

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Byooviz 10 mg/ml injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje ranibizumabum 10 mg\*. Jedna injekční lahvička obsahuje ranibizumabum 2,3 mg v 0,23 ml roztoku. To zajišťuje použitelné množství k podání jednorázové dávky 0,05 ml obsahující ranibizumabum 0,5 mg dospělým pacientům.

\*Ranibizumab je fragment humanizované monoklonální protilátky produkovaný buňkami *Escherichia coli* rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý vodný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Byooviz je indikován u dospělých:

- k léčbě neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (AMD)
- k léčbě poškození zraku způsobeného diabetickým makulárním edémem (DME)
- k léčbě proliferativní diabetické retinopatie (PDR)
- k léčbě poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku okluze retinální vény [uzávěr větve centrální retinální vény (BRVO) a uzavěr centrální retinální vény (CRVO)]
- k léčbě poškození zraku způsobeného choroidální neovaskularizací (CNV)

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Byooviz musí být aplikován kvalifikovaným oftalmologem zkušeným v intravitreálním podání.

#### Dávkování

##### Dospělí

Doporučená dávka přípravku Byooviz u dospělých je 0,5 mg podávaných jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml. Interval mezi dvěma dávkami podávanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny.

Léčba se u dospělých zahajuje jednou injekcí za měsíc do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění, tj. žádná změna zrakové ostrosti a ostatních známek a příznaků onemocnění při probíhající léčbě. U pacientů s vlhkou formou AMD, DME, PDR a RVO mohou být zpočátku potřeba tři nebo více po sobě jdoucích injekcí podávaných jednou za měsíc.

Následně mají být lékařem určeny intervaly sledování a léčby a mají být stanoveny na základě aktivity onemocnění vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů.

Pokud zrakové a anatomické parametry ukazují na základě vyjádření lékaře, že pokračující léčba pacienta není přínosná, je třeba léčbu přípravkem Byooviz ukončit.

Sledování aktivity onemocnění může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherenční tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Pokud jsou pacienti léčeni podle režimu „*treat-and-extend*“, pak po dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivity onemocnění, mohou být léčebné intervaly postupně prodlouženy až do opětovného objevení se příznaků aktivity onemocnění nebo zhoršení zraku. Léčebný interval nemá být prodloužen o více než dva týdny najednou u vlhké formy AMD a může být prodloužen až o jeden měsíc najednou u DME. Při PDR a uzávěru retinální vény mohou být léčebné intervaly také postupně prodloužovány, ale nejsou dostupná dostatečná data dokládající délku těchto intervalů. Pokud se aktivita onemocnění znovu objeví, léčebný interval má být příslušně zkrácen.

Léčba poškození zraku způsobeného CNV má být stanovena individuálně podle aktivity onemocnění. Někteří pacienti mohou potřebovat pouze jednu injekci během prvních 12 měsíců, zatímco ostatní pacienti mohou vyžadovat častější léčbu zahrnující jednu injekci měsíčně. U CNV sekundární k patologické myopii (PM) může mnoho pacientů potřebovat pouze jednu nebo dvě injekce během prvního roku (viz bod 5.1).

#### *Ranibizumab a laserová fotokoagulace u DME a makulárního edému v důsledku BRVO*

Existuje určitá zkušenost s podáním ranibizumabu společně s laserovou fotokoagulací (viz Bod 5.1). Při podání ve stejný den má být ranibizumab podán alespoň 30 minut po laserové fotokoagulaci. Ranibizumab může být podán pacientům, kteří byli léčeni předchozí laserovou fotokoagulací.

#### *Ranibizumab a fotodynamická léčba verteporfinem u CNV sekundární k PM*

Se souběžným podáváním ranibizumabu s verteporfinem nejsou žádné zkušenosti.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce jater*

Účinky ranibizumabu u pacientů s poruchou funkce jater nebyly hodnoceny. Pro tuto populaci však nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s DME starších 75 let jsou omezené zkušenosti.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost ranibizumabu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Údaje dostupné od dospívajících pacientů ve věku 12-17 let s poškozením zraku způsobeným CNV jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

Injekční lahvička na jedno použití, pouze pro intravitreální podání.

Jelikož objem roztoku obsažený v lahvičce (0,23 ml) je větší, než doporučená dávka (0,05 ml pro dospělé), musí být před podáním část roztoku z lahvičky zlikvidována.

Před aplikací je nutno přípravek Byooviz vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo není změněna jeho barva.

Pro informace o přípravě přípravku Byooviz viz bod 6.6.

Byooviz musí být injikován za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické dezinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilního oděvu, sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady) a dostupnost sterilní paracentézy (je-li potřeba). Před intravitreální aplikací injekce je nutný pečlivý odběr anamnézy z hlediska hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.4). Před aplikací injekce musí být podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální antimikrobiální přípravek k dezinfekci pokožky kolem očí, očního víčka a povrchu oka, v souladu s lokální praxí.

#### *Dospělí*

U dospělých se injekční jehla zasune 3,5-4,0 mm posteriorně od limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Poté se aplikuje objem injekce 0,05 ml. Následující injekci je nutné aplikovat v jiném místě skléry.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s aktivní nebo suspektní oční nebo periokulární infekcí.

Pacienti s aktivním těžkým nitroočním zánětem.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Reakce po podání intravitreální injekce

Intravitreální podání, včetně těch s ranibizumabem, byla spojována s endoftalmitidou, intraokulárním zánětem, rhytmogenním odchlípením sítnice, trhlinami sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktou (viz bod 4.8). Při aplikaci ranibizumabu musí být vždy dodržena přísná pravidla aseptiky. V následujícím týdnu po aplikaci injekce musejí být pacienti sledováni z hlediska případného výskytu infekce, aby bylo možné zahájit včas adekvátní léčbu. Pacienty je nutno upozornit, že musejí ihned hlásit všechny příznaky možné endoftalmitidy nebo jiných výše popsanych komplikací.

#### Zvýšení nitroočního tlaku

Během 60 minut po injekci ranibizumabu bylo u dospělých pozorováno přechodné zvýšení nitroočního tlaku (IOP). Trvalá zvýšení IOP byla také zjištěna (viz bod 4.8). Je nutné monitorovat a náležitě ošetřit jak nitrooční tlak, tak i perfuzi papily očního nervu.

Pacienti mají být informováni o symptomech těchto potenciálních nežádoucích účinků a poučeni, že mají informovat svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky, jako jsou bolest oka nebo zvýšený oční diskomfort, zhoršující se zarudnutí oka, rozmazané nebo snížené vidění, zvýšený počet malých částic v zorném poli nebo zvýšená fotosenzitivita (viz bod 4.8).

#### Bilaterální léčba

Omezená data k bilaterální léčbě ranibizumabem současně (včetně podání ve stejný den) nenaznačují zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků v porovnání s léčbou jednoho oka.

## Imunogenita

U ranibizumabu existuje možnost vzniku imunogenity. Protože existuje potenciál pro zvýšenou systémovou expozici u pacientů s DME, zvýšené riziko pro vznik hypersenzitivity u této patientské populace nelze vyloučit. Pacienti mají být také poučeni, aby hlásili zhoršení nitroočního zánětu, protože se může jednat o klinický příznak charakteristický pro tvorbu nitroočních protilátek.

## Současné použití jiných léčivých přípravků s anti-VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)

Ranibizumab se nesmí podávat zároveň s jinými anti-VEGF léčivými přípravky (systémovými nebo očními).

## Vynechání dávky ranibizumabu u dospělých

Dávku je nutno vynechat a v léčbě se nesmí pokračovat dříve, než je plánována další dávka v následujících případech:

- snížení nejlépe korigované ostrosti zraku (best-corrected visual acuity BCVA) o  $\geq 30$  písmen ve srovnání s předchozím měřením ostrosti zraku;
- nitrooční tlak  $\geq 30$  mmHg;
- poškození sítnice;
- subretinální krvácení zahrnující střed fovey, nebo je-li velikost hemoragie  $\geq 50$  % celkové plochy léze;
- provedený nebo plánovaný oční chirurgický zákrok během uplynulých nebo následujících 28 dnů.

## Trhlina pigmentového epitelu sítnice

Rizikové faktory spojené s vývojem trhliny pigmentového epitelu sítnice po podání anti-VEGF léčby u vlhké formy AMD a potenciálně i dalších forem CNV zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhlín pigmentového epitelu sítnice je třeba dbát opatrnosti při zahajování léčby ranibizumabem.

## Rhegmatogenní odchlípení sítnice nebo makulární díry u dospělých

Léčbu je nutno přerušit u subjektů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo u makulárních děr stupně 3 nebo 4.

## Populace s omezenými daty

Existují pouze omezené zkušenosti s léčbou u pacientů s DME způsobeným diabetem mellitem I. typu. Ranibizumab nebyl studován u pacientů, kterým byla dříve podána intravitreální injekce, u pacientů s aktivními systémovými infekcemi nebo u pacientů se současnými očními onemocněními jako například odchlípení sítnice nebo makulární díra. Omezené zkušenosti jsou s léčbou ranibizumabem u diabetických pacientů s HbA1c nad 108 mmol/mol (12 %) a nejsou zkušenosti u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Chybění těchto informací má být lékařem zváženo při léčbě takových pacientů.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje k posouzení účinnosti ranibizumabu u pacientů s RVO projevujícím se ireverzibilní ztrátou zraku v důsledku ischemie.

U pacientů s PM, kteří v minulosti podstoupili neúspěšnou fotodynamickou léčbu verteporfinem (vPDT) jsou k dispozici limitovaná data o účinku ranibizumabu. Rovněž zatímco byl pozorován odpovídající účinek u subjektů se subfoveálními a juxtafoveálními lézemi, jsou data k vyvození závěru o účinku ranibizumabu u subjektů s patologickou myopií s extrafoveálními lézemi nedostatečná.

## Systémové účinky po intravitreálním podání

Po injekční intravitreální aplikaci VEGF inhibitorů byly hlášeny systémové nežádoucí účinky včetně

mimoočních krvácení a arteriálních tromboembolických příhod.

Data o bezpečnosti při léčbě pacientů s DME, makulárním edémem způsobeným RVO a CNV sekundární k patologické myopii (PM) u pacientů s mrtvicí nebo přechodnými ischemickými příhodami v anamnéze jsou omezená. U těchto pacientů je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.8).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí.

Současné použití ranibizumabu s fotodynamickou léčbou (PDT) verteporfinem u vlhké formy AMD a PM, viz bod 5.1.

Současné použití ranibizumabu s laserovou fotokoagulací u DME a BRVO, viz body 4.2 a 5.1.

V klinických studiích zaměřených na léčbu poškození zraku způsobeného DME nebyl výsledek s ohledem na zrakovou ostrost nebo tloušťku centrální části sítnice (CSFT) u pacientů léčených ranibizumabem ovlivněn současnou léčbou thiazolidindiony.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

##### Těhotenství

Žádné údaje o podávání ranibizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie u makaků rodu *Cynomolgus* nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství nebo embryonální/fetální vývoj (viz bod 5.3). Po očním podání je nízká systémová expozice ranibizumabu, ale vzhledem k jeho mechanismu účinku je nutno ranibizumab považovat za potenciálně teratogenní a embryo-/fetotoxický. Z tohoto důvodu nesmí být ranibizumab používán během těhotenství, aniž by očekávaný přínos převážil možné riziko pro plod. Ženám, které chtějí otěhotnět a které byly léčeny ranibizumabem, je doporučeno vyčkat nejméně 3 měsíce po poslední dávce ranibizumabu před početím dítěte.

##### Kojení

Na základě velmi omezených údajů může být ranibizumab v malém množství vylučován do mateřského mléka. Účinek ranibizumabu na kojence dítě není znám. Z preventivních důvodů se během léčby ranibizumabem kojení nedoporučuje.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje vztahující se k fertilitě.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Léčba může vyvolat dočasné zhoršení zraku, což může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se tyto příznaky vyskytnou, nesmějí řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tyto poruchy zraku neustoupí.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků hlášených po podání ranibizumabu se týká postupu podání intravitreální injekce.

Nejčastěji hlášené oční nežádoucí účinky po podání injekce ranibizumabu jsou: bolest oka, oční hyperemie, zvýšený nitrooční tlak, vitritida, odloučení sklivce, retinální hemoragie, poruchy zraku, sklivcové vločky, konjunktivální hemoragie, podráždění oka, pocit cizího tělesa, zvýšené slzení, blefaritida, suchost oka a svědění oka.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky mimo oko jsou: bolest hlavy, nazofaryngitida a artralgie.

Méně často hlášené, ale závažnější nežádoucí účinky zahrnují: endoftalmitidu, slepotu, odchlípení sítnice, trhlinu sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktu (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky, které se objevily po podání ranibizumabu v klinických studiích jsou uvedeny v tabulce níže.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků<sup>#</sup>

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence za použití následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### Infekce a infestace

*Velmi časté*

Nazofaryngitida

*Časté*

Infekce močových cest\*

#### Poruchy krve a lymfatického systému

*Časté*

Anemie

#### Poruchy imunitního systému

*Časté*

Hypersenzitivita

#### Psychiatrické poruchy

*Časté*

Úzkost

#### Poruchy nervového systému

*Velmi časté*

Bolest hlavy

#### Poruchy oka

*Velmi časté*

Vitritida, odchlípení sklivce, retinální hemoragie, poruchy zraku, bolest oka, sklivcové vločky, konjunktivální hemoragie, podráždění oka, pocit cizího tělesa, zvýšené slzení, blefaritida, suchost oka, oční hyperemie, svědění oka.

*Časté*

Degenerace sítnice, poškození sítnice, odchlípení sítnice, trhliny sítnice, odchlípení pigmentového epitelu sítnice, trhliny v pigmentovém epitelu sítnice, snížení ostrosti zraku, krvácení do sklivce, poškození sklivce, uveitida, iriditida, iridocyklitida, katarakta, subkapsulární katarakta, opacifikace zadního pouzdra, keratitis punctata, abraze rohovky, zarudnutí v přední části komory, rozmazané vidění, hemoragie v místě injekce, oční hemoragie, konjunktivitida, alergický zánět spojivky, výtok z oka, fotopsie, fotofobie, oční diskomfort, otok víčka, bolestivost víčka, hyperemie spojivek.

<i>Méně časté</i>	Slepoty, endoftalmitida, hypopyon, krvácení do přední komory oka, keratopatie, adheze duhovky, korneální depozita, edém rohovky, strie rohovky, bolestivost v místě injekce, podráždění v místě injekce, abnormální pocit v oku, podráždění očního víčka.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>Časté</i>	Kašel
Gastrointestinální poruchy <i>Časté</i>	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně <i>Časté</i>	Alergické reakce (vyrážka, kopřivka, pruritus, erytém)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně <i>Velmi časté</i>	Artralgie
Vyšetření <i>Velmi časté</i>	Zvýšení nitroočního tlaku

# Nežádoucí účinky byly definovány jako nežádoucí příhody (u nejméně 0,5 procentních bodů pacientů), které se objevily ve vyšší míře (alespoň 2 procentní body) u pacientů léčených ranibizumabem 0,5 mg než u těch, kteří byli léčeni v kontrolním rameni (simulovanou léčbou nebo fotodynamickou léčbou verteporfinem).

\* pozorované pouze u populace s DME

#### Nežádoucí účinky související s třídou přípravku

Ve studiích fáze III s vlhkou formou AMD se mírně zvýšil celkový výskyt mimoočních krvácení u pacientů léčených ranibizumabem, což je nežádoucí účinek, který potenciálně souvisí se systémovou inhibicí VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). Nicméně, jednotlivá krvácení neměla shodný charakter. Po intravitreálním podání VEGF inhibitorů existuje teoretické riziko arteriální tromboembolické příhody, včetně mrtvice a infarktu myokardu. V klinických studiích s ranibizumabem byla u pacientů s AMD, DME, PDR, RVO a CNV pozorována nízká incidence arteriálních tromboembolických příhod a mezi skupinami léčenými ranibizumabem nebyly ve srovnání s kontrolou významné rozdíly.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Případy předávkování byly hlášeny z klinických studií s vlhkou formou AMD a dle údajů po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášené případy nežádoucích účinků byly zvýšení nitroočního tlaku, přechodná slepota, snížená zraková ostrost, otok rohovky, bolest rohovky a bolest oka. Dojde-li k předávkování, je nutno monitorovat nitrooční tlak a v závislosti na rozhodnutí ošetřujícího lékaře případně nasadit odpovídající terapii k normalizaci nitroočního tlaku.

## **5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, látky určené k léčbě neovaskularizace, ATC kód:



Přípravek Byooviz je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

### Mechanismus účinku

Ranibizumab je fragment humanizované monoklonální protilátky proti lidskému cévnímu endoteliálnímu růstovému faktoru A (VEGF-A). Váže se se silnou afinitou na VEGF-A isoformy (např. VEGF110, VEGF121 a VEGF165) a tím brání vazbě VEGF-A na receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Vazba VEGF-A na jeho receptory vede k proliferaci endoteliálních buněk a neovaskularizaci, jakož i k propustnosti cév. O všech těchto účincích se uvažuje jako o faktorech přispívajících k progresi neovaskulárních forem věkem podmíněné makulární degenerace, patologické myopie a CNV nebo k poškození zraku způsobeného buď diabetickým makulárním edémem, anebo makulárním edémem v důsledku RVO u dospělých.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Léčba vlhké formy AMD

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu byly u vlhké formy AMD stanoveny ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích po dobu 24 měsíců se simulovanou injekcí nebo aktivním komparátorem u pacientů s neovaskulární AMD. Do dvou studií bylo zařazeno celkem 1 323 pacientů (879 na aktivní léčbě, 444 v kontrolní skupině).

Ve studii FVF2598g (MARINA) bylo 716 pacientů s minimálně klasickými nebo okultními lézemi randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali měsíčně injekce ranibizumabu v dávkách 0,3 mg, injekce ranibizumabu v dávkách 0,5 mg nebo simulovanou léčbu.

Ve studii FVF2587g (ANCHOR) bylo 423 pacientů s převážně klasickou CNV lézí randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali ranibizumab 0,3 mg měsíčně, ranibizumab 0,5 mg měsíčně nebo PDT s verteporfinem (při zahájení léčby a potom každé 3 měsíce, pokud fluoresceinová angiografie prokázala přetrvávání nebo rekurenci cévního prosakování).

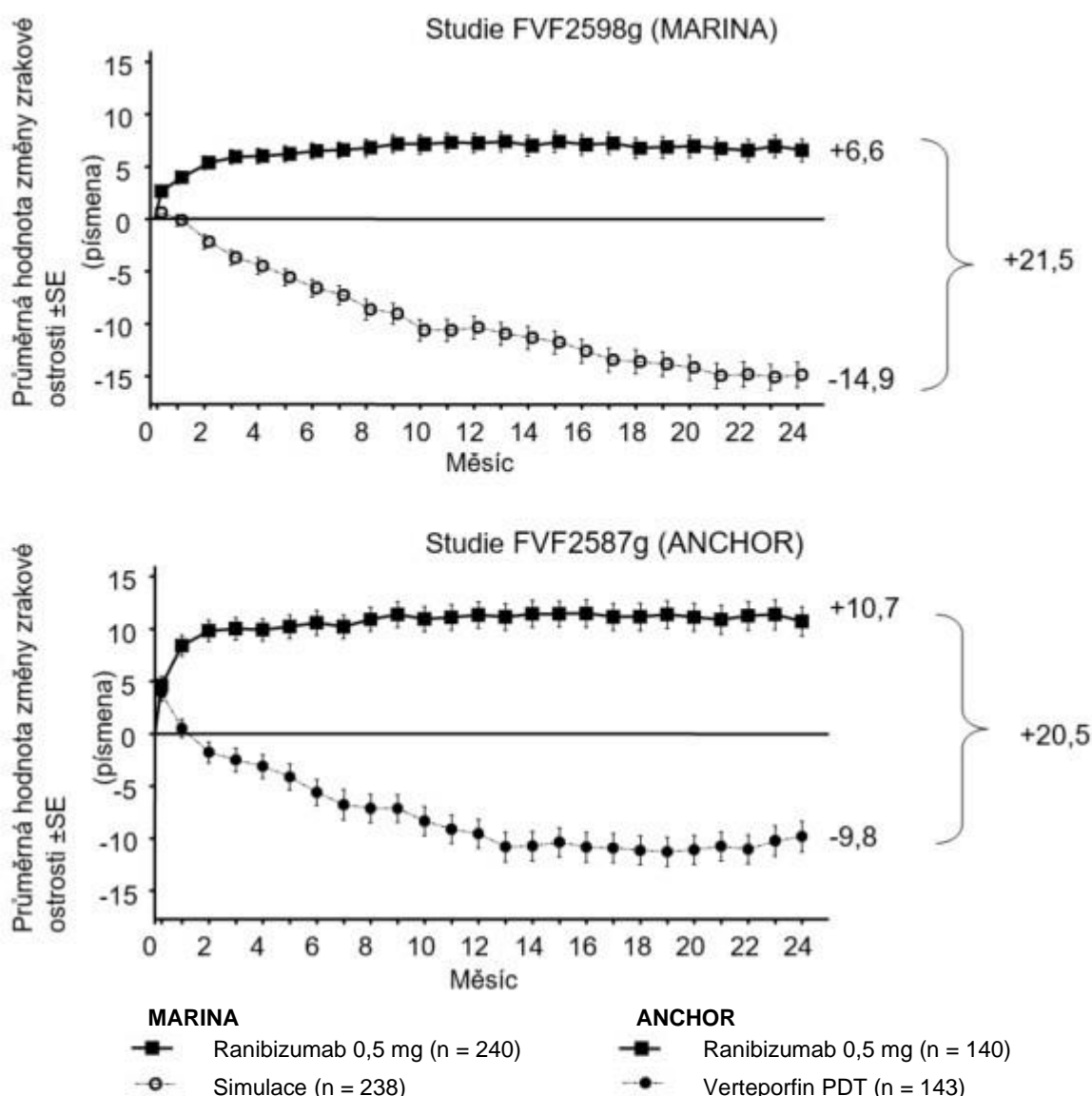
Nejdůležitější výsledky měření jsou shrnuty v tabulce 1 a na obrázku 1.

**Tabulka 1 Výsledky ve 12. a 24. měsíci studie FVF2598g (MARINA) a FVF2587g (ANCHOR)**

Měřený parametr	Měsíc	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Simulovaná léčba (n = 238)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 140)
Ztráta <15 písmen ostrosti zraku (%) <sup>a</sup> (zachování zraku, primární cíl)	12. měsíc	62 %	95 %	64 %	96 %
	24. měsíc	53 %	90 %	66 %	90 %
Nárůst ≥15 písmen ostrosti zraku (%) <sup>a</sup>	12. měsíc	5 %	34 %	6 %	40 %
	24. měsíc	4 %	33 %	6 %	41 %
Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti (písmena) (SD) <sup>a</sup>	12. měsíc	-10,5 (16,6)	+ 7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. měsíc	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

<sup>a</sup> p<0,01

**Obrázek 1 Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti od výchozího stavu do 24. měsíce ve studii FVF2598g (MARINA) a ve studii FVF2587g (ANCHOR)**



Výsledky obou studií naznačují, že kontinuální léčba ranibizumabem může být také přínosem u pacientů, kteří v prvním roce léčby ztratili  $\geq 15$  písmen z nejlépe korigované ostrosti zraku (BCVA).

Statisticky významná zlepšení zrakových funkcí, hlášená pacienty, byla pozorována v obou studiích MARINA i ANCHOR při léčbě ranibizumabem oproti kontrolní skupině měřeno pomocí NEI VFQ- 25.

Ve studii FVF192g (PIER) bylo 184 pacientů se všemi formami neovaskulární AMD randomizováno v poměru 1:1:1 do skupin, ve kterých pacienti dostávali ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg nebo simulovanou léčbu v injekci jednou měsíčně po první 3 měsíce a dále dávku podávanou každý 3. měsíc. Od 14. měsíce této studie bylo pacientům se simulovanou léčbou povoleno používat ranibizumab a od 19. měsíce byla možná častější aplikace. V průměru obdrželi pacienti léčení ranibizumabem ve studii PIER 10 aplikací.

Po počátečním nárůstu zrakové ostrosti (při dávkování jednou měsíčně) poklesla zraková ostrost u pacientů, kteří dostávali ranibizumab jednou za tři měsíce, a vracela se ve 12. měsíci v průměru k počátečnímu stavu; tento účinek byl udržován ve 24. měsíci u většiny pacientů léčených ranibizumabem (82 %). Omezené údaje od osob se simulovanou léčbou, které později dostávaly ranibizumab naznačují, že předčasné zahájení léčby může být spojováno s lepším zachováním

ostrosti zraku.

Data ze dvou studií (MONT BLANC, BPD952A2308 a DENALI, BPD952A2309) provedených po registraci ranibizumabu potvrdila jeho účinnost, ale neprokázala dodatečný účinek kombinovaného podávání verteporfinu (Visudyne PDT) a ranibizumabu v porovnání s monoterapií ranibizumabem.

#### Léčba poškození zraku způsobeného CNV sekundární k PM

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s poškozením zraku způsobeným CNV u PM byla hodnocena na základě 12měsíčních dat z dvojité maskované, kontrolované pivotní studie F2301 (RADIANCE). V této studii bylo 277 pacientů randomizováno v poměru 2:2:1 do následujících ramen:

- Skupina I (ranibizumab 0,5 mg, dávkovací schéma řízené kritérii „stability“, definovanými jako žádná změna BCVA v porovnání se dvěma předchozími měsíčními vyhodnoceními).
- Skupina II (ranibizumab 0,5 mg, dávkovací schéma řízené kritérii „aktivity onemocnění“, definovanými jako poškození zraku způsobené intra- nebo subretinální tekutinou nebo aktivním prosakováním v důsledku CNV léze, jak bylo zjištěno při vyšetření optickou koherentní tomografií a/nebo fluorescenční angiografií).
- Skupina III (vPDT – pacientům bylo povoleno používat léčbu ranibizumabem od 3. měsíce studie).

Ve skupině II, což je doporučené dávkovací schéma (viz bod 4.2), vyžadovalo 50,9 % pacientů 1 nebo 2 injekce; 34,5 % pacientů 3 až 5 injekcí a 14,7 % vyžadovalo 6 až 12 injekcí po dobu 12 měsíců trvání studie. 62,9 % pacientů ze skupiny II nevyžadovalo injekce ve druhé polovině trvání studie.

Důležité výstupy ze studie RADIANCE jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázku 2.

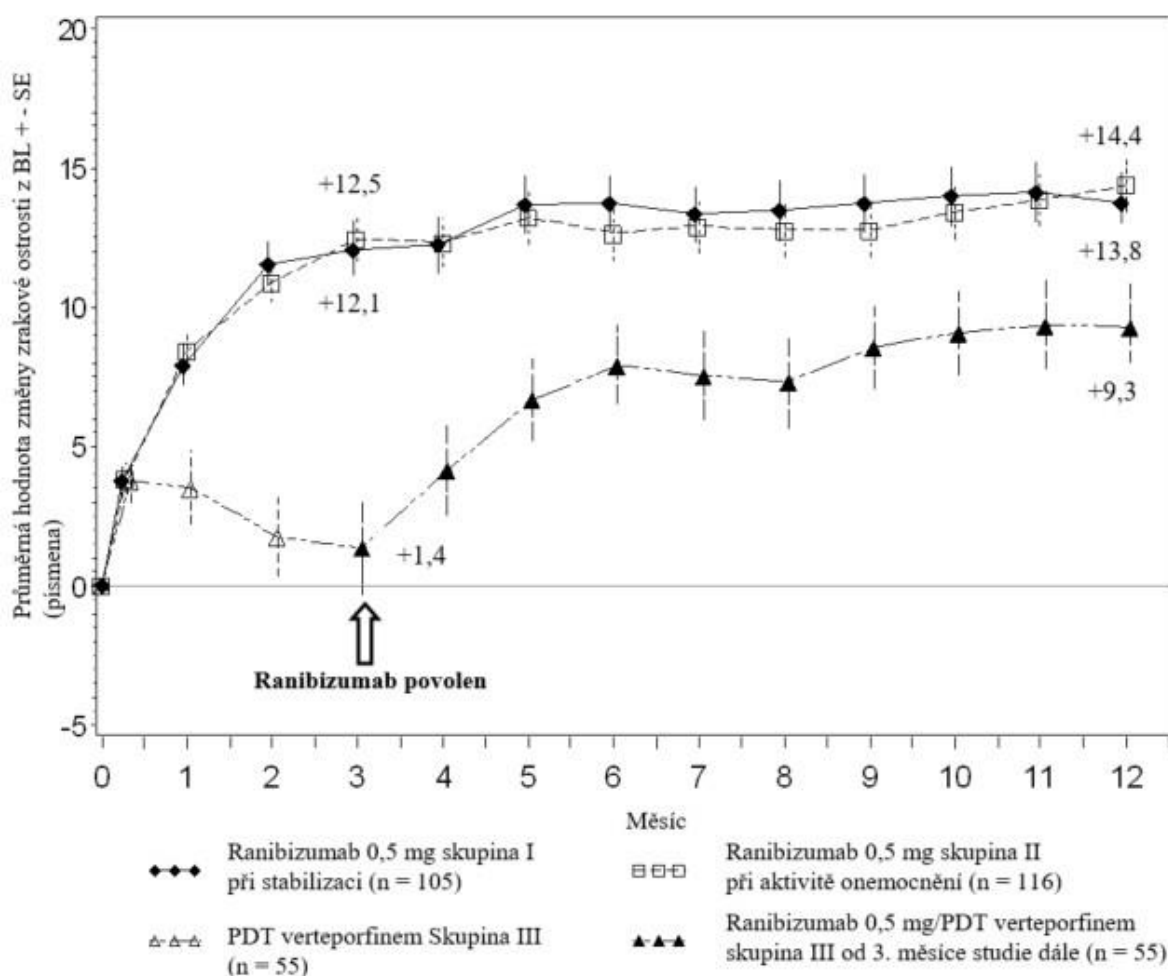
**Tabulka 2 Výsledky ve 3. a 12. měsíci studie (RADIANCE)**

	<b>Skupina I Ranibizumab 0,5 mg „stabilizace vidění“ (n = 105)</b>	<b>Skupina II Ranibizumab 0,5 mg „aktivita onemocnění“ (n = 116)</b>	<b>Skupina III vPDT b (n = 55)</b>
<b>3. měsíc</b>			
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 3. měsíce studie v porovnání se základním stavem <sup>a</sup>	+10,5	+10,6	+2,2
Podíl pacientů, kteří dosáhli: ≥15 písmen, nebo dosáhli ≥84 písmen BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
<b>12. měsíc</b>			
Počet injekcí až do 12. měsíce:			
Průměrná hodnota	4,6	3,5	N/A
Medián	4,0	2,5	N/A
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 12. měsíce	+12,8	+12,5	N/A
Podíl pacientů, kteří dosáhli: ≥15 písmen, nebo dosáhli ≥ 84 písmen BCVA	53,3 %	51,7 %	N/A

<sup>a</sup> p <0,00001 porovnání s kontrolní skupinou vPDT

<sup>b</sup> Srovnávací kontrola až do 3. měsíce studie. Pacientům randomizovaným do skupiny s vPDT bylo povoleno dostávat léčbu ranibizumabem od 3. měsíce studie (ve skupině III dostávalo ranibizumab 38 pacientů od 3. měsíce studie)

Obrázek 2 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 12. měsíce (RADIANCE)



Zlepšení zraku bylo doprovázeno redukcí tloušťky centrální části sítnice.

Prospěch hlášený pacientem byl pozorován v léčebných ramenech s ranibizumabem oproti vPDT (hodnota  $p < 0,05$ ) na základě zlepšení kombinovaného skóre a několika subškál (všeobecné vidění, vidění na blízko, duševní zdraví a závislost) v NEI VFQ-25.

#### Léčba poškození zraku způsobeného CNV (jiné než sekundární k PM a vlhké AMD)

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s poškozením zraku způsobeným CNV byla hodnocena na základě 12měsíčních dat z dvojité zaslepené, pivoťní studie se simulovanou kontrolou G2301 (MINERVA). V této studii bylo 178 pacientů randomizováno v poměru 2:1 k podání:

- ranibizumabu 0,5 mg při zahájení léčby následovaného individualizovaným dávkovacím schématem řízeným aktivitou onemocnění vyhodnocenou podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů (tj. snížení zrakové ostrosti, intra-nebo subretinální tekutina, hemoragie nebo prosakování);
- simulované injekce při zahájení léčby následované individualizovaným dávkovacím schématem řízeným aktivitou onemocnění.

Ve 2. měsíci dostávali všichni pacienti otevřenou léčbu ranibizumabem podle potřeby.

Důležité výstupy ze studie MINERVA jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 3. Zlepšení zraku v průběhu 12 měsíců bylo spojeno s redukcí tloušťky centrální části sítnice.

Průměrný počet injekcí podaných během 12 měsíců byl 5,8 ve skupině s ranibizumabem oproti 5,4 ve skupině pacientů se simulovanou léčbou, kteří mohli dostávat ranibizumab od 2. měsíce dále. Během 12 měsíců trvání studie neobdrželo žádnou léčbu ranibizumabem do sledovaného oka 7 pacientů z 59

pacientů ve skupině se simulovanou léčbou.

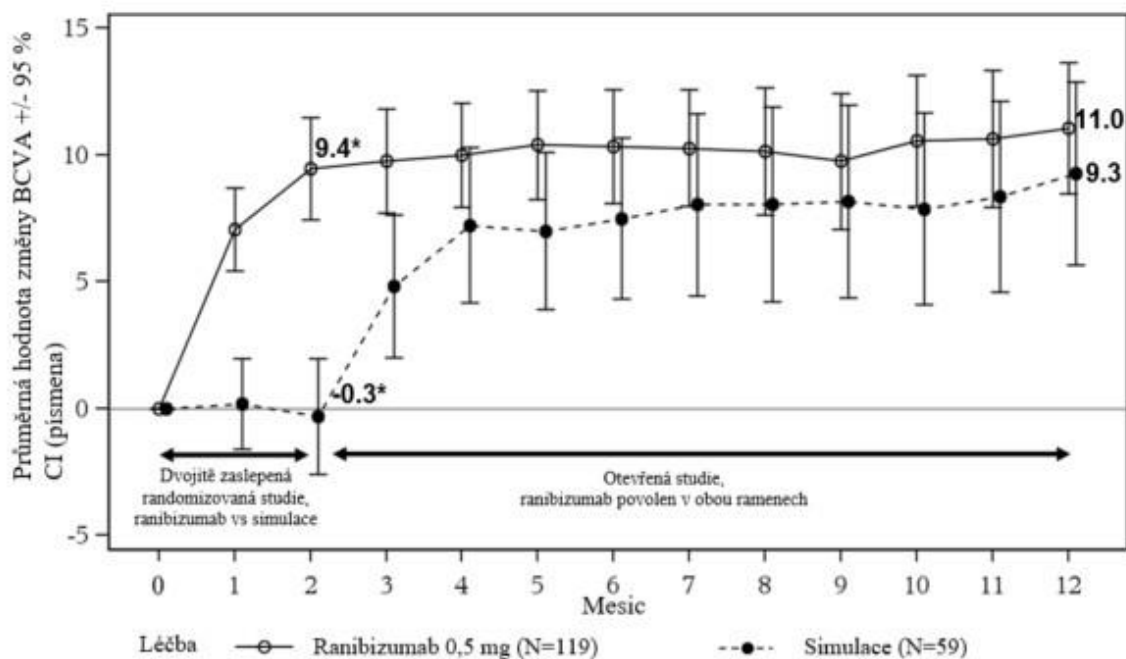
**Tabulka 3 Výsledky ve 2. měsíci (MINERVA)**

	<b>Ranibizumab 0,5 mg (n=119)</b>	<b>Simulovaná léčba (n=59)</b>
Průměrná hodnota změny BCVA od zahájení léčby do 2. měsíce <sup>a</sup>	9,5 písmen	-0,4 písmen
Pacienti, kteří dosáhli zisku $\geq 15$ písmen od zahájení léčby, nebo dosáhli 84 písmen ve 2. měsíci	31,4 %	12,3 %
Pacienti, kteří neztratili $> 15$ písmen od zahájení léčby do 2. měsíce	99,2 %	94,7 %
Redukce CSFT <sup>b</sup> od zahájení léčby do 2. měsíce <sup>a</sup>	77 $\mu$ m	-9,8 $\mu$ m

<sup>a</sup> jednostranné  $p < 0,001$  srovnání s kontrolní simulovanou léčbou

<sup>b</sup> CSFT – tloušťka centrální části sítnice

**Obrázek 3 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 12. měsíce (MINERVA)**



\* Pozorovaný průměr BCVA se může lišit od průměrné hodnoty BCVA vypočtené metodou nejmenších čtverců (aplikovatelné pouze ve 2. měsíci)

Při srovnání ranibizumabu se simulovanou léčbou ve 2. měsíci byl pozorován konzistentní účinek léčby jak celkem, tak napříč skupinami podle základní etiologie:

**Tabulka 4 Účinek léčby celkem a napříč skupinami podle základní etiologie**

<b>Celkem a podle základní etiologie</b>	<b>Účinnost léčby oproti simulované injekci [písmena]</b>	<b>Počet pacientů [n] (léčba + simulace)</b>
Celkem	9,9	178
Angioidní pruhy	14,6	27
Pozánětlivá retinohoroidopatie	6,5	28
Centrální serózní chorioretinopatie	5,0	23
Idiopatická chorioretinopatie	11,4	63
Onemocnění různé etiologie <sup>a</sup>	10,6	37

<sup>a</sup> zahrnuje různé etiologie nízkého výskytu neobsažené v dalších skupinách

V pilotní studii G2301 (MINERVA) dostalo při zahájení léčby pět dospívajících pacientů ve věku 12-17 let s poškozením zraku sekundárně k CNV otevřenou léčbu ranibizumabem 0,5 mg následovanou individualizovaným dávkovacím schématem jako pro dospělé pacienty. Od počátku léčby do 12. měsíce došlo u všech pěti pacientů k zlepšení BCVA v rozmezí 5-38 písmen (průměr 16,6 písmen). Zlepšení zraku v průběhu 12 měsíců bylo spojeno se stabilizací nebo redukcí tloušťky centrální části sítnice. Průměrný počet injekcí podaných během 12 měsíců byl 3 (rozmezí od 2 do 5). Celkově byla léčba ranibizumabem dobře tolerována.

#### Léčba poškození zraku způsobeného DME

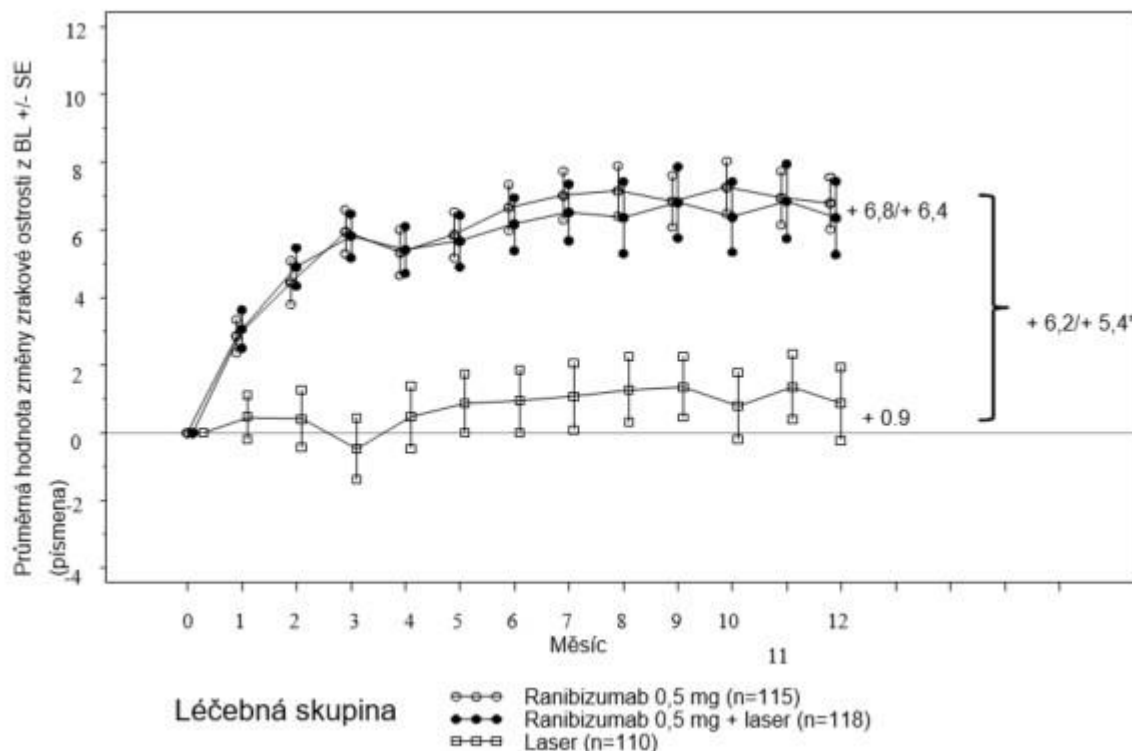
Bezpečnost a účinnost ranibizumabu byly hodnoceny ve třech randomizovaných kontrolovaných studiích po dobu alespoň 12 měsíců. Celkem 868 pacientů (708 aktivních a 160 kontrol) bylo zařazeno v těchto studiích.

Ve studii 2. fáze D2201 (RESOLVE) bylo léčeno 151 pacientů ranibizumabem (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) nebo simulovanou léčbou (n = 49) intravitreální injekcí jednou měsíčně. Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. do 12. měsíce byl v porovnání se stavem na počátku léčby +7,8 (±7,72) písmen u shromážděných pacientů léčených ranibizumabem (n = 102), v porovnání s -0,1 (±9,77) písmen u pacientů se simulovanou léčbou a průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci od počátečního stavu byla 10,3 (±9,1) písmen v porovnání s -1,4 (±14,2) písmen, v tomto pořadí (p<0,0001 pro léčebný rozdíl).

Ve fázi III studie D2301 (RESTORE) bylo 345 pacientů randomizováno v poměru 1:1:1 do skupiny užívající ranibizumab 0,5 mg v monoterapii a simulovanou laserovou fotokoagulaci, kombinaci ranibizumabu 0,5 mg a laserové fotokoagulace nebo simulovanou injekci a laserovou fotokoagulaci. 240 pacientů, kteří předtím dokončili 12měsíční studii RESTORE, bylo zařazeno do otevřené, multicentrické 24měsíční extenze studie (extenze studie RESTORE). Pacienti byli léčeni podáním ranibizumabu 0,5 mg *pro re nata* (PRN) do stejného oka jako v základní studii (D2301 RESTORE).

Nejdůležitější výsledky měření jsou uvedeny v tabulce 5 (RESTORE a extenze studie) a na obrázku 4 (RESTORE).

**Obrázek 4 Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti v době od zahájení léčby ve studii D2301 (RESTORE)**



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru

\* Rozdíl v průměrech nejmenších čtverců,  $p < 0,0001/0,0004$  na základě dvoustranného stratifikovaného Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu

Účinek po 12 měsících byl konzistentní ve většině podskupin. Avšak u subjektů s hodnotou BCVA >73 písmen na počátku léčby a makulárním edémem s centrální retinální tloušťkou < 300  $\mu\text{m}$  na počátku léčby se nezdálo, že by profitovaly z léčby ranibizumabem v porovnání s laserovou fotokoagulací.

**Tabulka 5 Výsledky ve 12. měsíci ve studii D2301 (RESTORE) a ve 36. měsíci ve studii D2301- E1 (extenze studie RESTORE)**

Výsledky měření ve 12. měsíci v porovnání se stavem na počátku léčby ve studii D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n = 118	laser n = 110
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 12. měsíce <sup>a</sup> ( $\pm$ SD)	6,1 (6,4) <sup>a</sup>	5,9 (7,9) <sup>a</sup>	0,8 (8,6)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci ( $\pm$ SD)	6,8 (8,3) <sup>a</sup>	6,4 (11,8) <sup>a</sup>	0,9 (11,4)
Nárůst o $\geq 15$ písmen nebo BCVA $\geq 84$ písmen ve 12. měsíci (%)	22,6	22,9	8,2
Průměrný počet injekcí (0.-11. měsíc)	7,0	6,8	7,3 (simulovaný)
<b>Výsledky měření ve 36. měsíci ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE) v porovnání se stavem na počátku léčby ve studii D2301 (RESTORE)</b>			
	Před ranibizumabem 0,5 mg n = 83	Před ranibizumabem 0,5 mg + laser n = 83	Před laserem n = 74*
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 36. měsíci (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Nárůst o $\geq 15$ písmen nebo BCVA $\geq 84$ písmen ve 36. měsíci (%)	27,7	30,1	21,6
Průměrný počet injekcí (12.-35. měsíc)*	6,8	6,0	6,5

<sup>a</sup> $p < 0,0001$  pro porovnání ramen s ranibizumabem vs. rameno s laserem.

n je ve studii D2301-E1 (extenze studie RESTORE) počet pacientů s hodnotou ve studii D2301 (RESTORE) na počátku léčby (měsíc 0) a při návštěvě ve 36. měsíci.

\* Podíl pacientů, kteří nevyžadovali léčbu ranibizumabem během fáze prodloužení studie byl 19 % ve skupině před podáním ranibizumabu, 25 % ve skupině před podáním ranibizumabu + laseru a 20 % ve skupině před aplikací laseru.

Statisticky signifikantní přínosy pro většinu funkcí spojených se zrakem, hlášené pacienty, byly pozorovány u léčby ranibizumabem (s nebo bez laseru) oproti kontrolní skupině, měřeno pomocí NEI VFQ-25. Pro ostatní podškály tohoto dotazníku nemohly být stanoveny žádné léčebné rozdíly.

Dlouhodobý bezpečnostní profil ranibizumabu pozorovaný ve 24měsíční extenzi studie je konzistentní se známým bezpečnostním profilem ranibizumabu.

Ve fázi IIIb studie D2304 (RETAIN) bylo 372 pacientů randomizováno v poměru 1:1:1 k podávání:

- ranibizumabu 0,5 mg se současnou laserovou fotokoagulací v režimu „treat-and-extend“ (TE),
- ranibizumabu 0,5 mg v monoterapii v režimu TE,
- ranibizumabu 0,5 mg v monoterapii v režimu PRN.

Ve všech skupinách byl ranibizumab podáván jednou měsíčně, dokud BCVA nebyla stabilní po alespoň tři po sobě jdoucí měsíční vyšetření. V režimu TE byl podán ranibizumab v léčebných intervalech 2-3 měsíce.

Ve všech skupinách byla měsíční léčba znovu zahájena na základě snížení BCVA způsobeném progresí DME a pokračovala, dokud nebylo opět dosaženo stabilní BCVA.

Počet plánovaných léčebných návštěv po 3 počátečních injekcích byl 13 v režimu TE a 20 v režimu PRN. V obou TE režimech bylo více než 70 % pacientů schopných zachovat svou BCVA při průměrné četnosti návštěv  $\geq 2$  měsíce.

Nejdůležitější výsledky měření jsou uvedeny v tabulce 6.

**Tabulka 6 Výsledky ve studii D2304 (RETAIN)**

Výsledek měření porovnaný s výchozím stavem	ranibizumab 0,5 mg + laser v režimu TE	ranibizumab 0,5 mg samotný v režimu TE	ranibizumab 0,5 mg v režimu PRN
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 12. měsíce (SD)	5,9 (5,5) <sup>a</sup>	6,1 (5,7) <sup>a</sup>	6,2 (6,0)
Průměr určený z průměrných hodnot změn BCVA od 1. měsíce do 24. měsíce (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Nárůst o $\geq 15$ písmen nebo BCVA $\geq 84$ písmen ve 24. měsíci (%)	25,6	28,0	30,8
Průměrný počet injekcí (0.-23. měsíc)	12,4	12,8	10,7

<sup>a</sup>p<0,0001 pro hodnocení non-inferiority k PRN

Ve studiích zaměřených na DME bylo zlepšení BCVA doprovázeno redukcí střední CSFT v průběhu času ve všech léčebných skupinách.

#### Léčba PDR

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s PDR byly hodnoceny ve studii Protocol S, která srovnávala intravitreální injekce ranibizumabu v dávce 0,5 mg s panretinální fotokoagulací (PRP). Primárním parametrem účinnosti byla průměrná hodnota změny zrakové ostrosti po dvou letech. Navíc byla na základě fotografií očního pozadí hodnocena změna v pokročilosti diabetické retinopatie (DR) pomocí skóre pokročilosti DR (DRSS).

Protocol S byla multicentrická, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, paralelní, non-inferiorní studie fáze III, do které bylo zařazeno 305 pacientů (394 studovaných očí) s PDR s nebo bez DME při zahájení léčby. Studie srovnávala intravitreální injekce ranibizumabu v dávce 0,5 mg se standardní léčbou PRP. Celkem 191 očí (48,5 %) bylo randomizováno do skupiny léčené ranibizumabem v dávce 0,5 mg a 203 očí (51,5 %) bylo randomizováno do skupiny léčené PRP. DME byl při zahájení léčby přítomen u celkem 88 očí (22,3 %): 42 (22,0 %) ve skupině léčené ranibizumabem a 46 (22,7 %) ve skupině léčené PRP.

V této studii byla po dvou letech průměrná hodnota změny zrakové ostrosti +2,7 písmene ve skupině léčené ranibizumabem ve srovnání s -0,7 písmene ve skupině léčené PRP. Rozdíl v průměrech nejmenších čtverců byl 3,5 písmene (95% CI: [0,2 až 6,7]).



Po jednom roce vykazovalo 41,8 % očí léčených ranibizumabem (n=189)  $\geq 2$  stupňové zlepšení DRSS ve srovnání se 14,6 % očí léčených PRP (n=199). Odhadovaný rozdíl mezi ranibizumabem a laserem byl 27,4 % (95% CI: [18,9; 35,9]).

**Tabulka 7 Zlepšení nebo zhoršení DRSS o  $\geq 2$  nebo  $\geq 3$  stupně po jednom roce ve studii Protocol S (LOCF metoda)**

Kategorizovaná změna od zahájení léčby	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	PRP (N = 199)	Rozdíl v procentech (%), CI
$\geq 2$ stupňové zlepšení			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
$\geq 3$ stupňové zlepšení			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
$\geq 2$ stupňové zhoršení			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
$\geq 3$ stupňové zhoršení			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = skóre pokročilosti diabetické retinopatie, n = počet pacientů, kteří při kontrole splnili podmínku, N = celkový počet studovaných očí			

Zlepšení DRSS o  $\geq 2$  stupně po jednom roce ve skupině léčené ranibizumabem ve studii Protocol S bylo konzistentní u očí bez DME (39,9 %) i u očí s DME při zahájení léčby (48,8 %).

Analýza dat po dvou letech ze studie Protocol S prokázala, že 42,3 % (n=80) očí ve skupině léčené ranibizumabem dosáhlo  $\geq 2$  stupňového zlepšení DRSS od zahájení léčby ve srovnání s 23,1 % (n=46) očí ve skupině léčené PRP. Ve skupině léčené ranibizumabem bylo  $\geq 2$  stupňové zlepšení DRSS od zahájení léčby pozorováno u 58,5 % (n=24) očí s DME a 37,8 % (n=56) očí bez DME při zahájení léčby.

Skóre pokročilosti diabetické retinopatie (DRSS) bylo také hodnoceno ve třech samostatných aktivně kontrolovaných studiích fáze III zaměřených na DME (ranibizumab 0,5 mg v režimu PRN vs laser) u celkem 875 pacientů, ze kterých přibližně 75 % bylo asijského původu. V metaanalýze těchto studií vykazovalo 48,4 % z 315 pacientů se skóre hodnoceným na začátku léčby jako středně pokročilá nebo horší neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR) ve 12. měsíci  $\geq 2$  stupňové zlepšení DRSS při léčbě ranibizumabem (n = 192) oproti 14,6 % pacientů léčených laserem (n = 123). Odhadovaný rozdíl mezi ranibizumabem a laserem byl 29,9 % (95% CI: [20,0; 39,7]). Ve skupině 405 pacientů se skóre hodnoceným jako středně pokročilá nebo lepší NPDR bylo  $\geq 2$  stupňové zlepšení DRSS pozorováno u 1,4 % pacientů ve skupině s ranibizumabem a u 0,9 % pacientů ve skupině s laserem.

#### Léčba poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku RVO

Klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s poškozením zraku způsobeným makulárním edémem v důsledku RVO byly hodnoceny v randomizovaných dvojité zaslepených kontrolovaných studiích BRAVO a CRUISE, ve kterých byly zařazeny subjekty s BRVO (n = 397) a CRVO (n = 392). V obou studiích dostávaly subjekty buď 0,3 mg nebo 0,5 mg ranibizumabu nebo injekce simulované léčby. Pacienti v kontrolním rameni se simulovanou léčbou byli po 6 měsících přeřazeni do ramene s ranibizumabem 0,5 mg.

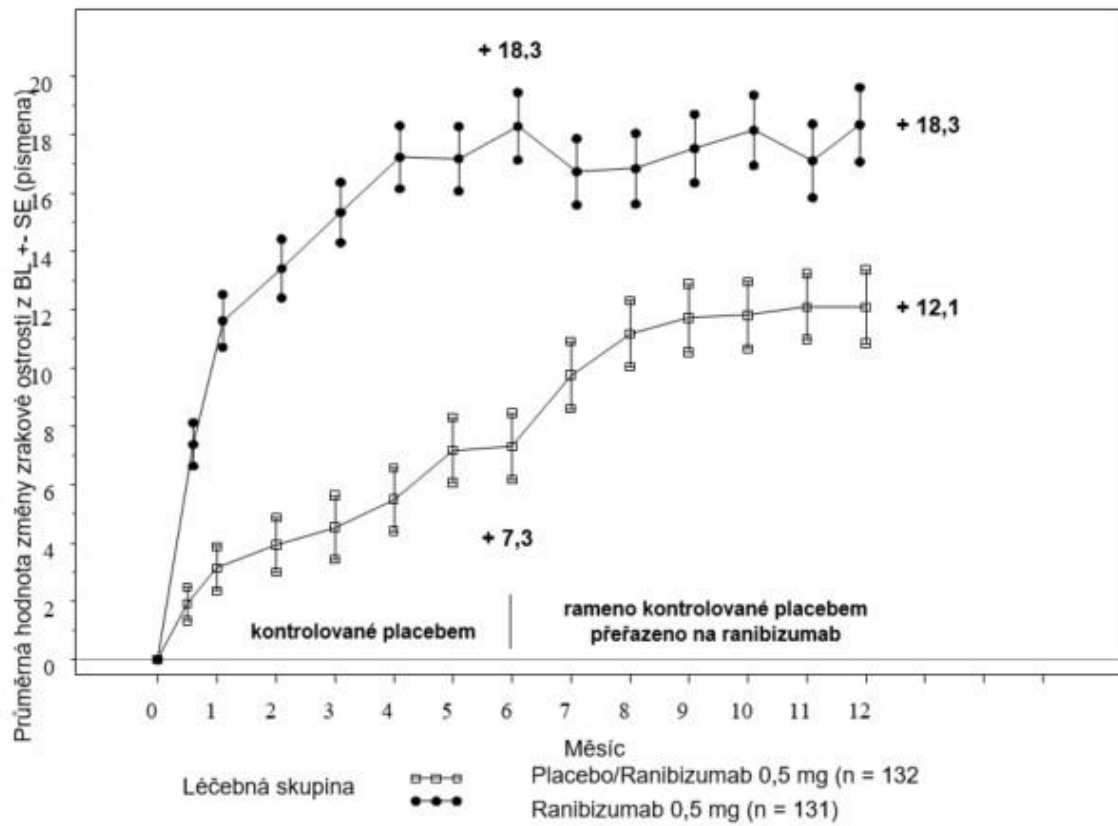
Nejdůležitější výsledky měření ze studií BRAVO a CRUISE jsou shrnuty v tabulce 8 a na obrázcích 5 a 6.

**Tabulka 8 Výsledky v 6. a 12. měsíci (BRAVO a CRUISE)**

	<b>BRAVO</b>		<b>CRUISE</b>	
	<b>Simulovaná léčba/ ranibizumab 0,5 mg (n = 132)</b>	<b>Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)</b>	<b>Simulovaná léčba / ranibizumab 0,5 mg (n = 130)</b>	<b>Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)</b>
Průměrná hodnota změny zrakové ostrosti v 6. měsíci <sup>a</sup> (písmena) (SD) (primární cíl)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 12. měsíci (písmena)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti	28,8	61,1	16,9	47,7
Nárůst o ≥ 15 písmen u zrakové ostrosti	43,9	60,3	33,1	50,8
Podíl (%) pacientů léčených laserovou záchrannou terapií po 12 měsících	61,4	34,4	NA	NA

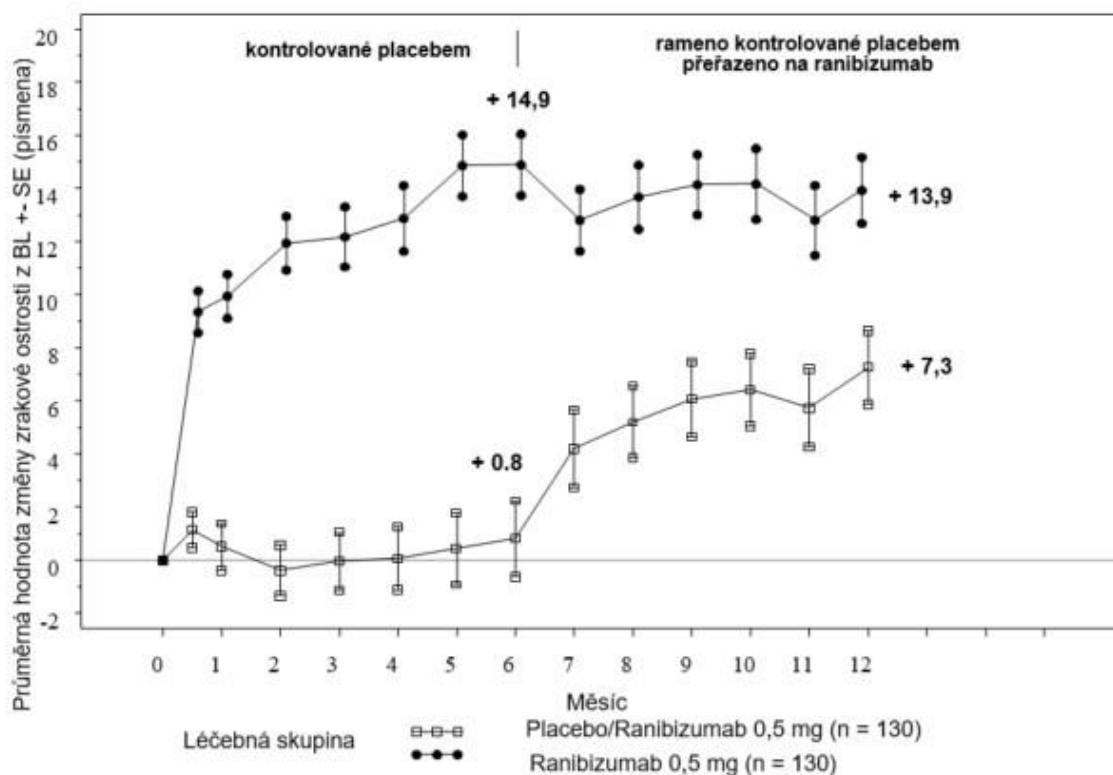
<sup>a</sup>p <0,0001 v obou studiích

Obrázek 5 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 6. a 12. měsíce (BRAVO)



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru

**Obrázek 6 Průměrná hodnota změny BCVA v době od zahájení léčby do 6. a 12. měsíce (CRUISE)**



BL=základní stav; SE=směrodatná chyba průměru

V obou studiích bylo zlepšení zraku spojeno s kontinuální a významnou redukcí makulárního edému, což bylo posuzováno podle tloušťky středu sítnice.

U pacientů s CRVO (CRUISE a extenze studie HORIZON): Subjekty léčené simulovanou léčbou v prvních 6 měsících, které následně dostávaly ranibizumab, nedosáhly srovnatelných nárůstů zrakové ostrosti (VA) do 24. měsíce (~6 písmen) v porovnání se subjekty léčenými ranibizumabem od začátku studie (~12 písmen).

Statisticky významná zlepšení v subškálách spojená s viděním na blízko a na dálku, hlášená pacienty, byla pozorována při léčbě ranibizumabem oproti kontrolní skupině, měřeno pomocí NEI VFQ-25.

Dlouhodobá (24měsíční) klinická bezpečnost a účinnost ranibizumabu u pacientů s poškozením zraku způsobeného sekundárně makulárním edémem v důsledku RVO byly hodnoceny ve studiích BRIGHTER (BRVO) a CRYSTAL (CRVO). V obou studiích bylo subjektům podáváno 0,5 mg ranibizumabu v režimu PRN řízeného individualizovanými kritérii stabilizace zrakové ostrosti. BRIGHTER byla 3ramenná randomizovaná aktivně kontrolovaná studie, která porovnávala 0,5 mg ranibizumabu podávaného v monoterapii nebo v kombinaci s adjuvantní laserovou fotokoagulací oproti samotné laserové fotokoagulaci. Subjektům v laserovém rameni mohl být po 6 měsících podán ranibizumab v dávce 0,5 mg. CRYSTAL byla jednoramenná studie s 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii.

Důležité výstupy ze studií BRIGHTER a CRYSTAL jsou uvedeny v tabulce 9.

**Tabulka 9 Výsledky v 6. a 24 měsíci studie (BRIGHTER a CRYSTAL)**

	<b>BRIGHTER</b>			<b>CRYSTAL</b>
	Ranibizumab 0,5 mg n = 180	Ranibizumab 0,5 mg + laser n = 178	Laser* n = 90	Ranibizumab 0,5 mg n = 356
Průměrná hodnota změny BCVA v 6. měsíci <sup>a</sup> (písmena) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci <sup>b</sup> (písmena) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Zisk $\geq 15$ písmen BCVA ve 24. měsíci (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Průměrný počet injekcí (SD) (měsíc 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
<sup>a</sup>	p<0,0001 pro obě porovnání ve studii BRIGHTER v 6. měsíci: ranibizumab 0,5 mg vs laser a ranibizumab 0,5 mg + laser vs laser.			
<sup>b</sup>	p<0,0001 pro nulovou hypotézu ve studii CRYSTAL, že průměrná hodnota změny ve 24. měsíci od výchozího stavu je nula.			
*	Od 6. měsíce byla umožněna léčba 0,5 mg ranibizumabu (24 pacientů bylo léčeno pouze laserem).			

Ve studii BRIGHTER byla prokázána non-inferiorita 0,5 mg ranibizumabu s podpůrnou laserovou terapií ve srovnání s ranibizumabem v monoterapii od výchozího stavu do 24. měsíce (95% CI -2,8; 1,4).

V obou studiích byla v 1. měsíci pozorována rychlá a statisticky významná redukce tloušťky centrální části sítnice od výchozího stavu. Tento účinek přetrvával až do 24. měsíce.

Účinek léčby ranibizumabem byl podobný bez ohledu na přítomnost retinální ischemie. Ve studii BRIGHTER u pacientů s ischemií (n=46) nebo bez ischemie (n=133) léčených ranibizumabem v monoterapii byla průměrná hodnota změny BCVA ve 24. měsíci od výchozího stavu +15,3; resp. +15,6 písmen. Ve studii CRYSTAL u pacientů s ischemií (n=53) nebo bez ischemie (n=300) léčených ranibizumabem v monoterapii byla průměrná hodnota změny BCVA od výchozího stavu +15,0; resp. +11,5 písmen.

V obou studiích BRIGHTER a CRYSTAL byl účinek na zlepšení zraku pozorován u všech pacientů léčených 0,5 mg ranibizumabu v monoterapii bez ohledu na délku trvání onemocnění. U pacientů s délkou trvání onemocnění < 3 měsíce byl pozorován nárůst zrakové ostrosti o 13,3; resp. 10,0 písmen v 1. měsíci a o 17,7; resp. 13,2 písmen ve 24. měsíci ve studiích BRIGHTER a CRYSTAL. Odpovídající zisk zrakové ostrosti u pacientů s délkou trvání onemocnění  $\geq 12$  měsíců byl v těchto studiích 8,6; resp. 8,4 písmen. Je třeba zvážit zahájení léčby v čase stanovení diagnózy.

Dlouhodobý bezpečnostní profil ranibizumabu pozorovaný ve 24měsíčních studiích je konzistentní se známým bezpečnostním profilem přípravku ranibizumab.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií

s ranibizumabem u všech podskupin pediatrické populace u neovaskulární formy AMD, u poškození zraku kvůli DME, u poškození zraku kvůli makulárním edému v důsledku RVO a u poškození zraku v důsledku CNV a diabetické retinopatie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po měsíčních intravitreálních aplikacích ranibizumabu jedincům s neovaskulární AMD byly koncentrace ranibizumabu v séru obvykle nízké. Maximální koncentrace ( $C_{\max}$ ) ranibizumabu byly obecně nižší než koncentrace ranibizumabu nutné k inhibici biologické aktivity VEGF o 50 % (11 - 27 ng/ml, stanoveno *in vitro* titrací buněčné proliferace).  $C_{\max}$  byla závislá na dávce v dávkovém rozmezí 0,05 až 1,0 mg/oko. Sérové koncentrace u limitovaného počtu pacientů s DME ukazují, že lehce vyšší systémová expozice nemůže být vyloučena ve srovnání se sérovými koncentracemi zjištěnými u pacientů s neovaskulární AMD. Sérové koncentrace ranibizumabu u pacientů s RVO byly podobné nebo lehce vyšší v porovnání s koncentracemi pozorovanými u pacientů s neovaskulární AMD.

Na základě analýz populační farmakokinetiky a vymizení ranibizumabu ze séra pacientů s neovaskulární AMD léčených dávkou 0,5 mg byl průměrný poločas eliminace ranibizumabu ze sklivce stanoven na přibližně 9 dnů. Při aplikaci ranibizumabu v dávce 0,5 mg/oko jednou měsíčně je dosaženo sérové  $C_{\max}$  ranibizumabu, jejíž předpokládané rozmezí je mezi 0,79 a 2,90 ng/ml přibližně za 1 den po aplikaci.  $C_{\min}$  se předpokládá v rozmezí mezi 0,07 a 0,49 ng/l. Sérové koncentrace ranibizumabu se předpokládají přibližně 90 000násobně nižší než koncentrace ranibizumabu ve sklivci.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Žádné cílené studie, které by hodnotily farmakokinetiku ranibizumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin, nebyly provedeny. Šedesát osm procent (136 ze 200) pacientů s neovaskulární AMD mělo v populační farmakokinetické analýze poruchu funkce ledvin (46,5 % lehkou [50 - 80 ml/min], 20 % středně těžkou [30 - 50 ml/min] a 1,5 % těžkou [ $<$  30 ml/min]). 48,2 % (253 z 525) pacientů s RVO mělo poruchu funkce ledvin (36,4 % lehkou, 9,5 % středně těžkou a 2,3 % těžkou). Systémová clearance byla lehce snížena, ale tento nálezný byl bez klinického významu.

Porucha funkce jater: Žádné cílené studie, které by hodnotily farmakokinetiku u pacientů s poruchou funkce jater léčených ranibizumabem, nebyly provedeny.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oboustranná intravitreální aplikace ranibizumabu opicím cynomolgus v dávkách 0,25 mg/oko a 2,0 mg/oko jednou za dva týdny po dobu 26 týdnů vyvolala účinky na očích závislé na dávce.

Nitrooční aplikace vyvolala na dávce závislé zvýšené zarudnutí přední komory a zvýšení počtu buněk, největší za 2 dny po injekci. Závažnost zánětlivé odpovědi se obvykle zmenšila po následujících injekcích nebo během zotavení. V zadním segmentu byla pozorována infiltrace sklivce buňkami a sklivcovými vločkami, u které byla také tendence k závislosti na dávce a obvykle přetrvávala až do konce léčby. Ve 26týdenní studii se intenzita zánětu sklivce zvyšovala s počtem injekcí. Průkaz reverzibility byl však pozorován po zotavení. Povaha a načasování zánětu zadního segmentu naznačují, že se jedná o imunologicky zprostředkovanou protilátkovou odpověď, která by mohla být klinicky irelevantní. U některých zvířat byla po relativně dlouhém období intenzivního zánětu pozorována tvorba katarakty naznačující, že změny čočky byly sekundární, vyvolané silným zánětem. Bylo pozorováno přechodné zvýšení nitroočního tlaku po intravitreálním podání bez ohledu na dávku.

Mikroskopické změny pozorované v oční tkáni souvisely se zánětem a nenasvědčovaly degenerativním procesům. U některých očí byly pozorovány granulomatózní zánětlivé změny na očním disku. Tyto změny zadního segmentu slábly, a v některých případech kompletně vymizely, během období zotavení.

Po intravitreálním podání nebyly zjištěny žádné známky systémové toxicity. U některých zvířat byly nalezeny protilátky proti ranibizumabu v séru i sklivci.

Nejsou dostupné žádné údaje o karcinogenitě nebo mutagenitě.

U březích opic nevyvolala léčba ranibizumabem aplikovaná intravitreálně, mající za následek maximální systémové expozice 0,9-7krát nejhorší případ klinické expozice, vývojovou toxicitu ani teratogenitu, a neměla žádný vliv na hmotnost nebo strukturu placenty, i když na základě svého farmakologického účinku by měl být ranibizumab považován za potenciálně teratogenní a embryo-/fetotoxický.

Chybění účinků zprostředkovaných ranibizumabem na embryo-fetální vývoj se pravděpodobně týká hlavně neschopnosti Fab-fragmentu procházet placentou. Přesto byl popsán případ s vysokými mateřskými sérovými hladinami ranibizumabu a přítomností ranibizumabu ve fetálním séru, nasvědčující tomu, že protilátky proti ranibizumabu působily jako nosičský protein (obsahující Fc část) pro ranibizumab, a tím snižovaly jeho mateřskou sérovou clearance a umožňovaly prostup placentou. Protože embryo-fetální vývojová vyšetření byla prováděna u zdravých březích zvířat a onemocnění (jako například diabetes) mohou modifikovat propustnost placenty pro Fab-fragment, měla by být studie interpretována s opatrností.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát trehalosy  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Histidin  
Polysorbát 20  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.  
Před použitím může být neotevřená injekční lahvička uchovávána při teplotě nepřevyšující 30 °C po dobu 2 měsíců.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Balení obsahující pouze injekční lahvičku

Jedna injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž) obsahující 0,23 ml sterilního injekčního roztoku.

#### Balení obsahující injekční lahvičku + jehlu s filtrem + injekční jehlu

Jedna injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž) obsahující 0,23 ml sterilního injekčního roztoku a 1 tupá jehla s filtrem (18G × 1½"; 1,2 mm × 40 mm; 5 µm) a 1 injekční jehla (30G × ½"; 0,3 mm × 13 mm).

Na trhu nemusí být všechny typy balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Balení obsahující pouze injekční lahvičku

Injekční lahvička je určena pro jednorázové použití. Po podání injekce musí být veškerý nepoužitý léčivý přípravek zlikvidován. Jakákoliv injekční lahvička vykazující známky poškození nebo manipulace nesmí být použita. Sterilita nemůže být zaručena, pokud nezůstane uzávěr obalu neporušený.

Pro přípravu a podání intravitreální injekce jsou potřebné následující zdravotnické prostředky pro jednorázové použití:

- jehla s 5 $\mu$ m filtrem (18G)
- injekční jehla (30G x 1/2") a 1ml sterilní injekční stříkačka (s vyznačením 0,05 ml)

Tyto zdravotnické prostředky nejsou obsaženy v tomto balení.

### Balení obsahující injekční lahvičku+ jehlu s filtrem + injekční jehlu

Injekční lahvička, jehla s filtrem a injekční jehla jsou určeny pro jednorázové použití. Opakované použití může vést k infekci nebo jinému onemocnění/poškození. Všechny komponenty jsou sterilní. Jakákoliv komponenta s obalem vykazujícím známky poškození nebo manipulace nesmí být použita. Sterilita nemůže být zaručena, pokud nezůstane uzavření obalu komponenty neporušené.

Pro přípravu a podání intravitreální injekce jsou potřebné následující zdravotnické prostředky pro jednorázové použití:

- jehla s 5 $\mu$ m filtrem (18G x 1 1/2"; 1,2 mm x 40 mm; přiložena)
- injekční jehla (30G x 1/2"; 0,3 mm x 13 mm; přiložena)
- 1ml sterilní injekční stříkačka (s vyznačením 0,05 ml, není zahrnuta v tomto balení)

Při přípravě přípravku Byooviz k intravitreálnímu podání **dospělým pacientům** dbejte, prosím, následujících pokynů:

1. Před nasátím tekutiny do injekční stříkačky je nutno dezinfikovat vnější část pryžové zátky.
2. Jehlu s 5 $\mu$ m filtrem (18G x 1 1/2"; 1,2 mm x 40 mm) nasadte na 1ml injekční stříkačku za použití aseptického postupu. Zatlačte jehlu s filtrem do středu zátky lahvičky, dokud se jehla nedotkne dna injekční lahvičky.
3. Nasajte veškerou tekutinu z injekční lahvičky držené ve svislé, lehce nakloněné poloze pro snadnější úplné nasátí.
4. Ujistěte se, že píst je při vyprazdňování injekční lahvičky vytažen dostatečně daleko tak, aby jehla s filtrem byla úplně vyprázdněna.
5. Jehlu s filtrem ponechte v lahvičce a stříkačku od ní odpojte. Jehla s filtrem má být po nasátí veškerého obsahu lahvičky zlikvidována a nesmí být použita pro vlastní intravitreální aplikaci.
6. Asepticky a pevně nasadte injekční jehlu (30G x 1/2"; 0,3 mm x 13 mm) na injekční stříkačku.
7. Opatrně odstraňte kryt z injekční jehly, aniž byste injekční jehlu odpojili od injekční stříkačky.  
Poznámka: Při odstraňování krytu pevně uchopte část injekční jehly.
8. Pečlivě vytlačte vzduch spolu s nadbytečným roztokem ze stříkačky a upravte dávku ke značce 0,05 ml uvedené na injekční stříkačce. Nyní je injekční stříkačka připravena k aplikaci.

Poznámka: Neotírejte injekční jehlu. Nevytahujte píst zpět.

Po podání injekce nenasazujte zpět kryt jehly ani jehlu neoddělujte od injekční stříkačky. Zlikvidujte



použitou injekční stříkačku společně s jehlou vyhozením do nádoby na ostré předměty nebo v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/21/1572/001  
EU/1/21/1572/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. srpna 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>