



SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI RANIBIZUMAB (LUCENTIS, Novartis) PER VIA INTRAVITREALE

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007

Primo Aggiornamento – Ottobre 2007

Secondo Aggiornamento – Giugno 2008

Terzo Aggiornamento – Aprile 2011

Gentile Sig./Sig.ra

Lei è affetto in OD/OS/OO da _____

Questa scheda contiene le informazioni sul trattamento che Le viene proposto, sui risultati e sui rischi.

Questo documento è la sintesi di una relazione di valutazione pubblica europea (EPAR) per Lucentis. L'EPAR illustra il modo in cui il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha valutato il medicinale ed è giunto a formulare un parere favorevole alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché le raccomandazioni sulle condizioni d'uso di Lucentis.

Che cos'è Lucentis?

Lucentis è una soluzione da iniettare nell'occhio. Contiene il principio attivo ranibizumab.

Per che cosa si usa Lucentis?

Lucentis è indicato per il trattamento di adulti affetti dalla forma "essudativa" (umida) della degenerazione maculare legata all'età (AMD) o da edema maculare (gonfiore) causato dal diabete. Si tratta di malattie che colpiscono l'area centrale della retina (detta macula) situata nella parte posteriore dell'occhio e provocano la perdita della visione "centrale". La macula consente la visione centrale, necessaria per distinguere i dettagli e svolgere operazioni quotidiane come guidare, leggere e riconoscere i volti. La forma essudativa dell'AMD e l'edema maculare diabetico sono provocati da problemi a carico dei vasi sanguigni sotto la macula, che possono determinare fuoriuscita di fluidi e di sangue e causare gonfiore. Da qui la perdita della visione.

Il medicinale può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica.

Come si usa Lucentis?

Lucentis viene somministrato mediante iniezione (0,5 mg in un volume di 0,05 ml) nell'occhio colpito da parte di un oftalmologo (oculista) qualificato con un'esperienza in questo tipo di iniezioni.

Nell'AMD essudativa un'iniezione viene iniettata ogni mese per i primi tre mesi. In seguito, il medico controlla mensilmente la vista del paziente e il quadro clinico, somministrando un'altra iniezione in caso di peggioramento della vista.

Nell'edema maculare diabetico, un'iniezione viene iniettata ogni mese sino al raggiungimento di una visione massima che si mantiene stabile per tre mesi consecutivi. Se non si registra un ulteriore miglioramento, il trattamento deve essere interrotto ma la vista del paziente deve essere verificata ogni mese.



L'intervallo tra due iniezioni di Lucentis deve essere sempre di almeno un mese. Prima di ciascuna iniezione il paziente riceve un anestetico locale per ridurre o prevenire il dolore; l'occhio, la palpebra e la pelle attorno all'occhio vengono disinfettate. Per prevenire infezioni a carico dell'occhio, inoltre, vengono prescritte gocce oculari antibiotiche, da prendere nei 3 giorni precedenti l'iniezione e nei 3 giorni successivi. Il paziente riceverà le istruzioni necessarie per instillarsi le gocce da solo.

Come agisce Lucentis?

Il principio attivo di Lucentis, ranibizumab, è un piccolo frammento di anticorpo monoclonale. Un anticorpo monoclonale è un anticorpo (un tipo di proteina) realizzato per riconoscere una struttura specifica (denominata antigene) presente su alcune cellule del corpo e legarsi ad essa.

Ranibizumab è stato creato per inibire una sostanza denominata fattore di crescita vascolare endoteliale A (VEGF-A). Il fattore VEGF-A è presente ad alte concentrazioni negli occhi dei pazienti con AMD ed edema maculare diabetico ed è responsabile della crescita dei vasi sanguigni e della fuoriuscita di siero. Questi effetti aggravano le malattie. Inibendo questo fattore, ranibizumab riduce la crescita dei vasi sanguigni e le fuoriuscite di liquido e il gonfiore.

Quali studi sono stati effettuati su Lucentis?

I tre studi principali di Lucentis hanno coinvolto 1323 pazienti con la forma essudativa di AMD. Tutti i pazienti avevano più di 50 anni e non erano mai stati sottoposti in precedenza a un trattamento per AMD. Gli studi dovevano avere una durata di due anni, ma soltanto uno era terminato quando il medicinale è stato valutato.

Due degli studi hanno raffrontato Lucentis con una finta iniezione, ossia una procedura analoga all'iniezione di Lucentis, ma priva di Lucentis e di ago, in cui una siringa viene premuta sull'occhio senza iniettare nulla in realtà. Il terzo studio metteva a confronto Lucentis con la terapia fotodinamica con verteporfina (PDT, un altro tipo di trattamento dell'AMD). Il principale indicatore dell'efficacia era un miglioramento della vista nell'occhio malato a distanza di un anno dall'inizio del trattamento, misurato sulla base dell'esame della vista standard con tabellone luminoso a distanza. Non vi era significativo peggioramento della vista se il numero di lettere lette sul tabellone aumentava, rimaneva uguale o diminuiva non oltre le 15 lettere.

Per l'edema maculare diabetico, Lucentis è stato studiato in due studi principali cui hanno partecipato 454 pazienti. Il primo studio ha raffrontato Lucentis con una finta iniezione. Il secondo studio ha comparato Lucentis, somministrato da solo o come terapia aggiuntiva alla fotocoagulazione laser (un trattamento per l'edema maculare diabetico utilizzando il laser) o con la fotocoagulazione laser da sola. In ambedue gli studi, la principale misura dell'efficacia era l'evoluzione della vista nell'occhio colpito, misurata comparando il numero di lettere che il paziente poteva vedere nell'arco di un anno di trattamento con quello registrato prima dell'inizio del trattamento.

Quali benefici ha mostrato Lucentis nel corso degli studi?

Nell'AMD, Lucentis è risultato più efficace nel prevenire un peggioramento della vista rispetto ai medicinali di controllo. Una percentuale compresa tra il 94% e il 96% dei pazienti AMD sottoposti mensilmente al trattamento con Lucentis non ha fatto rilevare un peggioramento della vista rispetto al 62% dei pazienti trattati con finte iniezioni e al 64% dei pazienti trattati con PDT con verteporfina. La vista dei pazienti trattati con Lucentis è rimasta inoltre migliore rispetto alla vista dei soggetti trattati con finte iniezioni in uno studio in cui le iniezioni venivano fatte con meno frequenza (una al mese nei primi tre mesi, quindi una ogni tre mesi).



Nell'edema maculare diabetico, Lucentis si è rivelato più efficace nel miglioramento della vista rispetto ai prodotti di confronto. Nel primo studio, i pazienti cui era stato somministrato Lucentis potevano vedere sei lettere di più rispetto a coloro cui erano state iniettate finte iniezioni. Nel secondo studio, i pazienti trattati con Lucentis da solo o come terapia aggiuntiva alla fotocoagulazione laser potevano vedere in media 5 lettere di più rispetto ai pazienti trattati con sola fotocoagulazione laser.

Qual è il rischio associato a Lucentis?

Gli effetti indesiderati riportati con Lucentis (osservati in oltre un paziente su dieci) sono aumento della pressione intraoculare, mal di testa, vitrite (infiammazione dell'occhio), distacco di vitreo (separazione del fluido dell'occhio dal retro dell'occhio), emorragia retinica (sanguinamento della parte posteriore dell'occhio), disturbi visivi, dolore oculare, mosche volanti (macchie nel campo visivo), emorragia congiuntivale (sanguinamento nella porzione anteriore dell'occhio), irritazione oculare, sensazione di avere un corpo estraneo nell'occhio, aumento della lacrimazione, blefarite (infiammazione delle palpebre), secchezza oculare, iperemia oculare (arrossamento), prurito oculare, artralgia (dolore articolare) e naso faringite (infiammazione del naso e della gola). Per la lista completa degli effetti indesiderati rilevati con Lucentis, si rimanda al foglio illustrativo.

Raramente, dopo il trattamento con Lucentis, possono osservarsi endoftalmite (un'infezione del globo oculare), infiammazione oculare grave, lesione alla retina e cataratta (opacità del cristallino). In tal caso è necessario intervenire quanto prima possibile. I sintomi di queste affezioni e le istruzioni per la procedura medica da avviare nei pazienti interessati sono riportati nel foglio illustrativo. Le iniezioni nell'occhio possono anche provocare un temporaneo aumento della pressione oculare. L'oculista verificherà la pressione oculare dopo l'iniezione e nel caso, prenderà misure correttive.

Lucentis non deve essere somministrato a persone ipersensibili (allergiche) a ranibizumab o a un qualsiasi degli eccipienti. Non deve inoltre essere usato nei pazienti che possono avere un'infezione dell'occhio o della zona circostante o con grave infiammazione intraoculare (all'interno dell'occhio).

Perché è stato approvato Lucentis?

Il CHMP (Comitato per i medicinali per uso umano) ha deciso che i benefici di Lucentis sono superiori ai rischi e ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale.

Altre informazioni su Lucentis

Il 22 gennaio 2007 la Commissione europea ha rilasciato alla Novartis Europharm Limited un'autorizzazione all'immissione in commercio per Lucentis valida in tutta l'Unione europea. L'autorizzazione all'immissione in commercio è valida per cinque anni, dopo i quali può essere rinnovata.

La versione completa dell'EPAR di Lucentis può essere consultata sul sito web dell'Agenzia selezionando: **[ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports)**. Per maggiori informazioni sulla terapia con Lucentis, leggere il foglio illustrativo (anch'esso accluso all'EPAR) oppure consultare il medico o il farmacista.

L'iniezione intravitreale

Anestesia

L'occhio può essere reso insensibile mediante il solo utilizzo di colliri anestetici, ma può anche rendersi necessaria un'iniezione peribulbare o retrobulbare. E' anche possibile un'anestesia generale. La scelta viene fatta dal suo oculista e dal medico anestesista che terranno conto il più possibile delle sue richieste.



L'intervento viene effettuato in posizione supina, in un ambiente chirurgico sterile (sala operatoria) e con il microscopio. E' un atto chirurgico che si realizza in diverse fasi:

- disinfezione della cute perioculare e del sacco congiuntivale
- iniezione intravitreale a 3.5/4.0 mm dal limbus per via transcongiuntivale o transclerale (dopo aver aperto la congiuntiva)
- controllo intraoperatorio del tono oculare ed eventuale paracentesi evacuativa dalla camera anteriore

Durante l'intervento, il chirurgo può in qualunque momento essere portato a modificare il suo piano di trattamento.

Dopo l'esecuzione dell'intervento chirurgico le indicazioni a cui attenersi adatte al suo caso le saranno esposte dall' oculista o dall'anestesista.

Decorso postoperatorio

Prima di lasciare il centro chirurgico viene consegnato un foglio con le istruzioni dei farmaci da utilizzare. Il paziente non deve mai sospendere le cure a meno che sia il chirurgo a dirlo; esse aiutano l'occhio operato a guarire meglio ed a prevenire complicazioni. In caso di dubbi sulla modalità del corso postoperatorio, il paziente deve contattare uno dei componenti dell'equipe chirurgica.

Le cure locali postoperatorie solitamente consistono nell'instillazione di gocce ed eventualmente nell' applicazione di una protezione oculare secondo le modalità e per un periodo di tempo che le saranno spiegati dal suo chirurgo.

Alla terapia locale può essere necessario aggiungere una terapia sistemica di durata variabile, anch'essa descritta nelle istruzioni che Le verranno rilasciate.

A casa dopo l'intervento

Per applicare i colliri nell'occhio operato, il paziente deve sedersi su una sedia (in alternativa può stare sdraiato a letto), deve aprire bene ambedue gli occhi e guardare verso il soffitto; poi deve abbassare con l'indice della mano sinistra la palpebra inferiore; in tal maniera fra l'occhio e la palpebra si forma una specie di coppa che serve a ricevere le gocce di collirio medicinale; qui con la mano destra vanno instillate 1-2 gocce del prodotto. Il paziente deve poi chiudere le palpebre (senza stringerle) e attendere per qualche secondo l'assorbimento del prodotto. Quando i colliri prescritti sono più di uno essi vanno applicati uno di seguito all'altro a distanza di qualche minuto .

E' bene che almeno nei primi 2-3 giorni sia un familiare, o altra persona, ad instillare/applicare i colliri/pomate.

Durante l'applicazione dei medicinali occorre prestare attenzione a non esercitare pressioni nell'occhio appena operato. L'occhio operato viene bendato (per uno o più giorni); durante il giorno, il più delle volte si applica un paio di occhiali da sole che hanno lo scopo di riparare l'occhio dalla luce e soprattutto da eventuali traumi. Durante la notte, invece, l'occhio, per la prima settimana, va protetto con una "conchiglia" in plastica che in genere viene fornita alla dimissione; la conchiglia va tenuta in sede con due o tre cerotti; essa serve ad evitare involontari traumi all'occhio ed a proteggere contro strofinamenti, sempre possibili nel sonno. Il paziente se lo desidera può applicare o meno sotto alla protezione di



plastica una benda sterile: in tal caso si pone delicatamente la benda sull'occhio e poi si applicano alcuni cerotti diagonalmente per tenere il bendaggio in sede.

Una o due volte al giorno le palpebre dell'occhio operato vanno delicatamente pulite con un fazzolettino detergente sterile o con un po' di cotone bollito; chi esegue tale manovra deve evitare pressioni sul bulbo oculare e comunque sulla parte operata.

Nei giorni seguenti all'operazione l'occhio appare più o meno "rosso" e dolente; c'è inoltre una certa sensazione di corpo estraneo (dovuta ad eventuali punti ed ai tagli praticati) ed un certo fastidio alla luce.

Nel periodo successivo all'intervento il paziente deve inoltre usare alcune altre attenzioni:

- può dormire dal lato dell'occhio operato purché questo sia adeguatamente protetto con la conchiglia di plastica che viene fornita
- non deve assolutamente strofinare l'occhio operato (per almeno un mese); è opportuno evitare gli strofinamenti, soprattutto se pesanti, anche nei mesi successivi;
- può lavarsi regolarmente il viso facendo però attenzione a non strofinare l'occhio operato ed a non esercitare pressioni;
- non deve fare sforzi fisici eccessivi; per esempio non deve sollevare pesi superiori ai dieci chilogrammi, non deve prendere in braccio bambini, animali ecc.
- l'uso di macchinari o di strumenti pericolosi sono sconsigliati per un periodo di almeno una settimana.

Il decorso postoperatorio non è fatto però solo di divieti; il paziente fin dai primi giorni può fare molte cose, per esempio:

- fin dal giorno dell'operazione può, con l'occhio non operato, leggere, scrivere, guardare la televisione ecc,
- il bagno e la doccia possono essere fatti fin dal primo giorno successivo all'operazione avendo cura di non bagnare l'occhio operato; per lavarsi i capelli attendere 3-4 giorni dall'intervento e durante il lavaggio tenere l'occhio operato chiuso.
- l'asciugacapelli può essere adoperato purché il getto di aria calda non venga diretto verso l'occhio operato; le signore possono andare dal parrucchiere già 2-3 giorni dopo l'operazione ma non asciugare i capelli con il casco.
- la barba può essere fatta fin dal giorno seguente all'operazione.

Il recupero visivo

Il recupero dell'acuità visiva è progressivo e può anche essere nullo, scarso o incompleto. In taluni casi tale recupero è solo transitorio e il visus regredisce dopo un periodo variabile di tempo dall'intervento chirurgico. L'entità di visione recuperabile con l'intervento dipende molto dalle preesistenti condizioni generali dell'occhio, in particolare della retina, del nervo ottico e della cornea; quindi, la presenza di una lesione in queste strutture, provocata dalla malattia, può limitare il recupero visivo derivante dall'intervento (in proporzione all'entità della lesione).

Il paziente deve ricordarsi che, anche a guarigione avvenuta, l'occhio va periodicamente controllato dall'oculista; nei mesi e negli anni successivi all'intervento egli deve quindi sottoporsi a controlli periodici. Può essere necessario anche ripetere l'intervento.



Le complicanze oculari legate ai farmaci anti-VEGF

Nei pazienti più anziani e con un quadro di neovascolarizzazione coroideale associato a distacco dell'epitelio pigmentato retinico è possibile la rottura dell'epitelio pigmentato retinico nel corso di trattamento con farmaci anti-VEGF. Questa evenienza limita il recupero funzionale.

Le complicanze legate alla procedura di somministrazione

Oltre alla complicanze specifiche del farmaco già illustrate è necessario richiamare alla sua attenzione anche le complicanze strettamente legate al metodo di somministrazione dei farmaci e di cui è stato comunque accennato in precedenza.

Anche questo intervento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste della chirurgia senza rischi. Non è possibile per il suo oculista garantire in modo formale il successo dell'intervento o l'assenza di complicanze.

Le complicanze, in casi estremi, possono portare anche alla perdita funzionale dell'occhio, se non addirittura alla perdita anatomica dello stesso. La Sua condizione potrebbe non migliorare o potrebbe peggiorare. Ognuna delle seguenti complicanze può causare una riduzione della capacità visiva e/o portare a cecità. Possono essere necessarie procedure mediche e/o chirurgiche aggiuntive per trattare queste complicanze.

Complicanze generali: Ogni farmaco è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica in una ridotta percentuale della popolazione. I sintomi della reazione allergica sono rappresentati da reazione cutanea, orticaria, prurito, insufficienza respiratorie e raramente morte. In genere, le allergie ai farmaci si verificano più facilmente in soggetti già allergici ad altre sostanze, cibi, polvere, pollini. Ogni forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita al Suo Oculista.

Complicanze oculari: si distinguono in preoperatorie, intraoperatorie e postoperatorie.

- Complicanze preoperatorie (legate all'anestesia con iniezione): perforazione del bulbo oculare con o senza iniezione di anestetico nel bulbo oculare, lesione del nervo ottico, emorragia palpebrale e/o perioculare e/o retrobulbare, lesione dei muscoli dell'occhio
- Complicanze intraoperatorie: lacerazione della congiuntiva, lesione del cristallino, emorragia vitreale, emorragia coroideale
- Complicanze postoperatorie: lacerazione della retina e/o distacco retinico che possono sopraggiungere dopo l'intervento e che necessitano di un trattamento complementare con un secondo intervento chirurgico e/o laser; distacco di corioide, infezione oculare, alterazioni della macula, emorragia retinica e/o vitreale, proliferazione vitreoretinica, cataratta, rottura sclerale/scleromalacia, ipertono (aumento della pressione oculare), riduzione transitoria o permanente della pressione oculare, riduzione dell'acuità visiva, difetti del campo visivo, strabismo e/o diplopia (visione doppia), miodesopsie (percezione mosche volanti), ptosi (abbassamento della palpebra superiore), atrofia del nervo ottico, glaucoma.

Il suo specifico caso presenta le seguenti ulteriori problematiche:

L'oculista è disposto a rispondere a qualsiasi altro quesito che Lei vorrà porgli.



AVVERTENZE CONCLUSIVE

- 1) L'iniezione intravitreale è una valida alternativa per il trattamento della sua patologia.
- 2) Il recupero dell'acuità visiva è progressivo, può essere nullo, scarso o incompleto e spesso transitorio e dipende anche dalle condizioni preesistenti generali dell'occhio.
- 3) Il chirurgo può essere portato, in qualunque momento dell'intervento, a modificare il piano iniziale.
- 4) Il non eseguire correttamente le cure, le medicazioni ed i controlli postoperatori può compromettere il decorso e la buona riuscita dell'intervento.
- 5) Non è consigliabile fare sforzi fisici o strofinare l'occhio nei primi giorni dopo l'operazione.
- 6) Anche se in casi rarissimi, una delle complicanze dell'iniezione può essere l'infezione oculare.
- 7) La terapia prevede la ripetizione nel tempo dell'iniezione.
- 8) Alcuni farmaci proposti per il trattamento vengono utilizzati "off-label"; per questi non sono ancora disponibili studi controllati sulla sicurezza e sulla efficacia del farmaco
- 9) E' necessario nel suo stesso interesse che, prima di sottoporsi all'intervento, lei riceva le informazioni necessarie per poter firmare l'atto di consenso all'intervento; quindi è invitato a leggere accuratamente il presente scritto e a porre ogni eventuale quesito al suo oculista

TEST DI ACQUISIZIONE DELLE INFORMAZIONI CONTENUTE IN QUESTA SCHEDA

Il paziente scrive di suo pugno la risposta accanto ad ogni domanda

1. Ha chiaramente compreso che una delle possibili complicanze sistemiche del trattamento proposto è la tromboembolia?

2. Ha chiaramente compreso che una delle possibili complicanze oculari del trattamento proposto è l'endofthalmitis?

3. Ha chiaramente compreso che dopo il trattamento proposto la vista potrà continuare a peggiorare e che potrà essere necessario ripetere il trattamento?

Firma del paziente

Data:

SI ALLEGA COPIA DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DEL PRODOTTO: LUCENTIS (Novartis)

ATTO DI CONSENSO

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana – Novembre 2009

Il sottoscritto Sig
 CF:.....Documento.....N°.....
 Rilasciato dail.....
 Affetto da nell'occhio



dichiara in piena coscienza

- di aver fornito ai sanitari tutte le informazioni relative allo stato di salute oculare e generale attuale e pregresso, nonché tutte le informazioni sulle terapie oculari e generali in corso e pregresse
- di essere stato informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove sarà operato e che, se in corso d'intervento si realizzasse una delle rarissime complicanze che richiede il ricorso all'anestesia generale, e questa non fosse eseguibile presso la struttura dove è effettuato l'intervento a cui ora acconsente, diventerebbe necessario disporre il trasferimento in ambiente ospedaliero mediante ambulanza
- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto di informazione sullo scopo e sulla natura dell'intervento di
- di aver pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sulla evoluzione naturale della malattia, sulle conseguenze, sui rischi e sulle possibili alternative terapeutiche e di condividere i possibili vantaggi e gli eventuali rischi o svantaggi derivanti dal trattamento
- di aver ricevuto dal responsabile del trattamento ulteriori chiarimenti sui seguenti punti:
.....
.....
- di essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni
- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo
- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato
- di aver ricevuto le informazioni in datae di aver avuto il tempo necessario per riflettere e pertanto

**rilascia il consenso all'intervento di in occhio
e autorizza l'equipe chirurgica**

- alla eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, se necessario, anche il trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata
- ad effettuare tutte le ulteriori terapie che si rendessero necessarie durante o a seguito dell'intervento
- ad effettuare durante l'intervento tutte le variazioni necessarie, anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati inclusi quelli "impiantabili"

Data _____

Firma del paziente _____

Firma leggibile di chi riceve il presente documento _____