

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ximluci 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 10 mg ranibizumabu*. Każda fiolka zawiera 2,3 mg ranibizumabu w 0,23 ml roztworu. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml zawierającej 0,5 mg ranibizumabu u dorosłych pacjentów.

*Ranibizumab jest fragmentem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego wytwarzanego w komórkach *Escherichia coli* za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Przeźrysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do barwy lekko brązowej roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ximluci jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

- leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*);
- leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular oedema*);
- leczeniu retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej (PDR, ang. *proliferative diabetic retinopathy*);
- leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO, ang. *retinal vein occlusion*) tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO, ang. *central RVO*) lub jej gałęzi (BRVO, ang. *branch RVO*);
- leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV, ang. *choroidal neovascularisation*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Ximluci musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę, posiadającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu leczniczego Ximluci u dorosłych wynosi 0,5 mg, podawana w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykiwanego leku.

Odstęp między wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej cztery tygodnie.

Leczenie u dorosłych rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. U pacjentów z wysiękową postacią AMD, DME, PDR i RVO, początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejne, comiesięczne iniekcje.

Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych.

Jeśli lekarz stwierdzi na podstawie ocenianej ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych, że kontynuacja leczenia nie przynosi poprawy stanu pacjenta, leczenie produktem leczniczym Ximluci powinno być przerwane.

Monitorowanie aktywności choroby może obejmować badanie kliniczne, testy czynnościowe lub badania obrazowe (np. optyczną koherentną tomografię lub angiografię fluoresceinową).

U pacjentów leczonych według schematu „treat-and-extend” („lecz i wydłużaj odstępy między dawkami”), po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, odstępy między dawkami można stopniowo wydłużać, aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. Odstępy między dawkami należy jednorazowo wydłużać o nie więcej niż dwa tygodnie u pacjentów z wysiękowym AMD, a u pacjentów z DME odstępy te mogą być jednorazowo wydłużane maksymalnie o jeden miesiąc. U pacjentów z PDR i RVO, odstępy między iniekcjami mogą być również stopniowo wydłużane, jednak brak wystarczających danych do określenia długości tych odstępów. Jeśli aktywność choroby nawróci, odstępy między dawkami należy odpowiednio skracać.

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych CNV powinno być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od aktywności choroby. Niektórzy pacjenci mogą potrzebować tylko jednej iniekcji w ciągu pierwszych 12 miesięcy; inni mogą wymagać częstszego leczenia, a nawet comiesięcznych iniekcji. W przypadku CNV wtórnej do patologicznej krótkowzroczności (PM, ang. *pathologic myopia*), wielu pacjentów może wymagać tylko jednego lub dwóch wstrzyknięć w pierwszym roku leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Ximluci a fotokoagulacja laserowa w DME i obrzęku płamki wtórnym do BRVO
Istnieje pewne doświadczenie z podawaniem ranibizumabu jednocześnie z wykonywaniem fotokoagulacji laserowej (patrz punkt 5.1). W przypadku wykonania fotokoagulacji laserowej i podawania leku tego samego dnia, podanie produktu leczniczego Ximluci należy wykonać co najmniej 30 minut po wykonaniu fotokoagulacji laserowej. Produkt leczniczy Ximluci może być stosowany u pacjentów, u których wcześniej wykonano fotokoagulację laserową.

Produkt leczniczy Ximluci i terapia fotodynamiczna z werteporfiną w CNV wtórnej do PM
Brak jest doświadczenia w jednoczesnym podawaniu ranibizumabu i werteporfiny.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Doświadczenie w leczeniu pacjentów powyżej 75 lat z DME jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ranibizumabu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak w tej populacji nie ma konieczności zachowania szczególnych środków ostrożności.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności Ximluci u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dostępne dane dotyczące nastoletnich pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z zaburzeniami widzenia spowodowanymi CNV opisano w punkcie 5.1, ale nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Fiolka jednorazowego użytku wyłącznie do podania do ciała szklistego.

Objętość roztworu w fiolce (0,23 ml) jest większa niż zalecana dawka (0,05 ml dla pacjentów dorosłych), dlatego część roztworu zawartego w fiolce należy odrzucić przed podaniem leku.

Należy obejrzeć produkt leczniczy Ximluci przed podaniem, sprawdzając czy nie doszło do wytrącenia osadu i przebarwienia.

Zabieg wstrzyknięcia leku należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych, po chirurgicznej dezynfekcji rąk, z użyciem jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub innego podobnego przyrządu) oraz w warunkach umożliwiających wykonanie w sposób jałowy paracentezy (w razie konieczności). Przed podaniem leku do ciała szklistego należy uważnie przeprowadzić wywiad medyczny z pacjentem, aby stwierdzić czy nie występowały u niego reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Przed wstrzyknięciem leku należy zastosować odpowiednie znieczulenie i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania do dezynfekcji skóry wokół oka, powieki i powierzchni gałki ocznej, zgodnie z lokalną praktyką.

Dorośli

U dorosłych igłę iniekcijną należy wprowadzić 3,5-4,0 mm za rąbką do ciała szklistego, unikając południka poziomego i kierując ją do części centralnej gałki ocznej. Następnie należy wstrzyknąć lek w objętości 0,05 ml. Należy wybierać różne miejsca wkłucia na twardówce podczas kolejnych wstrzyknięć.

Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z czynnymi zakażeniami oka lub jego okolic, lub pacjenci, u których podejrzewane jest zakażenie.

Pacjenci z czynnym ciężkim zapaleniem wnętrza gałki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklстого

Wstrzyknięcia do ciała szklстого, w tym wstrzyknięcia ranibizumabu, były związane z występowaniem zapalenia wnętrza gałki, przedarciowego odwarstwienia siatkówki, rozerwania siatkówki i jatrogennej zaćmy urazowej (patrz punkt 4.8). Podczas każdego podania produktu Ximluci należy stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Ponadto, należy monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia ewentualnego zakażenia. Należy poinformować pacjentów, by bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki lub wszelkie wymienione wyżej zdarzenia.

Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego

U dorosłych w ciągu 60 minut po wstrzyknięciu ranibizumabu obserwowano przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (IOP, *ang. intraocular pressure*). Zaobserwowano również trwałe zwiększenie IOP (patrz punkt 4.8). Należy monitorować i wdrożyć odpowiednie postępowanie dotyczące zarówno ciśnienia śródgałkowego jak i ukrwienia nerwu wzrokowego.

Należy poinformować pacjentów o objawach tych potencjalnych zdarzeń niepożądanych i poinstruować ich o konieczności informowania lekarza w razie wystąpienia takich objawów jak ból oka lub narastające uczucie dyskomfortu, nasilone zaczerwienienie oka, zaburzenia lub pogorszenie widzenia, większa liczba drobnych plamek w polu widzenia, lub zwiększona wrażliwość na światło (patrz punkt 4.8).

Leczenie obu oczu

Ograniczone dane dotyczące leczenia ranibizumabem jednocześnie obu oczu (w tym podanie leku tego samego dnia) nie wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia układowych działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem jednego oka.

Immunogenność

Ranibizumab ma właściwości potencjalnie immunogenne. Z uwagi na ryzyko zwiększenia układowej ekspozycji u pacjentów z DME, nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości w tej populacji pacjentów. Ponadto należy pouczyć pacjentów, że powinni oni zgłaszać nasilenie stanu zapalnego wewnątrz oka, co może być objawem klinicznym związanym z powstawaniem przeciwciał wewnątrz oka.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłónka naczyń)

Produktu Ximluci nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (o działaniu układowym lub do oka).

Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Ximluci u dorosłych

Dawkowanie leku należy wstrzymać i nie wznawiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą, jeśli wystąpi:

- pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
- ciśnienie śródgałkowe ≥ 30 mmHg;
- rozerwanie siatkówki;
- wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki, lub jeśli wielkość wylewu wynosi $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej w ciągu 28 dni poprzedzających zabieg operacyjny lub 28 dni po zabiegu.

Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki

Czynniki ryzyka związane z rozwojem przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po iniekcji preparatu anty-VEGF u pacjentów z wysiękową postacią AMD, a potencjalnie także z innymi postaciami CNV, obejmują duże i (lub) wysokie odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. W momencie rozpoczęcia terapii ranibizumabem, powinno się zachować ostrożność u pacjentów z tymi czynnikami ryzyka odnośnie wystąpienia przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.

Przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwory w plamce u dorosłych

Leczenie należy przerwać u pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami w plamce 3. lub 4. stopnia.

Populacje z ograniczonym doświadczeniem

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME spowodowanym cukrzycą typu I. Stosowanie ranibizumabu nie było badane u pacjentów, u których wcześniej zastosowano wstrzyknięcia do ciała szklanego, u pacjentów z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, ani u pacjentów ze współistniejącymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce. Doświadczenie w leczeniu ranibizumabem pacjentów z cukrzycą i HbA_{1c} powyżej 108 mmol/mol (12%) jest ograniczone i brak doświadczenia w leczeniu pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem. Lekarz w czasie leczenia takich pacjentów, powinien wziąć pod uwagę ten brak doświadczenia.

Brak wystarczających danych, by jednoznacznie ocenić wpływ ranibizumabu na pacjentów z niedokrwinną postacią RVO i nieodwracalną utratą funkcji wzrokowych.

W przypadku pacjentów z patologiczną krótkowzrocznością istnieją ograniczone dane dotyczące działania ranibizumabu u pacjentów, u których terapia fotodynamiczna z werteporfiną (vPDT, ang. *verteporfin photodynamic therapy*) okazała się nieskuteczna. Pomimo powtarzalnego działania leku obserwowanego u pacjentów ze zmianami poddołkowymi i okołodołkowymi, dane są niewystarczające, by wysnuć wniosek o działaniu ranibizumabu u pacjentów z patologiczną krótkowzrocznością i zmianami pozadołkowymi.

Ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu do ciała szklanego

Po iniekcji doszkliskowej inhibitorów VEGF do ciała szklanego opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym krwotoki poza okiem oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z DME, obrzękiem plamki spowodowanym RVO i CNV wtórną do PM, u których w wywiadzie odnotowano udar lub przemijające napady niedokrwienne. Należy zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W przypadku leczenia skojarzonego terapią fotodynamiczną (PDT) z werteporfiną i produktem leczniczym Ximluci u pacjentów z wysiękową postacią AMD i PM, patrz punkt 5.1.

Łączne stosowanie fotokoagulacji laserowej i produktu leczniczego Ximluci w DME i BRVO, patrz punkty 4.2 i 5.1.

W badaniach klinicznych oceniających leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych DME, wynik leczenia w zakresie ostrości widzenia lub grubości centralnej części siatkówki (CSFT) u pacjentów leczonych ranibizumabem nie zmieniał się pod wpływem jednoczesnego podawania

tiazolidinedionów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania ranibizumabu u kobiet w ciąży. Badania na małpach cynomolgus nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę lub rozwój zarodka/płodu (patrz punkt 5.3). Ogólnoustrojowy wpływ ranibizumabu na organizm po podaniu do oka jest niewielki, jednak ze względu na mechanizm działania, ranibizumab należy uważać za lek potencjalnie teratogeny oraz o szkodliwym działaniu na zarodek i płód. Dlatego ranibizumabu nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Kobiety leczone ranibizumabem, chcące zajść w ciążę powinny odczekać co najmniej 3 miesiące od ostatniej dawki ranibizumabu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ranibizumab przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego Ximluci.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zabieg może wywołać przemijające zaburzenia widzenia, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią te objawy nie mogą prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych do czasu ustąpienia tych czasowych zaburzeń widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych po podaniu ranibizumabu związanych jest z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklanego.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi oczu występującymi po wstrzyknięciu ranibizumabu są: ból oka, przekrwienie oka, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zapalenie ciała szklanego, odłączenie ciała szklanego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklanym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka i świąd oka.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi nie dotyczącymi oczu są ból głowy, zapalenie nosogardła i ból stawów.

Rzadziej zgłaszane, ale cięższe zdarzenia niepożądane obejmują zapalenie wnętrza gałki, ślepotę, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki i jatrogenną zaćmę pourazową (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia niepożądane odnotowane w następstwie podania ranibizumabu w trakcie badań klinicznych zostały streszczone w tabeli poniżej.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych[#]

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Bardzo często</i>	Zapalenie noso-gardła
<i>Często</i>	Zakażenia układu moczowego*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Często</i>	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Często</i>	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często</i>	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często</i>	Ból głowy
Zaburzenia oka	
<i>Bardzo często</i>	Zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, ból oka, męty w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka.
<i>Często</i>	Zwyrodnienie siatkówki, zaburzenia siatkówki, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, spadek ostrości wzroku, krwotok do ciała szklistego, zaburzenia ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zaćma, zaćma podtorebkowa, zmętnienie torebki tylnej soczewki, punktowate zapalenie rogówki, otarcie nabłonka rogówki, odczyn zapalny w komorze przedniej, zamazane widzenie, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w obrębie oka, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, wydzielina z oka, fotopsja, światłowstręt, uczucie dyskomfortu w oku, obrzęk powieki, ból powieki, przekrwienie spojówek.
<i>Niezbyt często</i>	Ślepota, zapalenie wnętrza gałki ocznej, wysięk ropny w komorze przedniej oka, wylew krwi do przedniej komory oka, keratopatia, zrosty tęczówki, złogi w rogówce, obrzęk rogówki, fałdy rogówki, ból w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczucia wewnątrz oka, podrażnienie powieki.

Nieznana	Zapalenie naczyń siatkówki** okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki***
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, świąd, rumień)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból stawów
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe
# Zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako działania niepożądane (u co najmniej 0,5 punktów procentowych pacjentów), które wystąpiły z większą częstością (o co najmniej 2 punkty procentowe) u pacjentów leczonych ranibizumabem w dawce 0,5 mg niż u pacjentów z grupy kontrolnej (wstrzyknięcie pozorowane lub terapia PDT z werteporfiną). *obserwowane tylko w populacji DME ** na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu	

Działania niepożądane związane z klasą produktu

W badaniach III fazy dotyczących wysiękowej postaci AMD, całkowita częstość występowania krwotoków poza okiem, zdarzenia niepożądanego prawdopodobnie związanego z układowym hamowaniem VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń), była nieznacznie zwiększona u pacjentów leczonych ranibizumabem. Jednakże, nie stwierdzono stałej zależności między poszczególnymi krwotokami. Istnieje ryzyko występowania tętniczych zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, w tym udaru i zawału mięśnia sercowego, po zastosowaniu inhibitorów VEGF w postaci wstrzyknięć doszklistkowych. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z AMD, DME, PDR, RVO i CNV z zastosowaniem ranibizumabu obserwowano małą częstość występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i nie wykazano znaczących różnic między grupami poddanymi leczeniu ranibizumabem a grupami kontrolnymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych obejmujących pacjentów z wysiękową postacią AMD i po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki niezamierzonego przedawkowania. Działaniami niepożądanymi związanymi ze zgłoszonymi przypadkami były zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, przemijająca ślepota, zmniejszenie ostrości widzenia, obrzęk rogówki, ból rogówki i ból oka. W razie przedawkowania należy kontrolować i leczyć ciśnienie śródgałkowe, jeśli lekarz uzna to za konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA04

Ximluci jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Ranibizumab jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko ludzkiemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń typu A (VEGF-A). Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF₁₁₀, VEGF₁₁₂ i VEGF₁₆₅) zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonka i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego, czynniki uznawane za sprzyjające progresji wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, patologicznej krótkowzroczności i CNV lub zaburzeń widzenia, spowodowanych albo cukrzycowym obrzękiem plamki albo obrzękiem plamki wtórnym do RVO u dorosłych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie wysiękowej postaci AMD

W przypadku wysiękowej postaci AMD, kliniczne bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ranibizumabu oceniano w trwających 24 miesiące, trzech, randomizowanych, podwójnie maskowanych badaniach kontrolowanych wstrzyknięciem pozorowanym lub substancją czynną, u pacjentów z wysiękową postacią AMD. W sumie do badań tych włączono 1 323 pacjentów (879 w grupie aktywnej terapii i 444 w grupie kontrolnej).

W badaniu FVF2598g (MARINA) 716 pacjentów ze zmianami minimalnie klasycznymi lub ukrytymi bez cech klasycznych zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących comiesięczne wstrzyknięcia ranibizumabu w dawce 0,3 mg, ranibizumabu w dawce 0,5 mg lub wstrzyknięcia pozorowane.

W badaniu FVF2587g (ANCHOR) 423 pacjentów z dominująco klasyczną postacią CNV zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących ranibizumab w dawce 0,3 mg raz na miesiąc, ranibizumab w dawce 0,5 mg raz na miesiąc lub terapię PDT z werteporfiną (na początku leczenia, a następnie co 3 miesiące, jeśli w angiografii fluoresceinowej obserwowano utrzymywanie się lub nawrót przecieku z naczyń).

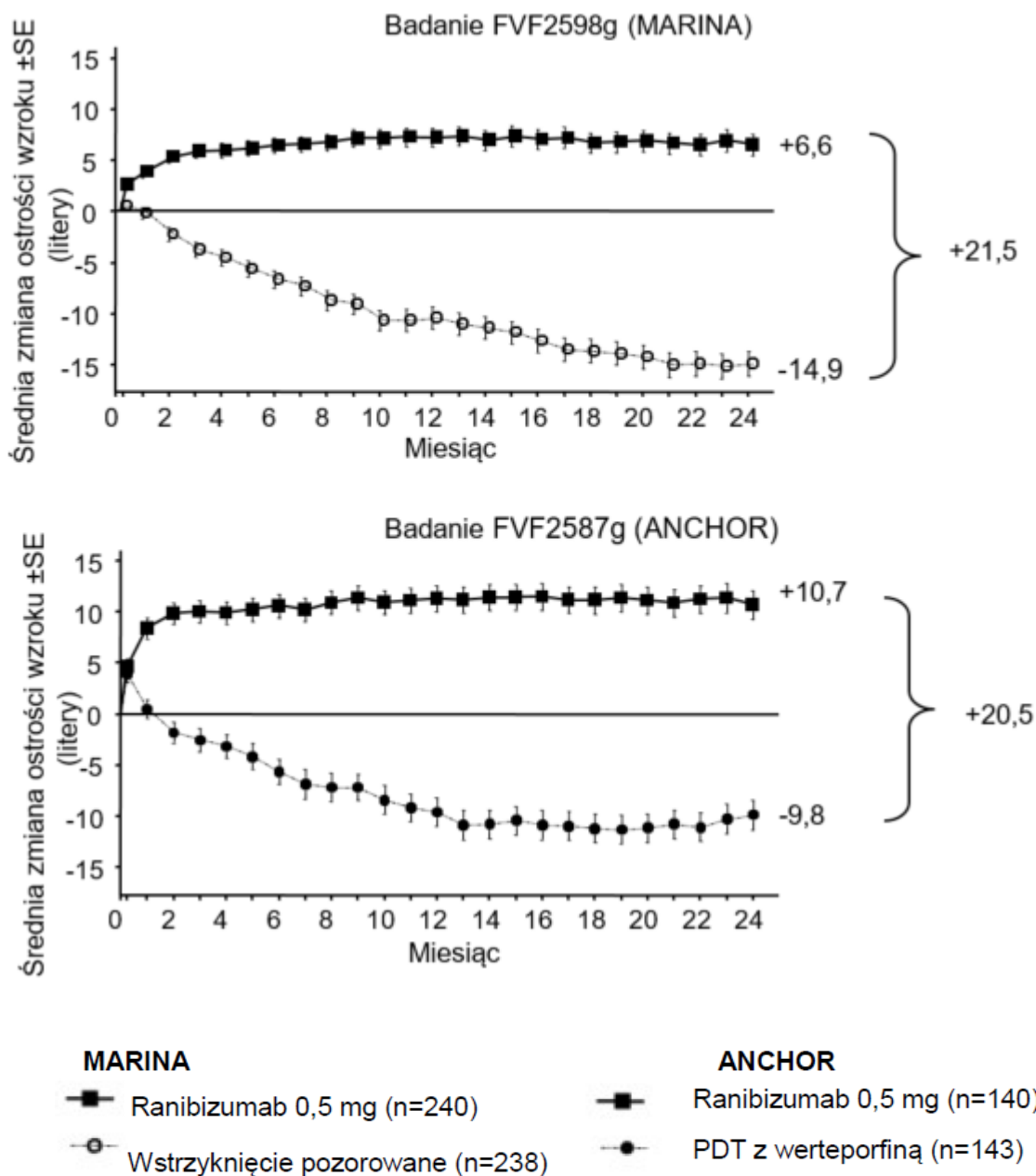
Najważniejsze wyniki badań przedstawiono w Tabeli 1 i na Rycinie 1.

Tabela 1 Wyniki po 12 miesiącach i 24 miesiącach w badaniu FVF2598g (MARINA) i FVF2587g (ANCHOR)

Wynik leczenia	Miesiąc	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Terapia pozorowana (n=238)	ranibizumab 0,5 mg (n=240)	PDT z werteporfiną (n=143)	ranibizumab 0,5 mg (n=140)
Utrata ostrości wzroku <15 liter (%) ^a (zachowanie widzenia, pierwszorzędowy punkt końcowy)	Miesiąc 12	62%	95%	64%	96%
	Miesiąc 24	53%	90%	66%	90%
Poprawa ostrości wzroku ≥15 liter (%) ^a	Miesiąc 12	5%	34%	6%	40%
	Miesiąc 24	4%	33%	6%	41%
Średnia zmiana w ostrości wzroku (litery) (SD) ^a	Miesiąc 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Miesiąc 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Rycina 1 Średnia zmiana ostrości wzroku w stosunku do stanu wyjściowego do miesiąca 24 w badaniu FVF2598g (MARINA) oraz w badaniu FVF2587g (ANCHOR)



Wyniki uzyskane w obu badaniach wskazywały, że kontynuacja leczenia ranibizumabem może być również korzystna dla pacjentów z utratą ≥ 15 liter w najlepszej korekcji (BCVA) w pierwszym roku leczenia.

Zarówno w badaniu MARINA, jak i w badaniu ANCHOR obserwowano statystycznie istotne korzyści dotyczące funkcjonowania wzroku, zgłaszane przez pacjentów leczonych ranibizumabem w porównaniu z grupą kontrolną, mierzone za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25.

W badaniu FVF3192g (PIER) 184 pacjentów z wszystkimi formami neowaskularnej postaci AMD zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących ranibizumab w dawce 0,3 mg, ranibizumab w dawce 0,5 mg lub wstrzyknięcia pozorowane raz na miesiąc przez 3 kolejne dawki, a następne dawki podawano raz na 3 miesiące. Od 14 miesiąca badania, pacjenci otrzymujący wstrzyknięcie pozorowane mogli otrzymywać leczenie ranibizumabem i od 19 miesiąca możliwe było

zwiększenie częstości stosowania leczenia. Pacjenci leczeni ranibizumabem w badaniu PIER otrzymali średnio 10 iniekcji.

Po początkowej średniej poprawie ostrości wzroku (po podawaniu dawek co miesiąc), u pacjentów odnotowano obniżenie ostrości wzroku po podawaniu dawek raz na kwartał, powracając do stanu wyjściowego w miesiącu 12 i wynik ten został utrzymany u większości pacjentów leczonych ranibizumabem (82%) w 24 miesiącu. Ograniczone dane od pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia pozorowane, którzy później otrzymali ranibizumab, wskazują, że wczesne rozpoczęcie leczenia może być związane z zachowaniem lepszej ostrości wzroku.

Dane z dwóch badań (MONT BLANC, BPD952A2308 i DENALI, BPD952A2309) przeprowadzonych po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu potwierdziły skuteczność ranibizumabu, ale nie wskazywały na występowanie dodatkowego działania leczenia skojarzonego werteporfiną (Visudyne PDT) i ranibizumabem w porównaniu z monoterapią ranibizumabem.

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych CNV wtórną do PM

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną ranibizumabu u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi CNV w PM oceniano na podstawie danych zgromadzonych w okresie 12 miesięcy w podwójnie maskowanym, kontrolowanym badaniu rejestracyjnym F2301 (RADIANCE). W tym badaniu 277 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:2:1 do następujących grup:

- Grupa I (ranibizumab w dawce 0,5 mg, schemat dawkowania ustalony na podstawie kryteriów „stabilizacji” definiowanych jako brak zmiany w BCVA w porównaniu z dwoma poprzednimi comiesięcznymi badaniami);
 - Grupa II (ranibizumab w dawce 0,5 mg, schemat dawkowania ustalony na podstawie kryteriów „aktywności choroby” definiowanych jako zaburzenia widzenia spowodowane obecnością płynu wewnątrz- lub podsiatkówkowego lub czynnego przecieku spowodowanego zmianą CNV, stwierdzoną w optycznej koherentnej tomografii i (lub) angiografii fluoresceinowej);
 - Grupa III (vPDT – pacjenci mogli otrzymywać leczenie ranibizumabem od miesiąca 3.).
- W Grupie II, w której stosowano zalecane dawkowanie (patrz punkt 4.2), 50,9% pacjentów wymagało podania 1 lub 2 wstrzyknięć; 34,5% wymagało 3 do 5 wstrzyknięć, a 14,7% pacjentów wymagało podania 6 do 12 wstrzyknięć w 12-miesięcznym okresie badania. U 62,9% pacjentów z Grupy II nie były konieczne wstrzyknięcia leku w drugim półroczu badania.

Najważniejsze wyniki badania RADIANCE podsumowano w Tabeli 2 i na Rycinie 2.

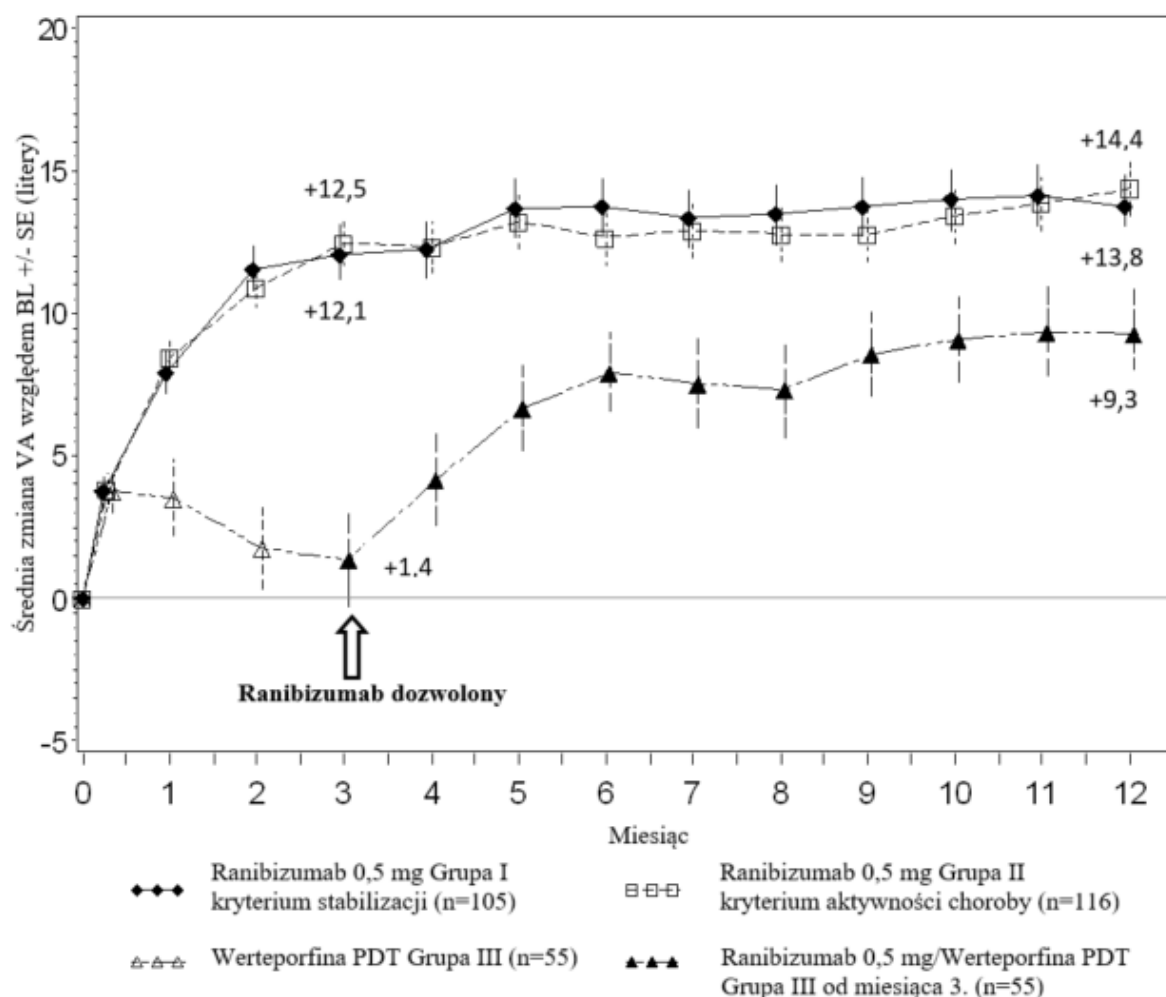
Tabela 2 Wyniki w miesiącu 3. i 12. (RADIANCE)

	Grupa I Ranibizumab 0,5 mg „stabilizacja widzenia” (n=105)	Grupa II Ranibizumab 0,5 mg „aktywność choroby” (n=116)	Grupa III vPDT^b (n=55)
Miesiąc 3.			
Średnia zmiana BCVA od miesiąca 1. do miesiąca 3. w porównaniu ze stanem wyjściowym ^a (litery)	+10,5	+10,6	+2,2
Odsetek pacjentów, którzy zyskali: ≥ 15 liter lub osiągnęli ≥ 84 litery w BCVA	38,1%	43,1%	14,5%
Miesiąc 12.			
Liczba iniekcji do miesiąca 12.:			
Średnia	4,6	3,5	N/A
Mediana	4,0	2,5	N/A
Średnia zmiana BCVA od miesiąca 1. do miesiąca 12. w porównaniu ze stanem wyjściowym (litery)	+12,8	+12,5	N/A
Odsetek pacjentów, którzy zyskali: ≥ 15 liter lub osiągnęli ≥ 84 litery w BCVA	53,3%	51,7%	N/A

^a $p < 0,00001$ porównanie z grupą kontrolną vPDT

^b Porównawcza kontrola do miesiąca 3. Pacjenci zrandomizowani do grupy vPDT mogli otrzymywać leczenie ranibizumabem od miesiąca 3. (w Grupie III 38 pacjentów otrzymało ranibizumab od miesiąca 3.)

Rycina 2 Średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych w okresie 12 miesięcy (RADIANCE)



Poprawie widzenia towarzyszyło zmniejszenie grubości siatkówki centralnej.

W grupach leczonych ranibizumabem obserwowano korzyści zgłaszane przez pacjentów w porównaniu z grupą vPDT (wartość $p < 0,05$), dotyczące poprawy łącznego wyniku oraz wyniku w kilku podskalach (widzenie ogólne, widzenie bliży, zdrowie psychiczne i zależność od innych) wg kwestionariusza NEI VFQ-25.

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych CNV (inną niż CNV wtórną do PM i wysiękowej postaci AMD)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną ranibizumabu u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi CNV oceniano na podstawie danych zgromadzonych w okresie 12 miesięcy w podwójnie maskowanym badaniu rejestracyjnym kontrolowanym leczeniem pozorowanym G2301 (MINERVA). W tym badaniu 178 dorosłych pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do następujących grup:

- ranibizumab w dawce 0,5 mg na początku badania, a następnie indywidualnie ustalony schemat dawkowania w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych (np. pogorszenie ostrości wzroku, obecność płynu wewnątrz lub podsiatkówkowego, wylew krwi lub przeciek);
- wstrzyknięcie pozorowane na początku badania, a następnie indywidualnie ustalony schemat leczenia w zależności od aktywności choroby.

W miesiącu 2. wszyscy pacjenci otrzymywali otwarte leczenie ranibizumabem, w zależności od

potrzeb.

Najważniejsze wyniki badania MINERVA podsumowano w Tabeli 3 i na Rycinie 3. Obserwowano poprawę widzenia, której towarzyszyło zmniejszenie grubości centralnej części siatkówki w okresie 12 miesięcy.

Średnia liczba iniekcji podanych w ciągu 12 miesięcy wyniosła 5,8 w grupie pacjentów leczonych ranibizumabem oraz 5,4 u pacjentów otrzymujących leczenie pozorowane, którzy kwalifikowali się do leczenia ranibizumabem od miesiąca 2. W grupie leczenia pozorowanego 7 z 59 pacjentów nie otrzymało żadnego leczenia ranibizumabem w badanym oku w okresie 12 miesięcy.

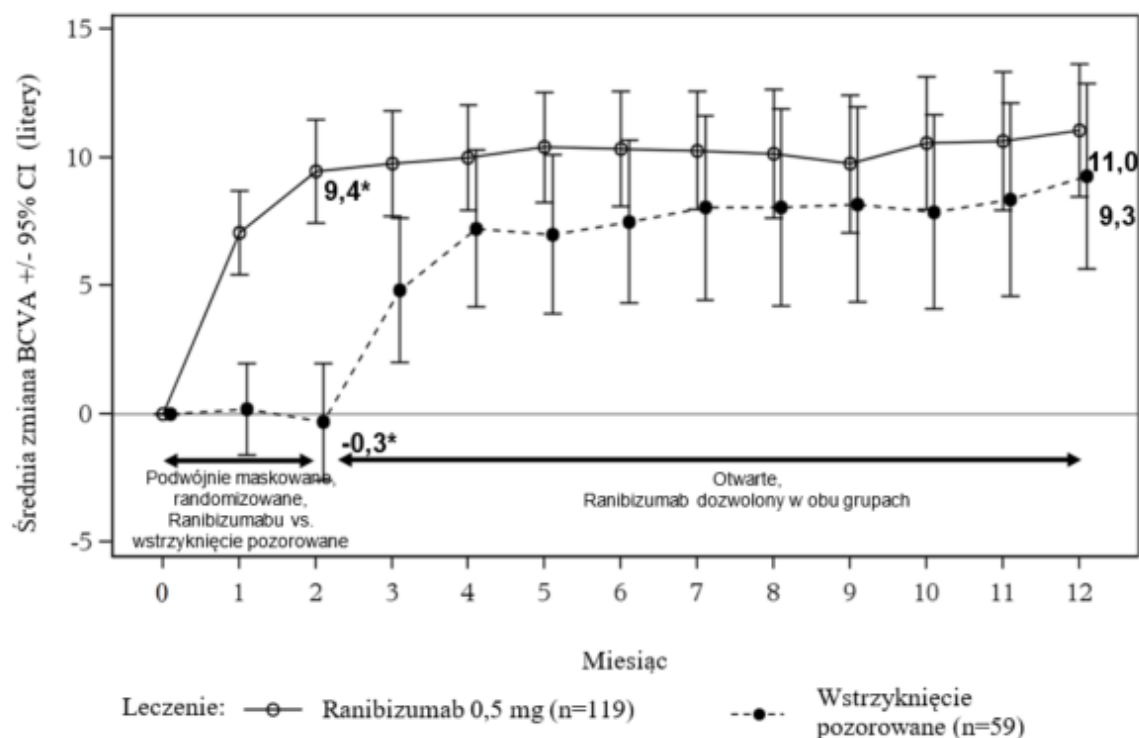
Tabela 3 Wyniki w miesiącu 2. (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Wstrzyknięcie pozorowane (n=59)
Średnia zmiana BCVA od wartości wyjściowych do miesiąca 2. ^a	9,5 liter	-0,4 litery
Pacjenci, którzy zyskali ≥ 15 liter względem stanu wyjściowego lub osiągnęli 84 litery w miesiącu 2	31,4%	12,3%
Pacjenci, którzy nie stracili >15 liter względem stanu wyjściowego w miesiącu 2.	99,2%	94,7%
Zmniejszenie CSFT ^b od stanu wyjściowego do miesiąca 2. ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Jednostronna wartość $p < 0,001$ porównanie z kontrolnym wstrzyknięciem pozorowanym

^b CSFT – grubość centralnej części siatkówki

Rycina 3 Średnia zmiana BCVA od wartości początkowych w miarę upływu czasu do miesiąca 12. (MINERVA)



* Obserwowana średnia BCVA może różnić się od średniej najmniejszych kwadratów BCVA (dotyczy tylko miesiąca 2)

Porównując ranibizumab z kontrolnym wstrzyknięciem pozorowanym w miesiącu 2. obserwowano konsekwentny wpływ leczenia zarówno w całej grupie, jak i w podgrupach o różnej etiologii zaburzeń na początku badania:

Tabela 4 Wynik leczenia: ogólnie i w poszczególnych podgrupach w zależności od wyjściowej etiologii zaburzeń

Ogółem i w zależności od wyjściowej etiologii zaburzeń	Wynik leczenia względem wstrzyknięć pozorowanych [litery]	Liczba pacjentów [n] (leczenie+wstrzyknięcie pozorowane)
Ogółem	9,9	178
Pasma naczyniaste	14,6	27
Retinohoroidopatia pozapalna	6,5	28
Centralna surowicza retinopatia	5,0	23
Samoistna retinopatia	11,4	63
Różne etiologie ^a	10,6	37

^a obejmuje różne etiologie o małej częstości występowania nieuwzględnione w innych podgrupach

W badaniu rejestracyjnym G2301 (MINERVA) pięciu nastoletnich pacjentów w wieku 12 do 17 lat z zaburzeniami widzenia wtórnymi do CNV otrzymywało otwarte leczenie ranibizumabem w dawce 0,5 mg na początku badania, a następnie indywidualnie ustalony schemat leczenia jak dla populacji pacjentów dorosłych. BCVA uległa poprawie od wartości wyjściowych do miesiąca 12 u wszystkich pięciu pacjentów i wyniosła od 5 do 38 liter (średnio 16,6 liter). Poprawie widzenia towarzyszyła stabilizacja lub zmniejszenie grubości centralnej części siatkówki w okresie 12 miesięcy. Średnia liczba wstrzyknięć ranibizumabu do badanego oka w ciągu 12 miesięcy wyniosła 3 (zakres od 2 do 5). Ogółem, leczenie ranibizumabem było dobrze tolerowane.

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych przez DME

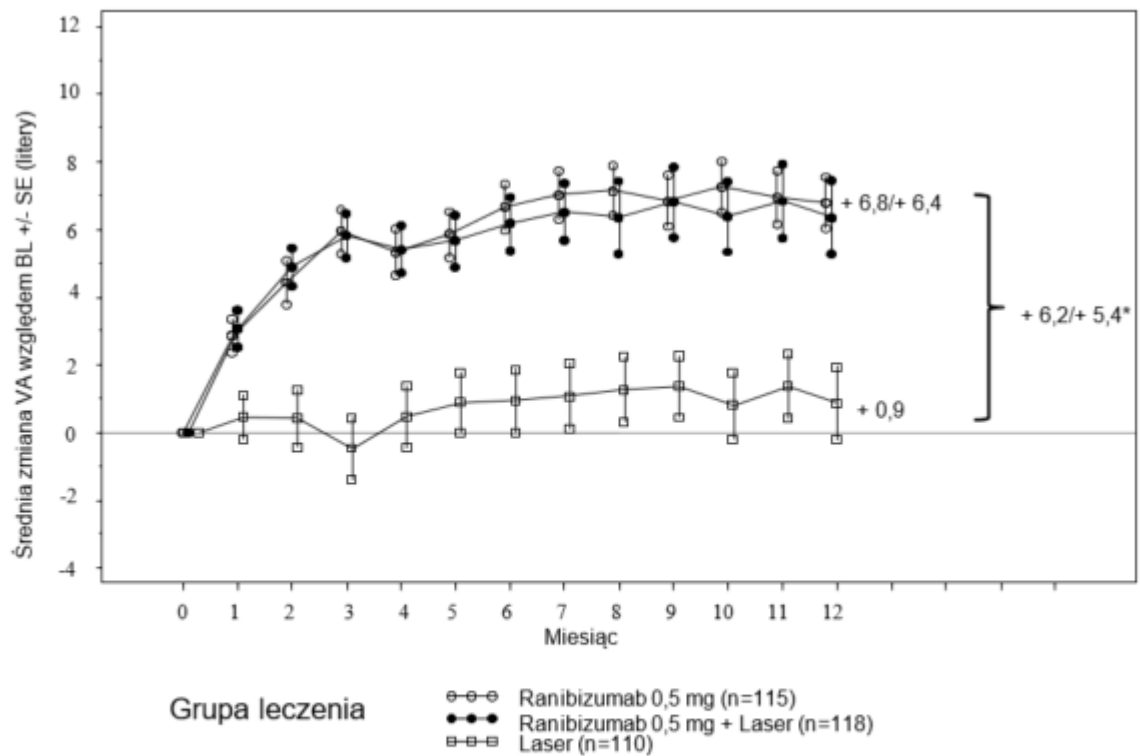
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu oceniano w trzech randomizowanych, kontrolowanych badaniach trwających przynajmniej 12 miesięcy. Do badań włączono w sumie 868 pacjentów (708 pacjentów w grupie aktywnego leczenia i 160 w grupie kontrolnej).

W badaniu II fazy D2201 (RESOLVE) 151 pacjentów było leczonych ranibizumabem (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) lub terapią pozorowaną (n=49), podawanymi w comiesięcznych wstrzyknięciach do ciała szklistego. Średnia zmiana BCVA od miesiąca 1. do miesiąca 12. w porównaniu ze stanem wyjściowym wyniosła +7,8 ($\pm 7,72$) liter w zbiorczej grupie pacjentów leczonych ranibizumabem (n=102, w porównaniu ze zmianą o -0,1 ($\pm 9,77$) liter u pacjentów otrzymujących leczenie pozorowane; średnia zmiana w BCVA w miesiącu 12. względem wartości początkowych wyniosła odpowiednio 10,3 ($\pm 9,1$) litery w porównaniu z -1,4 ($\pm 14,2$) literami ($p < 0,0001$ dla różnic między stosowanym leczeniem).

W badaniu III fazy D2301 (RESTORE) 345 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej monoterapię ranibizumabem w dawce 0,5 mg i pozorowaną fotokoagulację laserową lub leczenie skojarzone ranibizumabem w dawce 0,5 mg z fotokoagulacją laserową, lub pozorowane wstrzyknięcia leku i fotokoagulację laserową. 240 pacjentów, którzy wcześniej ukończyli 12-miesięczne badanie RESTORE zostało włączonych do otwartej, wieloośrodkowej, 24-miesięcznej kontynuacji tego badania (kontynuacja badania RESTORE). Pacjentom podawano leczenie ranibizumabem w dawce 0,5 mg w razie potrzeby (PRN, łac. *pro re nata*) do tego samego oka, które zostało wybrane do oceny w badaniu głównym (D2301 RESTORE).

Najważniejsze wyniki przedstawiono w Tabeli 5 (badanie RESTORE i jego kontynuacja) oraz na Rycinie 4 (badanie RESTORE).

Rycina 4 Średnia zmiana ostrości wzroku w czasie, w porównaniu do stanu wyjściowego, w badaniu D2301 (RESTORE)



BL=stan wyjściowy; SE=błąd standardowy średniej

* Różnica w średnich najmniejszych kwadratów, $p < 0,0001/0,0004$ na podstawie dwustronnego stratyfikowanego testu Cochran-Mantel-Haenszela

Efekt obserwowany po 12 miesiącach był spójny w większości podgrup. Wydaje się jednak, że pacjenci z wyjściową BCVA >73 liter oraz obrzękiem płamki i grubością siatkówki centralnej <300 μm nie odnieśli korzyści z leczenia ranibizumabem w porównaniu z fotokoagulacją laserową.

Tabela 5 Wyniki po 12. miesiącu badania D2301 (RESTORE) oraz po 36. miesiącu badania D2301-E1 (kontynuacja badania RESTORE)

Wyniki po 12. miesiącu w porównaniu z wartościami wyjściowymi w badaniu D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	Laser n=110
Średnia zmiana w BCVA od miesiąca 1. do miesiąca 12. ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Średnia zmiana w BCVA po 12. miesiącu (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Zysk o ≥ 15 liter lub BCVA ≥ 84 litery po 12. miesiącu (%)	22,6	22,9	8,2
Średnia liczba wstrzyknień (miesiące 0-11)	7,0	6,8	7,3 (pozorowane)
Wyniki po 36. miesiącu w porównaniu z wartościami wyjściowymi w badaniu D2301 (RESTORE) w badaniu D2301-E1 (kontynuacja badania RESTORE)	Prior ranibizumab 0,5 mg n=83	Prior ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Prior laser n=74
Średnia zmiana w BCVA po 24. miesiącu (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Średnia zmiana w BCVA po 36. miesiącu (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Zysk o ≥ 15 liter lub BCVA ≥ 84 litery w miesiącu 36. (%)	27,7	30,1	21,6
Średnia liczba wstrzyknień (miesiące 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^a $p < 0,0001$ dla porównań między grupami ranibizumabu a grupą laseroterapii.

n w badaniu D2301-E1 (kontynuacja badania RESTORE) oznacza liczbę pacjentów, dla których uzyskano wartości pomiaru zarówno na początku badania D2301 (RESTORE) (miesiąc 0), jak i podczas wizyty w 36. miesiącu badania.

* Odsetek pacjentów w ogóle niewymagających leczenia ranibizumabem w fazie kontynuacji wyniósł 19%, 25% i 20% odpowiednio w grupach otrzymujących wcześniej ranibizumab, otrzymujących wcześniej ranibizumab + laseroterapię i otrzymujących wcześniej laseroterapię.

Statystycznie istotne korzyści w zakresie funkcji związanych ze wzrokiem, zgłaszane przez pacjentów, obserwowano po zastosowaniu ranibizumabu (z laseroterapią lub bez) w porównaniu z grupą kontrolną, na podstawie pomiarów wykonanych za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. W przypadku innych podskal tego kwestionariusza nie można było ustalić żadnych różnic związanych z leczeniem.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu obserwowane w 24-miesięcznej kontynuacji badania jest spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania ranibizumabu.

W badaniu fazy IIIb o nazwie D2304 (RETAIN), 372 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących:

- 0,5 mg ranibizumabu z jednoczesnym zastosowaniem fotokoagulacji laserowej wg schematu „leczyć i wydłużać odstępy między dawkami” (TE, ang. *treat-and-extend*),
- 0,5 mg ranibizumabu w monoterapii wg schematu TE,
- 0,5 mg ranibizumabu w monoterapii, stosowanej w razie potrzeby.

We wszystkich grupach ranibizumab podawano raz na miesiąc, aż do uzyskania stabilnych wyników BCVA w co najmniej trzech kolejnych comiesięcznych badaniach. W schemacie TE, ranibizumab był

podawany w odstępach co 2-3 miesiące. We wszystkich grupach comiesięczne wstrzyknięcia leku wznawiano po zmniejszeniu BCVA spowodowanym progresją DME i kontynuowano aż do ponownego osiągnięcia stabilnej wartości BCVA.

Liczba wyznaczonych wizyt z podaniem leku po 3 wstępnych wstrzyknięciach wynosiła 13 i 20, odpowiednio dla schematu TE i PRN. W obu schematach dawkowania TE ponad 70% pacjentów utrzymało swoją wartość BCVA przy przeciętnej częstotliwości wizyt ≥ 2 miesiące.

Najważniejsze wyniki przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6 Wyniki badania D2304 (RETAIN)

Wynik w porównaniu z wartościami początkowymi	Schemat TE 0,5 mg ranibizumabu + laser n=117	Schemat TE 0,5 mg ranibizumabu w monoterapii n=125	Dawkowanie w razie potrzeby 0,5 mg ranibizumabu n=117
Średnia zmiana w BCVA od miesiąca 1. do miesiąca 12.(SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Średnia zmiana w BCVA od miesiąca 1. do miesiąca 24. (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Średnia zmiana w BCVA po miesiącu 24.(SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Zysk o ≥ 15 liter lub BCVA ≥ 84 litery w miesiącu 24.(%)	25,6	28,0	30,8
Średnia liczba wstrzyknięć (miesiące 0-23)	12,4	12,8	10,7

^a $p < 0,0001$ dla oceny czy schemat TE był nie gorszy od schematu PRN

W badaniach dotyczących DME poprawie BCVA towarzyszyło obniżenie średniej wartości CSFT w miarę upływu czasu, obserwowane we wszystkich leczonych grupach.

Leczenie PDR

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ranibizumabu u pacjentów z PDR były oceniane w Protokole S, w którym porównywano leczenie ranibizumabem w dawce 0,5 mg podawanej we wstrzyknięciach doszklistkowych z fotokoagulacją panretinalną (PRP). Pierwszorzędnym punktem końcowym była średnia zmiana ostrości widzenia po 2 latach. Ponadto, oceniano zmianę w nasileniu retinopatii cukrzycowej (DR) na podstawie zdjęć dna oka przy użyciu wyniku w skali zaawansowania DR (DRSS).

Protokół S był wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy typu “non-inferiority”, kontrolowanym aktywnym leczeniem i prowadzonym w układzie równoległym, do którego włączono 305 pacjentów (394 oczu badanych) z PDR z DME lub bez DME w momencie przystąpienia do badania. W badaniu porównywano ranibizumab w dawce 0,5 mg podawany we wstrzyknięciach doszklistkowych ze standardowym leczeniem za pomocą PRP. Do grupy otrzymującej ranibizumab w dawce 0,5 mg losowo przydzielono łącznie 191 oczu (48,5%), a 203 oczy (51,5%) zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej PRP. Łącznie w 88 oczach (22,3%) stwierdzono DME w momencie przystąpienia do badania: w 42 (22,0%) i 46 (22,7%) oczach odpowiednio w grupie leczonej ranibizumabem i w grupie otrzymującej PRP.

W tym badaniu średnia zmiana ostrości widzenia po 2 latach wyniosła +2,7 litery w grupie leczonej ranibizumabem w porównaniu z -0,7 litery w grupie PRP. Różnica średnich obliczanych metodą najmniejszych kwadratów wyniosła 3,5 litery (95% CI: [0,2 do 6,7]).

Po 1 roku w 41,8% oczach nastąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa w skali DRSS podczas leczenia ranibizumabem (n=189) w porównaniu z 14,6% oczu otrzymujących PRP (n=199). Szacunkowa różnica między ranibizumabem a laseroterapią wyniosła 27,4% (95% CI: [18,9; 35,9]).

Tabela 7 Poprawa lub pogorszenie w skali DRSS o ≥ 2 lub ≥ 3 stopnie po 1 roku w badaniu Protokół S (metoda z przeniesieniem dalej ostatniej obserwacji)

Kategoria zmiany względem wartości początkowych	Protokół S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Różnica w odsetku (%), CI
≥ 2 -stopniowa poprawa			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 -stopniowa poprawa			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 -stopniowe pogorszenie			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 -stopniowe pogorszenie			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = skala nasilenia retinopatii cukrzycowej, n = liczba pacjentów spełniających warunek podczas wizyty, N = całkowita liczba oczu badanych.			

Po upływie 1 roku w grupie leczonej ranibizumabem w badaniu Protokół S ≥ 2 -stopniowa poprawa w skali DRSS była spójna z wynikami uzyskanymi dla oczu bez DME (39,9%) i z wyjściową DME (48,8%).

Analiza danych z badania Protokół S po 2 latach wykazała, że u 42,3% (n=80) oczu w grupie leczonej ranibizumabem wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa w skali DRSS względem wartości początkowej w porównaniu z 23,1% (n=46) oczu z grupy otrzymującej PRP. W grupie leczonej ranibizumabem obserwowano ≥ 2 -stopniową poprawę w skali DRSS względem stanu wyjściowego w 58,5% (n=24) oczu z wyjściową DME i w 37,8% (n=56) oczu bez DME.

Wynik w skali zaawansowania retinopatii cukrzycowej (DRSS, ang. *diabetic retinopathy severity score*) oceniano także w trzech oddzielnych kontrolowanych badaniach III fazy z udziałem pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (ranibizumab 0,5 mg podawany w razie potrzeby w porównaniu z laseroterapią), w których uczestniczyło łącznie 875 pacjentów, z których około 75% było pochodzenia azjatyckiego. Meta-analiza tych badań wykazała, że u 48,4% z 315 pacjentów ze stopniowalnymi wynikami DRSS w podgrupie pacjentów z nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową (NPDR, ang. *non-proliferative diabetic retinopathy*) w stopniu umiarkowanie ciężkim lub gorszym przed rozpoczęciem leczenia wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa DRSS w miesiącu 12 w przypadku leczenia ranibizumabem (n=192) w porównaniu z 14,6% pacjentów poddanych laseroterapii (n=123). Szacunkowa różnica między ranibizumabem a laseroterapią wyniosła 29,9% (95% CI: [20,0; 39,7]). W grupie 405 pacjentów ze stopniowalnymi wynikami DRSS, z NPDR o nasileniu umiarkowanym lub mniejszym, ≥ 2 -stopniową poprawę DRSS obserwowano u 1,4% i 0,9% pacjentów odpowiednio w grupie ranibizumabu i laseroterapii.

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem płamki wtórnym do RVO

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ranibizumabu u pacjentów z zaburzeniami widzenia, spowodowanymi obrzękiem płamki wtórnym do RVO oceniano w randomizowanych, podwójnie

maskowanych, kontrolowanych badaniach BRAVO i CRUISE, do których włączano odpowiednio pacjentów z BRVO (n=397) oraz CRVO (n=392). W obu badaniach pacjenci otrzymywali ranibizumab w dawce 0,3 mg lub 0,5 mg, lub wstrzyknięcia pozorowane. Po 6 miesiącach pacjenci z ramienia wstrzyknięć pozorowanych przechodzili do grupy otrzymującej ranibizumab w dawce 0,5 mg.

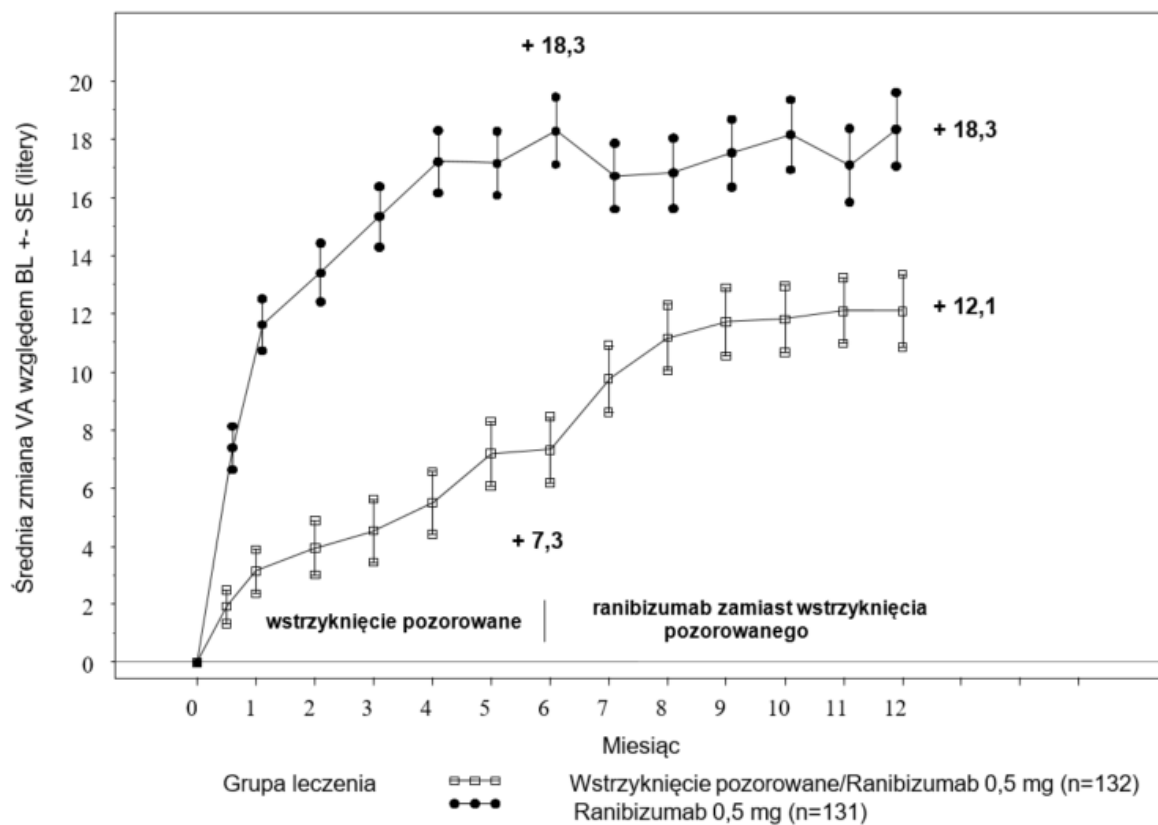
Najważniejsze wyniki z badań BRAVO i CRUISE przedstawiono w Tabeli 8 oraz na Rycinach 5 i 6.

Tabela 8 Wyniki po 6 i 12 miesiącach (BRAVO i CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Wstrzyknięcie pozorowane/ Ranibizumab 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab 0,5 mg (n=131)	Wstrzyknięcie pozorowane/ Ranibizumab 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab 0,5 mg (n=130)
Średnia zmiana w ostrości wzroku w 6. ^a miesiącu (litery) (SD) (pierwszorzędowy punkt końcowy)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Średnia zmiana w BCVA w 12. miesiącu (litery) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Poprawa ostrości wzroku ≥ 15 liter w 6. ^a miesiącu (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Poprawa ostrości wzroku ≥ 15 liter w 12. miesiącu (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Odsetek (%), u których zastosowano laser jako postępowanie ratujące w ciągu 12 miesięcy	61,4	34,4	N/A	N/A

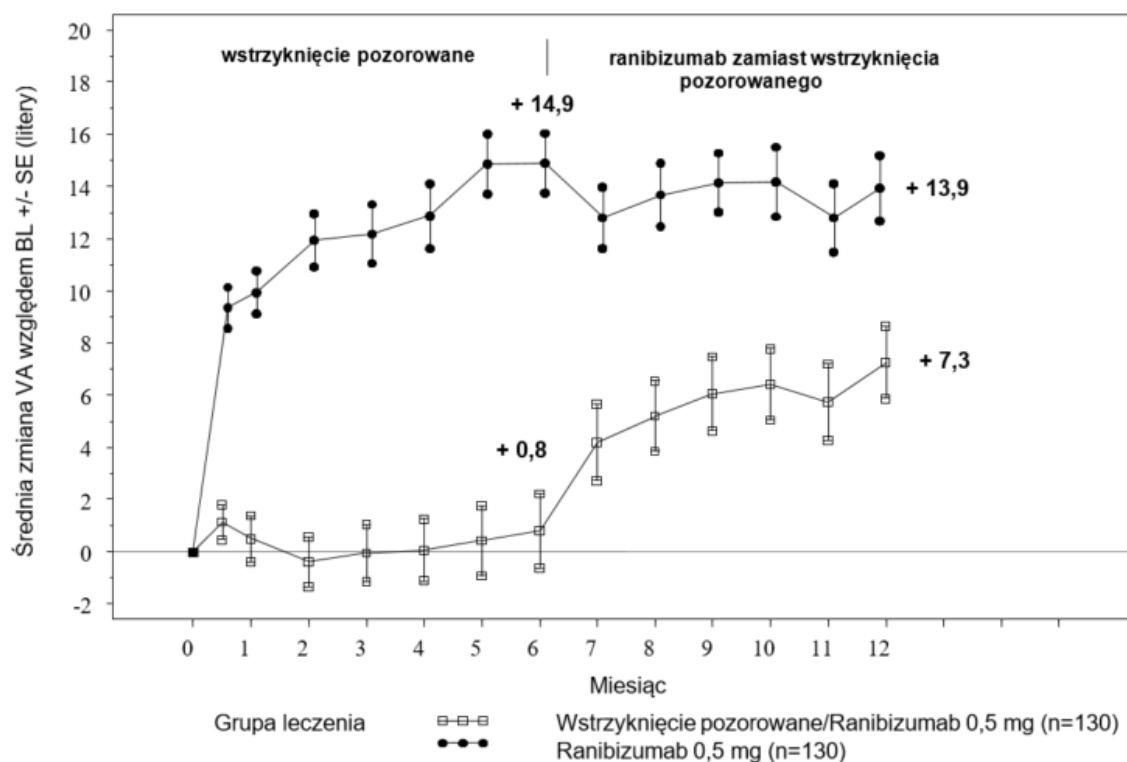
^a $p < 0,0001$ w obu badaniach

Rycina 5 Średnia zmiana ostrości wzroku BCVA w czasie, w porównaniu do stanu wyjściowego, do 6. miesiąca oraz do 12. miesiąca (BRAVO)



BL=stan wyjściowy; SE=błąd standardowy średniej

Rycina 6 Średnia zmiana ostrości wzroku BCVA w czasie, w porównaniu do stanu wyjściowego, do 6. miesiąca oraz do 12. miesiąca (CRUISE)



BL=stan wyjściowy; SE=błąd standardowy średniej

W obu badaniach poprawie widzenia towarzyszyło znaczne i ciągłe zmniejszenie obrzęku w okolicy plamki, znajdujące odzwierciedlenie w grubości siatkówki centralnej.

Pacjenci z CRVO (badanie CRUISE oraz badanie extension HORIZON): Pacjenci otrzymujący wstrzyknięcia pozorowane w ciągu pierwszych 6 miesięcy, a następnie leczeni ranibizumabem nie osiągnęli porównywalnej poprawy w VA po 24 miesiącach (~6 liter) w porównaniu z pacjentami leczonymi ranibizumabem od początku badania (~12 liter).

U pacjentów leczonych ranibizumabem obserwowano statystycznie znamienne korzyści zgłaszane przez pacjentów w zakresie podskal związanych z widzeniem bliżej i dalej, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzone za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25.

Długoterwałe (24-miesięczne) bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną ranibizumabu u pacjentów z zaburzeniami wzroku, spowodowanymi obrzękiem plamki wtórnym do RVO oceniano w badaniu BRIGHTER (BRVO) i w badaniu CRYSTAL (CRVO). W obu badaniach pacjenci otrzymywali 0,5 mg ranibizumabu stosowanego w razie potrzeby, w zależności od indywidualnych kryteriów stabilizacji. Badanie BRIGHTER było 3-ramiennym, randomizowanym badaniem kontrolowanym substancją czynną, w którym porównywano ranibizumab podawany w dawce 0,5 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z fotokoagulacją laserową z samą fotokoagulacją laserową. Po 6 miesiącach pacjenci z grupy leczenia laserowego mogli otrzymywać ranibizumab w dawce 0,5 mg. Badanie CRYSTAL było badaniem z jedną grupą leczenia, otrzymującą monoterapię ranibizumabem w dawce 0,5 mg.

Tabela 9 przedstawia najważniejsze parametry oceniane w badaniach BRIGHTER i CRYSTAL.

Tabela 9 Parametry oceny w miesiącu 6. i 24. (badanie BRIGHTER i badanie CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg n=180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=178	Laser* n=90	Ranibizumab 0,5 mg n=356
Średnia zmiana BCVA w miesiącu 6. ^a (litery) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Średnia zmiana BCVA w miesiącu 24. ^b (litery) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Zysk ≥ 15 liter w BCVA w miesiącu 24. (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Średnia liczba wstrzyknięć (SD) (miesiące 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	N/A	13,1 (6,39)

^a $p < 0,0001$ dla obu porównań w badaniu BRIGHTER w miesiącu 6.: Ximluci 0,5 mg w porównaniu (vs.) z fotokoagulacją laserową i Ximluci 0,5 mg + fotokoagulacja laserowa vs. fotokoagulacja laserowa.

^b $p < 0,0001$ dla hipotezy zerowej w badaniu CRYSTAL, zgodnie z którą średnia zmiana w miesiącu 24. od wartości początkowych wynosi zero.

* Począwszy od miesiąca 6. możliwe było leczenie ranibizumabem 0,5 mg (24 pacjentów otrzymywało wyłącznie fotokoagulację laserową).

W badaniu BRIGHTER ranibizumab w dawce 0,5 mg podawany łącznie z terapią laserową okazał się nie gorszy niż ranibizumab w monoterapii, od stanu początkowego do miesiąca 24. (95% CI -2,8; 1,4).

W obu badaniach obserwowano szybkie i statystycznie istotne zmniejszenie grubości centralnej części siatkówki w miesiącu 1. Ten efekt utrzymywał się nawet do miesiąca 24.

Wpływ leczenia ranibizumabem był podobny, niezależnie od obecności niedokrwienia siatkówki. W badaniu BRIGHTER pacjenci z niedokrwieniem (n=46) lub brakiem niedokrwienia (n=133), otrzymujący monoterapię ranibizumabem uzyskali średnią zmianę względem wartości początkowych wynoszącą odpowiednio +15,3 i +15,6 liter w miesiącu 24. W badaniu CRYSTAL pacjenci z niedokrwieniem (n=53) lub brakiem niedokrwienia (n=300), otrzymujący monoterapię ranibizumabem uzyskali średnią zmianę odpowiednio o +15,0 i +11,5 liter względem wartości początkowych.

Wpływ leczenia na poprawę widzenia był obserwowany u wszystkich pacjentów otrzymujących monoterapię ranibizumabem w dawce 0,5 mg, niezależnie od czasu trwania choroby, zarówno w badaniu BRIGHTER, jak i CRYSTAL. U pacjentów z chorobą trwającą <3 miesiące obserwowano poprawę ostrości wzroku o 13,3 i 10,0 liter w miesiącu 1; oraz o 17,7 i 13,2 liter w miesiącu 24. odpowiednio w badaniu BRIGHTER i CRYSTAL. Analogiczny zysk dotyczący ostrości wzroku u pacjentów z chorobą trwającą ≥ 12 miesięcy wyniósł odpowiednio 8,6 i 8,4 liter w tych badaniach. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia w chwili ustalenia rozpoznania.

Profil długotrwałego bezpieczeństwa stosowania ranibizumabu obserwowany w badaniach trwających 24 miesiące jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania ranibizumabu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego ranibizumab we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu neowaskularnej postaci AMD, zaburzeń widzenia spowodowanych DME, zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem płamki wtórnym do RVO, zaburzeń widzenia spowodowanych przez CNV i retinopatii cukrzycowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po comiesięcznym podaniu ranibizumabu do ciała szklatego pacjentom z wysiękową postacią AMD, stężenia ranibizumabu w surowicy były na ogół małe, a stężenia maksymalne (C_{max}) były zasadniczo mniejsze od stężeń niezbędnych dla zahamowania biologicznej aktywności VEGF o 50% (11-27 ng/ml, mierzone metodą proliferacji komórek *in vitro*). Wartości C_{max} były proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 0,05 do 1,0 mg/oko. Stężenia w surowicy u ograniczonej grupy pacjentów z DME wskazują, że nie można wykluczyć nieco zwiększonej ekspozycji w porównaniu do pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia płamki. Stężenia ranibizumabu w surowicy pacjentów z RVO były podobne lub nieco większe niż stężenia ranibizumabu w surowicy pacjentów z wysiękową postacią AMD.

W oparciu o farmakokinetykę populacji i eliminację ranibizumabu z surowicy pacjentów z wysiękową postacią AMD, leczonych dawką 0,5 mg, średni okres półtrwania eliminacji ranibizumabu z ciała szklatego wynosi około 9 dni. W schemacie comiesięcznego podawania ranibizumabu 0,5 mg/oko do ciała szklatego, przewiduje się, że stężenie C_{max} ranibizumabu w surowicy osiągane około 1 dnia po przyjęciu dawki leku wyniesie od 0,79 do 2,90 ng/ml, a C_{min} wyniesie na ogół od 0,07 do 0,49 ng/ml. Przewiduje się, że stężenia ranibizumabu w surowicy będą około 90 000 krotnie mniejsze niż stężenia ranibizumabu w ciecie szklistym.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań pozwalających przeanalizować farmakokinetykę ranibizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie farmakokinetyki populacji pacjentów z wysiękową postacią AMD, u 68% pacjentów (136 z 200) wystąpiły zaburzenia czynności nerek (46,5% łagodne [50-80 ml/min], 20% umiarkowane [30-50 ml/min], i 1,5% ciężkie [<30 ml/min]). U pacjentów z RVO zaburzenia czynności nerek wystąpiły u 48,2% (253 z 525) pacjentów (u 36,4% łagodne, u 9,5% umiarkowane i u 2,3% ciężkie). Klirens ogólnoustrojowy był nieznacznie mniejszy, jednak fakt ten nie miał znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań pozwalających przeanalizować farmakokinetykę ranibizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obustronne podanie ranibizumabu do ciała szklatego małp cynomolgus w dawkach między 0,25 mg/oko i 2,0 mg/oko raz na 2 tygodnie przez 26 tygodni dało zależne od dawki działania na oczy.

Wewnątrzgałkowo obserwowano zależne od dawki nasilenie odczynu zapalnego w komorze przedniej i wysięk z maksymalnym nasileniem 2 dni po wstrzyknięciu. Nasilenie reakcji zapalnej na ogół słabło po kolejnych wstrzyknięciach lub w czasie okresu zdrowienia. W odcinku tylnym występowały nacieki komórkowe i męty w ciecie szklistym, które również miały tendencję do zależności od dawki i na ogół utrzymywały się do końca okresu leczenia. W badaniu 26-tygodniowym, nasilenie stanu zapalnego w ciecie szklistym wzrastało wraz ze zwiększeniem liczby wstrzykiwań. Jednak w okresie zdrowienia obserwowano dowody świadczące o odwracalności tych zmian. Charakterystyka i czas trwania zapalenia w odcinku tylnym sugeruje odpowiedź przeciwciał zależną od układu immunologicznego, która może mieć znaczenie kliniczne. Powstawanie zaćmy było wtórne do

ciężkiego zapalenia. Po wstrzyknięciach do ciała szklistego, niezależnie od wielkości dawki obserwowano przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego po podaniu dawki.

Mikroskopijne zmiany w oku były związane ze stanem zapalnym i nie wskazywały na występowanie procesów zwyrodnieniowych. W tarczy nerwu wzrokowego niektórych oczu odnotowano ziarniniakowe zmiany zapalne. Te zmiany w odcinku tylnym słabły, a w niektórych przypadkach nawet ustąpiły zupełnie w okresie zdrowienia.

Po podaniu ranibizumabu do ciała szklistego nie odnotowano żadnych objawów toksyczności układowej. W podgrupie leczonych zwierząt odkryto przeciwciała na ranibizumab w surowicy i ciele szklistym.

Brak danych dotyczących działania rakotwórczego lub mutagennego.

U ciężarnych małą podanie ranibizumabu do ciała szklistego powodowało maksymalną ekspozycję układową, w najgorszym przypadku 0,9-7 krotnie większą niż ekspozycja kliniczna, nie powodując toksycznego wpływu na rozwój płodu, ani wpływu teratogenego oraz nie wpływało na masę i budowę łożyska, jednak na podstawie farmakologicznych działań ranibizumabu należy go traktować jako związek potencjalnie teratogeny i embrio/fetotoksyczny.

Brak wpływu ranibizumabu na rozwój zarodka i płodu ma prawdopodobnie związek z faktem, że fragment Fab nie przenika przez łożysko. Opisano jednak przypadek dużych stężeń ranibizumabu w surowicy matki oraz jego obecności w surowicy płodu, co sugeruje, że przeciwciała przeciwko ranibizumabowi odegrało rolę białka transportowego (zawierające region Fc) dla ranibizumabu, zmniejszając jego klirens z surowicy matki i umożliwiając przejście przez łożysko. Ponieważ badania nad rozwojem zarodka i płodu prowadzono na zdrowych ciężarnych samicach zwierząt, a obecność chorób (np. cukrzycy) może wpływać na przepuszczalność łożyska dla fragmentu Fab, badania należy interpretować z ostrożnością.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trehaloza dwuwodna
Chlorowodorek histydyny, jednowodny
Histydyna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem, nieotwarta fiołka może być przechowywana w temperaturze pokojowej (25 °C) do 48 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające tylko fiolkę

Jedna fiołka (szkło typu I) z korkiem (kautczuk bromobutyłowy), zawierająca 0,23 ml jałowego roztworu.

Opakowanie zawierające fiolkę + igłę z filtrem

Jedna fiołka (szkło typu I) z korkiem (kautczuk bromobutyłowy), zawierająca 0,23 ml jałowego roztworu oraz 1 tępa igła z filtrem (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Opakowanie zawierające tylko fiolkę

Fiołka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Po wstrzyknięciu wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy wyrzucić. Nie wolno użyć fiołki wykazującej oznaki uszkodzenia lub sfałszowania. Jałowość może być zagwarantowana tylko w przypadku, jeśli zamknięcie opakowania pozostaje nienaruszone.

W celu przygotowania wstrzyknięcia do ciała szklistego potrzebne są następujące elementy zestawu do jednorazowego użytku:

- jałowa igła z filtrem 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm)
- jałowa strzykawka o pojemności 1 ml (z oznaczoną dawką 0,05 ml) i igła iniekcyjna (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm)

Opakowanie produktu leczniczego Ximluci nie zawiera wymienionych elementów.

Opakowanie zawierające fiolkę + igłę z filtrem

Fiołka oraz igła z filtrem przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku. Powtórne użycie może prowadzić do zakażenia lub choroby, lub urazu. Wszystkie elementy zestawu są jałowe. Nie wolno używać żadnego elementu z opakowania, wykazującego oznaki uszkodzenia lub sfałszowania. Jałowość może być zagwarantowana tylko w przypadku, jeśli zamknięcie opakowania z elementami pozostaje nienaruszone.

W celu przygotowania wstrzyknięcia do ciała szklistego potrzebne są następujące elementy zestawu do jednorazowego użytku:

- jałowa igła z filtrem 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, dołączona do opakowania)
- jałowa strzykawka o pojemności 1 ml (z oznaczoną dawką 0,05 ml, niedołączona do opakowania produktu leczniczego Ximluci) oraz igła iniekcyjna (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm, niedołączona do opakowania produktu leczniczego Ximluci)

Aby przygotować produkt leczniczy Ximluci do podania do ciała szklistego **pacjentom dorosłym**, należy postępować według poniższej instrukcji:

1. Przed pobraniem leku do strzykawki należy zdjąć nasadkę z fiołki i oczyścić gumowy korek fiołki (np. przemywając go wacikiem nasączonym 70% alkoholem).
2. Strzykawkę o pojemności 1 ml należy połączyć z igłą z filtrem 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm), zachowując ich jałowość. Igłą z filtrem przebić sam środek gumowej zatyczki i wprowadzić ją do fiołki tak głęboko, by koniec igły sięgał dna fiołki.

3. Należy pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki, trzymając fiolkę w pozycji pionowej, nieznacznie przechyloną, co ułatwia pobranie całego płynu.
4. Podczas opróżniania fiolki należy upewnić się, że tłok strzykawki jest wystarczająco odciągnięty, dzięki czemu także igła z filtrem zostanie opróżniona z leku.
5. Odłączyć strzykawkę, pozostawiając igłę z filtrem w fiolce. Po pobraniu zawartości fiolki igłę z filtrem należy wyrzucić. Nie należy używać igły z filtrem do podawania leku do ciała szklistego.
6. Następnie należy szczelnie połączyć strzykawkę z jałową igłą iniekcyjną (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).
7. Należy ostrożnie zdjąć nakładkę ochronną z igły, starając się, by nie doszło do rozłączenia igły ze strzykawką.

Uwaga: Podczas zdejmowania nakładki należy przytrzymać palcami trzonek igły.

8. Należy ostrożnie usunąć powietrze wraz z nadmiarem roztworu i ustawić dawkę 0,05 ml oznaczoną na strzykawce. Strzykawka jest gotowa do podania leku.

Uwaga: Nie przecierać igły iniekcyjnej. Nie odciągać tłoka strzykawki.

Po zakończeniu wstrzyknięcia nie należy zakładać nakładki z powrotem na igłę ani odłączać igły od strzykawki. Zużyta strzykawkę razem z igłą należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady lub usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 listopada 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

UAB Biotechnologinės farmacijos centras Biotechpharma
Mokslininku str. 4
08412 Wilno
Litwa

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu, podmiot odpowiedzialny (ang. Marketing Authorisation Holder, MAH) w każdym kraju członkowskim, powinien uzgodnić końcową treść materiałów edukacyjnych z lokalnymi władzami.

Przy wprowadzaniu oraz po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Ximluci, MAH powinien zapewnić dostarczenie aktualnego zestawu informacji dla lekarza do wszystkich ośrodków okulistycznych, w których produkt leczniczy Ximluci może zostać zastosowany. W każdym kraju członkowskim, gdzie produkt leczniczy jest dostępny, przedyskutowany i uzgodniony z lokalnymi władzami zestaw aktualnych informacji dla lekarza zawiera zestaw informacji dla pacjenta.

Opakowanie z informacją dla pacjenta powinno zawierać broszury informacyjne dla pacjenta z uwzględnieniem następujących elementów:

- Ulotka dla pacjenta
- Czynności związanych z przygotowaniem do leczenia produktem Ximluci
- Postępowania po leczeniu produktem Ximluci
- Najważniejszych przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich działań niepożądanych, w tym zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, zapalenie wewnątrzgałkowe, odwarstwienie siatkówki i przedarcie siatkówki oraz zapalenie wnętrza oka
- Okoliczności, w których konieczna jest pilna konsultacja medyczna

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE TYLKO FIOŁKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ximluci 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Ranibizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka z 0,23 ml roztworu zawiera 2,3 mg ranibizumabu (10 mg/ml).
2,3 mg/0,23 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

trehaloza dwuwodna; chlorowodorek histydyny, jednowodny; histydyna; polisorbat 20; woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka z 0,23 ml
Pojedyncza dawka dla pacjentów dorosłych: 0,5 mg/0,05 ml
Usunąć nadmiar roztworu.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1691/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE FIOŁKĘ + IGLĘ Z FILTREM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ximluci 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Ranibizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka z 0,23 ml roztworu zawiera 2,3 mg ranibizumabu (10 mg/ml).
2,3 mg/0,23 ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

trehaloza dwuwodna; chlorowodorek histydyny, jednowodny; histydyna; polisorbat 20; woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**Roztwór do wstrzykiwań**

1 fiolka z 0,23 ml
Igła z filtrem
Pojedyncza dawka dla pacjentów dorosłych: 0,5 mg/0,05 ml
Usunąć nadmiar roztworu.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Igła z filtrem nie jest przeznaczona do wstrzykiwań.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1691/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ximluci 10 mg/ml płyn do wstrzykiwań
ranibizumab
Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,3 mg/0,23 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ximluci 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań ranibizumab

DOROŚLI

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ximluci i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ximluci
3. Jak stosować lek Ximluci
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ximluci
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ximluci i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Ximluci

Lek Ximluci jest roztworem wstrzykiwanym do oka. Lek Ximluci należy do grupy leków zwanych lekami przeciwnowoskrzelinowymi. Zawiera substancję czynną zwaną ranibizumabem.

W jakim celu stosuje się lek Ximluci

Lek Ximluci jest stosowany u dorosłych w leczeniu kilku chorób powodujących zaburzenia widzenia.

Choroby te są wynikiem uszkodzenia siatkówki (światłoczułej warstwy znajdującej się w tylnej części oka) spowodowanego przez:

- Rozrost nieszczelnych, nieprawidłowych naczyń krwionośnych. Występuje on w takich chorobach jak zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*) i retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR, ang. *proliferative diabetic retinopathy*, choroba spowodowana przez cukrzycę). Może także występować w przebiegu nowoskrzelinowej (CNV, ang. *choroidal neovascularisation*), spowodowanej patologiczną krótkowzrocznością (PM, ang. *pathologic myopia*), pasmami naczyniastymi, centralną surowiczą retinopatią lub zapalną CNV.
- Obrzęk plamki (obrzęk centralnej części siatkówki). Może on być spowodowany przez cukrzycę (wówczas mamy do czynienia z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular oedema*)) lub przez niedrożność żył siatkówki (zwaną niedrożnością naczyń żylnych siatkówki (RVO, ang. *retinal vein occlusion*)).

Jak działa lek Ximluci

Lek Ximluci specyficznie rozpoznaje i wiąże białko zwane ludzkim śródbłonkowym czynnikiem wzrostu naczyń typu A (VEGF-A), obecne w oku. Nadmierna ilość VEGF-A powoduje nieprawidłowy rozrost naczyń krwionośnych oraz obrzęk w oku, który może prowadzić do zaburzeń widzenia w takich chorobach, jak AMD, DME, PDR, RVO, PM i CNV. Wiążąc się z VEGF-A lek

Ximluci może zablokować te działania oraz zapobiec nieprawidłowemu rozrostowi naczyń i obrzękowi.

Lek Ximluci może pomóc w stabilizacji tych chorób i w wielu przypadkach może spowodować poprawę widzenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ximluci

Kiedy nie stosować leku Ximluci

- Jeśli pacjent ma uczulenie na ranibizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie oka lub jego okolicy.
- Jeśli u pacjenta występuje ból lub zaczerwienienie oka (ciężkie zapalenie wnętrza gałki).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ximluci należy omówić to z lekarzem.

- Ximluci jest podawany w postaci roztworu do wstrzykiwań do oka. Sporadycznie po leczeniu lekiem Ximluci może wystąpić zakażenie wewnętrznej części oka, ból lub zaczerwienienie (zapalenie), odwarstwienie lub przedarcie jednej z warstw tylnych oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki i odwarstwienie lub przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki), lub zmętnienie soczewki (zaćma). Ważne jest, by to zakażenie lub odwarstwienie siatkówki jak najszybciej zidentyfikować i leczyć. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią takie objawy jak ból oka lub uczucie większego dyskomfortu w oku, nasilone zaczerwienienie oka, nieostre widzenie lub pogorszenie widzenia, większa liczba drobnych plamek w polu widzenia lub zwiększona wrażliwość na światło.
- U niektórych pacjentów przez krótki czas bezpośrednio po wstrzyknięciu może zwiększyć się ciśnienie śródgałkowe. Może to być niezauważalne dla pacjenta, dlatego po wstrzyknięciu leku lekarz może kontrolować ciśnienie śródgałkowe.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przebył wcześniej choroby oka lub był poddany leczeniu oka, lub jeśli przebył udar lub wystąpiły u niego przemijające objawy udaru (osłabienie lub porażenie kończyn lub twarzy, trudności w mówieniu i rozumieniu). Informacje te zostaną wzięte pod uwagę podczas podejmowania decyzji, czy lek Ximluci jest odpowiednim lekiem dla danego pacjenta.

Patrz punkt 4. („Możliwe działania niepożądane”) w celu uzyskania szczegółowych informacji na temat działań niepożądanych, które mogą wystąpić w czasie leczenia lekiem Ximluci.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Stosowanie leku Ximluci u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone i dlatego nie jest zalecane.

Lek Ximluci a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

- Kobietom, które mogą zajść w ciążę, zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia i przynajmniej przez trzy miesiące od ostatniego wstrzyknięcia leku Ximluci.
- Nie ma doświadczenia ze stosowaniem leku Ximluci przez kobiety w ciąży. Leku Ximluci nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub planuje ciążę, powinna omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ximluci.
- Lek Ximluci nie jest zalecany do stosowania w okresie karmienia piersią, ponieważ nie wiadomo czy Ximluci przenika do mleka. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ximluci należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po leczeniu lekiem Ximluci mogą wystąpić przemijające zaburzenia ostrości wzroku. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn aż do ustąpienia objawów.

3. Jak stosować lek Ximluci

Lek Ximluci jest podawany w postaci pojedynczego wstrzyknięcia do oka wykonywanego przez lekarza okulistę w znieczuleniu miejscowym. Zwykle stosowana dawka wstrzyknięcia wynosi 0,05 ml (które zawiera 0,5 mg substancji czynnej). Odstęp między dwoma kolejnymi wstrzyknięciami leku Ximluci do tego samego oka powinien wynosić przynajmniej cztery tygodnie. Wszystkie wstrzyknięcia będą wykonywane przez lekarza okulistę.

Przed wstrzyknięciem, lekarz dokładnie umyje oko pacjenta, aby zapobiec zakażeniu. Lekarz poda również miejscowy lek znieczulający w celu zmniejszenia lub uniknięcia bólu, który może towarzyszyć wstrzyknięciu.

Leczenie rozpoczyna się podając jedno wstrzyknięcie leku Ximluci na miesiąc. Lekarz będzie kontrolował stan oka pacjenta i w zależności od odpowiedzi na leczenie zdecyduje, czy i kiedy pacjent powinien otrzymać dalsze leczenie.

Szczegółowe instrukcje użytkowania znajdują się na końcu ulotki „Jak przygotować i podawać lek Ximluci dorosłym pacjentom”.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)

Lek Ximluci może być stosowany u osób w wieku 65 lat i starszych bez konieczności dostosowania dawki.

Przed zakończeniem leczenia lekiem Ximluci

Jeśli pacjent rozważa przerwanie leczenia lekiem Ximluci, należy zgłosić się na kolejną wyznaczoną wizytę i omówić ten problem z lekarzem. Lekarz doradzi pacjentowi i podejmie decyzję o tym, jak długo należy prowadzić leczenie lekiem Ximluci.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze zastosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane związane z podawaniem leku Ximluci wynikają z jego stosowania lub są związane z zabiegiem wstrzyknięcia i wpływają przede wszystkim na oko.

Ciężkie działania niepożądane:

Często (może dotyczyć nie więcej niż 1 pacjenta na 10)

- odwarstwienie lub przedarcie warstwy tylnej oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki) objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklistym prowadzącymi do przemijającej utraty widzenia lub zmętnienie soczewki (zaćma)

Niezbyt często (może dotyczyć nie więcej niż 1 pacjenta na 100)

- ślepotą
- zakażenie gałki ocznej (wewnętrzne zapalenie oka) z zapaleniem wewnętrznej części oka

Objawy, które mogą wystąpić to

- ból lub narastające uczucie dyskomfortu w oku

- nasilone zaczerwienienie oka
- zaburzenia lub pogorszenie widzenia
- większa liczba drobnych plamek w polu widzenia
- zwiększona wrażliwość na światło

Należy natychmiast poinformować lekarza, w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów.

Inne działania niepożądane:

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

Działania niepożądane dotyczące oka

- zapalenie oka
- krwawienie w tylnej części oka (krwawienie w obrębie siatkówki)
- zaburzenia widzenia
- ból oka
- niewielkie cząsteczki lub plamki w polu widzenia (męty w cieple szklistym)
- przekrwienie oka
- podrażnienie oka
- uczucie ciała obcego w oku
- nasilone łzawienie
- zapalenie lub zakażenie brzegów powieki
- suchość oka
- zaczerwienienie lub swędzenie oka
- zwiększenie ciśnienia śródgałkowego

Działania niepożądane niedotyczące oka

- ból gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, katar
- ból głowy
- ból stawów

Często (może dotyczyć nie więcej niż 1 pacjenta na 10)

Działania niepożądane dotyczące oka

- zmniejszenie ostrości widzenia
- obrzęk części oka (błony naczyniowej, rogówki)
- zapalenie rogówki (przednia część oka)
- niewielkie zmiany na powierzchni oka
- zamazane widzenie
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- krwawienie wewnątrzgałkowe
- wydzielina z oka, której towarzyszy swędzenie, zaczerwienienie i obrzęk (zapalenie spojówek)
- wrażliwość na światło
- uczucie dyskomfortu w oku
- opuchnięcie powieki
- ból powieki

Działania niepożądane niedotyczące oka

- zakażenie układu moczowego
- mała liczba czerwonych krwinek (z takimi objawami, jak zmęczenie, duszności, zawroty głowy, bladość skóry)
- lęk
- kaszel
- nudności
- reakcje alergiczne takie jak wysypka, pokrzywka, świąd i zaczerwienienie skóry

Niezbyt często (może dotyczyć nie więcej niż 1 pacjenta na 100)

Działania niepożądane dotyczące oka

- zapalenie i krwawienie w przedniej części oka
- zropienie oka
- zmiany na środkowej części powierzchni oka
- ból lub podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia
- nieprawidłowe odczucie wewnątrz oka
- podrażnienie powieki

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zapalenie naczyń siatkówki (zapalenie naczyń krwionośnych w tylnej części oka)
- Okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki (zamknięcie naczyń krwionośnych w tylnej części oka, zwykle w obecności stanu zapalnego).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ximluci

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiołki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.
- Przed użyciem, nieotwarta fiołka może być przechowywana w temperaturze pokojowej (25 °C) do 48 godzin.
- Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować opakowań, które zostały uszkodzone.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ximluci

- Substancją czynną leku jest ranibizumab. Każdy ml zawiera 10 mg ranibizumabu. Każda fiołka zawiera 2,3 mg ranibizumabu w 0,23 ml roztworu. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml, która zawiera 0,5 mg ranibizumabu.
- Pozostałe składniki to: trehaloza dwuwodna; chlorowodorek histydyny, jednowodny; histydyna; polisorbat 20; woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ximluci i co zawiera opakowanie

Ximluci jest przejrzystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym do barwy lekko brązowej roztworem do wstrzykiwań, w fiołkach (0,23 ml).

Są dostępne dwa różne rodzaje opakowań:

Opakowanie zawierające tylko fiołkę

Opakowanie zawierające jedną szklaną fiołkę z ranibizumabem z korkiem z kauczuku bromobutyłowego. Fiołka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Opakowanie zawierające fiołkę + igłę z filtrem

Opakowanie zawierające jedną szklaną fiołkę z ranibizumabem z korkiem z kauczuku bromobutyłowego oraz jedną jałową, tępą igłę z filtrem 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) w celu pobrania zawartości fiołki. Wszystkie elementy są przeznaczone do jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny i Wytwórca

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29624626

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

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/YYYY}>

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

INFORMACJE PRZEZNACZONE WYŁĄCZNIE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO

Patrz również punkt 3 „Jak stosować lek Ximluci”.

Jak przygotować i podawać produkt leczniczy Ximluci dorosłym pacjentom

Fiolka do jednorazowego użytku do podawania do ciała szklanego

Produkt Ximluci musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę, posiadającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklanego.

W wysiękowej postaci AMD, w CNV, w PDR oraz zaburzeniach widzenia spowodowanych przez DME lub w obrzęku płamki w wyniku RVO zalecana dawka produktu leczniczego Ximluci wynosi 0,5 mg podawana w postaci pojedynczego wstrzyknięcia. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykiwanego leku. Odstęp między wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej cztery tygodnie.

Leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. U pacjentów z wysiękową postacią AMD, DME, PDR i RVO, początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejnych, comiesięcznych iniekcji.

Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych.

Jeśli lekarz stwierdzi na podstawie ocenianej ostrości wzroku oraz parametrów anatomicznych, że kontynuacja leczenia nie przynosi poprawy stanu pacjenta, leczenie produktem leczniczym Ximluci powinno być przerwane.

Monitorowanie aktywności choroby może obejmować badanie kliniczne, testy czynnościowe lub badania obrazowe (np. optyczną koherentną tomografię lub angiografię fluoresceinową).

U pacjentów leczonych według schematu „treat-and-extend” („lecz i wydłużaj odstępy między dawkami”), po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, odstępy między dawkami można stopniowo wydłużać, aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. Odstępy między dawkami należy jednorazowo wydłużać o nie więcej niż dwa tygodnie u pacjentów z wysiękowym AMD, a u pacjentów z DME odstępy te mogą być jednorazowo wydłużane maksymalnie o jeden miesiąc. U pacjentów z PDR i RVO, odstępy między iniekcjami mogą być również stopniowo wydłużane, jednak brak wystarczających danych do określenia długości tych odstępów. Jeśli aktywność choroby nawróci, odstępy między dawkami należy odpowiednio skrócić.

Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych CNV powinno być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od aktywności choroby. Niektórzy pacjenci mogą potrzebować tylko jednej iniekcji w ciągu pierwszych 12 miesięcy; inni mogą wymagać częstszego leczenia, a nawet comiesięcznych iniekcji. W przypadku CNV wtórnej do patologicznej krótkowzroczności (PM), wielu pacjentów może wymagać tylko jednej lub dwóch iniekcji w pierwszym roku leczenia.

Produkt leczniczy Ximluci a fotokoagulacja laserowa w DME i obrzęku płamki wtórnym do BRVO
Istnieje pewne doświadczenie z podawaniem produktu leczniczego Ximluci jednocześnie z wykonywaniem fotokoagulacji laserowej. W przypadku wykonania fotokoagulacji laserowej i podawania leku tego samego dnia, z podaniem produktu leczniczego Ximluci należy odczekać co najmniej 30 minut po wykonaniu fotokoagulacji laserowej. Produkt leczniczy Ximluci może być stosowany u pacjentów, u których wcześniej przeprowadzono fotokoagulację laserową.

Produkt leczniczy Ximluci i terapia fotodynamiczna z weteporfiną w CNV wtórnej do PM
Brak jest doświadczenia w jednoczesnym podawaniu produktu leczniczego Ximluci i werteporfiny.

Należy obejrzyć pojemnik z produktem Ximluci przed podaniem leku, sprawdzając czy nie doszło do wytrącenia osadu i zmiany jego zabarwienia.

Zabieg wstrzyknięcia leku należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych, po chirurgicznej dezynfekcji rąk, z użyciem jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub innego podobnego przyrządu) oraz w warunkach umożliwiających wykonanie w sposób jałowy paracentezy (w razie konieczności). Przed podaniem leku do ciała szklistego należy uważnie zebrać wywiad lekarski pacjenta pod kątem ewentualnych reakcji nadwrażliwości. Przed wstrzyknięciem leku należy zastosować odpowiednie znieczulenie i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania do dezynfekcji skóry wokół oka, powieki i powierzchni gałki ocznej, zgodnie z lokalną praktyką.

Opakowanie zawierające tylko fiolkę

Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Po wstrzyknięciu wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy wyrzucić. Nie wolno użyć fiolki wykazującej oznaki uszkodzenia lub sfałszowania. Jałowość może być zagwarantowana tylko w przypadku, jeśli zamknięcie opakowania pozostaje nienaruszone.

W celu przygotowania wstrzyknięcia do ciała szklistego potrzebne są następujące elementy zestawu do jednorazowego użytku:

- jałowa igła z filtrem 5 μ m (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm)
- jałowa strzykawka o pojemności 1 ml (z oznaczoną dawką 0,05 ml)
- igła iniekcyjna (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

Opakowanie produktu leczniczego Ximluci nie zawiera wymienionych elementów.

Opakowanie zawierające fiolkę + igłę z filtrem

Wszystkie elementy zestawu są jałowe i przeznaczone do jednorazowego użytku. Nie wolno używać żadnego elementu z opakowania, wykazującego oznaki uszkodzenia lub sfałszowania. Jałowość może być zagwarantowana tylko w przypadku, jeśli zamknięcie opakowania z elementami pozostaje nienaruszone. Powtórne użycie może prowadzić do zakażenia lub choroby/urazu.

W celu przygotowania wstrzyknięcia do ciała szklistego potrzebne są następujące elementy zestawu do jednorazowego użytku:

- jałowa igła z filtrem 5 μ m (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, dołączona do opakowania)
- jałowa strzykawka o pojemności 1 ml (z oznaczoną dawką 0,05 ml, niedołączona do opakowania leku Ximluci)
- igła iniekcyjna (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm; niedołączona do opakowania leku Ximluci)

Aby przygotować lek Ximluci do podania do ciała szklistego dorosłym pacjentom, należy postępować według poniższej instrukcji:

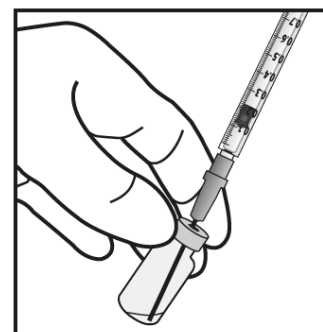
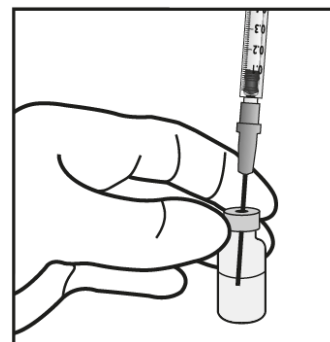
1. Przed pobraniem leku do strzykawki należy zdjąć nasadkę z fiolki i oczyścić gumowy korek fiolki (np. przemywając go wacikiem nasączonym 70% alkoholem).

2. Strzykawkę o pojemności 1 ml należy połączyć z igłą z filtrem 5 μ m (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 μ m), zachowując ich jałowość. Igłą z filtrem przebić sam środek gumowej zatyczki i wprowadzić ją do fiolki tak głęboko, by koniec igły sięgał dna fiolki.

3. Należy pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki, trzymając fiolkę w pozycji pionowej, nieznacznie przechyloną, co ułatwia pobranie całego płynu.

4. Podczas opróżniania fiolki należy upewnić się, że tłok strzykawki jest wystarczająco odciągnięty, dzięki czemu także igła z filtrem zostanie opróżniona z leku.

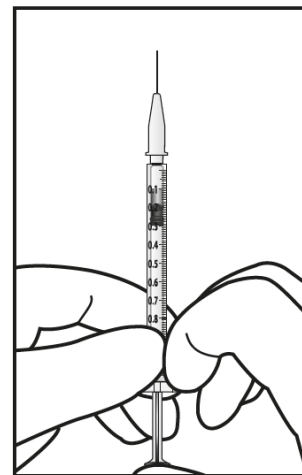
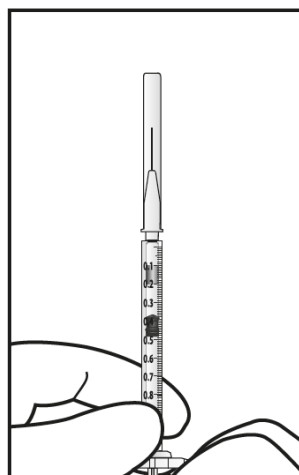
5. Odłączyć strzykawkę, pozostawiając igłę z filtrem w fiolce. Po pobraniu zawartości fiolki, igłę z filtrem należy wyrzucić. Nie należy używać igły z filtrem do podawania leku do ciała szklistego.



6. Następnie należy szczelnie połączyć strzykawkę z jałową igłą iniekcyjną (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

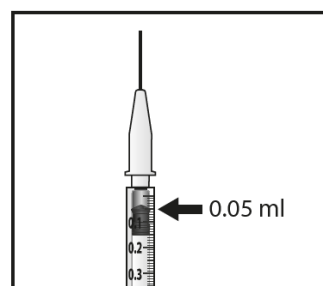
7. Należy ostrożnie zdjąć nakładkę ochronną z igły, starając się, by nie doszło do rozłączenia igły ze strzykawką.

Uwaga: Podczas zdejmowania nakładki należy przytrzymać palcami trzonek igły.



8. Należy ostrożnie usunąć powietrze wraz z nadmiarem roztworu ze strzykawki, a następnie wypchnąć tłok do momentu, gdy jego końcówka zrówna się z linią oznaczoną 0,05 ml na strzykawce. Strzykawka jest gotowa do podania leku.

Uwaga: Nie przecierać igły iniekcyjnej. Nie odciągać tłoka strzykawki.



Iglę iniekcyjną należy wprowadzić 3,5-4,0 mm za rąbkim do ciała szklistego, unikając południka poziomego i kierując ją do części centralnej gałki ocznej. Następnie należy wstrzyknąć lek w objętości 0,05 ml. Należy wybierać różne miejsca wkłucia na twardówce podczas kolejnych wstrzyknięć.

Po zakończeniu wstrzyknięcia nie należy zakładać nakładki z powrotem na igłę ani odłączać igły od strzykawki. Zużyta strzykawkę razem z igłą należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady lub usunąć ją zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących ranibizumabu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących zapalenia naczyń siatkówki z okluzją lub bez, pochodzących z badań klinicznych, piśmiennictwa oraz zgłoszeń spontanicznych, a także biorąc pod uwagę wiarygodny mechanizm działania, sprawozdawca PRAC uznaje, że związek przyczynowy pomiędzy ranibizumabem a zapaleniem naczyń siatkówki z okluzją lub bez, jest co najmniej racjonalnie możliwy.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ranibizumabu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną ranibizumab pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.