

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ximluci 10 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 10 mg ranibizumaba*. Ena viala vsebuje 2,3 mg ranibizumaba v 0,23 ml raztopine. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml, ki vsebuje 0,5 mg ranibizumaba, za odrasle.

*Ranibizumab je fragment humaniziranega monoklonskega protitelesa, pridobljen iz celic bakterije *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rjavkasta vodna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ximluci je indicirano pri odraslih:

- za zdravljenje neovaskularne (vlažne) oblike starostne degeneracije makule (SDM),
- za zdravljenje okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME),
- za zdravljenje proliferativne diabetične retinopatije (PDR),
- za zdravljenje okvare vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (pri zaporu centralne mrežnične vene ali njene veje) (RVO - retinal vein occlusion),
- za zdravljenje okvare vida zaradi horoidalne neovaskularizacije (CNV - choroidal neovascularisation).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ximluci mora aplicirati specialist oftalmolog, ki ima izkušnje z intravitrealnimi injekcijami.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Ximluci za odrasle je 0,5 mg, kar bolnik prejme z eno intravitrealno injekcijo in ustreza injekcijskemu volumnu 0,05 ml. Med injiciranjem dveh odmerkov v isto oko mora preteči najmanj štiri tedne.

Odrasel bolnik prejema sprva eno injekcijo na mesec, dokler ne doseže največje vidne ostrine in/ali nima več znakov aktivne bolezni, kar pomeni, da se ob nadaljevanju zdravljenja bolnikova vidna ostrina in drugi znaki ter simptomi bolezni ne spreminjajo. Pri bolnikih s SDM, DME, PDR in RVO so

na začetku lahko potrebne tri ali več zaporednih mesečnih aplikacij.

Od te točke dalje naj pogostnost spremljanja in intervale zdravljenja določi zdravnik glede na aktivnost bolezni na osnovi ocene vidne ostrine in/ali anatomskih parametrov.

Če po mnenju zdravnika vizualni in anatomski parametri nakazujejo, da neprekinjeno zdravljenje ne vpliva pozitivno na bolnika, je treba zdravljenje z zdravilom Ximluci prekiniti.

Spremljanje aktivnosti bolezni lahko vključuje klinični pregled, preiskave vidne funkcije ali slikovne metode (na primer optično koherentno tomografijo ali fluoresceinsko angiografijo).

Če bolnik prejema zdravilo po shemi "Zdravi in podaljšaj", je po tem, ko bolnik doseže največjo vidno ostrino in/ali nima več znakov aktivne bolezni, mogoče intervale med odmerki postopoma podaljševati, dokler se ponovno ne pojavijo znaki aktivne bolezni oziroma dokler ne pride do ponovnega poslabšanja vida. Pri vlažni obliki SDM je mogoče interval med dvema odmerkoma v enem koraku podaljšati za največ dva tedna, medtem ko ga je pri DME mogoče v enem koraku podaljšati za največ en mesec. Za zdravljenje bolnikov s PDR in RVO se lahko intervali med posameznimi aplikacijami zdravila postopoma podaljšajo, vendar o dolžini teh intervalov ni zadostnih podatkov. Če bolezen spet postane aktivna, je treba interval med odmerki temu primerno skrajšati.

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV je treba določiti individualno za vsakega posameznega bolnika glede na aktivnost bolezni. Nekateri bolniki bodo morda potrebovali samo eno injekcijo v prvih 12 mesecih, drugi pa bodo morda potrebovali pogostejše zdravljenje, lahko tudi injiciranje enkrat na mesec. Številni bolniki s CNV zaradi degenerativne kratkovidnosti (PM – pathologic myopia) bodo morda potrebovali samo eno ali dve injekciji v prvem letu (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Ximluci in laserska fotokoagulacija pri DME in pri makularnem edemu zaradi zapore veje centralne mrežnične vene

Obstaja nekaj izkušenj z uporabo ranibizumaba sočasno z lasersko fotokoagulacijo (glejte poglavje 5.1). Pri uporabi obeh načinov zdravljenja na isti dan je treba zdravilo Ximluci aplicirati najmanj 30 minut po laserski fotokoagulaciji. Zdravilo Ximluci je mogoče aplicirati bolnikom, ki so jim predhodno opravili lasersko fotokoagulacijo.

Zdravilo Ximluci in fotodinamična terapija z verteporfinom pri horoidalni neovaskularizaciji, do katere pride zaradi degenerativne kratkovidnosti

S sočasno uporabo ranibizumaba in verteporfina ni nobenih izkušenj.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let in imajo DME, je izkušenj malo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Ranibizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Vendar za to skupino niso potrebna posebna opozorila.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost Ximluci pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Razpoložljivi podatki za mladoletne bolnike, ki so stari od 12 do 17 let in imajo okvaro vida zaradi CNV, so navedeni v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Viala za enkratno odmerjanje, namenjena samo za intravitrealno uporabo.

Količina zdravila, ki ga vsebuje viala (0,23 ml), je večja od priporočenega odmerka (0,05 ml za odrasle), zato je treba del celotne količine zdravila iz viala pred odmerjanjem zavreči.

Izgled zdravila Ximluci je treba pred uporabo pregledati glede vsebnosti delcev in spremembe barve.

Postopek injiciranja je treba opraviti v aseptičnih pogojih, kar vključuje kirurško dezinfekcijo rok, uporabo sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega instrumenta) ter možnost sterilne paracenteze (če bi bila potrebna). Pred izvedbo intravitrealnega posega je treba pozorno preveriti bolnikovo anamnezo glede preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.4). Pred samo injekcijo je treba razkužiti kožo okrog očesa, veko in površino očesa ter bolniku aplicirati ustrezno anestezijo in širokospektralni lokalni antibiotik v skladu z nacionalno prakso.

Odrasli

Pri odraslih je treba injekcijsko iglo uvesti 3,5-4,0 mm posteriorno od limbusa v steklovinski prostor, usmeriti jo je treba proti središču zrkla, pri tem pa se je treba izogniti horizontalnemu meridianu. Nato se injicira 0,05 ml vsebine. Pri vsakem naslednjem injiciranju je treba uporabiti drugo mesto vboda na beločnici.

Za navodila, kako pripraviti zdravilo pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z aktivno okužbo očesa, okolice očesa ali s sumom na okužbo teh predelov.

Bolniki z aktivnim hudim intraokularnim vnetjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije na intravitrealno injiciranje

Tako kot pri drugih intravitrealnih injekcijah je tudi injiciranje ranibizumaba povezano z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, regmatogenim odstopom mrežnice, raztrganino mrežnice in iatrogeno travmatsko katarakto (glejte poglavje 4.8). Pri aplikaciji zdravila Ximluci je treba vedno uporabiti ustrezne aseptične tehnike injiciranja. Poleg tega je treba bolnike spremljati v tednu po injekciji, da bi lahko v primeru okužbe omogočili čimprejšnje zdravljenje. Bolnike je treba poučiti, da v primeru simptomov, ki nakazujejo endoftalmitis ali katerega od zgoraj naštetih dogodkov, to takoj sporočijo.

Zvišanje intraokularnega tlaka

Pri odraslih so v 60 minutah po injiciranju ranibizumaba opazali prehodno zvišan intraokularni tlak (IOT). Ugotavljali so tudi vztrajno zvišan intraokularni tlak (glejte poglavje 4.8). Tako intraokularni tlak kot tudi perfuzijo glave očesnega živca je treba spremljati in ustrezno obravnavati.

Bolnike je treba poučiti o simptomih navedenih možnih neželenih učinkov in jim naročiti, naj obvestijo zdravnika v primeru bolečine v očesu ali povečane občutljivosti očesa, vedno bolj izražene rdečine očesa, zamegljenega ali poslabšanega vida, povečanja števila drobnih delcev v vidnem polju ali povečane občutljivosti na svetlobo (glejte poglavje 4.8).

Obojestransko zdravljenje

Omejena količina podatkov glede hkratnega zdravljenja obeh oči z ranibizumabom (vključno z zdravljenjem v istem dnevu) ne nakazuje povečanega tveganja za sistemske neželene učinke v primerjavi z zdravljenjem samo enega očesa.

Imunogenost

Pri ranibizumabu obstaja možnost imunogenosti. Ker pri bolnikih z DME obstaja možnost povečane sistemske izpostavljenosti zdravilu, pri tej skupini bolnikov ni mogoče izključiti povečanega tveganja za razvoj preobčutljivosti. Bolnikom je treba tudi naročiti, da sporočijo, če se intenzivnost intraokularnega vnetja stopnjuje, kar bi bil lahko klinični znak, ki ga je mogoče pripisati tvorbi intraokularnih protiteles.

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo proti VEGF (vaskularnemu endotelijskemu rastnemu dejavniku)

Zdravila Ximluci se ne sme aplicirati sočasno z drugimi zdravili, ki delujejo proti VEGF, (sistemskimi ali očesnimi).

Odlog odmerjanja zdravila Ximluci pri odraslih

Apliciranje odmerka je treba odložiti vsaj do naslednjega dogovorjenega datuma za zdravljenje v naslednjih primerih:

- poslabšanje najboljše vidne ostrine s korekcijo (BCVA - best-corrected visual acuity) za ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjim določanjem vidne ostrine;
- intraokularni tlak ≥ 30 mmHg;
- raztrganje mrežnice;
- krvavitev pod mrežnico, ki zajema center fovee, ali če velikost krvavitve obsega ≥ 50 % celotne prizadete površine;
- izvedena ali načrtovana intraokularna operacija v predhodnih ali sledečih 28 dneh.

Raztrganje pigmentnega epitelija mrežnice

Dejavniki tveganja, ki so povezani z nastankom raztrganja pigmentnega epitelija po uporabi zdravil, ki delujejo proti VEGF pri zdravljenju vlažne oblike SDM in morda tudi drugih oblik CNV, vključujejo obsežen in/ali visok odstop pigmentnega epitelija mrežnice. Pri uvajanju ranibizumaba bolnikom z navedenimi dejavniki tveganja za raztrganje pigmentnega epitelija mrežnice je potrebna previdnost.

Regmatogeni odstop mrežnice ali foramen makule pri odraslih

Zdravljenje je treba prekiniti pri osebah z regmatogenim odstopom mrežnice ali foramnomo makule 3. ali 4. stopnje.

Skupine bolnikov z omejeno količino podatkov

Izkušenj z zdravljenjem ljudi z DME zaradi sladkorne bolezni tipa 1 je malo. Uporabe ranibizumaba niso proučevali pri bolnikih, ki so predhodno prejeli intravitrealne injekcije, pri bolnikih z aktivnimi sistemskimi okužbami in pri bolnikih, ki imajo sočasne očesne bolezni, kot sta odstop mrežnice ali foramen makule. Pri sladkornih bolnikih z vrednostjo HbA1c nad 108 mmol/mol (12 %)

je izkušenj z uporabo ranibizumaba malo, nobenih izkušenj pa ni pri bolnikih z neurejeno hipertenzijo. Pri zdravljenju takih bolnikov mora zdravnik upoštevati navedeno pomanjkanje podatkov.

Pri bolnikih z zaporo mrežnične vene (RVO), pri katerih pride do ireverzibilne ishemične okvare vidne funkcije, ni na voljo dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko sklepali o učinkovitosti ranibizumaba.

Za bolnike z degenerativno kratkovidnostjo je na voljo le malo podatkov o učinku ranibizumaba pri tistih bolnikih, pri katerih zdravljenje s fotodinamično terapijo z verteporfinom ni bilo uspešno. Pri bolnikih s subfovealnimi in jukstafovealnimi lezijami so dosledno opažali učinek zdravlila, pri bolnikih z ektrafovealnimi lezijami pa ni dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko sklepali o učinkovitosti ranibizumaba pri bolnikih z degenerativno kratkovidnostjo.

Sistemiški učinki po intravitrealni uporabi

Poročali so o sistemskih neželenih dogodkih, med drugim o izvenočesnih krvavitvah in arterijskih tromboemboličnih dogodkih po intravitrealnem injiciranju zaviralcev VEGF.

O varnosti zdravljenja bolnikov, ki imajo DME, makularni edem pri zapori mrežnične vene in horoidalno neovaskularizacijo zaradi degenerativne kratkovidnosti, pri tem pa imajo še anamnezo možganske kapi ali tranzitorne ishemične atake, je na voljo le malo podatkov. Pri zdravljenju takih bolnikov je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Glede skupnega zdravljenja s fotodinamično terapijo (PDT) z verteporfinom in z zdravilom Ximluci pri vlažni obliki SDM in degenerativni kratkovidnosti glejte poglavje 5.1.

Glede skupnega zdravljenja z lasersko fotokoagulacijo in z zdravilom Ximluci pri DME in zapori veje centralne mrežnične vene glejte poglavji 4.2 in 5.1.

V kliničnih študijah zdravljenja okvare vida zaradi DME pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab, sočasno zdravljenje s tiazolidindioni ni vplivalo na rezultat vidne ostrine ali centralne debeline fovealnega dela mrežnice.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

O uporabi ranibizumaba v nosečnosti ni na voljo kliničnih podatkov. Študije na opicah javanski makak ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov v nosečnosti ali na razvoj zarodka/plodu (glejte poglavje 5.3). Po aplikaciji v oko je sistemska izpostavljenost ranibizumabu majhna, vendar je zaradi njegovega mehanizma delovanja treba ranibizumab obravnavati kot potencialno teratogenega in toksičnega za zarodek/plod. Zato se ranibizumaba ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je pričakovana korist večja od možne nevarnosti za plod. Za ženske, ki želijo zanositi in so se zdravile z ranibizumabom, je priporočeno, da po zadnjem odmerku ranibizumaba počakajo najmanj 3 mesece, preden zanosijo.

Dojenje

Ni znano, ali se ranibizumab izloča v materino mleko. Med uporabo zdravila Ximluci dojenje ni

priporočljivo.

Plodnost

O vplivu na plodnost ni na voljo nobenih podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Postopek zdravljenja lahko povzroči začasne motnje vida, ki lahko motijo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih pride do teh znakov, ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler se te začasne motnje vida ne umirijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali po odmerjanju ranibizumaba, je povezana s postopkom intravitrealnega injiciranja.

Neželeni učinki, ki se pojavijo na očeh, o katerih so po injekciji ranibizumaba najbolj pogosto poročali, so: bolečine v očesu, očesna hiperemija, zvišan intraokularni tlak, vitritis, odstop steklovine, krvavitev v mrežnici, motnje vida, delci v steklovini, veznična krvavitev, draženje očesa, občutek tujka v očeh, močnejše solzenje, vnetje veke, suho oko in srbenje v očesu.

V okviru neželenih učinkov, ki niso povezani z očmi, so najbolj pogosto poročali o glavobolu, nazofaringitisu in artralgiji.

Med resnejšimi, a manj pogosto poročanimi neželenimi učinki, so endoftalmitis, slepota, odstop mrežnice, raztrganina mrežnice in iatrogena travmatska katarakta (glejte poglavje 4.4).

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, do katerih je prišlo po odmerjanju ranibizumaba v kliničnih študijah.

Tabelarni pregled neželenih učinkov[#]

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
<i>zelo pogosti</i>	nazofaringitis
<i>pogosti</i>	okužba sečil*
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
<i>pogosti</i>	anemija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
<i>pogosti</i>	preobčutljivost
<i>Psihiatrične motnje</i>	
<i>pogosti</i>	tesnoba
<i>Bolezni živčevja</i>	
<i>zelo pogosti</i>	glavobol

Očesne bolezni	
<i>zelo pogosti</i>	vitritis, odstop steklovine, mrežnična krvavitev, motnje vida, bolečine v očesu, delci v steklovini, veznična krvavitev, draženje očesa, občutek tujka v očeh, močnejše solzenje, vnetje veke, suho oko, očesna hiperemija, srbenje v očesu
<i>pogosti</i>	degeneracija mrežnice, obolenje mrežnice, odstop mrežnice, raztrganje mrežnice, odstop pigmentnega epitelija mrežnice, raztrganje pigmentnega epitelija mrežnice, zmanjšana vidna ostrina, krvavitev v steklovino, obolenje steklovine, uveitis, iritis, iridociklitis, katarakta, subkapsularna katarakta, opacifikacija zadnje lečne ovojnice, točkasti keratitis, abrazija roženice, vnetje sprednjega prekata, zamegljen vid, krvavitev na mestu injiciranja, očesna krvavitev, konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, izcedek iz očesa, fotopsija, fotofobija, neprijeten občutek v očesu, oteklina veke, bolečine v vekih, veznična hiperemija

<i>občasni</i>	slepota, endoftalmitis, hipopion, hifema, keratopatija, zarastline šarenice, roženični depoziti, edem roženice, roženične strije, bolečina na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja, nenormalne zaznave v očesu, draženje veke
<i>neznana pogostnost</i>	vaskulitis mrežnice** okluzivni vaskulitis mrežnice**
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>pogosti</i>	kašelj
Bolezni prebavil	
<i>pogosti</i>	navzea
Bolezni kože in podkožja	
<i>pogosti</i>	alergijske reakcije (izpuščaji, urtikarija, srbenje, rdečina)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>zelo pogosti</i>	artralgija
Preiskave	
<i>zelo pogosti</i>	zvišan intraokularni tlak

neželeni učinki so bili opredeljeni kot neželeni dogodki (s pogostnostjo najmanj 0,5 odstotne točke bolnikov), do katerih je z večjo pogostnostjo (za najmanj 2 odstotni točki) prišlo pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab 0,5 mg v primerjavi s tistimi, ki so prejeli kontrolno zdravljenje (placebo ali PDT z verteporfinom).

* neželeni učinek so opazili samo v populaciji z DME

** iz poročanja po prihodu zdravila na trg

Na skupino zdravil vezani neželeni učinki

V študijah vlažne oblike SDM faze III je bila pogostnost vseh krvavitev (razen očesnih), ki sicer sodijo med neželene dogodke, ki bi lahko bili povezani s sistemskim zaviranjem VEGF (vaskularni endotelijski rastni dejavnik), nekoliko povečana pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab, vendar pri pojavljanju različnih krvavitev ni bilo nobenega pravila. Po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF obstaja teoretično tveganje za arterijske trombembolične dogodke, vključno z možgansko kapjo in miokardnim infarktom. V kliničnih preskušanjih z ranibizumabom so pri bolnikih s SDM, DME, PDR, RVO in CNV opazili nizko stopnjo incidence arterijskih trombemboličnih dogodkov, vendar večjih razlik med skupinami bolnikov, zdravljenih z ranibizumabom, in kontrolnimi skupinami ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij vlažne oblike SDM in postmarketinških izkušenj so poročali o primerih nehotenega prevelikega odmerjanja. Neželeni učinki pri bolnikih iz teh poročil so bili zvišan intraokularni tlak, prehodna slepota, zmanjšana vidna ostrina, edem roženice, bolečine v roženici in bolečine v očesu. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba meriti in uravnati intraokularni tlak, če se to zdi potrebno prisotnemu zdravniku.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije, oznaka ATC: S01LA04.

Zdravilo Ximluci je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Ranibizumab je fragment humaniziranega monoklonskega protitelesa proti humanemu vaskularnemu endotelijskemu rastnemu dejavniku A (VEGF-A). Z visoko afiniteto se veže na izooblike VEGF-A (npr. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ in VEGF₁₆₅) in tako preprečuje vezavo VEGF-A na njegove receptorje VEGFR-1 in VEGFR-2. Vezava VEGF-A na njegove receptorje povzroča proliferacijo endotelijskih celic in neovaskularizacijo, pa tudi povečano žilno permeabilnost, kar vse prispeva k razvoju neovaskularne oblike starostne degeneracije makule, degenerativne kratkovidnosti in CNV ali k okvari vida zaradi diabetičnega makularnega edema ali zaradi makularnega edema pri zapori mrežnične vene pri odraslih.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje vlažne oblike SDM

Pri vlažni obliki SDM so klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba ocenjevali v treh 24-mesečnih randomiziranih, dvojno slepih študijah s placebom ali z aktivnimi kontrolami pri bolnikih z neovaskularno obliko SDM. Skupno so v te študije vključili 1.323 bolnikov (879 aktivnih in 444 kontrol).

V študiji FVF2598g (MARINA) so 716 bolnikov z minimalno klasično ali okultno obliko brez klasičnih lezij randomizirali v razmerju 1:1:1 tako, da so enkrat na mesec prejeli bodisi injekcije ranibizumaba 0,3 mg, bodisi injekcije ranibizumaba 0,5 mg ali placebo injekcije.

V študiji FVF2587g (ANCHOR) so 423 bolnikov, ki so imeli predvsem klasične CNV lezije, randomizirali v razmerju 1:1:1 tako, da so prejeli bodisi ranibizumab 0,3 mg enkrat na mesec, bodisi ranibizumab 0,5 mg enkrat na mesec ali fotodinamično terapijo (PDT) z verteporfinom (ob izhodišču in kasneje vsake 3 mesece, če je fluoresceinska angiografija pokazala vztrajanje ali ponovno povečanje žilne permeabilnosti).

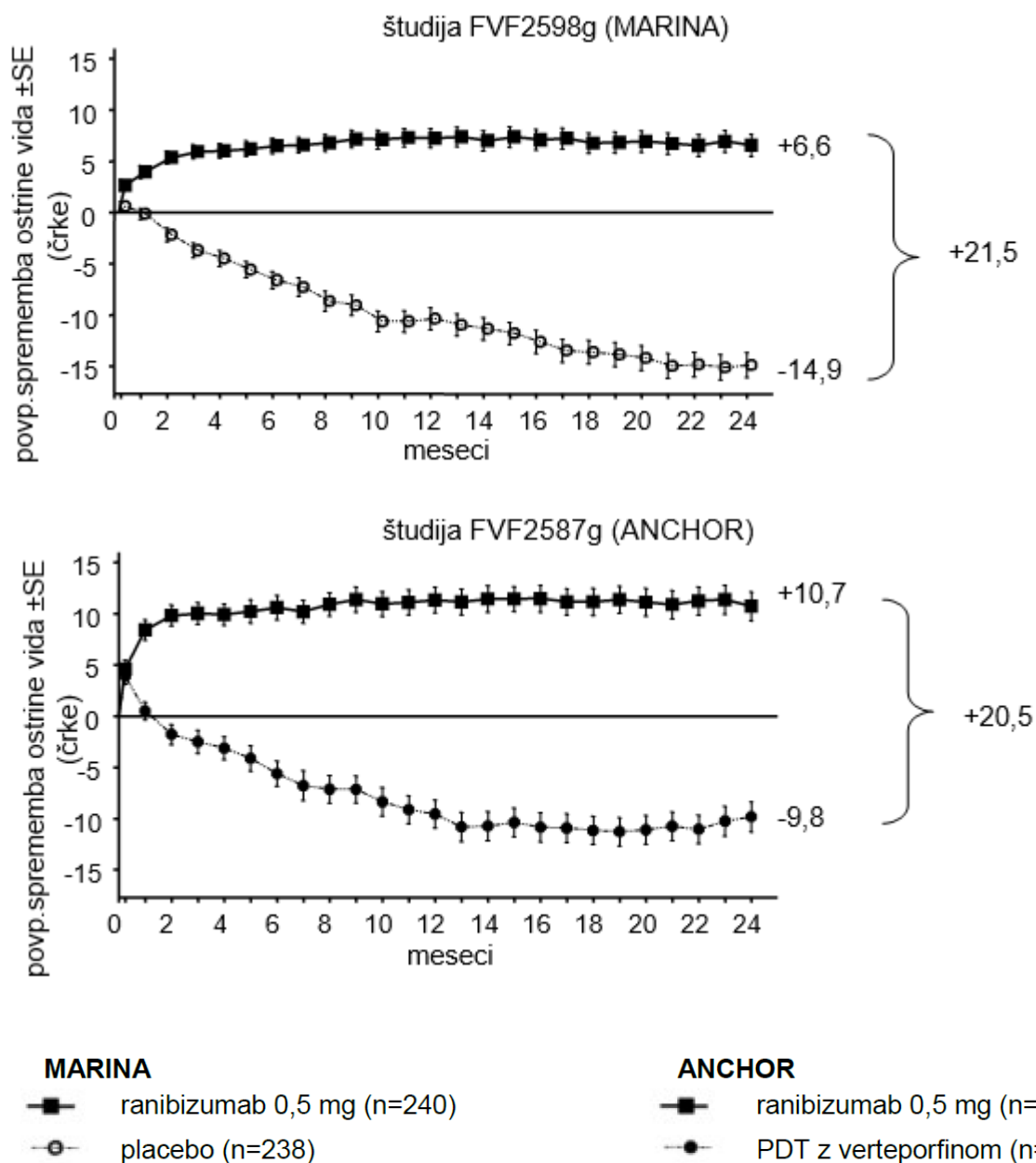
Glavna merila izidov so prikazana v preglednici 1 in na sliki 1.

Preglednica 1 Izid po 12 in po 24 mesecih v študijah FVF2598g (MARINA) in FVF2587g (ANCHOR)

Merilo izida	meseci	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		placebo (n=238)	ranibizumab 0,5 mg (n=240)	PDT z vertepor- finom (n=143)	ranibizumab 0,5 mg (n=140)
poslabšanje vidne ostrine za <15 črk (%) ^a (ohranitev vida, primarni cilj opazovanja)	po 12 mesecih	62 %	95 %	64 %	96 %
	po 24 mesecih	53 %	90 %	66 %	90 %
izboljšanje vidne ostrine za ≥15 črk (%) ^a	po 12 mesecih	5 %	34 %	6 %	40 %
	po 24 mesecih	4 %	33 %	6 %	41 %
povprečna sprememba vidne ostrine (črke) (SD) ^a	po 12 mesecih	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	po 24 mesecih	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Slika 1 Povprečna sprememba vidne ostrine v 24 mesecih od izhodišča v študijah FVF2598g (MARINA) in FVF2587g (ANCHOR)



Rezultati obeh študij so pokazali, da lahko nadaljnje zdravljenje z ranibizumabom koristi tudi bolnikom, pri katerih je v prvem letu zdravljenja prišlo do poslabšanja najboljše vidne ostrine s korekcijo (BCVA – best-corrected visual acuity) za ≥ 15 črk.

Pri zdravljenju z ranibizumabom so tako v študiji MARINA kot v študiji ANCHOR opazali statistično značilno večje koristi glede funkcij vida kot v kontrolni skupini, pri čemer so svoje funkcije vida ocenjevali bolniki sami s pomočjo vprašalnika National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

V študiji FVF3192g (PIER) so 184 bolnikov s katero koli obliko neovaskularne SDM randomizirali v razmerju 1:1:1 tako, da so prejeli bodisi injekcije ranibizumaba 0,3 mg, bodisi injekcije ranibizumaba 0,5 mg ali placebo injekcije najprej enkrat mesečno v treh zaporednih odmerjanjih, kasneje pa en odmerek vsake 3 mesece. Od 14. meseca dalje so bolnikom, ki so prejeli placebo, dovolili prehod na zdravljenje z ranibizumabom, od 19. meseca dalje pa so bolniki lahko pogosteje prejeli zdravilo. Bolniki, ki so prejeli ranibizumab v študiji PIER, so prejeli v povprečju

10 krogov zdravljenja v celoti.

V povprečju se je vidna ostrina pri bolnikih ob enkrat mesečnem odmerjanju zdravila Ximluci sprva izboljšala, kasneje ob odmerjanju enkrat na tri mesece poslabšala in se po 12 mesecih vrnila na izhodiščno raven; ta učinek je 24 mesecev po začetku študije ostal ohranjen pri večini bolnikov, ki so prejeli ranibizumab (pri 82 %). Podatki omejenega obsega pri bolnikih s placebom, ki so kasneje prejeli ranibizumab, nakazujejo, da je zgodnji začetek zdravljenja lahko povezan z boljšim ohranjanjem vidne ostrine.

Podatki dveh študij (MONT BLANC, BPD952A2308 in DENALI, BPD952A2309), ki so ju izvajali po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, so potrdili učinkovitost ranibizumaba, niso pa pokazali, da bi imelo kombinirano zdravljenje z verteporfinom (PDT z zdravilom Visudyne) in ranibizumabom boljši učinek kot ranibizumab v monoterapiji.

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV, do katere pride zaradi degenerativne kratkovidnosti

Klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih z okvaro vida zaradi CNV pri degenerativni kratkovidnosti ocenjevali na osnovi 12-mesečnih podatkov iz dvojno prikrite kontrolirane ključne študije F2301 (RADIANCE). V tej študiji so 277 bolnikov randomizirali v razmerju 2:2:1 v naslednje skupine:

- skupina I (0,5 mg ranibizumaba, shema odmerjanja na podlagi kriterijev “stabilnosti”, ki so bili opredeljeni kot odsotnost spremembe BCVA v primerjavi z ocenami predhodnih dveh mesečnih pregledov);
- skupina II (0,5 mg ranibizumaba, shema odmerjanja na podlagi kriterijev “aktivnosti bolezni”, ki so bili opredeljeni kot okvara vida zaradi prisotnosti intraretinalne ali subretinalne tekočine ali aktivnega prepuščanja tekočine zaradi lezij CNV, ugotovljenih z optično koherentno tomografijo (OCT) in/ali fluoresceinsko angiografijo (FA));
- skupina III (fotodinamična terapija z verteporfinom, vPDT - bolniki so smeli prejeti ranibizumab po koncu 3. meseca).

V 12-mesečnem obdobju preskušanja je v skupini II, v kateri so bolniki prejeli zdravilo v skladu s priporočeno shemo (glejte poglavje 4.2), 50,9 % bolnikov potrebovalo 1 ali 2 injekciji, 34,5 % jih je potrebovalo 3 do 5 injekcij, 14,7 % pa jih je potrebovalo 6 do 12 injekcij. 62,9 % bolnikov iz skupine II v drugem 6-mesečnem obdobju v študiji ni več potrebovalo injekcij.

Glavni izidi zdravljenja v študiji RADIANCE so prikazani v preglednici 2 in na sliki 2.

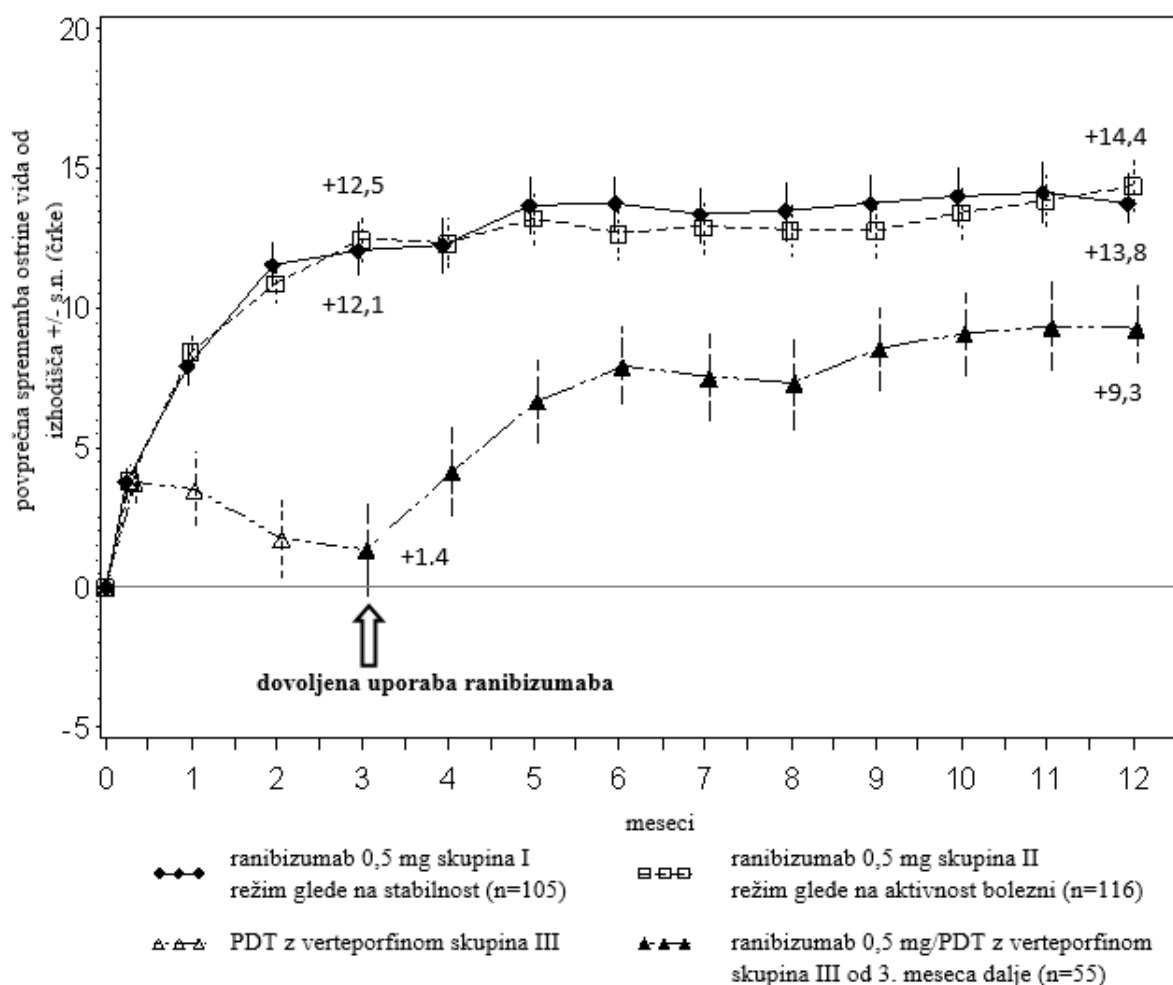
Preglednica 2 Izidi zdravljenja po 3 in 12 mesecih (študija RADIANCE)

	skupina I ranibizumab 0,5 mg “stabilnost vida” (n=105)	skupina II ranibizumab 0,5 mg “aktivnost bolezni” (n=116)	skupina III vPDT^b (n=55)
po 3 mesecih			
povprečna sprememba BCVA v času od konca 1. do konca 3. meseca v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ^a (črke)	+10,5	+10,6	+2,2
delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 15 črk ali doseženo BCVA ≥ 84 črk	38,1 %	43,1 %	14,5 %
po 12 mesecih			
število injekcij do konca 12. meseca:			
povprečje	4,6	3,5	N/A
mediana	4,0	2,5	N/A
povprečna sprememba BCVA v času od konca 1. do konca 12. meseca v primerjavi z izhodiščno vrednostjo (črke)	+12,8	+12,5	N/A
delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 15 črk ali doseženo BCVA ≥ 84 črk	53,3 %	51,7 %	N/A

^a $p < 0,00001$ za primerjavo s kontrolno skupino z vPDT

^b primerjalna kontrolna skupina do konca 3. meseca: bolniki, ki so bili randomizirani v skupino z vPDT, so smeli prejeti ranibizumab po koncu 3. meseca (v skupini III je 38 bolnikov prejelo ranibizumab po koncu 3. meseca)

Slika 2 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 12 mesecih (študija RADIANCE)



Izboljšanje vidne ostrine je spremljalo tudi zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice.

V primerjavi s fotodinamično terapijo z verteporfinom so pri zdravljenju z ranibizumabom opažali več koristi (razlika z vrednostjo $p < 0,05$), ki jih bolniki opišejo sami s pomočjo vprašalnika NEI VFQ-25, in sicer kot izboljšanje skupne sestavljene ocene in več ocen pri posameznih podlestvicah (za vid v celoti, za dejavnosti, ki so povezane z gledanjem od blizu, za duševno zdravje in odvisnost od drugih).

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV (ki ni povezana z degenerativno kratkovidnostjo ali vlažno obliko SDM)

Klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih z okvaro vida zaradi CNV ocenjevali na osnovi 12-mesečnih podatkov iz dvojno prikrite, s placebom nadzorovane ključne študije G2301 (MINERVA). V tej študiji so 178 odraslih bolnikov v razmerju 2:1 randomizirali tako, da so prejeli bodisi:

- 0,5 mg ranibizumaba ob izhodišču, nato po individualiziranem režimu odmerjanja na podlagi kriterijev aktivnosti bolezni, opredeljenih z merjenjem vidne ostrine in/ali anatomskih parametrov (npr. zmanjšanja vidne ostrine, prisotnosti intraretinalne in subretinalne tekočine, krvavitve ali aktivnega prepuščanja tekočine);
- ali injekcije placeba ob izhodišču, nato po individualiziranem režimu odmerjanja na podlagi kriterijev aktivnosti bolezni.

Po koncu 2. meseca so bolniki začeli prejemati odprto zdravljenje z ranibizumabom po potrebi.

Glavni izidi zdravljenja iz študije MINERVA so prikazani v preglednici 3 in na sliki 3. V 12-mesečnem obdobju so opažali izboljšanje vida, ki ga je spremljalo zmanjšanje debeline centralnega

dela mrežnice.

V 12-mesečnem obdobju so bolniki v skupini z ranibizumabom prejeli povprečno 5,8 injekcij v primerjavi s povprečno 5,4 injekcijami, ki so jih prejeli tisti bolniki v skupini s placebom, ki so bili primerni za prejemanje ranibizumaba od 2. meseca naprej. V skupini s placebom 7 od 59 bolnikov ni prejelo nobene injekcije z ranibizumabom v preučevano oko v 12-mesečnem obdobju.

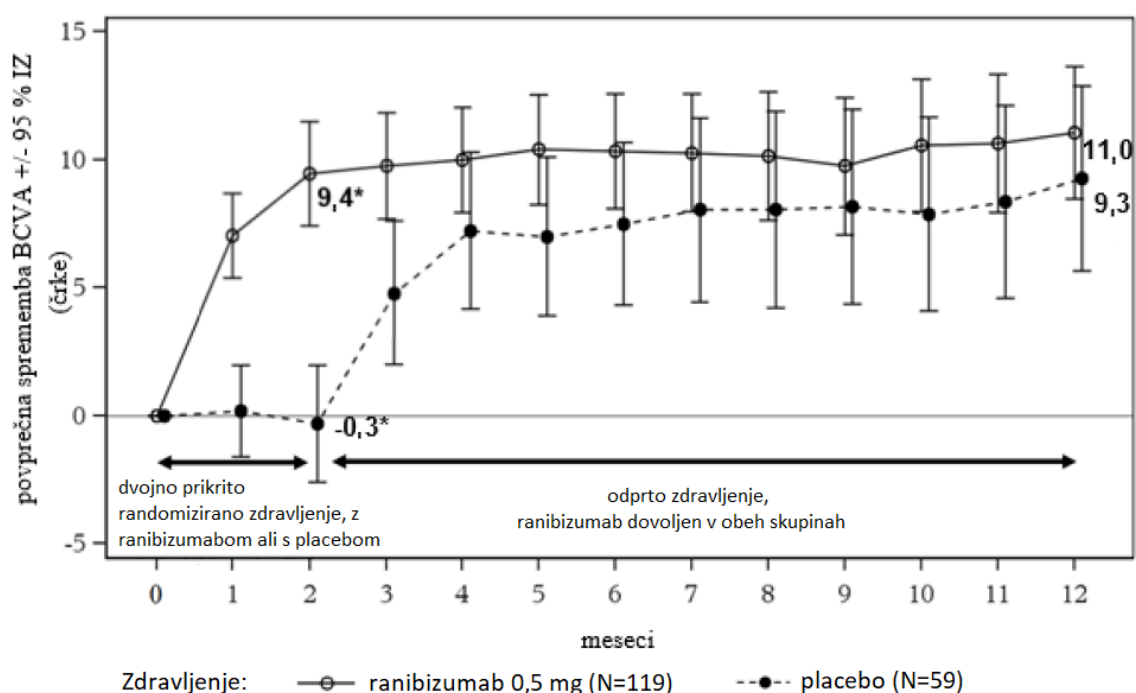
Preglednica 3 Izidi zdravljenja po koncu 2. meseca (študija MINERVA)

	ranibizumab 0,5 mg (n=119)	placebo (n=59)
povprečna sprememba BCVA po 2 mesecih od izhodiščne vrednosti ^a	9,5 črke	-0,4 črke
delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 15 črk glede na izhodišče ali z doseženo vidno ostrino 84 črk po 2 mesecih	31,4 %	12,3 %
delež bolnikov, pri katerih po 2 mesecih ni prišlo do poslabšanja vidne ostrine za >15 črk glede na izhodišče	99,2 %	94,7 %
zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice (CSFT ^b) od izhodiščne vrednosti do konca 2. meseca ^a	77 μm	-9,8 μm

^a vrednost za enosmerno primerjavo s kontrolami s placebom: $p < 0,001$

^b CSFT – central retinal subfield thickness

Slika 3 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 12 mesecih (študija MINERVA)



* izmerjeno povprečje BCVA se lahko razlikuje od povprečja BCVA po metodi najmanjših kvadratov (velja samo za 2. mesec)

Pri primerjavi uporabe ranibizumaba s kontrolnimi injekcijami placeba so po 2 mesecih opažali enoten učinek zdravljenja tako v celotni zdravljeni skupini kot v podskupinah glede na osnovno etiologijo bolezni:

Preglednica 4 Učinek zdravljenja v celotni zdravljeni skupini in po posameznih podskupinah glede na osnovno etiologijo bolezni

Celotna skupina in podskupine po posamezni osnovni etiologiji	učinek zdravljenja v primerjavi s placebom [črke]	skupno število bolnikov [n] (z zdravlilom in s placebom)
celotna skupina	9,9	178
angiodne strije	14,6	27
retinohoroidopatija kot posledica vnetja	6,5	28
centralna serozna horioretinopatija	5,0	23
idiopatska horioretinopatija	11,4	63
druge etiologije ^a	10,6	37

^a obsega različne etiologije z nizko pogostnostjo nastanka in niso vključene v etiologije pri drugih skupinah

V ključni študiji G2301 (MINERVA) je pet mladoletnih bolnikov, ki so bili stari od 12 do 17 let in so imeli okvaro vida zaradi CNV, prejemale odprto zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba ob izhodišču, nato po individualiziranem režimu odmerjanja, kot pri populaciji odraslih bolnikov. BCVA se je od izhodišča do konca 12. meseca izboljšala pri vseh petih bolnikih, in sicer v okviru od 5 do 38 črk (v povprečju za 16,6 črk). Izboljšanje vidne ostrine v obdobju 12 mesecev je spremljala tudi stabilizacija ali zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice. Povprečno število injekcij ranibizumaba, ki so jih bolniki prejeli v 12 mesecih, je bilo 3 (od 2 do 5). V celoti so bolniki zdravljenje z ranibizumabom dobro prenašali.

Zdravljenje okvare vida zaradi DME

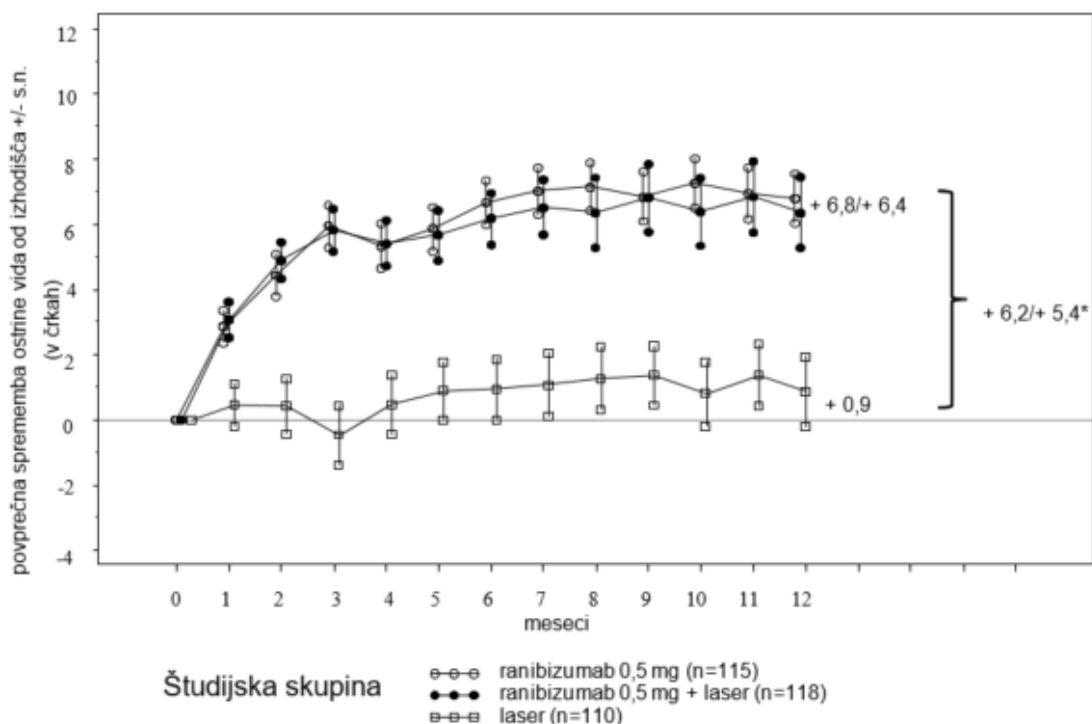
Varnost in učinkovitost ranibizumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, nadzorovanih študijah s trajanjem najmanj 12 mesecev. V te študije je bilo skupno vključenih 868 bolnikov (708 bolnikov, ki so prejemale aktivno zdravlilo, in 160 kontrolnih bolnikov).

V študiji faze II z oznako D2201 (RESOLVE) je 151 bolnikov prejemale ranibizumab (6 mg/ml, n=51; 10 mg/ml, n=51) ali placebo (n=49) z intravitrealnimi injekcijami enkrat mesečno. Povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. do 12. meseca v primerjavi z izhodiščno vrednostjo je znašala +7,8 ($\pm 7,72$) črk po združenih podatkih bolnikov, ki so prejemale ranibizumab (n=102), v primerjavi z -0,1 ($\pm 9,77$) črk pri bolnikih, ki so prejemale placebo; povprečna sprememba BCVA od izhodišča do konca 12. meseca pa je znašala 10,3 ($\pm 9,1$) črk v primerjavi z -1,4 ($\pm 14,2$) črk pri bolnikih, ki so prejemale placebo ($p < 0,0001$ za razliko med obema načinoma zdravljenja).

V študiji faze III z oznako D2301 (RESTORE) so 345 bolnikov randomizirali v razmerju 1:1:1 tako, da so prejemale bodisi 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji skupaj z zgolj navidezno lasersko fotokoagulacijo, bodisi kombinirano zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba in z lasersko fotokoagulacijo ali zgolj navidezno injiciranje in pravo lasersko fotokoagulacijo. 240 bolnikov, ki so že zaključili 12-mesečno zdravljenje v študiji RESTORE, so vključili v odprto multicentrično 24-mesečno podaljšanje študije (podaljšanje študije RESTORE). Bolniki so prejemale 0,5 mg ranibizumaba po shemi odmerjanja *pro re nata* (PRN, po potrebi) v isto oko kot v osnovni študiji z oznako D2301 (RESTORE).

Glavna merila izidov so prikazana v preglednici 5 (študija RESTORE in podaljšanje te študije) in na sliki 4 (študija RESTORE).

Slika 4 Časovni potek povprečne spremembe vidne ostrine od izhodišča v študiji D2301 (RESTORE)



s.n. = standardna napaka povprečja

* razlika po metodi najmanjših kvadratov, $p < 0,0001/0,0004$ pri dvosmernem stratificiranem Cochran Mantel-Haenzlovem testu

Po 12 mesecih je bil učinek v večini podskupin enak, vendar kaže, da bolnikom, ki so imeli začetno BCVA >73 črk in makularni edem s centralno debelino mrežnice <300 μm , zdravljenje z ranibizumabom ni koristilo tako kot laserska fotokoagulacija.

Preglednica 5 Izidi zdravljenja po 12 mesecih v študiji D2301 (RESTORE) in po 36 mesecih v študiji D2301-E1 (v podaljšanju študije RESTORE)

Merila izida po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo v študiji D2301 (RESTORE)	ranibizumab 0,5 mg n=115	ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	laser n=110
povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. meseca do konca 12. meseca ^a ($\pm$ standardna deviacija)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
povprečna sprememba BCVA po 12 mesecih ($\pm$ standardna deviacija)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
izboljšanje za ≥ 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk po 12 mesecih (%)	22,6	22,9	8,2
povprečno število injekcij (od začetka do konca 11. meseca)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
Merilo izida po 36 mesecih v študiji D2301-E1 (v podaljšanju študije RESTORE) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo v študiji D2301 (RESTORE)	predhodna uporaba ranibizumaba 0,5 mg n=83	predhodna uporaba ranibizumaba 0,5 mg + laserja n=83	predhodna uporaba laserja n=74
povprečna sprememba BCVA po 24 mesecih (standardna deviacija)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
povprečna sprememba BCVA po 36 mesecih (standardna deviacija)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
izboljšanje za ≥ 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk po 36 mesecih (%)	27,7	30,1	21,6
povprečno število injekcij (od 12. meseca do konca 35. meseca)*	6,8	6,0	6,5

^a $p < 0,0001$ za primerjavo skupine z ranibizumabom s skupino z laserjem
n v študiji D2301-E1 (v podaljšanju študije RESTORE) je število bolnikov, pri katerih je bila znana tako izhodiščna vrednost v študiji D2301 (RESTORE) (mesec 0) kot vrednost, izmerjena na obisku po 36 mesecih zdravljenja.

* Delež bolnikov, ki v podaljšanju študije niso potrebovali zdravljenja z ranibizumabom, je bil 19 % pri bolnikih, ki so predhodno prejeli ranibizumab, 25 % pri tistih, ki so jih predhodno zdravili z ranibizumabom in laserjem, in 20 % pri tistih, ki so jih predhodno zdravili samo z laserjem.

Pri zdravljenju z ranibizumabom (skupaj z laserjem ali brez) so bile koristi glede večine z vidom povezanih funkcij statistično značilno večje kot v kontrolni skupini, pri čemer so svoje funkcije vida ocenjevali bolniki sami s pomočjo vprašalnika NEI VFQ-25. Pri ostalih podlestvicah tega vprašalnika niso ugotovili razlik med posameznimi načini zdravljenja.

Dolgoročni varnostni profil ranibizumaba, ki so ga opazili v 24-mesečnem podaljšanju študije, se ujema z znanim varnostnim profilom ranibizumaba.

V študiji faze IIIb z oznako D2304 (RETAIN) so 372 bolnikov randomizirali v razmerju 1:1:1 tako, da so prejeli:

- 0,5 mg ranibizumaba s sočasno lasersko fotokoagulacijo po shemi “Zdravi in podaljšaj”,
- 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji po shemi “Zdravi in podaljšaj”,
- 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji po shemi *pro re nata*.

V vseh skupinah so ranibizumab odmerjali enkrat mesečno, dokler BCVA ni bila stabilna pri najmanj treh zaporednih mesečnih določanjih vidne ostrine. Pri shemi “Zdravi in podaljšaj” so ranibizumab odmerjali v presledkih po 2-3 mesece. V vseh skupinah so bolnikom ponovno uvedli mesečno

odmerjanje zdravila, če se jim je poslabšala BCVA zaradi napredovanja DME. Z enkrat mesečnim odmerjanjem zdravila so nadaljevali, dokler niso ponovno dosegli stabilne BCVA.

Pri shemi “Zdravi in podaljšaj” je bilo število dogovorjenih obiskov po začetnih 3 injekcijah 13, pri shemi odmerjanja *pro re nata* pa 20. Pri obeh shemah odmerjanja “Zdravi in podaljšaj” je več kot 70 % bolnikov ohranilo svojo BCVA pri povprečni pogostnosti obiskov enkrat na ≥ 2 meseca.

Glavna merila izidov so prikazana v preglednici 6.

Preglednica 6 Izidi v študiji D2304 (RETAIN)

Merilo izida v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	0,5 mg ranibizumaba po shemi “Zdravi in podaljšaj” + laser n=117	samo 0,5 mg ranibizumaba po shemi “Zdravi in podaljšaj” n=125	0,5 mg ranibizumaba po shemi <i>pro re nata</i> n=117
povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. meseca do konca 12. meseca ^a (standardna deviacija)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. meseca do konca 24. meseca ^a (standardna deviacija)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
povprečna sprememba BCVA po 24 mesecih (standardna deviacija)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
izboljšanje za ≥ 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk po 24 mesecih (%)	25,6	28,0	30,8
povprečno število injekcij (od začetka do konca 23. meseca)	12,4	12,8	10,7

^a $p < 0,0001$ za oceno neinferiornosti v primerjavi s shemo *pro re nata*

V študijah DME je izboljševanje BCVA v vseh preučevanih skupinah spremljalo postopno zmanjševanje povprečne debeline fovealnega dela mrežnice.

Zdravljenje PDR

Klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih s PDR ocenjevali v študiji Protocol S, v kateri so vrednotili zdravljenje z intravitrealnimi injekcijami 0,5 mg ranibizumaba v primerjavi s panretinalno fotokoagulacijo (PRFK). Primarni cilj opazovanja je bila povprečna sprememba vidne ostrine po 2 letih. Poleg tega so ocenjevali spremembe v izraženosti diabetične retinopatije na osnovi slik očesnega ozadja s pomočjo ocene izraženosti diabetične retinopatije (ocene DRSS).

Protocol S je bila multicentrična, randomizirana, aktivno nadzorovana študija faze III z vzporednima skupinama za ugotavljanje neinferiornosti, v katero so vključili 305 bolnikov (394 preučevanih oči) s PDR in z DME ali brez njega ob izhodišču. V študiji so primerjali zdravljenje z intravitrealnimi injekcijami 0,5 mg ranibizumaba s standardnim zdravljenjem s PRFK. Skupno 191 oči (48,5 %) je bilo randomiziranih na prejemanje 0,5 mg ranibizumaba, 203 očesa (51,5 %) pa so bila randomizirana na PRFK. Skupno 88 oči (22,3 %) je imelo ob izhodišču DME: 42 (22,0 %) v skupini z ranibizumabom in 46 (22,7 %) v skupini s PRFK.

V tej študiji je bila po 2 letih povprečna sprememba vidne ostrine v skupini z ranibizumabom +2,7 črke v primerjavi z -0,7 črke v skupini s PRFK. Razlika po metodi najmanjših kvadratov je znašala 3,5 črke (95-odstotni IZ: [0,2 do 6,7]).

Po 1 letu je do izboljšanja za ≥ 2 stopnji glede na oceno DRSS prišlo pri 41,8 % oči po zdravljenju z ranibizumabom (n=189) v primerjavi s 14,6 % oči po zdravljenju s PRFK (n=199). Ocenjena razlika med ranibizumabom in laserskim zdravljenjem je bila 27,4 % (95-odstotni IZ: [18,9, 35,9]).

Preglednica 7 Izboljšanje ali poslabšanje ocene DRSS za ≥ 2 ali ≥ 3 stopnje po 1 letu v študiji Protocol S po metodi prenosa zadnje ocene naprej (LOCF – Last Observation Carried Forward)

Kategorija spremembe od izhodišča	Protocol S		
	ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRFK (N=199)	razlika v deležu (%), interval zaupanja (IZ)
izboljšanje za ≥ 2 stopnji			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
izboljšanje za ≥ 3 stopnje			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
poslabšanje za ≥ 2 stopnji			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
poslabšanje ≥ 3 stopnje			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = ocena izraženosti diabetične retinopatije (DRSS - diabetic retinopathy severity score), n = število bolnikov, ki so na obisku ustrezali danemu pogoju, N = skupno število preučenih oči			

V skupini bolnikov, ki so v študiji Protocol S prejeli ranibizumab, je bil po 1 letu delež izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji pri očeh brez DME ob izhodišču (39,9 %) podoben kot pri očeh z DME ob izhodišču (48,8 %).

Rezultati analize podatkov iz študije Protocol S po 2 letih so pokazali, da je do izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji od izhodiščne prišlo pri 42,3 % (n=80) oči v skupini z ranibizumabom v primerjavi s 23,1 % (n=46) oči v skupini s panretinalno fotokoagulacijo. V skupini bolnikov, ki so prejeli ranibizumab, so izboljšanje ocene DRSS za ≥ 2 stopnji od izhodiščne opazili pri 58,5 % (n=24) oči z DME ob izhodišču in pri 37,8 % (n=56) oči brez DME.

Oceno izraženosti diabetične retinopatije (DRSS - diabetic retinopathy severity score) so določali tudi v treh ločenih aktivno nadzorovanih študijah DME faze III (0,5 mg ranibizumaba po shemi odmerjanja *pro re nata* v primerjavi z laserskim zdravljenjem): v te študije je bilo vključenih skupno 875 bolnikov, od katerih jih je bilo približno 75 % azijskega porekla. Po podatkih metaanalize teh študij je med 315 bolniki s stopenjsko oceno DRSS v podskupini, v kateri so imeli bolniki ob izhodišču zmerno močno ali bolj izraženo neproliferativno diabetično retinopatijo, po 12 mesecih prišlo do izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji pri 48,4 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z ranibizumabom (n=192) v primerjavi s 14,6 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z laserjem (n=123). Ocenjena razlika med zdravljenjem z ranibizumabom oziroma laserjem je bila 29,9 % (95-odstotni IZ: [20,0; 39,7]). Med 405 bolniki s stopenjsko oceno DRSS z zmerno ali manj izraženo neproliferativno diabetično retinopatijo je prišlo do izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji pri 1,4 % bolnikov v skupini z ranibizumabom in pri 0,9 % bolnikov v skupini z laserjem.

Zdravljenje okvare vida zaradi makularnega edema kot posledice zapore mrežnične vene

Klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega

edema pri zapori mrežnične vene ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, nadzorovanih študijah BRAVO in CRUISE, v katere so vključili preiskovance z zaporo veje centralne mrežnične vene (n=397) in preiskovance z zaporo centralne mrežnične vene (n=392). V obeh študijah so preiskovanci prejeli bodisi injekcije ranibizumaba v odmerku 0,3 mg ali 0,5 mg ali pa injekcije placeba. Po 6. mesecu so bolniki v skupini s placebom prešli na zdravljenje z ranibizumabom v odmerku 0,5 mg.

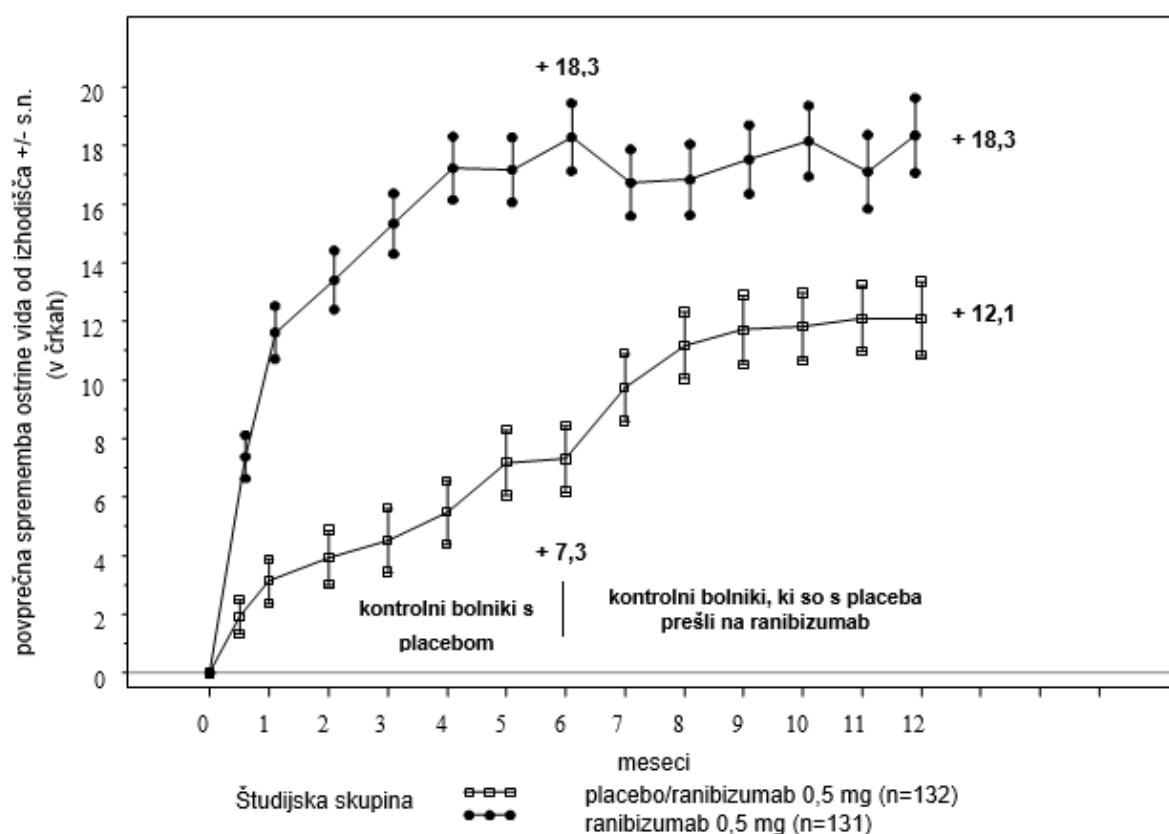
Glavna merila izidov v študijah BRAVO in CRUISE so prikazana v preglednici 8 in na slikah 5 in 6.

Preglednica 8 Izidi zdravljenja po 6 in 12 mesecih (študiji BRAVO in CRUISE)

	študija BRAVO		študija CRUISE	
	placebo/ ranibizumab 0,5 mg (n=132)	ranibizumab 0,5 mg (n=131)	placebo/ ranibizumab 0,5 mg (n=130)	ranibizumab 0,5 mg (n=130)
povprečna sprememba vidne ostrine po 6 mesecih ^a (v črkah) (standardna deviacija) (primarni cilj opazovanja)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
povprečna sprememba BCVA po 12 mesecih (v črkah) (standardna deviacija)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
izboljšanje vidne ostrine za ≥ 15 črk po 6 mesecih ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
izboljšanje vidne ostrine za ≥ 15 črk po 12 mesecih (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
delež (%) bolnikov, ki so bili nujno zdravljeni z laserjem v obdobju 12 mesecev	61,4	34,4	N/A	N/A

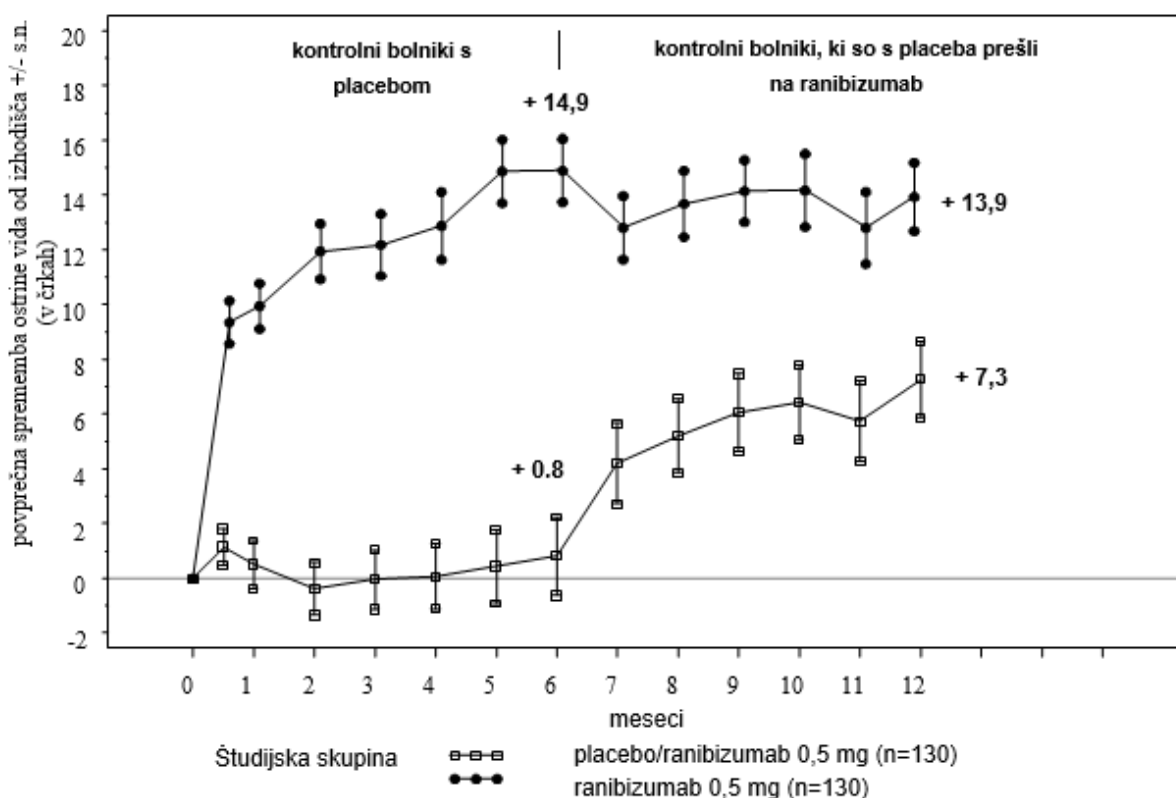
^a p<0,0001 za obe študiji

Slika 5 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 6 in v 12 mesecih (študija BRAVO)



s.n. = standardna napaka povprečja

Slika 6 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 6 in v 12 mesecih (študija CRUISE)



s.n. = standardna napaka povprečja

V obeh študijah je izboljševanje vida spremljalo stalno in pomembno zmanjševanje makularnega edema, kar so merili z debelino osrednjega dela mrežnice.

Pri bolnikih z zaporo centralne mrežnične vene (študija CRUISE in podaljšanje študije z nazivom HORIZON): Pri bolnikih, ki so prvih 6 mesecev prejeli placebo, nato pa so prejeli ranibizumab, do 24. meseca ni prišlo do podobnega izboljšanja vidne ostrine (izboljšanje za približno 6 črk) v primerjavi z bolniki, ki so že od začetka študije prejeli ranibizumab (izboljšanje za približno 12 črk).

Pri zdravljenju z ranibizumabom so opazili statistično značilno večje koristi na podlestvicah dejavnosti, ki so povezane z gledanjem na blizu in na daleč, kot v kontrolni skupini, pri čemer so svoje funkcije vida ocenjevali bolniki sami s pomočjo vprašalnika NEI VFQ-25.

Dolgoročno (24-mesečno) klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema pri zapori mrežnične vene ocenjevali v študiji BRIGHTER (pri zapori veje mrežnične vene, BRVO) in študiji CRYSTAL (pri zapori centralne mrežnične vene, CRVO). V obeh študijah so preiskovanci prejeli ranibizumab v odmerku 0,5 mg po shemi odmerjanja *pro re nata* (PRN, po potrebi) glede na individualizirane kriterije stabilnosti. Študija BRIGHTER je bila randomizirana, aktivno nadzorovana študija s tremi preučevanimi skupinami, v kateri so zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji ali v kombinaciji z dodatno lasersko fotokoagulacijo primerjali z zdravljenjem s samo lasersko fotokoagulacijo. Po 6 mesecih so preiskovanci v skupini z laserjem lahko prejeli 0,5 mg ranibizumaba. Študija CRYSTAL je vključevala eno samo preučevano skupino z 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji.

Glavni izidi meritev v študijah BRIGHTER in CRYSTAL so prikazani v preglednici 9.

Preglednica 9 Izidi zdravljenja po 6 in 24 mesecih (študiji BRIGHTER in CRYSTAL)

	študija BRIGHTER			študija CRYSTAL
	ranibizumab 0,5 mg N=180	ranibizumab 0,5 mg + laser N=178	laser* N=90	ranibizumab 0,5 mg N=356
povprečna sprememba BCVA po 6 mesecih ^a (črke) (standardna deviacija)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
povprečna sprememba BCVA po 24 mesecih ^b (črke) (standardna deviacija)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
izboljšanje za ≥ 15 črk BCVA po 24 mesecih (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
povprečno število injekcij (standardna deviacija) (od začetka do konca 23. meseca)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	N/A	13,1 (6,39)

^a $p < 0,0001$ za obe primerjavi po 6 mesecih v študiji BRIGHTER: za ranibizumab 0,5 mg v primerjavi z laserjem in za ranibizumab 0,5 mg + laser v primerjavi z laserjem

^b $p < 0,0001$ za ničelno hipotezo v študiji CRYSTAL, da je povprečna sprememba od izhodišča po 24 mesecih enaka nič

* preiskovancem so po 6. mesecu dovolili zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba (24 bolnikov je bilo zdravljenih samo z laserjem)

V študiji BRIGHTER je bilo zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba z dodatnim laserskim zdravljenjem neinferiorno v primerjavi z zdravljenjem z ranibizumabom v monoterapiji v času od izhodišča do konca 24. meseca (95-odstotni IZ: -2,8, 1,4).

V obeh študijah so po 1 mesecu opazili hitro in statistično značilno zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice glede na izhodišče. Ta učinek je ostal ohranjen do konca 24. meseca.

Učinek zdravljenja z ranibizumabom je bil približno enak ne glede na prisotnost ishemije mrežnice. V študiji BRIGHTER je pri bolnikih s prisotno (N=46) oziroma odsotno ishemijo (N=133), zdravljenih z ranibizumabom v monoterapiji, po 24 mesecih prišlo do povprečne spremembe od izhodišča za +15,3 oziroma +15,6 črk. V študiji CRYSTAL je pri bolnikih s prisotno (N=53) oziroma odsotno ishemijo (N=300), zdravljenih z ranibizumabom v monoterapiji, prišlo do povprečne spremembe od izhodišča za +15,0 oziroma +11,5 črk.

Učinek v smislu izboljšanja vida so tako v študiji BRIGHTER kot v študiji CRYSTAL opazali pri vseh bolnikih, ki so prejeli 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji, ne glede na trajanje bolezni. V študijah BRIGHTER oziroma CRYSTAL je pri bolnikih s trajanjem bolezni < 3 mesece prišlo do izboljšanja vidne ostrine za 13,3 oziroma 10,0 črk po 1 mesecu in za 17,7 oziroma 13,2 črk po 24 mesecih. V navedenih dveh študijah je ustrezno izboljšanje vidne ostrine pri bolnikih s trajanjem bolezni ≥ 12 mesecev znašalo 8,6 oziroma 8,4 črk. Treba je razmisliti o možnosti začetka zdravljenja takoj po postavitvi diagnoze.

Dolgoročni varnostni profil ranibizumaba, ki so ga opazili v obeh 24-mesečnih študijah, se ujema z znanim varnostnim profilom ranibizumaba.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje ranibizumab, za vse podskupine pediatrične populacije glede neovaskularne oblike SDM, okvare vida zaradi DME, okvare vida zaradi makularnega edema pri zaporu mrežnične vene, okvare vida zaradi horoidalne neovaskularizacije in diabetične retinopatije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z neovaskularno obliko SDM so bile po enkrat mesečni intravitrealni aplikaciji ranibizumaba koncentracije ranibizumaba v serumu večinoma nizke. Najvišja koncentracija ($C_{\max}$) je bila večinoma nižja od tiste koncentracije ranibizumaba, ki je potrebna za zaviranje biološke aktivnosti VEGF za 50 % (11-27 ng/ml po oceni testa celične proliferacije *in vitro*). $C_{\max}$ je bila sorazmerna odmerku v obsegu odmerkov med 0,05 do 1,0 mg/oko. Koncentracije v serumu pri manjšem številu bolnikov z DME kažejo, da pri takih bolnikih ni mogoče izključiti možnosti za nekoliko višjo sistemsko koncentracijo v primerjavi s tisto, ki so jo opažali pri bolnikih z neovaskularno SDM. Pri bolnikih z zaporo mrežnične vene so bile koncentracije v serumu podobne oziroma nekoliko višje v primerjavi s tistimi, ki so jih opažali pri bolnikih z neovaskularno SDM.

Na osnovi analize populacijske farmakokinetike in izločanja ranibizumaba iz seruma pri bolnikih z neovaskularno obliko SDM, zdravljenih z odmerkom 0,5 mg, je povprečen razpolovni čas izločanja ranibizumaba iz steklovine približno 9 dni. Po enkrat mesečni intravitrealni aplikaciji ranibizumaba 0,5 mg/oko, je bila $C_{\max}$ ranibizumaba v serumu dosežena približno 1 dan po odmerjanju in je pričakovana večinoma v obsegu od 0,79 ng/ml do 2,90 ng/ml. $C_{\min}$ je pričakovana večinoma v obsegu od 0,07 ng/ml do 0,49 ng/ml. Pričakovane koncentracije ranibizumaba v serumu so približno 90.000-krat manjše od koncentracij ranibizumaba v steklovini.

Okvara ledvic

Formalnih študij za preverjanje farmakokinetike ranibizumaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili. Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z neovaskularno SDM je imelo okvaro ledvic 68 % (136 od 200) bolnikov (46,5 % blago [50-80 ml/min], 20 % zmerno [30-50 ml/min] in 1,5 % hudo [<30 ml/min]). Med bolniki z zaporo mrežnične vene je imelo okvaro ledvic 48,2 % (253 od 525) bolnikov (36,4 % blago, 9,5 % zmerno in 2,3 % hudo). Sistemski očistek je bil nekoliko nižji, vendar to ni imelo kliničnega pomena.

Okvara jeter

Formalnih študij za preverjanje farmakokinetike ranibizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri obojestranskem intravitrealnem apliciranju ranibizumaba opicam javanski makak v odmerkih med 0,25 mg/oko in 2,0 mg/oko na 2 tedna v obdobju do 26 tednov je prišlo do od velikosti odmerka odvisnih učinkov na očeh.

Intraokularno je prišlo do od velikosti odmerka odvisnega povečanja vnetja in števila celic v sprednjem prekatu z vrhom 2 dni po injiciranju. Intenzivnost vnetnega odgovora se je večinoma zmanjšala z naslednjimi injiciranjem ali med okrevanjem. V zadajšnjem segmentu so bili prisotni celična infiltracija in delci v steklovini, ki so ravno tako kazali trend odvisnosti od velikosti odmerka in so večinoma vztrajali do konca obdobja zdravljenja. V 26-tedenski študiji je intenzivnost vnetja v steklovini naraščala s številom injekcij. Vendar so se po okrevanju pokazali znaki reverzibilnosti. Narava in časovno pojavljanje vnetja zadajšnjega segmenta kažeta na imunsko posredovan odgovor protiteles, ki je morda klinično nepomemben. Pri nekaterih živalih so opažali razvoj katarakte po sorazmerno dolgem obdobju intenzivnega vnetja, kar nakazuje, da so spremembe v leči nastale

sekundarno po hudem vnetju. Po intravitrealnih injekcijah so opažali prehodno, od velikosti odmerka neodvisno zvišanje intraokularnega tlaka po odmerjanju.

Mikroskopske spremembe v očesu so bile povezane z vnetjem in niso nakazovale degenerativnih procesov. V nekaterih očeh so opažali granulomatozne vnetne spremembe papile vidnega živca. Te spremembe v zadajšnjem segmentu so se v obdobju okrevanja zmanjšale, v nekaterih primerih pa so povsem izginile.

Po intravitrealnem apliciranju niso odkrili znakov sistemske toksičnosti. Pri eni od podskupin zdravljenih živali so v serumu in steklovini našli protitelesa proti ranibizumabu.

Podatki o kancerogenosti ali mutagenosti niso na voljo.

Pri brejih opicah intravitrealno zdravljenje z ranibizumabom pri izpostavljenosti, ki je bila 0,9 do 7-krat večja od največje klinične sistemske izpostavljenosti, ni škodljivo vplivalo na razvoj, ni bilo teratogeno in ni vplivalo na težo ali zgradbo posteljice, čeprav bi morali ranibizumab glede na njegovo farmakološko delovanje šteti med potencialno teratogene učinkovine in učinkovine s škodljivim delovanjem na zarodek oziroma plod.

Odsotnost vpliva ranibizumaba na razvoj zarodka oziroma plodu je verjetno povezana predvsem z nezmožnostjo Fab fragmenta za prehajanje preko posteljice. Ne glede na to, so opisali primer z visoko koncentracijo ranibizumaba v materinem serumu in prisotnostjo ranibizumaba v plodovem serumu, kar kaže, da so protitelesa proti ranibizumabu delovala kot prenašalni protein (z Fc regijo) za ranibizumab, s čimer so zmanjšala izločanje ranibizumaba iz materinega seruma in omogočila prehajanje preko posteljice. Ker so raziskave razvoja zarodka oziroma plodu izvajali na zdravih brejih živalih, bolezen (kot je sladkorna bolezen) pa lahko spremeni permeabilnost posteljice za Fab fragment, je pri interpretaciji rezultatov te študije potrebna previdnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trehaloza dihidrat
histidinijev klorid monohidrat
histidin
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo je mogoče neodprto vialo shranjevati pri sobni temperaturi (25 °C) največ 48 ur.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje, ki vsebuje samo vialo

Ena viala (steklo tipa I) z zamaškom (brombutilna guma), ki vsebuje 0,23 ml sterilne raztopine.

Pakiranje, ki vsebuje vialo in iglo s filtrom

Ena viala (steklo tipa I) z zamaškom (brombutilna guma), ki vsebuje 0,23 ml sterilne raztopine, in ena sterilna, topa 5-mikrometerska igla s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pakiranje, ki vsebuje samo vialo

Viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Po injiciranju je treba neuporabljeno zdravilo zavreči. Viale, na kateri so vidne poškodbe ali spremembe ovojnine, ne smete uporabiti. Sterilnosti ni mogoče zagotoviti, če pečat na ovojninu ni nedotaknjen.

Za pripravo in intravitrealno injiciranje so potrebni naslednji medicinski pripomočki za enkratno uporabo:

- sterilna 5-mikrometerska igla s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm)
- 1-mililitrska sterilna brizga (z merilno oznako 0,05 ml) in injekcijska igla (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm)

Navedeni medicinski pripomočki niso priloženi temu pakiranju.

Pakiranje, ki vsebuje vialo in iglo s filtrom

Viala in igla s filtrom sta namenjeni samo za enkratno uporabo. Ponovna uporaba lahko povzroči okužbo ali druge bolezni/poškodbe. Vse komponente so sterilne. Katere koli komponente, na kateri so vidne poškodbe ali spremembe ovojnine, ne smete uporabiti. Sterilnosti ni mogoče zagotoviti, če pečat na ovojninu komponente ni nedotaknjen.

Za pripravo in intravitrealno injiciranje so potrebni naslednji medicinski pripomočki za enkratno uporabo:

- sterilna 5-mikrometerska igla s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, priložena)
- 1-mililitrska sterilna brizga (z merilno oznako 0,05 ml, ni priložena temu pakiranju) in injekcijska igla (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm, ni priložena temu pakiranju)

Pri pripravi zdravila Ximluci za intravitrealno aplikacijo **odraslim** upoštevajte naslednja navodila:

1. Pred aspiriranjem zdravila z viala snemite pokrovček in očistite zamašek na viali (npr. z zložencem, prepojenim s 70-odstotnim alkoholom).
2. 5-mikrometersko iglo s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) aseptično namestite na 1-mililitrsko brizgo. Iglo s filtrom potisnite skozi sredino zamaška viala tako daleč, da se dotakne dna viala.
3. Potegnite vso tekočino iz viala tako, da je viala v pokončnem položaju in nekoliko nagnjena, da lažje aspirirate tekočino v celoti.
4. Pri praznjenju viala je treba bat brizge potegniti nazaj tako daleč, da se igla s filtrom povsem izprazni.

5. Iglo s filtrom pustite v viali in z nje odstranite brizgo. Po aspiriranju vsebine viala je treba iglo s filtrom zavreči. Ne sme se je uporabiti za intravitrealno injiciranje.
 6. Na brizgo aseptično in trdno namestite injekcijsko iglo (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).
 7. Previdno snemite pokrovček z injekcijske igle, ne da bi pri tem injekcijsko iglo sneli z brizge.
- Pozor: Pri odstranjevanju pokrovčka držite injekcijsko iglo za obod.
8. Previdno iztisnite zrak in odvečno raztopino ter odmerite vsebino do oznake 0,05 ml na brizgi. Brizga je tako pripravljena za injiciranje.

Pozor: Injekcijske igle ne brišite. Bata ne vlecite nazaj.

Po injiciranju ne nameščajte pokrovčka na iglo in igle ne odstranjujte z brizge. Uporabljeno brizgo skupaj z iglo zavrzite v zabojnik za ostre predmete oziroma v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1691/001
EU/1/22/1691/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. novembra 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

UAB Biotechnologinės farmacijos centras Biotechpharma
Mokslininku str. 4
08412 Vilnius
Litva

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

V vsaki državi članici mora imetnik dovoljenja za promet pred prihodom zdravila na trg pridobiti soglasje pristojnih nacionalnih oblasti za končno različico izobraževalnega gradiva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora po usklajevanju in pridobitvi soglasja pristojnih nacionalnih oblasti v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Ximluci trži, zagotoviti, da bo v času

prihoda zdravila na trg in po njem vsem oftalmološkim klinikam, na katerih je mogoče pričakovati uporabo zdravila Ximluci, priskrbel najnovejši komplet navodil za bolnika.

Komplet navodil za bolnika mora vsebovati tako brošure kot zvočno zgoščenko, ki vsebujejo sledeče ključne vsebine:

- navodilo za uporabo
- kako se pripraviti na zdravljenje z zdravilom Ximluci
- kaj sledi zdravljenju z zdravilom Ximluci
- ključni znaki in simptomi resnih neželenih dogodkov, med drugim zvišanega intraokularnega tlaka, intraokularnega vnetja, odstopa mrežnice, raztrganine mrežnice in infekcijskega endoftalmitisa
- v katerih primerih je treba poiskati urgentno zdravstveno pomoč

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****VIALA – SAMOSTOJNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Ximluci 10 mg/ml raztopina za injiciranje
ranibizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 0,23 ml raztopine z 2,3 mg ranibizumaba (10 mg/ml).
2,3 mg/0,23 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi trehalozo dihidrat, histidinijev klorid monohidrat, histidin, polisorbit 20 in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 0,23-mililitrska viala
Enkratni odmerek za odrasle: 0,5 mg/0,05 ml.
Presežni volumen je treba iztisniti.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravitrealna uporaba
samo za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1691/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****VIALA + IGLA S FILTROM****1. IME ZDRAVILA**

Ximluci 10 mg/ml raztopina za injiciranje
ranibizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 0,23 ml raztopine z 2,3 mg ranibizumaba (10 mg/ml).
2,3 mg/0,23 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi trehalozo dihidrat, histidinijev klorid monohidrat, histidin, polisorbit 20 in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 0,23-mililitrska viala
1 igla s filtrom
Enkratni odmerek za odrasle: 0,5 mg/0,05 ml.
Presežni volumen je treba iztisniti.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravitrealna uporaba
samo za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Iгла s filtrom ni namenjena injiciranju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1691/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ximluci 10 mg/ml raztopina za injiciranje
ranibizumab
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,3 mg/0,23 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ximluci 10 mg/ml raztopina za injiciranje ranibizumab

ODRASLI

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ximluci in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ximluci
3. Kako boste prejeli zdravilo Ximluci
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ximluci
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ximluci in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ximluci

Zdravilo Ximluci je raztopina, ki jo injiciramo v oko. Ximluci sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci neovaskularizacije. Vsebuje učinkovino, ki jo imenujemo ranibizumab.

Za kaj se uporablja zdravilo Ximluci

Zdravilo Ximluci se uporablja pri odraslih za zdravljenje nekaterih bolezni oči, pri katerih pride do okvare vida.

Do teh bolezni pride zaradi poškodbe mrežnice (na svetlobo občutljive plasti v zadnjem delu očesa). Okvaro mrežnice lahko povzroča:

- rast nenormalnih prepustnih krvnih žil. Ta pojav opazimo pri boleznih, kot sta starostna degeneracija makule (SDM) in proliferativna diabetična retinopatija (PDR, bolezen, ki jo povzroča sladkorna bolezen). Lahko je povezan tudi s horoidalno neovaskularizacijo (CNV), do katere pride zaradi degenerativne kratkovidnosti, angiodnih strij, centralne serozne horioretinopatije ali vnetne horoidalne neovaskularizacije;
- edem makule (oteklina na centralnem delu mrežnice). Do takega otekanja lahko pride zaradi sladkorne bolezni (bolezen imenujemo diabetični makularni edem (DME)) ali zaradi zapore mrežničnih ven (bolezen imenujemo zapora mrežnične vene).

Kako zdravilo Ximluci deluje

Zdravilo Ximluci specifično prepozna in se veže na beljakovino, ki jo imenujemo človeški žilni endotelijski rastni dejavnik A (VEGF-A) in je prisotna v očesu. Kadar je beljakovine VEGF-A preveč, povzroča rast nenormalnih krvnih žil in otekanje v očesu, kar lahko povzroči okvaro vida pri boleznih, kot so starostna degeneracija makule, diabetični makularni edem, proliferativna diabetična retinopatija, zapora mrežnične vene, degenerativna kratkovidnost in horoidalna neovaskularizacija. Zdravilo Ximluci se veže na beljakovino VEGF-A in s tem zavre njeno delovanje ter prepreči opisano nenormalno rast žil in otekanje.

Pri navedenih boleznih lahko zdravilo Ximluci prispeva k stabilizaciji in v veliko primerih k izboljšanju vida.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ximluci

Zdravila Ximluci ne smete dobiti

- če ste alergični na ranibizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate okužbo v očesu ali okoli njega,
- če vas oko boli ali je rdeče (hudo vnetje v očesu).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Ximluci, se posvetujte z zdravnikom.

- Zdravilo Ximluci se daje v oko v obliki injekcij. Včasih pride po zdravljenju z zdravilom Ximluci do okužbe notranjega dela očesa, bolečine ali rdečine (vnetja), odstopa ali raztrganine ene od plasti na zadnji strani očesa (odstop ali raztrganina mrežnice in odstop ali raztrganina pigmentnega epitelija mrežnice), ali do zamotnitve leče (sive mreže). Tako okužbo ali odstop mrežnice je pomembno odkriti in zdraviti čimprej. Zdravnika obvestite takoj, če opazite znake, kot so bolečina ali zelo neprijeten občutek v očesu, vedno bolj pordelo oko, zamegljen ali manj oster vid, povečano število drobnih delcev v vidnem polju in zvečana občutljivost na svetlobo.
- Pri nekaterih bolnikih lahko pride do povišanja očesnega tlaka za kratek čas takoj po injiciranju. Tega morda ne boste opazili, zato bo po vsakem injiciranju vaš zdravnik izmeril očesni tlak.
- Zdravniku povejte, če ste imeli že kdaj prej katero od očesnih bolezni ali ste si zdravili oči oziroma ste imeli kdaj možgansko kap ali prehodne znake možganske kapi (šibkost ali ohromelost okončin ali obraza, oteženo govorjenje ali razumevanje). Te podatke mora zdravnik upoštevati pri presoji, ali je zdravilo Ximluci primerno za vas.

Za več podatkov o neželenih učinkih, do katerih lahko pride pri zdravljenju z zdravilom Ximluci, glejte poglavje 4 (»Možni neželeni učinki«).

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let)

Uporabe zdravila Ximluci pri otrocih in mladostnikih niso dokazali in zato ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Ximluci

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Ženske, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj tri mesece po zadnji injekciji zdravila Ximluci.
- Z uporabo zdravila Ximluci v nosečnosti ni nobenih izkušenj. Zdravila Ximluci se pri nosečnicah ne sme uporabljati, razen če možne koristi presegajo možna tveganja za nerojenega otroka. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se o tem pogovorite z zdravnikom pred zdravljenjem z zdravilom Ximluci.
- Uporaba zdravila Ximluci ni priporočljiva v obdobju dojenja, saj ni znano ali zdravilo Ximluci prehaja v materino mleko. Pred zdravljenjem z zdravilom Ximluci se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po zdravljenju z zdravilom Ximluci lahko pride do začasne zameglitve vida. Če se to zgodi, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler te težave ne minejo.

3. Kako boste prejeli zdravilo Ximluci

Zdravilo Ximluci vam bo vaš očesni zdravnik dal v oko v obliki posamezne injekcije ob uporabi lokalne anestezije. Običajni odmerek pri injiciranju je 0,05 ml (kar vsebuje 0,5 mg učinkovine). Med

dvema odmerkoma, injiciranima v isto oko, mora preteči najmanj 4 tedne. Vsa injiciranja bo opravil vaš očni zdravnik.

Pred injiciranjem bo zdravnik vaše oko pazljivo izpral, da bi preprečil okužbo. Zdravnik vam bo dal tudi lokalni anestetik, da bi zmanjšal oziroma preprečil bolečino, ki bi jo lahko čutili pri injiciranju.

Zdravljenje se začne z eno injekcijo zdravila Ximluci na mesec. Zdravnik vam bo pregledoval oči in njihovo stanje. Glede na vaš odziv na zdravljenje se bo odločil, ali potrebujete nadaljnje zdravljenje in kdaj ga potrebujete.

Podrobna navodila za uporabo so opisana na koncu teh navodil pod naslovom "Kako pripraviti in aplicirati zdravilo Ximluci odraslim".

Starostniki (stari 65 let ali več)

Zdravilo Ximluci se lahko uporablja pri ljudeh, starih 65 let ali več, brez prilagajanja odmerka.

Preden prekinete zdravljenje z zdravilom Ximluci

Če razmišljate o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ximluci, kljub temu pojdite k zdravniku, kot ste dogovorjeni, in se o tem pogovorite z zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval in določil, kako dolgo bi se morali zdraviti z zdravilom Ximluci.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Do neželenih učinkov pri dajanju zdravila Ximluci lahko pride bodisi zaradi samega zdravila ali pa zaradi postopka injiciranja in večinoma prizadenejo oko.

Resni neželeni učinki:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- odstop ali raztrganje plasti na očesnem ozadju (odstop ali raztrganina mrežnice), ki povzroča bliskanje in motnjave, ki napredujejo dočasne izgube vida, ali zamotnitev leče (siva mrena ali katarakta)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- slepota
- okužba zrkla (endoftalmitis) z vnetjem v notranjosti očesa

Simptomi, do katerih lahko pride, so:

- bolečina ali zelo neprijeten občutek v očesu,
- vedno bolj pordelo oko,
- zamegljen ali poslabšan vid,
- povečano število drobnih delcev v vidnem polju in povečana občutljivost na svetlobo.

Če pride do katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika.

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Neželeni učinki, ki se pojavijo na očeh, vključujejo:

- vnetje očesa,
- krvavitev v očesno ozadje (krvavitev v mrežnico),
- motnje vida,

- bolečine v očesu,
- Povečano število drobnih delcev v vidnem polju,
- krvavo oko,
- draženje očesa,
- občutek tujka v očesu,
- močnejše solzenje,
- vnetje ali okužbo na robu veke,
- suho oko,
- rdečino ali srbenje v očesu in
- zvišan očesni tlak.

Neželeni učinki, ki niso povezani z očmi, vključujejo:

- boleče žrelo, zamašen nos, izcedek iz nosu,
- glavobol in
- bolečine v sklepih.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

Neželeni učinki, ki se pojavijo na očeh, vključujejo:

- zmanjšano ostrino vida,
- otekanje dela očesa (žilnice, roženice),
- vnetje roženice (sprednjega dela očesa),
- majhne razjede na površini očesa, zamegljen vid,
- krvavitev na mestu injiciranja,
- krvavitev v oko,
- izcedek iz očesa s srbenjem, rdečino in otekanje veznice (konjunktivitis),
- preveliko občutljivost za svetlobo,
- neprijeten občutek v očesu,
- otekanje veke in
- bolečine v vekci.

Neželeni učinki, ki niso povezani z očmi, vključujejo:

- okužbo sečil,
- nizko število rdečih krvnih celic (s simptomi, kot so utrujenost, zadihanost, omotičnost, bledica),
- tesnobo,
- kašelj,
- slabost,
- alergijske reakcije, na primer izpuščaj, koprivnico, srbenje in rdečino kože.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

Neželeni učinki, ki se pojavijo na očeh, vključujejo:

- vnetje in krvavitev v sprednjem delu očesa,
- gnojni mehurček na očesu,
- spremembe v osrednjem delu očesne površine,
- bolečino ali draženje na mestu injiciranja,
- nenormalne zaznave v očesu in
- draženje veke.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vaskulitis mrežnice(vnetje krvnih žil v zadnjem delu očesa)
- okluzivni vaskulitis mrežnice (zamašitev krvnih žil v zadnjem delu očesa, običajno ob prisotnosti vnetja)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ximluci

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Pred uporabo je mogoče neodprto vialo shranjevati pri sobni temperaturi (25 °C) največ 48 ur.
- Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Poškodovanega pakiranja zdravila Ximluci ne uporabljajte.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ximluci

- Učinkovina je ranibizumab. Vsak ml vsebuje 10 mg ranibizumaba. Ena viala vsebuje 2,3 mg ranibizumaba v 0,23 ml raztopine. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml, ki vsebuje 0,5 mg ranibizumaba.
- Druge sestavine zdravila so trehaloza dihidrat, histidinijev klorid monohidrat, histidin, polisorbat 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Ximluci in vsebina pakiranja

Zdravilo Ximluci je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rjavkasta raztopina za injiciranje v viali (0,23 ml).

Na voljo sta dve različni vrsti pakiranja:

Pakiranje, ki vsebuje samo vialo

Pakiranje vsebuje eno stekleno vialo ranibizumaba z brombutilnim gumijastim zamaškom. Viala je namenjena enkratni uporabi.

Pakiranje, ki vsebuje vialo in iglo s filtrom

Pakiranje vsebuje eno stekleno vialo ranibizumaba z brombutilnim gumijastim zamaškom in eno sterilno, topo 5-mikrometrsko iglo s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) za aspiriranje vsebine viala. Vse komponente so namenjene enkratni uporabi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: + 32 4797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29624626

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: + 32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: + 420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: + 45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: + 49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: + 34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: + 33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: + 385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: + 353 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: + 49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: + 39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: + 36 18009747

Malta

Pharma MT Ltd
Tel: + 356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: + 31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: + 45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z.o.o.
Tel: + 48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: + 351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: + 40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: + 386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: + 358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: + 45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

NASLEDNJE INFORMACIJE SO NAMENJENE SAMO ZDRAVSTVENEMU OSEBJU:

Glejte tudi poglavje 3 “Kako boste prejeli zdravilo Ximluci”

Kako pripraviti in aplicirati zdravilo Ximluci odraslim

Viala za enkratno uporabo, namenjena samo za intravitrealno uporabo.

Zdravilo Ximluci mora aplicirati specialist oftalmolog, ki ima izkušnje z intravitrealnimi injekcijami.

Pri bolnikih z vlažno obliko SDM, horoidalno neovaskularizacijo, proliferativno diabetično retinopatijo ali z okvaro vida zaradi DME, makularnega edema zaradi zapore mrežnične vene je priporočeni odmerek zdravila Ximluci 0,5 mg, kar bolnik prejme z eno intravitrealno injekcijo in ustreza injekcijskemu volumnu 0,05 ml. Med injiciranjem dveh odmerkov v isto oko mora preteči najmanj štiri tedne.

Bolnik prejema sprva eno injekcijo na mesec, dokler ne doseže največje ostrine vida in/ali nima več znakov aktivne bolezni, kar pomeni, da se ob nadaljevanju zdravljenja bolnikova ostrina vida in drugi znaki ter simptomi bolezni ne spreminjajo. Pri bolnikih s SDM, DME, PDR in RVO so na začetku lahko potrebne tri ali več zaporednih mesečnih aplikacij.

Od te točke dalje naj pogostnost spremljanja in intervale zdravljenja določi zdravnik glede na aktivnost bolezni na osnovi ocene ostrine vida in/ali anatomskih parametrov.

Če po mnenju zdravnika vizualni in anatomske parametri nakazujejo, da neprekinjeno zdravljenje ne vpliva pozitivno na bolnika, je treba zdravljenje z zdravilom Ximluci prekiniti.

Spremljanje aktivnosti bolezni lahko vključuje klinični pregled, preiskave vidne funkcije ali slikovne metode (na primer optično koherentno tomografijo ali fluoresceinsko angiografijo).

Če bolnik prejema zdravilo po shemi “Zdravi in podaljšaj”, je po tem, ko bolnik doseže največjo ostrino vida in/ali nima več znakov aktivne bolezni, mogoče intervale med odmerki postopoma podaljševati, dokler se ponovno ne pojavijo znaki aktivne bolezni oziroma dokler ne pride do ponovnega poslabšanja vida. Pri vlažni obliki SDM je mogoče interval med dvema odmerkoma v enem koraku podaljšati za največ dva tedna, medtem ko ga je pri DME mogoče v enem koraku podaljšati za največ en mesec. Za zdravljenje bolnikov s PDR in RVO se lahko intervali med posameznimi aplikacijami zdravila postopoma podaljšajo, vendar o dolžini teh intervalov ni zadostnih podatkov. Če bolezen spet postane aktivna, je treba interval med odmerki temu primerno skrajšati.

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV je treba določiti individualno za vsakega posameznega bolnika glede na aktivnost bolezni. Nekateri bolniki bodo morda potrebovali samo eno injekcijo v prvih 12 mesecih, drugi pa bodo morda potrebovali pogostejše zdravljenje, lahko tudi injiciranje enkrat na mesec. Številni bolniki s CNV zaradi degenerativne kratkovidnosti bodo morda potrebovali samo eno ali dve injekciji v prvem letu.

Zdravilo Ximluci in laserska fotokoagulacija pri DME in pri makularnem edemu zaradi zapore veje centralne mrežnične vene

Obstaja nekaj izkušenj z uporabo zdravila Ximluci sočasno z lasersko fotokoagulacijo. Pri uporabi obeh načinov zdravljenja na isti dan je treba zdravilo Ximluci aplicirati najmanj 30 minut po laserski fotokoagulaciji. Zdravilo Ximluci je mogoče aplicirati bolnikom, ki so jim predhodno opravili lasersko fotokoagulacijo.

Zdravilo Ximluci in fotodinamična terapija z verteporfinom pri horoidalni neovaskularizaciji, do katere pride zaradi degenerativne kratkovidnosti

S sočasno uporabo zdravila Ximluci in verteporfina ni nobenih izkušenj.

Izgled zdravila Ximluci je treba pred uporabo pregledati glede vsebnosti delcev in spremembe barve.

Postopek injiciranja je treba opraviti v aseptičnih pogojih, kar vključuje kirurško dezinfekcijo rok, uporabo sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekuluma (ali drugega ustreznega instrumenta) ter možnost sterilne paracenteze (če bi bila potrebna). Pred izvedbo intravitrealnega posega je treba pozorno preveriti bolnikovo anamnezo glede preobčutljivostnih reakcij. Pred samo injekcijo je treba razkužiti kožo okrog očesa, veko in površino očesa ter bolniku aplicirati ustrezno anestezijo in širokospektralni lokalni antibiotik, v skladu z nacionalno prakso.

Pakiranje, ki vsebuje samo vialo

Viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Po injiciranju je treba neuporabljeno zdravilo zavreči. Viale, na kateri so vidne poškodbe ali spremembe ovojnine, ne smete uporabiti. Sterilnosti ni mogoče zagotoviti, če pečat na ovojninu ni nedotaknjen.

Za pripravo in intravitrealno injiciranje so potrebni naslednji medicinski pripomočki za enkratno uporabo:

- sterilna 5-mikrometerska igla s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm)
- 1-mililitrska sterilna brizga (z merilno oznako 0,05 ml)
- injekcijska igla (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

Navedeni medicinski pripomočki niso priloženi pakiranju zdravila Ximluci.

Pakiranje, ki vsebuje vialo in iglo s filtrom

Vse komponente so sterilne in namenjene samo za enkratno uporabo. Katere koli komponente, na kateri so vidne poškodbe ali spremembe ovojnine, ne smete uporabiti. Sterilnosti ni mogoče zagotoviti, če pečat na ovojninu komponente ni nedotaknjen. Ponovna uporaba lahko povzroči okužbo ali druge bolezni/poškodbe.

Za pripravo in intravitrealno injiciranje so potrebni naslednji medicinski pripomočki za enkratno uporabo:

- sterilna 5-mikrometerska igla s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, priložena)
- 1-mililitrska sterilna brizga (z merilno oznako 0,05 ml, ni priložena pakiranju zdravila Ximluci)
- injekcijska igla (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm, ni priložena pakiranju zdravila Ximluci).

Pri pripravi zdravila Ximluci za intravitrealno aplikacijo odraslim upoštevajte naslednja navodila:

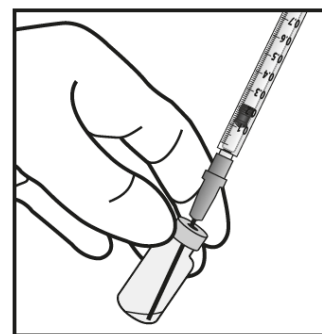
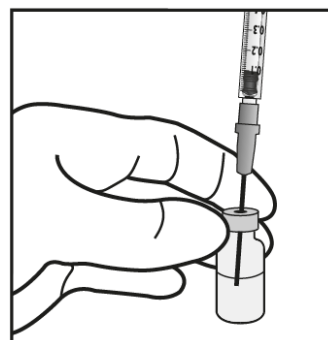
1. Pred aspiriranjem zdravila z vialo snemite pokrovček in očistite zamašek na viali (npr. z zložencem, prepojenim s 70-odstotnim alkoholom).

2. 5-mikrometersko iglo s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) aseptično namestite na 1-mililitrsko brizgo. Topo iglo s filtrom potisnite skozi sredino zamaška viala tako daleč, da se dotakne dna viala.

3. Potegnite vso tekočino iz viala tako, da je viala v pokončnem položaju in nekoliko nagnjena, da lažje aspirirate tekočino v celoti.

4. Pri praznjenju viala je treba bat brizge potegniti nazaj tako daleč, da se igla s filtrom povsem izprazni.

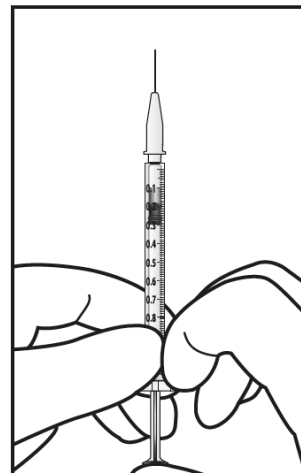
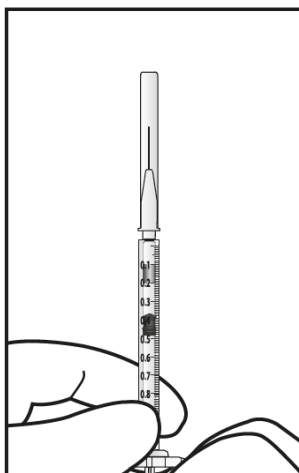
5. Topo iglo s filtrom pustite v viali in z nje odstranite brizgo. Po aspiriranju vsebine viala je treba iglo s filtrom zavreči. Ne sme se je uporabiti za intravitrealno injiciranje.



6. Na brizgo aseptično in trdno namestite injekcijsko iglo (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

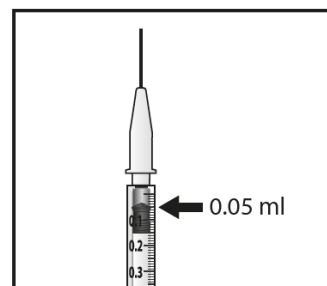
7. Previdno snemite pokrovček z injekcijske igle, ne da bi pri tem iglo sneli z brizge.

Pozor: Pri odstranjevanju pokrovčka držite injekcijsko iglo za obod.



8. Iz brizge previdno iztisnite zrak in odvečno raztopino ter odmerite vsebino do oznake 0,05 ml na brizgi. Brizga je tako pripravljena za injiciranje.

Pozor: Injekcijske igle ne brišite. Bata ne vlecite nazaj.



Injekcijsko iglo je treba uvesti 3,5-4,0 mm posteriorno od limbusa v steklovinski prostor, usmeriti jo je treba proti središču zrkla, pri tem pa se je treba izogniti horizontalnemu meridianu. Nato se injicira 0,05 ml vsebine. Pri naslednjih injiciranjih je treba uporabiti drugo mesto vboda na beločnici.

Po injiciranju ne nameščajte pokrovčka na iglo in igle ne odstranjajte z brizge. Uporabljeno brizgo skupaj z iglo zavržite v zabojnik za ostre predmete oziroma v skladu z lokalnimi predpisi.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za ranibizumab so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o vaskulitisu mrežnice z okluzijo ali brez nje iz kliničnih preskušanj, literature in spontanih poročil ter ob upoštevanju verjetnega mehanizma delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med ranibizumabom in vaskulitisom mrežnice z okluzijo ali brez nje vsaj razumno možna.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ranibizumab odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) ranibizumab nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.