulär endotelcellstillväxtfaktor)

Lucentis skall inte administreras samtidigt med andra anti-VEGF läkemedel (systemiska eller okulära).

Uppehåll med Lucentis hos vuxna

Låt bli att dosera och avstå från att återuppta behandlingen tidigare än nästa planerade behandling om något av följande inträffar:

- en minskning av synskärpan med bästa korrektion (BCVA) med ≥30 bokstäver jämfört med den senaste bedömningen av synskärpan;
- ett intraokulärt tryck på ≥30 mmHg;
- en bristning i retina;
- en subretinal blödning som innefattar foveas centrum, eller om blödningens storlek är ≥50% av det totala lesionsområdet;
- utförd eller planerad intraokulär operation inom de föregående eller kommande 28 dagarna.

Ruptur av näthinnepigmentepitel

Riskfaktorer associerade med utveckling av ruptur av det retinala pigmentepitelet efter behandling med anti-VEGF terapi mot våt AMD och potentiellt också andra former av CNV är en stor och/eller hög pigmentepitelavlossning. När ranibizumabterapin påbörjas bör försiktighet beaktas hos patienter med dessa riskfaktorer för utveckling av ruptur av det retinala pigmentepitelet.

Regmatogen näthinneavlossning eller hål i makula hos vuxna

Avbryt behandlingen på patienter med regmatogen näthinneavlossning eller makulahål i stadium 3 eller 4.

Pediatrisk population

Varningarna och försiktighetsåtgärderna för vuxna gäller även hos för tidigt födda barn med ROP. Långsiktig säkerhet hos för tidigt födda barn med ROP har studerats i förlängningsstudien RAINBOW upp till fem års ålder. Säkerhetsprofilen för ranibizumab 0,2 mg i förlängningsstudien överensstämde med den som observerades i grundstudien vid 24 veckor (se avsnitt Biverkningar).

Populationer med begränsade data

Det finns endast begränsade erfarenhet av att behandla patienter med DME på grund av typ I-diabetes. Lucentis har inte studerats på patienter som tidigare har fått intravitreala injektioner, patienter med aktiva systemiska infektioner eller patienter med samtidiga ögonsjukdomar som t.ex. näthinneavlossning eller makulahål. Det finns begränsad erfarenhet av behandling med Lucentis för diabetespatienter med ett HbA1c-värde över 108 mmol/mol (12 %) och heller ingen erfarenhet hos patienter med okontrollerad hypertoni. Denna brist på information måste beaktas av läkaren vid behandling av sådana patienter.

Det finns otillräckligt med data för att dra slutsatser om effekten av Lucentis på patienter med RVO som uppvisar irreversibel ischemisk synfunktionsförlust.

Det finns begränsade data för effekten av Lucentis hos PM-patienter som tidigare har genomgått misslyckad fotodynamisk terapi med verteporfin (vPDT)-behandling. Dessutom finns otillräckliga data för att kunna dra någon slutsats om effekten av Lucentis hos PM-patienter med extrafoveala lesioner, även om en konsekvent effekt har observerats hos patienter med subfoveala och juxtafoveala lesioner.

Systemiska biverkningar efter intravitreal användning

Systemiska biverkningar inklusive icke-okulära blödningar och arteriella tromboemboliska händelser har rapporterats efter intravitreal injektion av VEGF-hämmare.

Det finns begränsad data om säkerhet vid behandlingen av patienter med DME, patienter med makulaödem till följd av RVO och patienter med CNV till följd av PM, med stroke eller transitoriska ischemiska attacker i anamnesen.
Försiktighet ska iakttas vid behandling av sådana patienter (se avsnitt Biverkningar).

Interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts.

Avseende adjuvant användning av fotodynamisk terapi (PDT) med verteporfin och Lucentis vid våt AMD och PM, se avsnitt Farmakodynamik.

För samtidig användning av fotokoagulation med laser och Lucentis vid DME och BRVO, se avsnitt Dosering och Farmakodynamik.

Vid kliniska studier av behandling av nedsatt syn på grund av diabetiska makulaödem (DME) påverkades inte resultaten avseende synskärpa och central retinal tjocklek hos patienter behandlade med Lucentis av samtidig behandling med tiazolidindioner.

Pediatrisk population

Inga interaktionsstudier har utförts.

Graviditet

Fertila kvinnor/födelsekontroll hos kvinnor

Fertila kvinnor bör använda effektiv preventivmetod under behandling.

Graviditet

Data från behandling av exponerade gravida kvinnor med ranibizumab saknas. Studier av cynomolgusapor tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet eller embryonal/fetal utveckling (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den systemiska exponeringen för ranibizumab är låg efter okulär administrering, men på grund av dess verkningsmekanism måste ranibizumab betraktas som potentiellt teratogent och embryo -/fetotoxiskt. Därför skall ranibizumab inte användas under graviditet om inte den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för fostret. För kvinnor som vill bli gravida och har behandlats med ranibizumab, rekommenderas att vänta minst 3 månader efter den sista dosen av ranibizumab innan de blir gravida.

Amning

Baserat på mycket begränsade data kan ranibizumab utsöndras i modersmjölk i låga nivåer. Effekterna av ranibizumab på det ammande nyfödda barnet/spädbarnet är okända. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte amning under användningen av Lucentis.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga om fertilitet.

Trafik

Behandlingsproceduren kan orsaka temporära synstörningar, vilka kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt Biverkningar). Patienter som får dessa biverkningar får inte framföra fordon eller använda maskiner förrän de temporära synstörningarna upphört.

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De flesta biverkningar som rapporterats efter administrering av Lucentis är relaterade till den intravitreala injektionsproceduren.

De oftast rapporterade okulära biverkningar efter injektion av Lucentis är: ögonsmärta, okulär hyperemi, förhöjt intraokulärt tryck , vitritis, glaskroppsavlossning, retinalblödning, synstörning, prickar/fläckar i synfältet, konjunktivalblödning, ögonirritation, känsla av främmande kropp i ögat, ökad tårbildning, blefarit, torrhet i ögat och ögonklåda.

De oftast rapporterade icke-okulära biverkningar är huvudvärk, nasofaryngit och artralgi.

Mindre frekventa, men mer allvarliga biverkningar innefattar endoftalmit, blindhet, näthinneavlossning, näthinneruptur och iatrogen traumatisk katarakt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

De biverkningar som upplevdes efter administrering av Lucentis i kliniska studier sammanfattas i tabellen nedan.

Lista i tabellform över biverkningar[#]

Biverkningarna är angivna enligt klassificering av organsystem och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Nasofaryngit
Vanliga	Urinvägsinfektion *
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Anemi
Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighet
Psykiska störningar	

Vanliga	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Ögon	
Mycket vanliga	Vitrit, glaskroppsavlossning, retinalblödning, synstörning, ögonsmärta, prickar/fläckar i synf ältet, konjunktivalblödning, ögonirritation, känsla av främmande kropp i ögonen, ökad tårbildning, blefarit, torrhet i ögat, okulär hyperemi, ögonklåda.
Vanliga	Näthinnedegeneration, näthinnestörning, näthinneavlossning, näthinneruptur, avlossning av retinalt pigmentepitel, ruptur av retinalt pigmentepitel, nedsatt sy nskärpa, blödning i glaskroppen, vitreal störning, uveit, irit, iridocyklit, katarakt, subkapsulär katarakt, grumling av bakre kapsel, punktuell keratit, kornealt skrapsår, ljusväg och inflammatoriska celler (flare) i främre kammaren, dimsyn, blödning på injektionsstället, ögonblödning, konjunktivit,

	allergisk konjunktivit, utsöndring från ögat, fotopsi, fotofobi, obehag i ögat, ödem i ögonlocket, smärta i ögonlocket, konjunktival hyperemi.
Mindre vanliga	Blindhet, endoftalmit, hypopyon, hyphema, keratopati, sammanväxning av iris, korneala avlagringar, kornealt ödem, korneala ärr, smärta på injektionsstället, irritation på injektionsstället, onormal känsla i ögat, irritation i ögonlocket.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga	Hosta

Magtarmkanalen

Vanliga	Illamående

Hud och subkutan vävnad

Vanliga	Allergiska reaktioner (hudutslag, urticaria, pruritus, erytem)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga	Artralgi

Undersökningar

Mycket vanliga	Ökat intraokulärt tryck

Biverkningar definierades som biverkningshändelser (hos minst 0,5 procentenheter av patienterna) som inträffade vid en högre frekvens (minst 2 procentenheter) hos patienter som behandlades med Lucentis 0,5 mg än hos dem som fick kontroll (sham injektion eller Verteporfin PDT).
* har endast observerats i DME-populationen

Klassrelaterade biverkningar

I våt AMD fas III studierna var den totala frekvensen av icke okulära blödningar, en biverkan som möjligen är relaterad till systemisk hämning av VEGF (vaskulär endotelcellstillväxtfaktor), något förhöjd hos patienter behandlade med ranibizumab. Mönstret var dock inte konsekvent mellan de olika blödningarna. Det finns en teoretisk risk för arteriella tromboemboliska händelser inklusive stroke och hjärtinfarkt efter intravitreal användning av VEGF-hämmare. Ett lågt incidenstal för arteriella tromboemboliska händelser observerades i de kliniska studierna med Lucentis hos patienter med AMD, DME, PDR, RVO och CNV. Inga större skillnader sågs mellan grupperna som behandlades med ranibizumab jämfört med kontrollgruppen.

Pediatrisk population

Säkerheten för Lucentis 0,2 mg studerades i en klinisk studie (RAINBOW) på 6 månader, som inkluderade 73 för tidigt födda barn med ROP som behandlats med ranibizumab 0,2 mg (se avsnitt Farmakodynamik). Okulära biverkningar som rapporterades hos mer än en patient som behandlades med ranibizumab 0,2 mg var retinalblödning och konjunktivalblödning. Icke-okulära biverkningar som rapporterades hos mer än en patient som behandlats med ranibizumab 0,2 mg var nasofaryngit, anemi, hosta,

urinvägsinfektion och allergiska reaktioner. Biverkningar som fastställts för vuxenindikationerna anses vara tillämpliga på för tidigt födda barn med ROP, även om inte alla observerades i RAINBOW-studien.

Långsiktig säkerhet hos för tidigt födda barn med ROP har studerats upp till fem års ålder i förlängningsstudien RAINBOW vilket inte påvisade några nya säkerhetssignaler. Säkerhetsprofilen för ranibizumab 0,2 mg i förlängningsstudien överensstämde med den som observerades i grundstudien vid 24 veckor.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Fall av oavsiktlig överdos har rapporterats från de kliniska studierna vid våt AMD och i uppföljningar efter godkännandet. Biverkningar som associerades med dessa rapporterade fall var höjt intraokulärt tryck, övergående blindhet, nedsatt synskärpa, kornealt ödem, smärta i kornea och ögonsmärta. Om en överdos

skulle inträffa skall det intraokulära trycket kontrolleras och behandlas om den behandlande läkaren bedömer att det är nödvändigt.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Ranibizumab är ett humaniserat rekombinant monoklonalt antikroppsfragment som är riktat mot human vaskulär endotelial tillväxtfaktor A (VEGF-A). Det binds med hög affinitet till VEGF-A-isoformerna (t.ex. $VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$ och $VEGF_{165}$) och förhindrar därigenom att VEGF-A binds till dess receptorer VEGFR-1 och VEGFR-2. Bindning av VEGF-A till dess receptorer leder till proliferation av endotelceller och neovaskularisering, såväl som vaskulärt läckage, av vilka samtliga anses bidra till progressionen av den neovaskulära formen av åldersrelaterad makuladegeneration, patologisk myopi och CNV eller till synnedsättning som orsakats av antingen diabetiskt relaterat makulaödem eller makulaödem till följd av RVO hos vuxna och prematuritetsretinopati hos för tidigt födda barn.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av våt AMD

Vid våt AMD har den kliniska säkerheten och effekten av Lucentis bedömts i tre randomiserade, dubbelmaskerade, sham- eller aktivt kontrollerade studier som pågick i 24 månader hos patienter med neovaskulär AMD. Totalt rekryterades 1 323 patienter (879 aktiva och 444 kontroller) till dessa studier.

I studie FVF2598g (MARINA) randomiserades 716 patienter med minimalt klassisk eller ockult, utan inslag av klassiska lesioner, i ett 1:1:1-förhållande och fick månatliga injektioner av Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg eller sham.

I studie FVF2587g (ANCHOR) randomiserades 423 patienter med företrädesvis klassiska lesioner med CNV i ett 1:1:1-förhållande och fick Lucentis 0,3 mg månatligen, Lucentis 0,5 mg månatligen eller PDT med verteporfin (vid studiestarten och var tredje månad därefter om fluoresceinangiografi visade persistent eller recidiverande vaskulärt läckage).

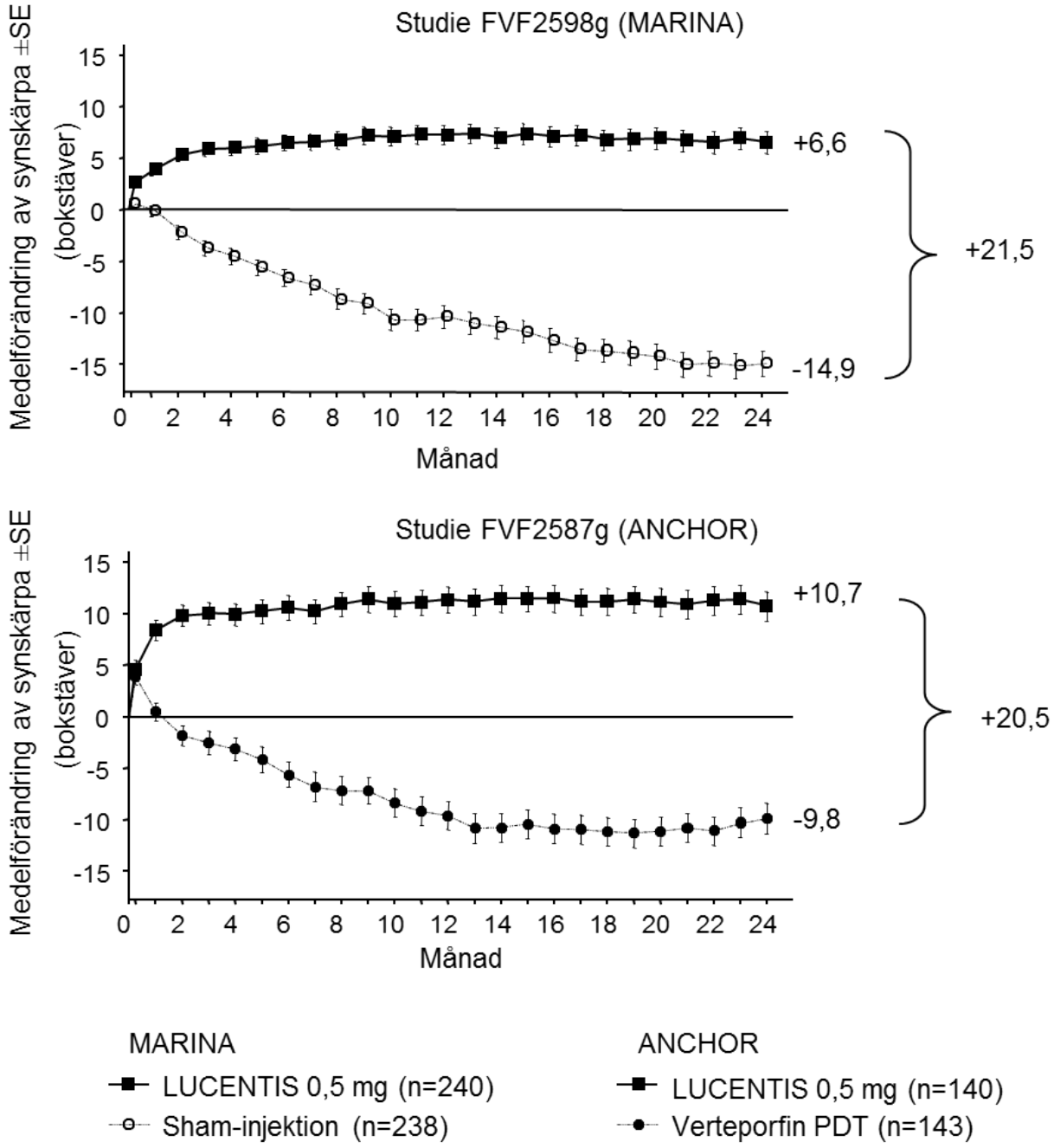
Viktiga resultatmått är sammanfattade i tabell 1 och figur 1.

Tabell 1 Resultat efter månad 12 och månad 24 i studie FVF2598g (MARINA) och FVF2587g (ANCHOR)

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Resultatmått	Månad	Sham (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)	Verteporfin PDT (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Förlust av <15 bokstäver i synskärpa (%)[a] (bevarad syn, primärt effektmått)	Månad 12	62 %	95 %	64 %	96 %
	Månad 24	53 %	90 %	66 %	90 %

Ökning med ≥15 bokstäver i synskärpa (%)[a]	Månad 12	5 %	34 %	6 %	40 %
	Månad 24	4 %	33 %	6 %	41 %
Medelförändring av synskärpa (bokstäver) (SD)[a]	Månad 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Månad 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)
[a] p<0,01					

Figur 1 Medelförändring av synskärpan från baslinjen till månad 24 i studie FVF2598g (MARINA) och studie FVF2587g (ANCHOR)



Resultat från båda studierna visade att fortsatt behandling med ranibizumab även kan vara till nytta för patienter som förlorat ≥15 bokstäver av synskärpan med bästa korrektion (best corrected visual acuity – BCVA) under det första årets behandling.

Man observerade statistiskt signifikanta patientrapporterade visuella funktionsförbättringar med ranibizumabbehandling i både MARINA och ANCHOR jämfört med kontrollgruppen, enligt mätningar med NEI VFQ-25.

I studie FVF3192g (PIER) randomiserades 184 patienter med alla former av neovaskulär AMD i ett 1:1:1-förhållande och fick Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg (n=61) eller sham-injektioner en gång i månaden under 3 månader i följd, och därefter administrerades en dos var tredje månad. Från månad 14 av studien kunde patienter som behandlats med sham få ranibizumab, och från månad 19 var mer frekventa behandlingar möjliga. Patienter som behandlats med Lucentis i PIER fick i medeltal 10 totala behandlingar.

Efter en inledande genomsnittlig ökning av synskärpan (efter månatlig dosering) försämrades synskärpan vid dosering en gång i kvartalet och återgick till baslinjen efter månad 12 och denna effekt var bevarad hos de flesta ranibizumabbehandlade patienterna (82 %) vid månad 24. Begränsade data från sham-individer som senare fick behandling med ranibizumab visade att tidigt insättande av behandling kan vara associerat med bättre bevarande av synskärpan.

Data från två studier (MONT BLANC, BPD952A2308 och DENALI, BPD952A2309) utförda efter godkännande bekräftade Lucentis effektivitet, men påvisade ingen ytterligare effekt av den kombinerade administreringen av verteporfin (Visudyne PDT) och Lucentis jämfört med Lucentis som monoterapi.

Behandling av nedsatt syn på grund av CNV till följd av PM
Klinisk säkerhet och effekt för Lucentis hos patienter med nedsatt syn på grund av CNV till följd av PM har utvärderats med utgångspunkt från 12 månaders data från den dubbelmaskerade,

kontrollerade registreringsstudien F2301 (RADIANCE). I studien randomiserades 277 patienter i ett 2:2:1-förhållande i följande grupper:

- Grupp I (ranibizumab 0,5 mg, dosregim med utgångspunkt från ”stabilitetskriterier” som definieras som ingen förändring i BCVA jämfört med de två föregående månatliga utvärderingarna).
- Grupp II (ranibizumab 0,5 mg, dosregim med utgångspunkt från ”sjukdomsaktivitetskriterier” som definieras som nedsatt syn som orsakats av intra- eller subretinal vätska eller aktivt läckage på grund av CNV-lesionen enligt bedömning med OCT och/eller FA).
- Grupp III (vPDT – patienterna tilläts få behandling med ranibizumab från och med månad 3).

I grupp II, där patienterna fick rekommenderad dos (se avsnitt Dosering), behövde 50,9 % av patienterna 1 eller 2 injektioner, medan 34,5 % behövde 3 till 5 injektioner och 14,7 % behövde 6 till 12 injektioner under studieperioden på 12 månader. 62,9 % av patienterna i grupp II behövde inga injektioner under det andra halvåret av studien.

De viktigaste resultaten från RADIANCE sammanfattas i tabell 2 och figur 2.

Tabell 2 Resultat vid månad 3 och 12 (RADIANCE)

	Grupp I Ranibizumab 0,5 mg “synstabilitet”	Group II Ranibizumab 0,5 mg	Group III vPDT[b] (n=55)

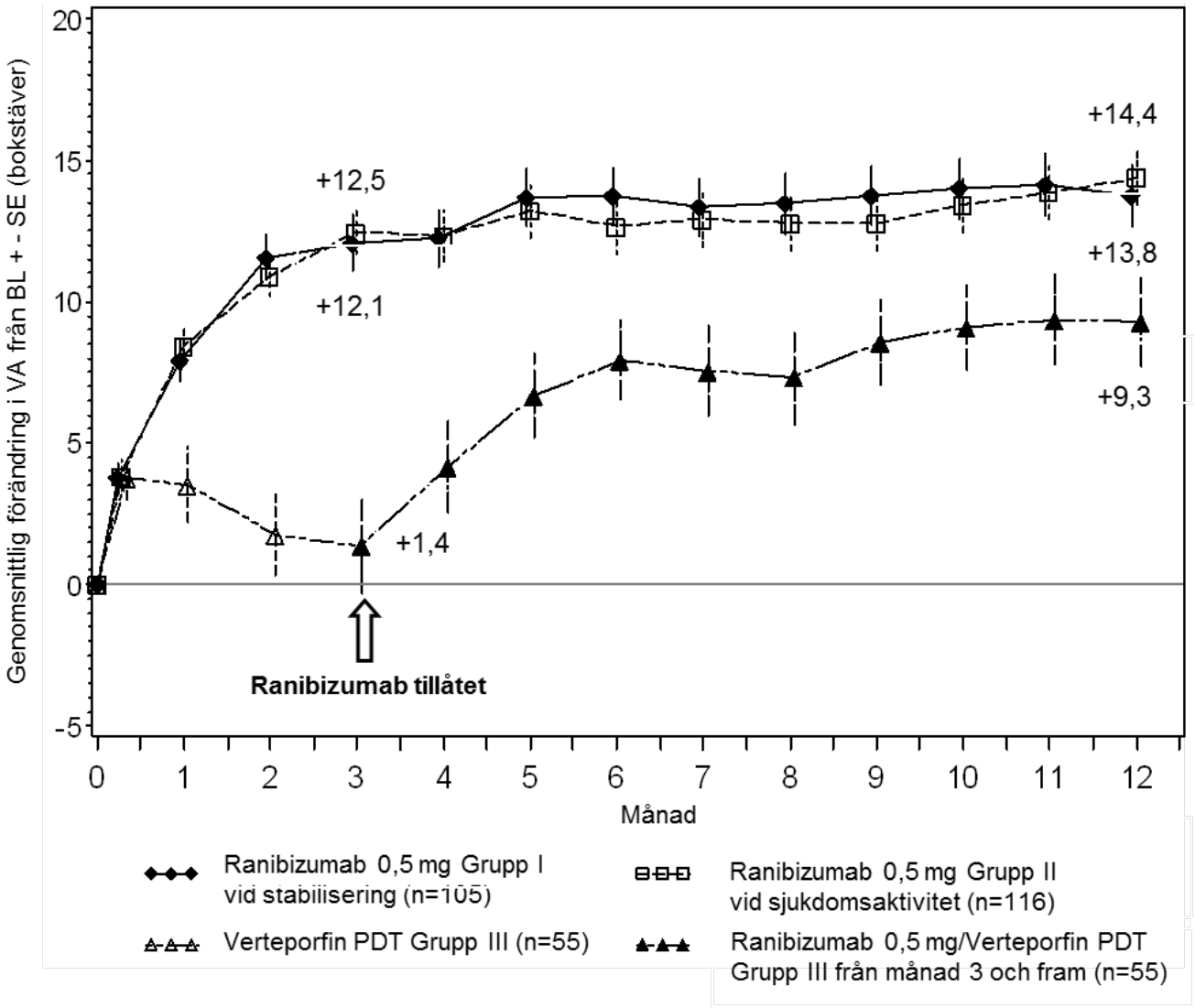
	(n=105)	“sjukdoms-aktivitet” (n=116)	
Månad 3			
Genomsnittlig BCVA-förändring från månad 1 till månad 3 jämfört med baseline[a] (bokstäver)	+10,5	+10,6	+2,2
Andel patienter som vann: ≥15 bokstäver eller uppnådde ≥84 bokstäver i BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Månad 12			
Antal injektioner fram till månad 12: Medelvärde Medianvärde	4,6 4,0	3,5 2,5	N/A N/A
Genomsnittlig BCVA-förändring från månad 1 till månad 12 jämfört med baseline (bokstäver)	+12,8	+12,5	N/A

Andel patienter som vann: ≥15 bokstäver eller uppnådde ≥84 bokstäver i BCVA	53,3 %	51,7 %	N/A

[a] p<0,00001 jämfört med vPDT-kontroll

[b] Jämförande kontroll fram till månad 3. De patienter som randomiserades till vPDT tilläts få behandling med ranibizumab från och med månad 3 (I grupp III fick 38 patienter ranibizumab från och med månad 3)

Figur 2 Genomsnittlig förändring i BCVA från baselinje över tid fram till månad 12 (RADIANCE)



Synförbättringen åtföljdes av en minskad tjocklek av centrala retina.

Patientrapporterade förbättringar observerades inom ranibizumab-behandlingsgrupperna jämfört med vPDT (p-värde <0,05) i form av bättre resultat på total poäng och flera underordnade skalor (allmän syn, närseende, mental hälsa och beroende) i NEI VFQ-25.

Behandling av synnedsättning på grund av CNV (till följd av annat än PM och våt AMD)

Klinisk säkerhet och effekt för Lucentis hos patienter med synnedsättning på grund av CNV har utvärderats baserat på 12 månaders data från den dubbelmaskerade, sham-kontrollerade registreringsstudien G2301 (MINERVA). I studien randomiserades 178 patienter i ett 2:1-förhållande som fick:

- 0,5 mg ranibizumab vid studiestart, följt av individualiserad dosregim med utgångspunkt från sjukdomsaktivitet enligt bedömning av synskärpan och/ eller anatomiska parametrar (t ex försämrad synskärpa, intra-/ subretinal vätska, blödning eller läckage);
- sham injektion vid studiestart, följt av en individualiserad behandlingsregim med utgångspunkt från sjukdomsaktivitet.

Vid månad 2 fick alla patienter öppen behandlingsregim efter behov.

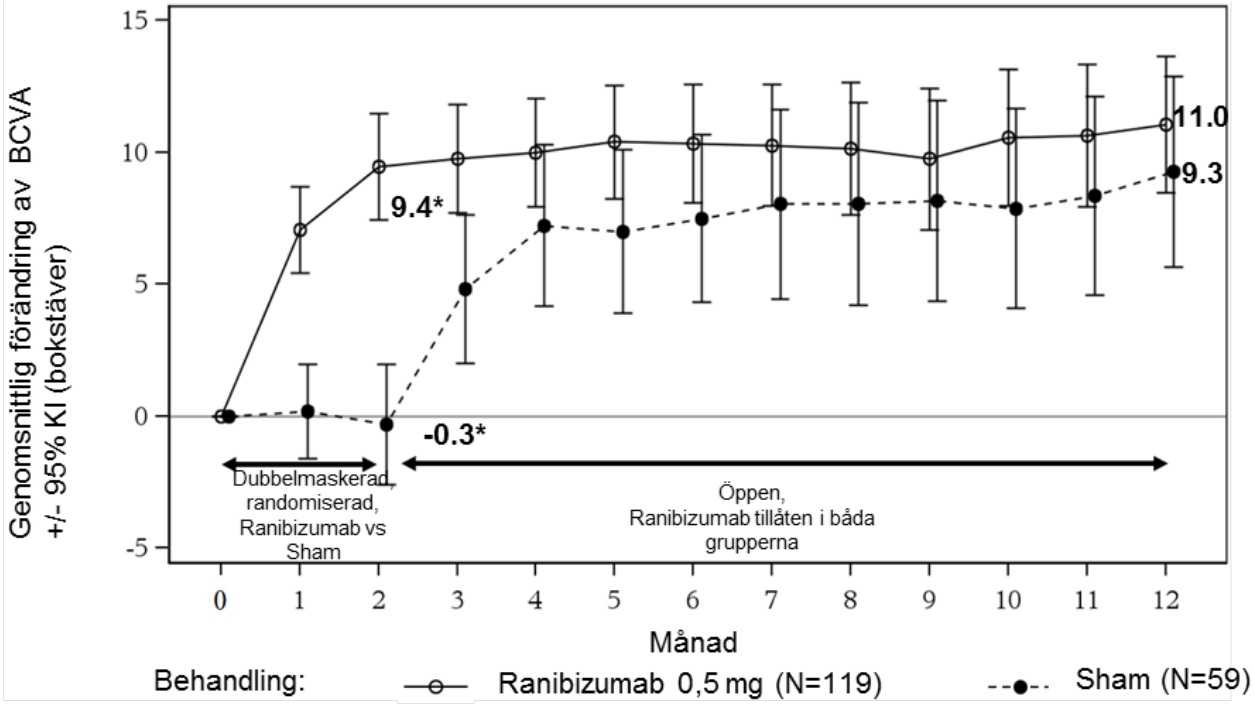
De viktigaste resultaten från MINERVA sammanfattas i tabell 3 och figur 3. Synförbättringen åtföljdes av en minskning i central retinal tjocklek över en 12-månaders period.

Det genomsnittliga antalet injektioner som gavs under 12 månader var 5,8 i gruppen med ranibizumab mot 5,4 i patientgruppen som fick sham som var berättigade att få ranibizumab from månad 2 och framåt. I sham-gruppen fick 7 av 59 patienter inte någon behandling med ranibizumab i studieögat under 12-månadersperioden.

Tabell 3 Resultat vid månad 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	**Sham (n=59)**
Medelförändring av BCVA från utgångsvärdet till månad 2 [a]	9,5 bokstäver	-0,4 bokstäver
Patienter som ökar ≥15 bokstäver från utgångsvärdet eller uppnår 84 bokstäver vid månad 2	31,4%	12,3%
Patienter som inte förlorar >15 bokstäver från utgångsvärdet vid månad 2	99,2%	94,7%
Reducering i CSFT[b] från utgångsvärdet till månad 2 [a]	77 µm	-9,8 µm
[a] Ensidig p<0.001 jämförelse med sham-kontroll [b] CSFT – central retinal tjocklek (Central retinal subfield thickness)		

Figur 3 Genomsnittlig förändring från baslinje-BVCA över tid till månad 12 (MINERVA)



* Observerat genomsnittligt BCVA kan skilja från minsta kvadratiska medelvärdet av BCVA (gäller endast vid månad 2)

Vid jämförelse mellan ranibizumab och sham-kontroll vid månad 2, observerades en jämn behandlingseffekt från baslinjen för hela studiepopulationen liksom för de enskilda bakomliggande orsakerna till CNV:

Tabell 4 Total behandlingseffekt och över baslinjen för de etiologiska subgrupperna.

Total etiology och vid baslinjen	Behandlingseffekt jämfört med sham [bokstäver]	Patientantal [n] (behandling +sham)
Total	9,9	178
Angioida strimmor	14,6	27
Postinflammatorisk retinokoriopati	6,5	28
	5,0	23

Central serös korioretinopati		
Idiopatisk korioretinopati	11,4	63
Blandade etiologier[a]	10,6	37
[a] omfattar olika etiologier med låg förekomstfrekvens som inte är inkluderade i andra subgrupper		

I registreringsstudien G2301 (MINERVA) fick 5 ungdomar i åldern 12 till 17 år med synnedsättning till följd av CNV öppen behandling med 0,5 mg ranibizumab vid studiestart följt av individualiserad behandlingsregim som för den vuxna populationen. BCVA förändring från studiestart till månad 12 förbättrades hos alla 5 patienter, i intervallet 5 till 38 bokstäver (genomsnitt 16,6 bokstäver). Synförbättringen åtföljdes av en stabilisering eller minskning av central retinal tjocklek över 12-månadersperioden. Genomsnittligt antal injektioner med ranibizumab som gavs i studieögat under 12 månader var 3 (varierade mellan 2 till 5). Sammantaget, tolererades ranibizumab behandling väl.

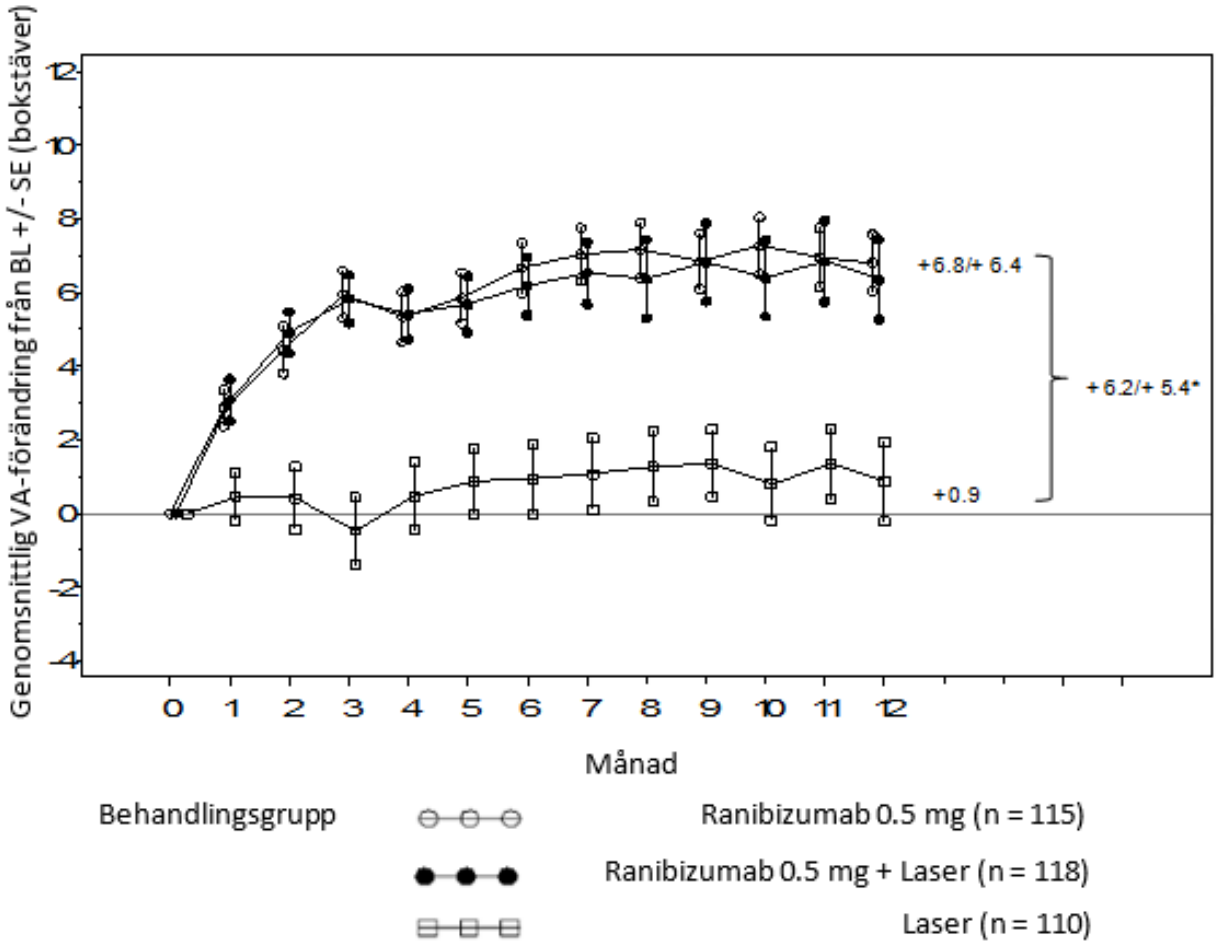
Behandling av nedsatt syn på grund av DME

Effekten och säkerheten för Lucentis har bedömts i tre randomiserade, kontrollerade studier som pågick i minst 12 månader. Totalt 868 patienter (708 aktiva och 160 kontroll) rekryterades till dessa studier.

I fas II-studien D2201 (RESOLVE) behandlades 151 patienter med ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) eller sham (n=49) med månatliga intravitreala injektioner. Genomsnittlig förändring i BCVA från månad 1 till 12 jämfört med utgångsvärdet var +7,8 (±7,72) bokstäver för den sammanslagna gruppen ranibizumabbehandlade patienter (n=102), jämfört med –0,1

(±9,77) bokstäver för sham-behandlade patienter, och den genomsnittliga förändringen i BCVA vid månad 12 från utgångsvärdet var 10,3 (±9,1) bokstäver jämfört med -1,4 (±14,2) bokstäver, (p<0,0001 för behandlingsdifferensen).
I fas III-studien D2301 (RESTORE) randomiserades 345 patienter i ett 1:1:1-förhållande för behandling med ranibizumab 0,5 mg som monoterapi och sham-fotokoagulation med laser, kombinerad ranibizumab 0,5 mg och fotokoagulation med laser eller sham-injektion och fotokoagulation med laser. 240 patienter som tidigare genomfört den 12 månader långa RESTORE-studien rekryterades till den 24 månader långa öppna förlängda multicenterstudien (RESTORE Extension). Patienterna behandlades med ranibizumab 0,5 mg vid behov (VB) i samma öga som under kärnstudien (D2301 RESTORE).
Viktiga resultatmått är sammanfattade i tabell 5 (RESTORE och Extension) och figur 4 (RESTORE).

Figur 4 Medelförändring i synskärpa från utgångsvärdet över tid i studie D2301 (RESTORE)



BL=utgångsvärde; SE=medelvärdets medelfel
*Skillnad i minsta kvadratmedelvärde, p<0,0001/0,0004 baserat på tvåsidigt stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel test

Effekten vid månad 12 var likartad i de flesta subgrupperna. Patienter med BCVA vid baslinjen >73 bokstäver och makulaödem med central retinal tjocklek på <300 µm verkade inte ha någon nytta av behandling med ranibizumab jämfört med fotokoagulation med laser.

Tabell 5 Resultat vid månad 12 i studien D2301 (RESTORE) och månad 36 i studien D2301-E1 (RESTORE Extension)

Resultatmått vid månad 12 jämfört med	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	Laser n=110

utgångsvärdet i studie D2301 (RESTORE)			
Genomsnittlig medelförändring i BCVA från månad 1 till månad 12[a] (±SD)	6,1 (6,4)[a]	5,9 (7,9)[a]	0,8 (8,6)
Genomsnittlig förändring i BCVA vid månad 12 (±SD)	6,8 (8,3)[a]	6,4 (11,8)[a]	0,9 (11,4)
Ökning med ≥15 bokstäver eller BCVA ≥84 bokstäver vid månad 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Genomsnittligt antal injektioner (månad 0–11)	7,0	6,8	7,3 (sham)
Resultatmått vid månad 36 jämfört med utgångspunkten för D2301 (RESTORE) i studien D2301-E1	Tidigare ranibizumab 0,5 mg n=83	Tidigare ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Tidigare laser n=74*

(RESTORE Extension)			
Genomsnittlig förändring i BCVA vid månad 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Genomsnittlig förändring i BCVA vid månad 36 (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Ökning med ≥15 bokstäver eller BCVA ≥84 bokstäver vid månad 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Genomsnittligt antal injektioner (månad 12–35)*	6,8	6,0	6,5
[a]p<0,0001 för jämförelser av ranibizumab- och lasergruppen. n i D2301-E1 (RESTORE Extension) är antalet patienter som har både ett utgångsvärde både för D2301 (RESTORE) (månad 0) och besöket vid månad 36. * Den andel patienter som inte behövde behandling med ranibizumab under utökningsfasen var 19 %, 25 % respektive 20 % i de grupper som tidigare fått ranibizumab, ranibizumab + laser respektive laser.			

Man observerade statistiskt signifikanta patientrapporterade förbättringar för de flesta synrelaterade funktioner med

ranibizumabbehandling (med eller utan laser) jämfört med kontrollgruppen, enligt mätningar med NEI VFQ-25. För övriga underkategorier i frågeformuläret kunde inga skillnader påvisas. Den långsiktiga säkerhetsprofilen för ranibizumab som observerades under den 24 månader långa utökade studien överensstämmer med Lucentis befintliga säkerhetsprofil.

I fas IIIb-studien D2304 (RETAIN) randomiserades 372 patienter i grupper med ett 1:1:1-förhållande för att erhålla:

- kombinerad ranibizumab-behandling med 0,5 mg ranibizumab och fotokoagulation med laser enligt ”treat-and-extend”-modellen (TE),
- monoterapi med ranibizumab 0,5 mg enligt TE-modellen,
- monoterapi med ranibizumab 0,5 mg VB.

I samtliga grupper administrerades ranibizumab månatligen tills dess att BCVA bedömdes som stabil vid kontroller tre månader i rad. För TE-modellen administrerades ranibizumab med 2–3 månaders mellanrum. Behandlingen återinfördes för alla grupper när en reduktion i BCVA på grund av progression av DME observerades, och fortsatte tills BCVA åter stabiliserats.

Antalet planerade behandlingsbesök efter de 3 initiala injektion erna var 13 och 20 för TE- respektive VB-modellen. För bägge TE-behandlingsmodellerna gällde att över 70 % av patienterna hade en stabil BCVA med en genomsnittlig besöksfrekvens på ≥2 månader.

Viktiga resultatmått är sammanfattade i tabell 6.

Tabell 6 Resultat studie D2304 (RETAIN)

Resultatmått jämfört med baslinjen	TE ranibizumab 0,5 mg + laser n=117	TE ranibizumab 0,5 mg enbart n=125	VB ranibizumab 0,5 mg n=117
Genomsnittlig medelförändring i BCVA från månad 1 till månad 12 (SD)	5,9 (5,5) [a]	6,1 (5,7) [a]	6,2 (6,0)
Genomsnittlig medelförändring i BCVA från månad 1 till månad 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Genomsnittlig förändring i BCVA vid månad 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Ökning på ≥15 bokstäver eller BCVA ≥84 bokstäver vid månad 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Genomsnittligt antal injektioner (månad 0-23)	12,4	12,8	10,7
[a]p<0,0001 för bedömning av ”non-inferiority” (inte sämre än) jämfört med VB			

I DME-studier åtföljdes förbättringen av BCVA av en kontinuerlig minskning av central retinal tjocklek för alla behandlingsgrupper.

Behandling av PDR

Den kliniska säkerheten och effekten av Lucentis hos patienter med PDR har bedömts i Protokoll S som utvärderade behandling med ranibizumab 0,5 mg intravitreal injektion jämfört med panretinal fotokoagulation (PRP). Primär endpoint var förändring i genomsnittlig synskärpa vid år 2. Dessutom bedömdes förändring i svårighetsgraden av diabetesretinopati (DR) med hjälp av ögonbottensfotografier genom att använda DRSS (diabetic retinopathy severity score).

Protokoll S var en randomiserad, aktivt kontrollerad, parallell, non-inferior, fas III multicenterstudie där 305 patienter (394 studieögon) med PDR med eller utan DME vid baseline rekryterades. Studien jämförde intravitreala injektioner av ranibizumab 0,5 mg med standardbehandling med PRP. Totalt randomiserades 191 ögon (48,5%) till ranibizumab 0,5 mg och 203 ögon (51,5%) till PRP. Totalt 88 ögon (22,3%) hade DME vid baseline: 42 (22,0%) och 46 (22,7%) ögon i ranibizumab respektive PRP-gruppen.

I studien var förändringen i genomsnittlig synskärpa vid år 2 +2,7 bokstäver i gruppen som behandlats med ranibizumab jämfört med -0,7 bokstäver i gruppen som behandlats med PRP. Skillnaden i minsta kvadratmedelvärde (least square means) var 3,5 bokstäver (95% KI: [0,2 till 6,7]).

Vid år 1 fick 41,8% av ögonen en ≥2-stegs förbättring i DRSS vid behandling med ranibizumab (n=189) jämfört med 14,6% av

ögonen som behandlats med PRP (n=199). Den uppskattade skillnaden mellan ranibizumab och laser var 27,4% (95% KI: [18,9, 35,9]).

Tabell 7 DRSS förbättring eller försämring med ≥2 eller ≥3 steg vid år 1 i Protokoll S (Last observation carried forward (LOCF)-metoden)

Kategoriserad förändring från baseline	Protokoll S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Skillnad i proportion (%), KI
≥2-stegs förbättring			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9, 35,9)
≥3-stegs förbättring			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9, 32,6)
≥2-stegs försämring			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7, -5,2)
≥3-stegs försämring			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3, -0,5)
DRSS = diabetic retinopathy severity score, n = antal patienter som uppfyllde tillståndet vid år 1, N = totala antalet studieögon.			

I gruppen som behandlats med ranibizumab i Protokoll S, var vid år 1 ≥2-stegs förbättringen i DRSS likartad i ögon utan DME (39,9%) och vid baseline DME (48,8%).

En analys av 2-årsdata från Protokoll S visade att 42,3% (n=80) av ögonen i gruppen som behandlats med ranibizumab hade en ≥2-stegs förbättring av DRSS från baseline jämfört med 23,1% (n=46) av ögonen i PRP-gruppen. I gruppen som behandlats med ranibizumab oberverades en ≥2-stegs förbättring av DRSS från baseline hos 58,5% av ögonen vid baseline DME och 37,8% (n=56) av ögonen utan DME.

DRSS bedömdes också i tre separata fas III DME-studier med aktiv kontroll (ranibizumab 0,5 mg PRN jämfört med laser) som inkluderade totalt 875 patienter, av vilka cirka 75% var av asiatiskt ursprung. I en metaanalys av dessa studier upplevde 48,4% av patienterna (n=315) med graderbara DRSS-poäng i gruppen klassade med måttligt svår icke-proliferativ DR (NPDR) eller sämre vid baslinjen en ≥2-stegs förbättring i DRSS vid månad 12 vid behandling med ranibizumab (n=192) jämfört med 14,6% av patienterna behandlade med laser (n=123). Den uppskattade skillnaden mellan ranibizumab och laser var 29,9% (95% KI: [20,0, 39,7]). Hos 405 DRSS-graderbara patienter med måttlig NPDR eller bättre observerades en ≥2-stegsförbättring av DRSS hos 1,4% respektive 0,9% av ranibizumab respektive lasergrupperna.

Behandling av synnedsättning på grund av makulaödem till följd av RVO

Den kliniska säkerheten och effekten av Lucentis hos patienter med synnedsätning på grund av makulaödem till följd av RVO har bedömts i de randomiserade, dubbelmaskerade, kontrollerade studierna BRAVO och CRUISE som rekryterat patienter med BRVO (n=397) och CRVO (n=392). I båda studierna fick patientarna antingen 0,3 mg eller 0,5 mg ranibizumab eller sham-injektioner. Efter 6 månader fick patienterna i sham-kontrollgruppen byta till 0,5 mg ranibizumab.

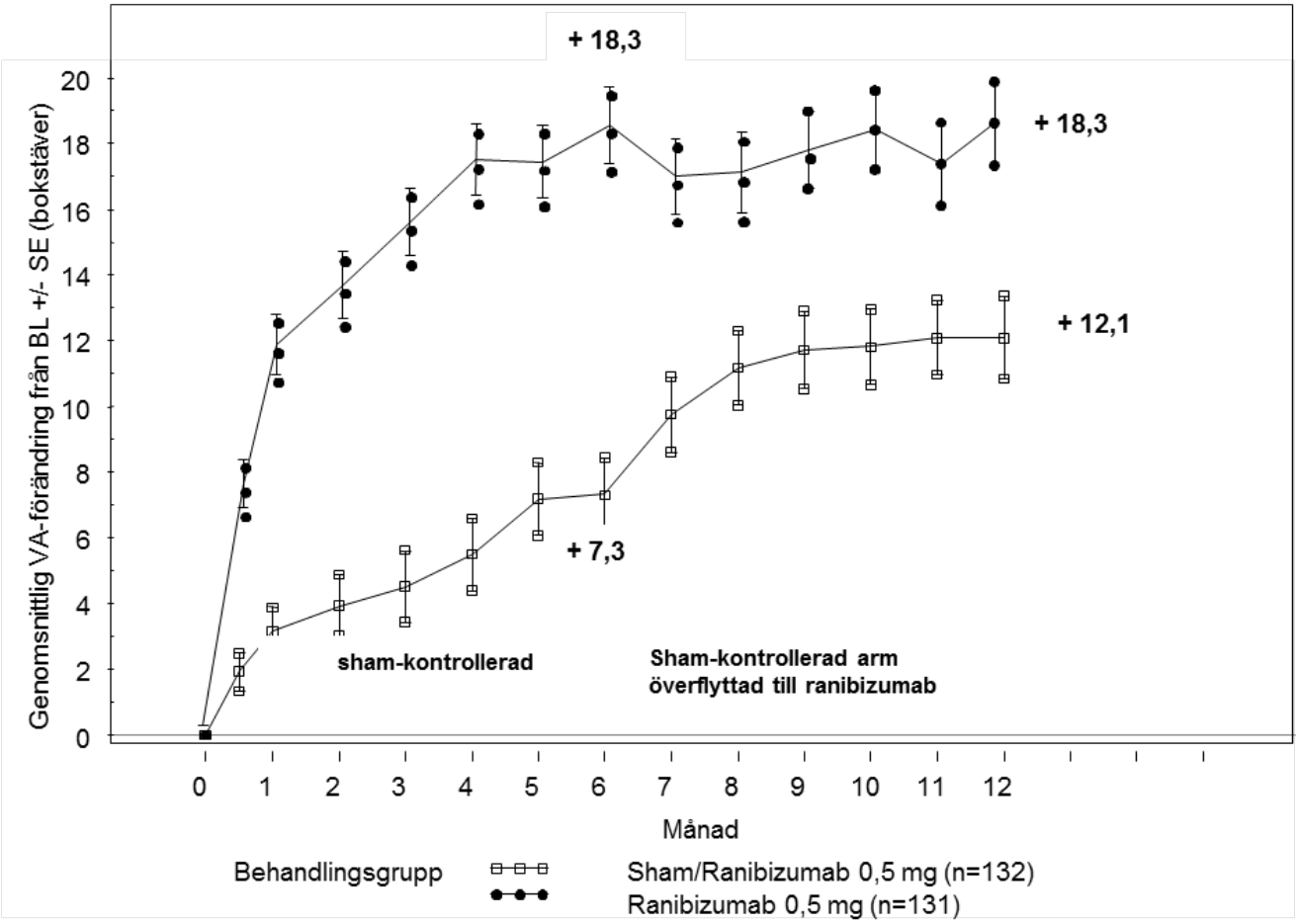
Viktiga resultatmått från BRAVO och CRUISE är sammanfattade i tabell 8 och figur 5 och 6.

Tabell 8 Resultat vid månad 6 och 12 (BRAVO och CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Sham/Lucentis 0,5 mg (n=132)	Lucentis 0,5 mg (n=131)	Sham/Lucentis 0,5 mg (n=130)	Lucentis 0,5 mg (n=130)
Genomsnittlig förändring i synskärpa vid månad 6[a] (bokstäver) (SD) (primärt effektmått)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Genomsnittlig förändring i BCVA vid månad 12 (bokstäver) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Ökning på ≥15 bokstäver i synskärpa vid månad 6[a] (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Ökning på ≥15 bokstäver i s	43,9	60,3	33,1	50,8

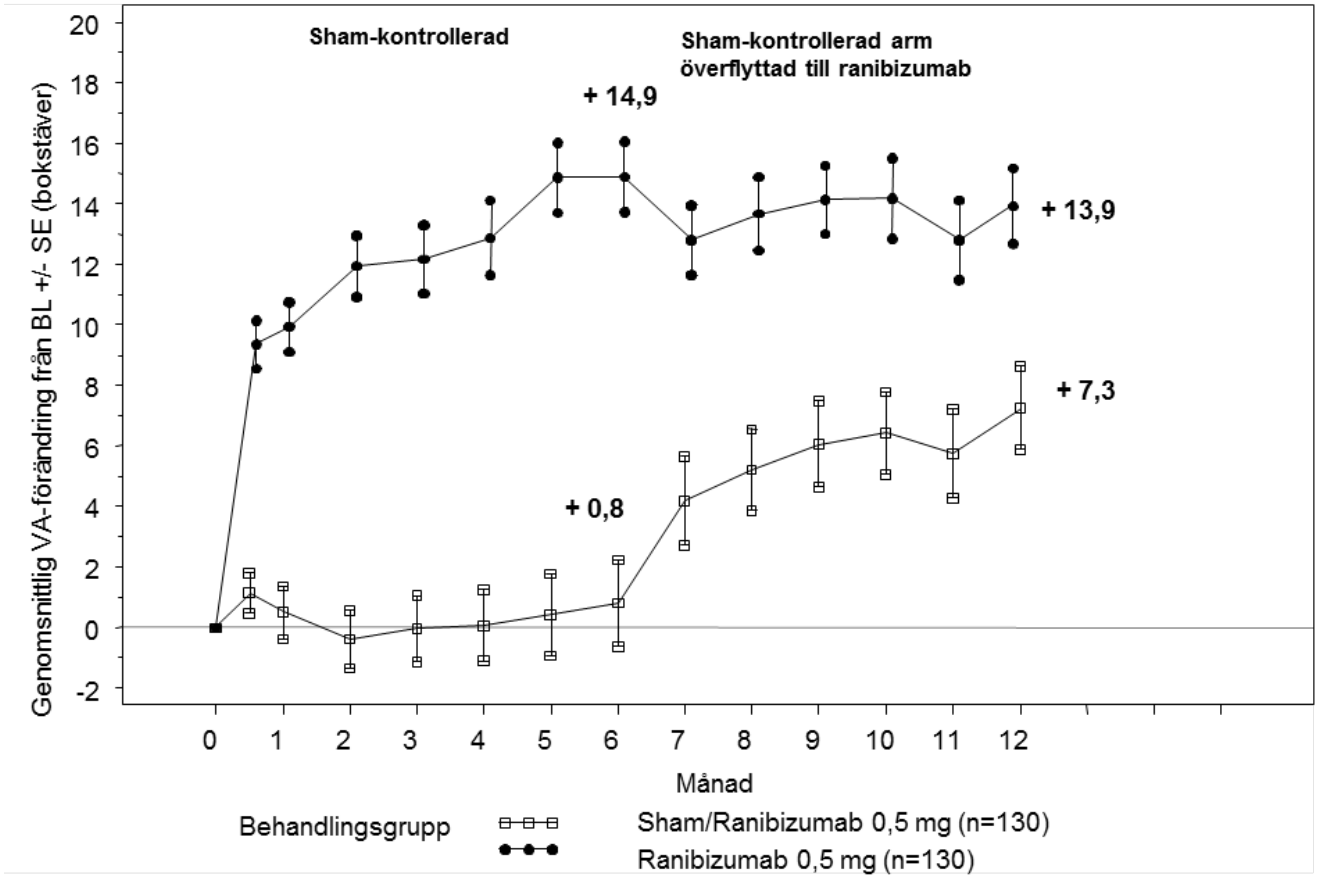
ynskärpa vid månad 12 (%)				
Andel (%) som får laser rescue över 12 månader	61,4	34,4	N/A	N/A
[a]p<0,0001 för båda studierna				

Figur 5 Genomsnittlig förändring från baslinje-BCVA över tid till månad 6 och månad 12 (BRAVO)



BL=utgångsvärde; SE=medelvärdets medelfel

Figur 6 Genomsnittlig förändring från baslinje-BCVA över tid till månad 6 och månad 12 (CRUISE)



BL=utgångsvärde; SE=medelvärdets medelfel

I båda studierna åtföljdes synförbättringen av en kontinuerlig och signifikant minskning av makulaödemet vid mätning av den centrala retinala tjockleken.

Hos patienter med CRVO (CRUISE och förlängningsstudie HORIZON): Patienter behandlade med sham-injektioner under de första 6 månaderna och som därefter fick ranibizumab uppnådde inte jämförbar förbättring i synskärpa vid månad 24 (~6 bokstäver) jämfört med patienter behandlade med ranibizumab från studiestart (~12 bokstäver).

Man observerade statistiskt signifikanta patientrapporterade förbättringar med ranibizumabbehandling i subskalor relaterade till aktivitet som kräver seende på nära och långt håll jämfört med kontrollgruppen, enligt mätningar med NEI VFQ-25.

Den långsiktiga (24 månader) kliniska säkerheten och effekten av Lucentis på patienter med nedsatt syn på grund av makulaödem till följd av RVO bedömdes i studierna BRIGHTER (BRVO) och CYSTAL (CRVO). I båda studierna fick patienterna 0,5 mg ranibizumab PRN dosregim med utgångspunkt från individualiserade stabiliseringskriterier. BRIGHTER var en 3-armad randomiserad aktivt kontrollerad studie som jämförde 0,5 mg ranibizumab given som monoterapi eller i kombination med infogande laserfotokoagulation till enbart laserfotokoagulation. Efter 6 månader kunde patienter i laserarmen ta emot 0,5 mg ranibizumab. CRYSTAL var en enkelarmad studie med 0,5 mg ranibizumab monoterapi.
De viktigaste resultaten från BRIGHTER och CRYSTAL visas i tabell 9.

Tabell 9 Resultat vid månad 6 och 24 (BRIGHTER och CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N=180	Lucentis 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Lucentis 0,5 mg N=356
Genomsnittlig BCVA-förändring vid månad 6[a] (bokstäver) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Genomsnittlig BCVA-förändring vid	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)

månad 24[b] (bokstäver) (SD)				
Förbättring med ≥15 bokstäver i BCVA vid månad 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Genomsnittligt antal injektioner (SD) (Månad 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
[a] p<0,0001 för båda jämförelserna i BRIGHTER vid månad 6: Lucentis 0,5 mg jämfört med laser och Lucentis 0,5 mg + laser jämfört med laser. [b] p<0,0001 för nollhypotes i CRYSTAL att den genomsnittliga förändringen vid månad 24 från baseline är noll. * Från och med månad 6 var behandling med ranibizumab 0,5 mg tillåten (24 patienter behandlades enbart med laser).				

I BRIGHTER visade sig ranibizumab 0,5 mg med tillsatt laserterapi inte vara underlägset jämfört med ranibizumab monoterapi från baseline till månad 24 (95 % KI: -2,8; 1,4).

I båda studierna observerades en snabb och statistiskt signifikant minskning från baseline i central retinal tjocklek vid månad 1. Den här effekten upprätthölls till månad 24.

Effekten av behandling med ranibizumab var likartad oavsett förekomsten av retinal ischemi. I BRIGHTER hade patienter med ischemi (N = 46) eller utan (N = 133) och behandlade med ranibizumab-monoterapi en genomsnittlig förändring från baseline med +15,3 och +15,6 bokstäver, respektive, vid månad 24. I CRYSTAL hade patienter med ischemi (N = 53) eller utan (N = 300) och behandlade med ranibizumab-monoterapi en genomsnittlig förändring från baseline med +15,0 och +11,5 bokstäver, respektive.
Effekten i termer av synförbättring observerades hos alla patienter behandlade med 0,5 mg ranibizumab-monoterapi oavsett deras sjukdoms varaktighet i både BRIGHTER och CRYSTAL. Hos patienter med mindre än 3 månaders sjukdom observerades en ökning av synskärpan med 13,3 och 10,0 bokstäver under månad 1; och 17,7 och 13,2 bokstäver vid månad 24 i BRIGHTER och CRYSTAL, respektive. Motsvarande förbättring av synskärpan hos patienter med ≥12 månaders sjukdom var 8,6 och 8,4 bokstäver i respektive studier. Initiering av behandling vid tidpunkten för diagnos bör övervägas.
Den långsiktiga säkerhetsprofilen med ranibizumab observerade i 24-månaders studierna är konsistent med den kända säkerhetsprofilen för Lucentis.

Pediatrisk population

Behandling av ROP hos för tidigt födda barn
Den kliniska säkerheten och effekten av Lucentis 0,2 mg vid behandling av ROP hos för tidigt födda barn har utvärderats baserat på 6-månadersdata från en randomiserad, öppen, 3-armad superiority-studie med parallella grupper, H2301 (RAINBOW). Studien utformades för att utvärdera ranibizumab 0,2 mg och 0,1

mg givet som intravitreala injektioner jämfört med laserbehandling. Kvalificerade patienter hade ett av följande retinala fynd i vardera öga:

- Zon I, stadium 1+, 2+, 3 eller 3+ disease, eller
- Zon II, stadium 3+ disease, eller
- Aggressiv posterior (AP)-ROP

I denna studie randomiserades 225 patienter i ett 1:1:1 förhållande till att få intravitreal ranibizumab 0,2 mg (n=74), 0,1 mg (n=77) eller laserbehandling (n=74).

Framgångsrik behandling mätt genom frånvaro av aktiv ROP och avsaknad av ogynnsamma strukturella förändringar i båda ögonen 24 veckor efter den första studiebehandlingen var högst med ranibizumab 0,2 mg (80%) jämfört med laserbehandling (66,2%) (se tabell 10). Majoriteten av patienterna som behandlades med ranibizumab 0,2 mg (78,1%) fick en injektion per öga.

Tabell 10 Resultat vid vecka 24 (RAINBOW)

	Framgångsrik behandling					
Behandling	n/M (%)	95% KI	Jämförelse	Odds ratio (OR)[a]	95% KI	p-värde[b]
Ranibizumab 0,2 mg (N=74)	56/70 (80,0)	(0,6873, 0,8861)	Ranibizumab 0,2 mg vs laser	2,19	(0,9932, 4,8235)	0,0254
Laserbehandling	45/68 (66,2)	(0,5368, 0,7721)				

(N=74)						

KI = konfidensintervall, M = totalt antal patienter med icke-saknat värde på primärt effektresultat (inklusive imputerade värden), n = antal patienter med frånvaro av aktiv ROP och frånvaro av ogynnsam strukturell förändring i båda ögonen 24 veckor efter den första behandlingen i studien (inklusive imputerade värden).
Om en patient avled eller bytte studiebehandling före eller vid vecka 24, ansågs patienten ha aktiv ROP och ogynnsamma strukturella förändringar vid vecka 24.

[a] odds ratio är beräknat med hjälp av Cochran-Mantel-Haenszel test med ROP-zon vid baslinjen (zon I och II, per CRF) som stratumfaktor.

[b] p-värde för parvis jämförelse är ensidigt. För det primära effektmåttet var den fördefinierade signifikansnivån för det ensidiga p-värdet 0,025.

Under studiens 24 veckor bytte färre patienter i gruppen med ranibizumab 0,2 mg till en annan behandlingsmodalitet på grund av bristande behandlingssvar jämfört med gruppen som behandlades med laser (14,9% vs. 24,3%). Ogynnsamma strukturella förändringar rapporterades mindre ofta för ranibizumab 0,2 mg (1 patient, 1,4%) jämfört med laserbehandling (7 patienter, 10,1%).

Långtidseffekt och säkerhet hos ranibizumab 0,2 mg vid behandling av ROP hos för tidigt födda barn har utvärderats i studien H2301E1 (RAINBOW extension), en förlängningsstudie till studien H2301 (RAINBOW) där patienter följdes till sin 5-årsdag.

Det primära målet var att utvärdera synfunktionen vid patientens 5-årsdagsbesök genom att bedöma synskärpan med hjälp av

studien ”Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)” med LEA-symboler som optotyper i det bättre seende ögat (ögat med högre ETDRS-poäng).

Hos patienter som fullföljde 5-årsdagsbesöket registrerades en ETDRS-poäng hos 83,3% (45/54) och 76,6% (36/47) av patienterna i ranibizumab 0,2 mg armen respektive laserarmen. Minsta kvadratmedelvärde var numeriskt högre i ranibizumab 0,2 mg armen (66,8 [1,95]) jämfört med laserarmen (62,1 [2,18]) med en skillnad i kvadratmedelvärde ETDRS-poäng på 4,7 (95% KI: -1,1, 10,5). Kategoriserade utfall i synskärpa i det bättre seende ögat vid patientens 5-årsdag presenteras i Tabell 11.

Table 11 Utfall av synskärpa i det bättre seende ögat[1] vid patientens 5-årsdagsbesök

Kategori synskärpa	Ranibizumab 0,2 mg N=61 n (%)	Laser N=54 n (%)
≥1 till ≤34 bokstäver	1 (1,6)	2 (3,7)
≥35 till ≤70 bokstäver	24 (39,3)	23 (42,6)
≥71 bokstäver	20 (32,8)	11 (20,4)

[1] Det bättre seende ögat är ögat med högre ETDRS bokstavspoäng vid 5-årsdagsbesöket. Om båda ögonen har samma ETDRS bokstavspoäng så utses det högra ögat som det bättre seende ögat.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Lucentis, för alla grupper av den pediatriska populationen för neovaskulär AMD, synnedsättning

på grund av DME, synnedsättning på grund av makulaödem till följd av RVO, synnedsättning på grund av CNV och diabetesretinopati (information om pediatrisk användning finns i avsnitt Dosering). I tillägg har Europeiska läkemedelsmyndigheten beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Lucentis för följande grupper av den pediatriska populationen för ROP: fullgångna nyfödda spädbarn, spädbarn, barn och ungdomar.

Farmakokinetik

Efter månatlig intravitreal administrering av Lucentis till patienter med neovaskulär AMD, var serumkoncentrationerna av ranibizumab generellt låga, med maximinivåer (C_{max}) vanligtvis under den ranibizumab-koncentration som är nödvändig för att hämma den biologiska aktiviteten hos VEGF med 50 % (11-27 ng/ml, enligt bedömning i en *in vitro*-analys av cellproliferation). C_{max} var dosproportionell över dosintervallet 0,05 till 1,0 mg/öga. Serumkoncentrationer hos ett begränsat antal DME patienter indikerar att en något högre systemisk exponering inte kan uteslutas jämfört med den hos patienter med neovaskulär AMD. Serumkoncentrationer av ranibizumab hos RVO-patienter var likartade eller något högre jämfört med de som observerades hos patienter med neovaskulär AMD.

Baserat på analys av populationsfarmakokinetik och elimineringen av ranibizumab från serum för patienter med neovaskulär AMD som behandlats med 0,5 mg-dosen, så är den genomsnittliga vitreala halveringstiden för ranibizumab cirka 9 dagar. Vid månatlig intravitreal administrering av Lucentis 0,5 mg/öga predikteras att C_{max} för ranibizumab i serum, uppnått cirka 1 dag efter dosering, generellt ska ligga mellan 0,79 och 2,90 ng/ml, och C_{min}

predikteras ligga generellt mellan 0,07 och 0,49 ng/ml. Ranibizumab-koncentrationer i serum förutsägs vara cirka 90 000 gånger lägre än ranibizumab-koncentrationer i glaskroppen.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Formella studier för att bedöma farmakokinetiken för Lucentis hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte utförts. I en farmakokinetisk populationsanalys av patienter med neovaskulär AMD, hade 68% (136 av 200) av patienterna nedsatt njurfunktion (46,5% lindrig [50-80 ml/min], 20% måttlig [30-50 ml/min] och 1,5% allvarlig [<30 ml/min]). Av RVO-patienterne hade 48,2% (253 av 525) nedsatt njurfunktion (36,4% lindrig, 9,5% måttlig och 2,3% allvarlig). Systemisk clearance var något lägre, men detta var inte kliniskt signifikant.

Nedsatt leverfunktion: Formella studier för att bedöma farmakokinetiken för Lucentis hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte utförts.

Pediatrisk population

Efter intravitreal administrering av Lucentis till för tidigt födda barn med ROP dosen 0,2 mg (per öga) var koncentrationen av ranibizumab i serum högre än den som observerats hos vuxna patienter med neovaskulär AMD som fick 0,5 mg i ett öga. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var skillnaderna i C_{max} och AUC_{inf} ungefär 16 gånger respektive 12 gånger högre. Den uppenbara systemiska halveringstiden var ca 6 dagar. En PK/PD -analys visade inget klart samband mellan systemiska ranibizumab koncentrationer och systemiska VEGF-koncentrationer.

Prekliniska uppgifter

Bilateral intravitreal administrering av ranibizumab till cynomolgus-apor med doser mellan 0,25 mg/öga och 2,0 mg/öga en gång varannan vecka i upp till 26 veckor ledde till dosberoende ögoneffekter.

Intraokulärt skedde dosberoende ökningar av ljusväg och inflammatoriska celler (flare) i främre kammaren med en topp 2 dagar efter injektion. Allvarlighetsgraden i den inflammatoriska responsen minskade generellt sett vid påföljande injektioner eller under tillfrisknande. I det bakre segmentet uppkom vitreal cellinfiltration och grumlingar, vilket också verkade vara dosberoende och generellt sett kvarstod till slutet av behandlingsperioden. I 26-veckorsstudien förvärrades den vitreala inflammationen i takt med antalet injektioner. Belägg för reversibilitet observerades dock efter tillfrisknande. Karaktären och tidpunkten för inflammationen i det bakre segmentet tyder på en immunmedierad antikroppsrespons, som kan vara kliniskt irrelevant. Kataraktbildning observerades hos vissa djur efter en relativt lång period av intensiv inflammation, vilket tyder på att linsförändringarna var sekundära till allvarlig inflammation. En övergående ökning av det intraokulära trycket efter dosen observerades efter intravitreala injektioner, oavsett dos.

Mikroskopiska ögonförändringar var relaterade till inflammation och indikerade inte degenerativa processer. Granulomatösa inflammatoriska förändringar noterades i synnervspapillen i vissa ögon. Dessa förändringar i det posteriora segmentet minskade, och gick i vissa fall tillbaka helt, under återhämtningsperioden.

Efter intravitreal administrering kunde inga tecken på systemisk toxicitet upptäckas. Antikroppar mot ranibizumab återfanns i serum och glaskropp hos en delgrupp av de behandlade djuren.

Karcinogenitets-och mutagenitetsdata saknas.

Intravitreal ranibizumab-behandling till gravida apor som gav maximal systemisk exponering på 0,9 till 7 gånger största tänkbara kliniska exponering framkallade inte utvecklingsrelaterad toxicitet eller teratogenicitet och hade ingen effekt på moderkakans vikt eller struktur, men baserat på dess farmakologiska effekt skall ranibizumab betraktas som potentiellt teratogent och embryo -/fetotoxiskt.

Avsaknaden av ranibizumab medierade effekter på embryo-fetal utveckling är rimligen relaterad huvudsakligen till oförmågan hos Fab-fragmentet att korsa moderkakan. Likväl beskrevs ett fall med höga ranibizumabserumnivåer hos modern och förekomst av ranibizumab i fetalt serum, vilket tyder på att anti-ranibizumab-antikroppen agerade som (Fc-region innehållande) bärarprotein för ranibizumab, därmed minskades dess serumclearance hos modern och möjliggjordes dess placentaöverföring. Då undersökningarna av embryo-fetal utveckling genomfördes i friska gravida djur och sjukdom (t.ex. diabetes) kan modifiera permeabiliteten av moderkakan gentemot ett Fab-fragment bör denna studie tolkas med försiktighet.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml innehåller 10 mg ranibizumab*. Varje injektionsflaska innehåller 2,3 mg ranibizumab i 0,23 ml lösning. Detta motsvarar

en brukbar mängd tillräcklig för att administrera en enskild dos på 0,05 ml innehållande 0,5 mg ranibizumab till vuxna patienter och en enskild dos på 0,02 ml innehållande 0,2 mg ranibizumab till för tidigt födda barn.

*Ranibizumab är ett humaniserat monoklonalt antikroppsfragment som framställs i *Escherichia coli*-celler med rekombinant DNA -teknik.

Förteckning över hjälpämnen

α,α-trehalosdihydrat
Histidinhydroklorid, monohydrat
Histidin
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Ranibizumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency (EMA) guideline for Environmental Risk Assessment of pharmaceuticals (EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2), an ERA consisting of a

justification for not submitting ERA studies is sufficient for certain active pharmaceutical ingredients:

“In the case of products containing vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates and lipids as active pharmaceutical ingredient(s), an ERA should be provided. This ERA may consist of a justification for not submitting ERA studies, e.g. due to their nature they are unlikely to result in a significant risk to the environment. The same applies to vaccines and herbal medicinal products.”

Ranibizumab, the active ingredient of Lucentis, is a recombinant humanized IgG1 κ isotype monoclonal antibody fragment (Fab) that selectively binds vascular endothelial growth factor (VEGF). The medicinal product is an aqueous solution of ranibizumab in histidine, trehalose and polysorbate 20, all of which are either naturally occurring substances or have been shown to have no significant impact on the environment.

It can be expected that Lucentis after application to the patient’s eye by injection is completely metabolized and adsorbed in the body. Any medicinal product that reaches water streams via eventual spills during application or after disposal of unused drug is expected to be very rapidly degraded and mineralized to CO_2 by microbial activity. It is therefore expected that ranibizumab constitutes no risk to the environment.

References

EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. London, 01 June 2006.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
3 år

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras i kylskåp (2ºC – 8ºC).
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Inför användning kan den oöppnade injektionsflaska förvaras i rumstemperatur (25°C) i upp till 24 timmar.

Särskilda anvisningar för destruktion
Förpackning med enbart injektionsflaska

Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk. Efter injektion en måste oanvänd produkt kasseras. Om det finns tecken på att injektionsflaskan har skadats eller om det förefaller som om den är manipulerad kan injektionsflaskan inte användas. Sterilitet kan inte garanteras om förseglingen av förpackningen inte är intakt.

För beredning och intravitreal injektion krävs följande medicintekniska produkter för engångsbruk:

- en 5 µm filterkanyl (18G)
- en 1 ml steril spruta (med 0,05 ml-markering) och en injektionskanyl (30G x ½″) för vuxna patienter.
- en spruta avsedd för låg volym med hög precision, tillhandahålls tillsammans med en injektionskanyl (30G x ½″) i VISISURE kitet till för tidigt födda barn.

Dessa medicintekniska produkter är inte inkluderade i förpackningen

Injektionsflaska + förpackning med filterkanyl

Injektionsflaskan och filterkanylen är endast avsedda för engångsbruk. Återanvändning kan orsaka infektioner eller andra sjukdomar/skador. Alla komponenter är sterila. Om det finns tecken på att paketet för en eller flera av komponenterna skadats eller om det förefaller som om det finns ett manipulerat paket kan komponenten inte användas. Sterilitet kan inte garanteras om tätningen av varje komponent inte är intakt.

För beredning och intravitreal injektion krävs följande medicintekniska produkter för engångsbruk:

- en 5 µm filterkanyl (18G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, bifogad)
- en 1 ml steril spruta (med 0,05 ml-markering, inte inkluderade i förpackningen) och en injektionskanyl (30G x ½″, inte inkluderade i förpackningen) för vuxna patienter
- en spruta avsedd för låg volym med hög precision, tillhandahålls tillsammans med en injektionskanyl (30G x ½″) i VISISURE kitet (inte inkluderade i denna förpackning) till för tidigt födda barn

Följ nedanstående instruktioner vid beredning av Lucentis för intravitreal administration **hos vuxna**:

1. Ta av injektionsflaskans lock och rengör flaskans gummimembran (t.ex. med en 70 % sprittork) före uppdragning.
2. Montera en 5 µm-filterkanyl (18G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm) på en 1 ml-spruta med aseptisk teknik. Tryck ner den trubbiga

filterkanylen i mitten av ampullens gummimembran, tills kanylen når ampullens botten.

3. Håll ampullen i upprätt läge, endast lätt lutad för att lättare få upp hela innehållet, och drag upp all vätska.
4. Se till att sprutkolven dras tillbaka helt när ampullen töms, för att försäkra att filterkanylen helt töms på innehållet.
5. Koppla loss sprutan från den trubbiga filterkanylen och lämna kvar filterkanylen i ampullen. Filterkanylen skall inte användas till den intravitreala injektionen utan skall kasseras efter att innehållet i ampullen dragits upp.
6. Montera aseptiskt på en injektionskanyl (30G x ½″, 0,3 mm x 13 mm) på sprutan.
7. Tag försiktigt bort skyddshylsan från den sterila kanylen utan att kanylen lossnar från sprutan.
8. Observera: Håll i nålfästet på kanylen när skyddshylsan tas bort.
9. Avlägsna försiktigt luften tillsammans med överskottslösningen och justera dosen så att det finns 0,05 ml kvar i sprutan. Sprutan är nu klar för injektion.

   Observera: Torka inte av kanylen. Drag inte tillbaka sprutkolven efter att sprutan gjorts i ordning.

Efter genomförd injicering ska nålen inte på nytt förses med skyddslock eller kopplas bort från sprutan. Kassera den använda sprutan med nålen kvarsittande i tillämplig behållare för vassa föremål eller enligt gällande anvisningar.

Användning i den pediatriska populationen

För beredning av Lucentis för intravitreal administration hos **för tidigt födda barn**, vänligen följ instruktionerna för användning som är inkluderade i VISISURE–kitet.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt brungul vattenlösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml Klar, färglös till svagt gul vattenlösning.
1 dos(er) injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml