

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ximluci 10 mg/ml süstelahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 10 mg ranibizumabi\* (*ranibizumabum*). Üks viaal sisaldab 2,3 mg ranibizumabi 0,23 ml lahuses. See kogus võimaldab manustada täiskasvanutele üksikannusena 0,05 ml, mis sisaldab 0,5 mg ranibizumabi.

\*Ranibizumab on inimesele omaseks muudetud monoklonaalse antikeha fragment, mis on toodetud *Escherichia coli* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge kuni vähesel määral opalestseruv, värvitu kuni vähesel määral pruunikas vesilahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Ximluci on näidustatud täiskasvanutele:

- maakula neovaskulaarse (märja) seniil degeneratsiooni (*age-related macular degeneration*, AMD) raviks;
- diabeetilisest maakula ödeemist (*diabetic macular oedema*, DME) tingitud nägemiskahjustuse raviks;
- proliferatiivse diabeetilise retinopaatia (*proliferative diabetic retinopathy*, PDR) raviks;
- võrkkesta veeni oklusioonist (RVO) [haruveeni RVO (BRVO) või tsentraalveeni RVO (CRVO)] tingitud maakula ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemise ravi;
- soonkesta neovaskularisatsiooni (*choroidal neovascularisation*, CNV) tõttu tekkinud nägemiskahjustuse raviks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ximlucit peab manustama vastava väljaõppe saanud silmaarst, kellel on klaaskehasisese süstimise kogemus.

#### Annustamine

#### Täiskasvanud

Ximluci soovitatav annus täiskasvanutel on 0,5 mg ühekordse intravitreaalse süstena. Sellele vastab 0,05 ml süstelahust. Intervall kahe samasse silma tehtava süste vahel peab olema vähemalt 4 nädalat.

Ravi täiskasvanutel alustatakse ühe süstega kuus kuni maksimaalse nägemisteravuse saavutamiseni ja/või puuduvad haiguse aktiveerumise nähud, st patsiendi nägemisteravus ega haiguse teised

sümptomid ja nähud ei muutu käimasoleva ravi ajal. Märja AMD, DME, PDR ja RVO korral võib olla vajalik kolm või enam järjestikust igakuist süstet.

Seejärel tuleb arstil määrata jälgimise ja raviintervallid lähtuvalt haiguse aktiivsusest, mida hinnatakse nägemisteravuse ja/või anotoomiliste parameetrite järgi.

Ravi Ximluci-ga tuleb katkestada, kui arsti arvamisel ei viita nägemisteravus ega anotoomilised parameetrid patsiendi paranemisele.

Nägemisteravuse jälgimise alla võivad kuuluda kliiniline läbivaatus, funktsionaalne testimine või kuvamistehnoloogiad (nt optiline koherents-tomograafia või fluorestseiin-tomograafia).

Kui patsienti ravitakse vastavalt ravi-ja-pikenda režiimile, maksimaalse nägemisteravuse saavutamisel ja/või haiguse aktiveerumise nähtude puudumisel, võib järk-järgult pikendada raviintervalle kuni haiguse aktiveerumise nähtude või nägemiskahjustuse taastekkeni. Raviintervalli ei tohi märja AMD korral pikendada rohkem kui kaks nädalat korraga ning DME korral võib pikendada kuni üks kuu korraga. PDR ja RVO korral võib samuti raviintervalle järk-järgult pikendada, kuid nende intervallide pikkuste määramiseks ei ole piisavalt andmeid. Kui haigus aktiveerub uuesti, tuleb vastavalt lühendada intervalle.

Soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustuse ravi tuleb igale patsiendile individuaalselt määrata vastavalt haiguse aktiivsusele. Mõned patsiendid võivad esimese 12 kuu jooksul vajada vaid ühte süstet, mõned võivad vajada sagedasemat ravi, ka igakuiseid süsteid. Patoloogilisest müoopiast (PM) tingitud soonkesta neovaskularisatsiooniga patsiendid võivad esimese aasta jooksul vajada vaid ühte või kahte süstet (vt lõik 5.1).

#### *Ximluci ja laserfotokoagulatsioon DME ja maakula turse korral pärast BRVO-d*

Ranibizumabi manustamise kohta koos laserfotokoagulatsiooniga on teatud määral kogemusi (vt lõik 5.1). Kui ravi teostatakse samal päeval, tuleb Ximluci manustada vähemalt 30 minutit pärast laserfotokoagulatsiooni. Ximluci tohib manustada patsientidele, kes eelnevalt on saanud laserfotokoagulatsiooni.

#### *Ximlucie ja verteporfiini fotodünaamiline ravi (photodynamic treatment – PDT) PM-st tingitud sekundaarse CNV korral*

Ximluci ja verteporfiini koosmanustamise kogemus puudub.

#### *Patsientide erirühmad*

##### *Eakad*

Eakatel ei ole vaja annust muuta. Üle 75-aastastel DME-ga patsientidel on ravimi kasutamiskogemus piiratud.

##### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole ranibizumabi kasutamist uuritud. Siiski ei ole nendel patsientidel vaja kasutada erilisi meetmeid.

##### *Lapsed*

Ximluci ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustusega noorukite kohta vanuses 12 kuni 17 aastat on esitatud lõigus 5.1, kuid soovitusi annustamise kohta ei saa anda.

#### *Manustamisviis*

Ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaal ainult intravitreaalseks manustamiseks.

Ravimi maht viaalis (0,23 ml) on suurem kui soovitatav annus (0,05 ml täiskasvanutel), seetõttu tuleb viaali alles jäänud ravim enne manustamist ära visata.

Ximluci tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes.

Süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes, mis hõlmab kirurgilist käte desinfitseerimist, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalaupiegli (või samaväärse) kasutamist ja steriilse paratsenteesi kättesaadavust (vajadusel). Enne ravimi klaaskehasse süstimist tuleb hoolikalt hinnata patsiendi meditsiinilist anamneesi ülitundlikkusreaktsioonide suhtes (vt lõik 4.4). Enne süstimist tuleb teha piisav anesteesia ja manustada paikselt laia toimespektriga mikrobitsiidi silmaümbruse naha, silmalau ja silma pinna desinfitseerimiseks vastavalt kohalikule praktikale.

#### Täiskasvanud

Täiskasvanutel tuleb süstlanõel viia klaaskeha sisse 3,5...4,0 mm tagapool limbast, eemal horisontaalsest meridiaanist ja hoides suunda silmamuna keskosa poole. Seejärel süstitakse 0,05 ml lahust; järgnevat süstide puhul tuleb kasutada erinevat süstekohta.

Teavet ravimi ettevalmistamise kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne või kahtlustatav silma- või silmaümbruse infektsioon.

Aktiivne raske silmasisene põletik.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Intravitreaalse süstimisega seotud reaktsioonid

Klaaskehasiseseid süsteid (sh ranibizumabiga) on seostatud endoftalmiidi, silmasisese põletiku, võrkkesta regmatogeense irdumise, võrkkestarebendi ja iatrokeense traumaatilise katarakti tekkega (vt lõik 4.8). Ximluci manustamisel peab alati kasutama kohast aseptilist süstetehnikat. Lisaks tuleb patsiente jälgida süstimisele järgneva nädala jooksul, et infektsiooni korral oleks võimalik rakendada varajast ravi. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid otsekohe endoftalmiidile või ükskõik millisele ülaltoodud tüsistusele viitavast sümptomist.

#### Silmasisese rõhu tõus

Täiskasvanutel on mööduvat silmasisese rõhu (IOP) tõusu täheldatud 60 minuti jooksul pärast ranibizumabi süstimist. Samuti on tuvastatud püsivat IOP tõusu (vt lõik 4.8). Jälgida tuleb nii silmasisest rõhku kui nägemisnärviga pea verevarustust ning vajadusel alustada sobivat ravi.

Patsientidele tuleb jagada teavet võimalike kõrvaltoimete sümptomite kohta ning juhendada neid arstiga ühendust võtma, kui nähtudena ilmnevad silmavalu või suurenenud ebamugavustunne silmades, silmade punetuse süvenemine, hägune või halvenenud nägemine, väikeste osakeste suurenenud hulk nägemisväljas või valgustundlikkuse suurenemine (vt lõik 4.8).

## Mõlema silma üheaegne ravi

Piiratud andmed mõlema silma üheaegse ravi (sealhulgas manustamine samal päeval) kohta ranibizumabiga ei viita süsteemsete kõrvaltoimete riski suurenemisele võrreldes ühe silma raviga.

## Immunogeensus

Esineb ranibizumabi immunogeensususe võimalus. Kuna DME-ga patsientidel esineb võimalus suurenenud süsteemseks ekspositsiooniks, ei saa välistada suuremat ülitundlikkuse tekkeriski antud patsientide populatsioonis. Patsiente tuleb ka juhendada, et nad teataksid silmasisese põletiku süvenemisest, mis võib olla silmasisese antikehade moodustumise kliiniline tunnus.

## Samaaegne ravi teiste VEGF (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) ravimitega

Ximluci ei tohi manustada koos teiste VEGF vastaste (süsteemselt või okulaarselt manustatavate) ravimitega.

## Ximluci manustamata jätmise täiskasvanutel

Annus tuleb jätta manustamata ning ravi ei tohi uuesti alustada enne järgmist plaanilist ravikorda järgmistel juhtudel:

- parima korrigeeritud nägemisteravuse langus  $\geq 30$  tähte võrreldes viimase nägemisteravuse mõõtmisega;
- silmasisene rõhk  $\geq 30$  mmHg;
- võrkkesta rebend;
- subretinaalne hemorraagia, mis haarab võrkkesta-tsentraallohu, või kui verevalumi suurus on  $\geq 50\%$  kogu kahjustusalast;
- eelneva 28 päeva jooksul tehtud või järgneva 28 päeva jooksul planeeritud silmaoperatsioon.

## Võrkkesta pigmentepiteeli rebend

Riskifaktorite hulka, mida seostatakse võrkkesta pigmentepiteeli rebendi tekkega pärast VEGF vastast ravi märja AMD korral ning tõenäoliselt ka pärast teiste soonkesta neovaskularisatsiooni vormide ravi, kuuluvad ulatuslik ja/või kõrge võrkkesta pigmentepiteeli irdumine. Ravi alustamisel ranibizumabiga tuleb nende võrkkesta pigmentepiteeli rebendi riskifaktoritega patsientide puhul olla ettevaatlik.

## Regmatogeenne võrkkesta irdumine või kollatähni defektid täiskasvanutel

Ravi tuleb lõpetada patsientidel, kellel on regmatogeenne võrkkesta irdumine või 3. või 4. astme kollatähni defektid.

## Piiratud andmetega patsientide rühmad

I tüüpi diabeedist tingitud DME-ga patsientide ravi kohta on kogemused piiratud. Ranibizumabi ei ole uuritud patsientidel, kes on eelnevalt saanud klaaskehasiseseid süsteid, aktiivsete süsteemsete infektsioonidega patsientidel või patsientidel, kellel on kaasvalt silmakahjustused nagu võrkkesta irdumine või auk kollastähnis (*macular hole*). Kogemused on piiratud ranibizumabiga ravi kasutamise kohta ka diabeediga patsientidel, kellel on HbA1c rohkem kui 108 mmol/l (12%) ja puuduvad täiesti patsientidel, kellel on kontrollimata hüpertensioon. Selliste patsientide ravimisel peab arst seda teabe puudumist arvestama.

Puuduvad piisavad andmed, et teha järeldus ranibizumabi toime kohta RVO-ga patsientidel, kellel esinevad pöördumatu isheemilise nägemisfunktsiooni kaotuse nähud.

Andmed on piiratud ranibizumabi toime kohta PM-ga patsientidel, kellel ei ole varasemalt õnnestunud vertepofiini fotodünaamilise teraapiaga (vPDT) ravimine. Kuigi subfoveaalse ja jukstafoveaalse

kahjustusega patsientidel on täheldatud ühesugust toimet, puuduvad piisavad andmed, et teha järeldus ranibizumabi toime kohta ekstrafoveaalse kahjustusega PM-ga patsientidel.

#### Intravitreaalse süstimise järgsed süsteemsed toimed

Süsteemsete kõrvaltoimetena kirjeldati pärast VEGF inhibiitorite intravitreaalset süstimist mitteokulaarseid hemorraagiaid ja arteriaalseid trombembooliaid.

Ohutusandmete hulk on piiratud selliste DME-ga, RVO tagajärjel tekkinud maakula ödeemiga ja PM-st tingitud sekundaarse CNV-ga patsientide ravi kohta, kellel on anamneesis insult või transitoorsed isheemilised atakid. Patsientide puhul, kellel on esinenud insult või transitoorne isheemiline atakk, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.8).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

Märja AMD ja PM-i raviks Ximluci manustamise kohta koos fotodünaamilise raviga (PDT) verteporfiiniga vt lõik 5.1.

Laserfotokoagulatsiooni ja Ximluci kasutamise kohta täiendava ravina DME ja BRVO korral, vt lõigud 4.2 ja 5.1.

Kliinilistes uuringutes DME-st tingitud nägemiskahjustusega patsientidel ravi ranibizumabiga koos tiasolidiindioonidega ei mõjutanud nägemisteravust ega tsentraalset reetina paksust (*central retinal subfield thickness - CSFT*).

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Rasedus

Ranibizumabi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. *Cynomolgus*-ahvidel läbi viidud loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele või embrüonaalsele/loote arengule (vt lõik 5.3). Pärast silmasisest manustamist on ranibizumabi süsteemne ekspositsioon madal, kuid toimemehhanismi tõttu tuleb ranibizumab lugeda potentsiaalse teratogeense ja embrüo-/fetotoksilise toimega ravimiks. Seetõttu tohib ranibizumabi raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravist loodetav kasu ületab võimalikud ohud lootele. Naistel, kes soovivad rasestuda ja kes on saanud ravi ranibizumabiga, soovitatakse pärast viimast ranibizumabi annust ja enne rasestumist oodata vähemalt 3 kuud.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas ranibizumaberitub rinnapiima. Ravi ajal Ximluci-ga ei soovitata last rinnaga toita.

#### Fertiilsus

Fertiilsuse kohta andmed puuduvad.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Raviprotseduur võib põhjustada mööduvaid nägemishäireid, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8). Patsiendid, kellel need nähud tekivad, ei tohi juhtida autot ega töötada masinatega kuni nägemishäirete möödumiseni.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Enamik ranibizumabi manustamise järgselt teatatud kõrvaltoimetest on seotud intravitreaalse süstimise protseduuriga.

Kõige sagedamini teatatud ranibizumabi süsti järgsed silma kõrvaltoimed on: silmavalu, silma hüperemia, silmasisese rõhu tõus, vitreiid, klaaskeha irdumine, võrkkesta hemorraagia, nägemishäired, klaaskeha hõljumid, konjunktivi hemorraagia, silmaärritus, võõrkeha tunne silmas, suurenenud pisaravool, blefariit, kuiv silm ja silma sügelus.

Kõige sagedamini teatatud mitte silma kõrvaltoimed on peavalu, nasofarüingiit ja artralgia.

Harvem teatatud, kuid tõsisemate kõrvaltoimete hulka kuuluvad endoftalmiit, pimedus, võrkkesta irdumine, võrkkestarebend ja iatrogenne traumaatiline katarakt (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringustes ranibizumabi manustamise järgselt täheldatud kõrvaltoimed on esitatud tabeli kujul allpool.

### Kõrvaltoimete tabel<sup>#</sup>

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi, kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b><i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i></b>	
<i>Väga sage</i>	Nasofarüingiit
<i>Sage</i>	Kuseteede infektsioon*
<b><i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i></b>	
<i>Sage</i>	Aneemia
<b><i>Immuunsüsteemi häired</i></b>	
<i>Sage</i>	Ülitundlikkus
<b><i>Psühhiaatrilised häired</i></b>	
<i>Sage</i>	Ärevus
<b><i>Närvisüsteemi häired</i></b>	
<i>Väga sage</i>	Peavalu
<b><i>Silma kahjustused</i></b>	
<i>Väga sage</i>	Vitreiid, klaaskeha irdumine, võrkkesta hemorraagia, nägemishäired, silmavalu, klaaskeha hõljumid, konjunktivi hemorraagia, silmaärritus, võõrkeha tunne silmas, suurenenud pisaravool, blefariit, kuiv silm, silma hüperemia, silma sügelus.
<i>Sage</i>	Võrkkesta degeneratsioon, võrkkesta kahjustus, võrkkesta irdumine, võrkkestarebend, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine, võrkkesta pigmentepiteeli rebend, nägemisteravuse langus, klaaskeha hemorraagia, klaaskeha kahjustus, uveiit, iriid, iridotsükliit, katarakt, läätse tagumise kapsli katarakt, läätse tagumise kapsli läbipaistmatus, punktkeratiit, sarvkesta abrasioon, eeskambri põletik, ähmane nägemine, verevalum süstekohal, silma verevalum, konjunktiviit, allergiline konjunktiviit, silmarähm, fotopsia, fotofoobia, ebamugavustunne silmas, silmalau turse, silmalau valu, konjunktivi hüperemia.
<i>Aeg-ajalt</i>	Pimedus, endoftalmiit, hüpopüon, hüfeem, keratopaatia, vikerkesta adhesioon, sarvkesta sade, sarvkesta turse, sarvkesta

	striiad, valu süstekohal, ärritus süstekohal, ebanormaalne silmade tundlikkus, silmalau ärritus.
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
<i>Sage</i>	Köha
<b>Seedetrakti häired</b>	
<i>Sage</i>	Iiveldus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
<i>Sage</i>	Allergilised reaktsioonid (lööve, urtikaaria, kihelus, erüteem)
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
<i>Väga sage</i>	Artralgia
<b>Uuringud</b>	
<i>Väga sage</i>	Silmasisese rõhu tõus

Kõrvaltoimeid defineeriti kui kõrvalnähtusid (vähemalt 0,5 protsendipunktil patsientidest), mis esinesid suuremal määral (vähemalt 2 protsendipunkti) patsientidel, kes said ravi ranibizumab 0,5 mg-ga kui neil, kes said võrdlusravi (platseebo või verteporfiini fotodünaamiline ravi).

\* täheldatud üksnes DME-ga patsientidel

#### Ravimrühmale iseloomulikud kõrvaltoimed

Ranibizumabi-ga ravi saanud patsientidel oli märja AMD-ga kolmanda faasi uuringutes mitteokulaarse hemorraagia üldine sagedus vähesel määral suurenenud, kõrvaltoime on potentsiaalselt seotud süsteemse VEGF (vaskulaarse endoteeli kasvufaktor) inhibitsiooniga. Siiski ei leitud kindlat seost erinevate hemorraagiatega. Pärast VEGF inhibiitorite klaaskehasisest manustamist esineb teoreetiline oht arteriaalsete trombemboolsete tüsistuste, sealhulgas ajuinsuldi ja müokardiinfarkti tekkeks. Ranibizumabi kliinilistes uuringutes AMD, DME, PDR, RVO ja CNV patsientidel täheldati arteriaalsete trombemboolsete tüsistuste väikest esinemissagedust ning puudusid suured erinevused ranibizumabiga ravi saanud ja kontrollrühmade vahel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Märja AMD-ga kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgsetes andmetes on kirjeldatud tahtmatu üleannustamise juhte. Kõrvalnähtud, seoses kirjeldatud juhtudega, on silmasisese rõhu tõus ja hetkeline pimedus, nägemisteravuse langus, sarvkesta ödeem, sarvkesta valu, silmavalu. Üleannustamise korral tuleb kontrollida silmasisest rõhku ning alustada ravi juhul, kui raviarst seda vajalikuks peab.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, neovaskularisatsioonivastased ained, ATC-kood: S01LA04

Ximluci on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

#### Toimemehhanism

Ranibizumab on inimesele omaseks muudetud rekombinantse monoklonaalse antikeha fragment, mis on suunatud inimese vaskulaarse endoteeli kasvufaktori A (VEGF-A) vastu. See seondub suure



afiinsusega VEGF-A isovormidega (nt VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> ja VEGF<sub>165</sub>), takistades seeläbi VEGF-A seondumist retseptoritega VEGFR-1 ja VEGFR-2. VEGF-A seondumine nimetatud retseptoritega viib endoteelirakkude proliferatsiooni ja neovaskularisatsiooni tekkeni, samuti veresoonte permeaabluse suurenemiseni, mis kõik arvatakse soodustavat maakula seniilidegeneratsiooni neovaskulaarse vormi progresseerumist, patoloogilist müoopiat ja CNV või diabeetilise maakula ödeemi või RVO tõttu tekkinud maakula ödeemi põhjustatud nägemiskahjustust täiskasvanutel.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Märja AMD ravi

Märja AMD korral on ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust hinnatud kolmes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo- või aktiivse võrdlusravimiga kontrolliga uuringus neovaskulaarse AMD-ga patsientidel kestvusega 24 kuud. Nendesse uuringutesse kaasati kokku 1323 patsienti (879 aktiivse ravi grupis ja 444 kontrollgrupis).

Uuringus FVF2598g (MARINA) randomiseeriti minimaalselt klassikalise või varjatud, mitte-klassikalise kahjustusega 716 patsienti vahekorras 1:1:1, kellele manustati igakuiselt süstena 0,3 mg ranibizumabi, 0,5 mg ranibizumabi või platseebot.

Uuringus FVF2587g (ANCHOR) randomiseeriti valdavalt klassikalise CNV kahjustusega 423 patsienti vahekorras 1:1:1, kellele manustati igakuiselt 0,3 mg ranibizumabi, igakuiselt 0,5 mg ranibizumabi või tehti fotodünaamilist ravi verteporfiiniga (uuringu alguses ja seejärel iga 3 kuu tagant, kui fluorestseinangiograafia näitas veresoonte kõrgeenenud permeaabluse püsimist või taasteket).

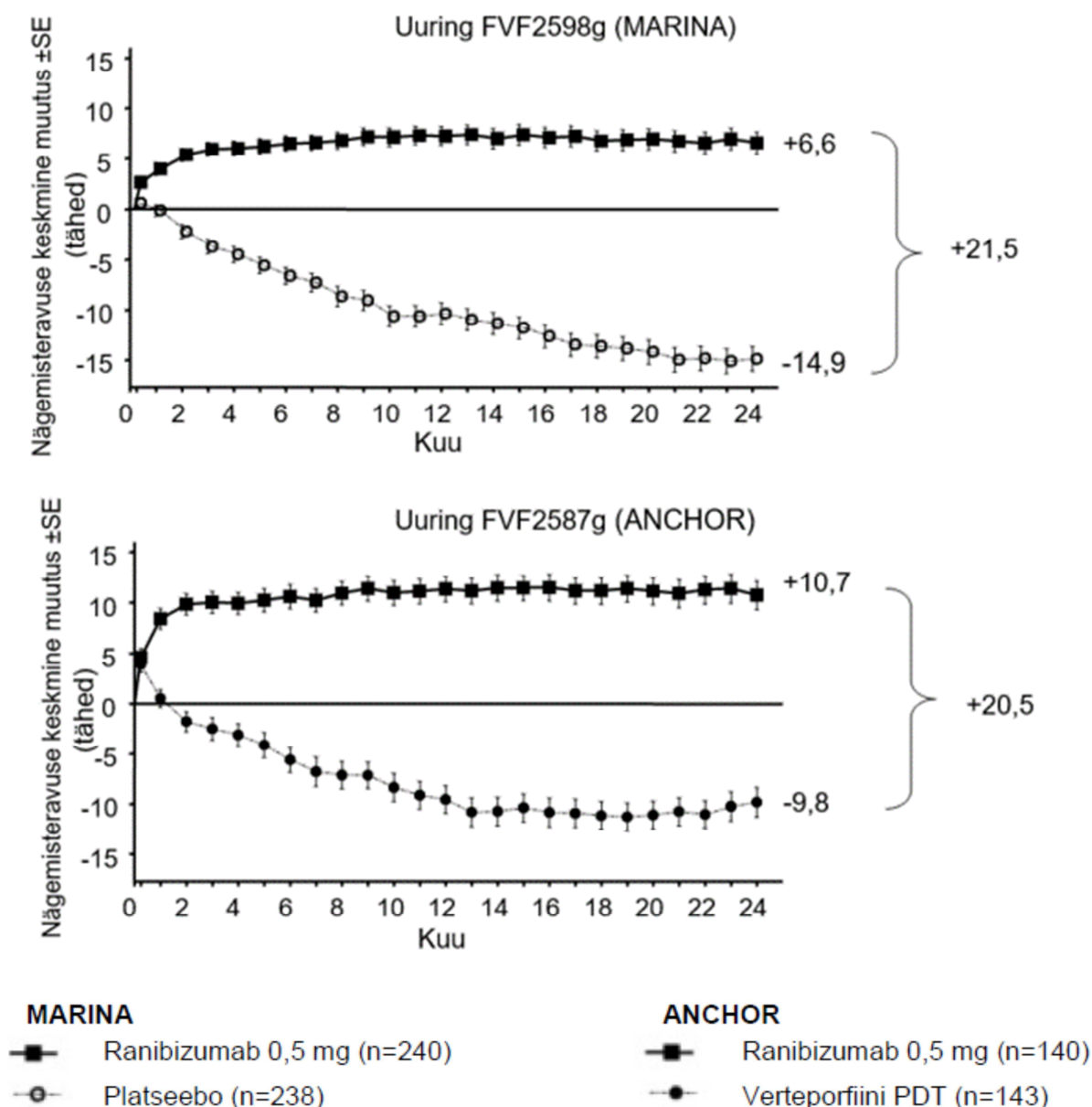
Olulised lõpptulemused on summeeritud tabelis 1 ja joonisel 1.

**Tabel 1 12. kuu ja 24. kuu tulemused uuringutes FVF2598g (MARINA) ja FVF2587g (ANCHOR)**

Näitaja	Kuu	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Platseebo (n=238)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	Verteporfiini PDT (n=143)	Ranibizumab 0,5 mg (n=140)
Nägemisteravuse langus <15 tähe võrra (%) <sup>a</sup> (nägemise säilitamine, esmane tulemusnäitaja)	Kuu 12	62%	95%	64%	96%
	Kuu 24	53%	90%	66%	90%
Nägemisteravuse paranemine ≥15 tähe võrra (%) <sup>a</sup>	Kuu 12	5%	34%	6%	40%
	Kuu 24	4%	33%	6%	41%
Nägemisteravuse keskmise muutus (tähed) (SD) <sup>a</sup>	Kuu 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Kuu 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

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

**Joonis 1 Nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest 24. kuuni uuringus FVF2598g (MARINA) ja uuringus FVF2587g (ANCHOR)**



Mõlema katse tulemused näitavad, et pidev ravi ranibizumabiga võib samuti olla kasulik patsientidele, kellel on parim kontrollitud nägemisteravus (BCVA) langenud esimesel raviaastal 15 tähe võrra.

Nii MARINA kui ka ANCHOR uuringus täheldati Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustiku (VFQ-25) skooride järgi patsientide raporteeritud nägemisfunktsiooni statistiliselt olulist paranemist võrreldes ranibizumab-iga ravi kontrollrühmaga.

Uuringus FVF3192g (PIER) randomiseeriti vahekorras 1:1:1 kõikide vormidega neovaskulaarse AMD-ga 184 patsienti, kes said 0,3 mg ranibizumabi, 0,5 mg ranibizumabi või platseebot üks kord kuus 3 järjestikusel kuul, millele järgnes annuse manustamine iga 3 kuu järel. Alates uuringu 14. kuust oli platseebot saanud patsientidel lubatud üle minna ranibizumabile ning alates 19. kuust oli võimalik sagedasem ravi. PIER uuringus said ranibizumabi ravitud patsiendid kokku 10 ravikuuri.

Pärast esialgset nägemisteravuse paranemist (pärast igakuist annustamist) langes kord kvartalis manustamisel patsientide nägemisteravus, 12. kuuks nägemisteravuse algväärtus taastus ja see toime

püsis enamikul ranibizumabiga ravi saanud patsientidest (82%) 24. kuul. Piiratud andmed platseeborühma patsientidelt, kes läksid üle ranibizumabile, näitasid, et ravi varajane alustamine võib olla seotud nägemisteravuse parema säilimisega.

Andmed kahest müügiloa saamise järgselt tehtud uuringust (MONT BLANC, BPD952A2308 ja DENALI, BPD952A2309) kinnitasid ranibizumabi ravitoimet, kuid ei näidanud lisaefekti verteporfiini (Visudyne PDT) ja ranibizumabi kombineeritud manustamisel võrrelduna ranibizumabi monoterapiaga.

Patoloogilisest müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustuse ravi

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust PM-st tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustusega patsientidel on hinnatud 12 kuud kestnud toepeltpimedas kontrollliga keskses uuringus F2301 (RADIANCE). Selles uuringus randomiseeriti 277 patsienti vahekorras 2:2:1 järgmistesse rühmadesse:

- 1. rühm (ranibizumab 0,5 mg, annustamisrežiim lähtuvalt „stabiilsuse” kriteeriumist, mille korral puuduvad parimas kontrollitud nägemisteravuses (BCVA) muutused võrreldes kahe igakuise eelneva nägemisteravuse kontrolliga).
- 2. rühm (ranibizumab 0,5 mg, annustamisrežiim lähtuvalt „haiguse aktiivsuse” kriteeriumist, mille korral on nägemise halvenemine intra- või subretinaalse vedeliku tõttu või soonkesta neovaskularisatsioonist tingitud aktiivse lekkimise tõttu, mida hinnatakse optilise koherents-tomograafia või fluorestseiin-tomograafiaga).
- 3. rühm (verteporfiini fotodünaamilise teraapiaga (vPDT) ravitud patsiendid –pärast 3. kuud lubati kasutada ravi ranibizumabiga).

2. rühmas, mis on soovitatav annustamine (vt lõik 4.2), vajasis 50,9% patsientidest 1 kuni 2 süstet, 34,5% vajasis 3 kuni 5 süstet ja 14,7% vajasis 6 kuni 12 süstet 12-kuulise uuringuperioodi jooksul. 62,9% 2. rühma patsientidest ei vajanud süsteid uuringuperioodi viimasel 6 kuul.

Uuringu RADIANCE olulisemad tulemused on kokku võetud tabelis 2 ja joonisel 2.

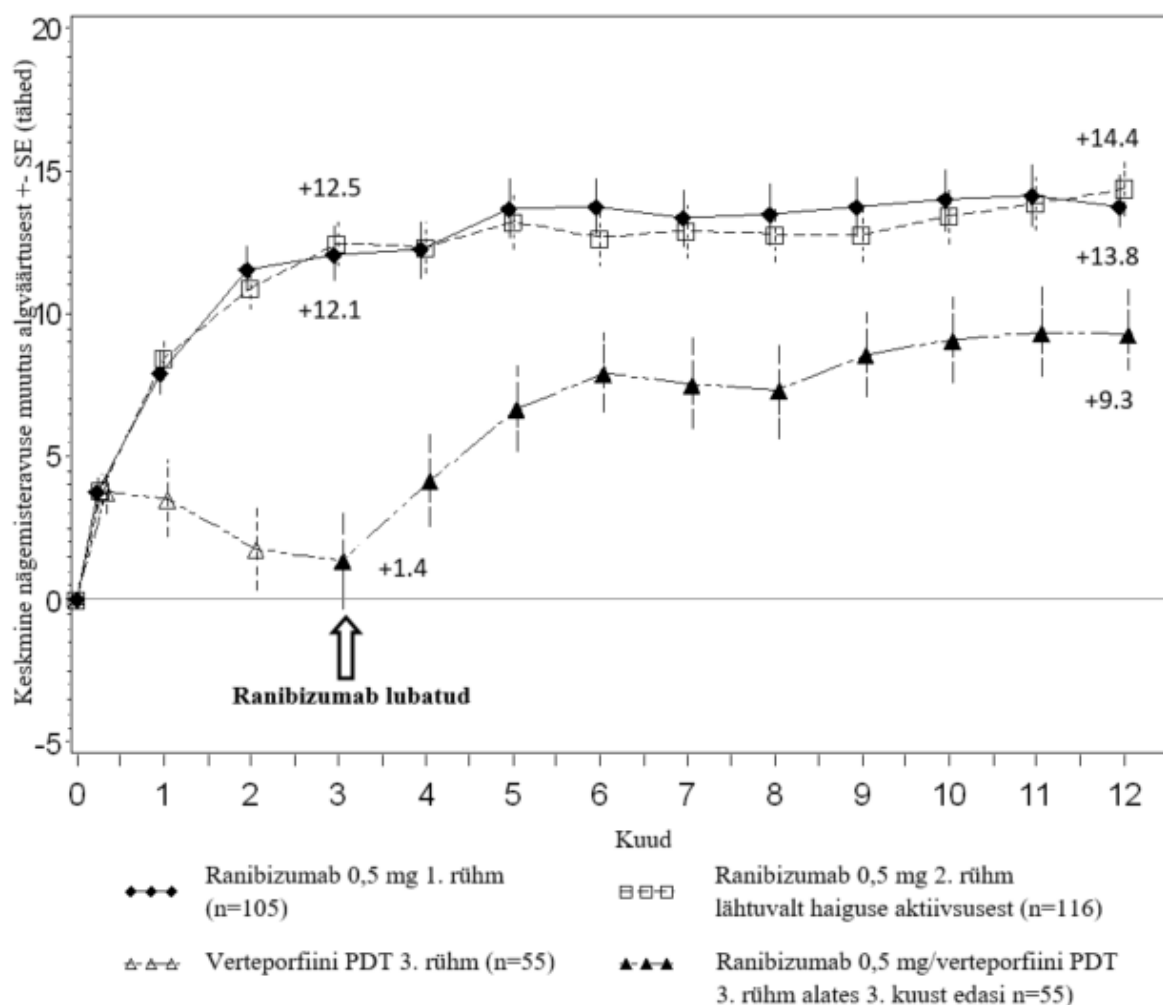
**Tabel 2 3. kuu ja 12. kuu tulemused (uuring RADIANCE)**

	<b>1. rühm Ranibizumab 0,5 mg „nägemise stabiilsus” (n=105)</b>	<b>2. rühm Ranibizumab 0,5 mg „haiguse aktiivsus” (n=116)</b>	<b>3. rühm vPDT<sup>b</sup> (n=55)</b>
<b>3. kuu</b>			
Keskmine BCVA muutus 1. kuust 3. kuuni võrreldes algväärtusega <sup>a</sup> (tähed)	+10,5	+10,6	+2,2
Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus paranes:			
≥15 tähe või saavutasid ≥84 tähe BCVA-s	38,1%	43,1%	14,5%
<b>12. kuu</b>			
Süstete arv kuni 12. kuuni:			
Keskmine	4,6	3,5	N/A
Mediaan	4,0	2,5	N/A
Keskmine BCVA muutus 1. kuust 12. kuuni võrreldes algväärtusega (tähed)	+12,8	+12,5	N/A
Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus paranes:			
≥15 tähe või saavutasid ≥84 tähe BCVA-s	53,3%	51,7%	N/A

<sup>a</sup> p<0,00001 võrreldes vPDT kontrolliga

<sup>b</sup> Võrdlev kontroll kuni 3. kuuni. Patsientidel, kes olid randomiseeritud vPDT rühma, lubati saada ravi ranibizumabiga pärast 3. kuud (3. rühmas said 38 patsienti ravi ranibizumabiga pärast 3. kuud)

**Joonis 2 Parima kontrollitud nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest 12 kuu jooksul (uuring RADIANCE)**



Nägemise paranemisega kaasnes tsentraalse võrkkesta paksuse vähenemine.

Patsientide kirjeldatud kasusid vaadeldi ranibizumabiga ravitavas rühmas võrreldes verteporfiini fotodünaamilise teraapiaga (p-väärtus <0,05) arvestades Riikliku Silmainstituudi (NEI) nägemisfunktsiooni küsimustiku (VFQ-25) kombineeritud punktisummat ja erinevaid alaskaalasid (üldine nägemine, lähiaktiivsus, vaimne seisund ja nägemisspetsiifiline sõltuvus).

Soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustuse ravi (välja arvatud patoloogilisest müoopiaist tingitud soonkesta neovaskularisatsioon ja märg AMD)

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustusega patsientidel hinnati 12 kuu andmete põhjal, mis saadi topeltblindsest kontrolliga keskest uuringus G2301 (MINERVA). Selles uuringus randomiseeriti 178 täiskasvanud patsienti vahekorras 2:1 järgmistesse rühmadesse:

- uuringu alguses 0,5 mg ranibizumabi, seejärel individuaalne annustamisrežiim vastavalt haiguse aktiivsusele hinnatuna visuaalse nägemisteravuse ja/või anotoomiliste parameetrite (nt nägemisteravuse langus, intra-/subretinaalne vedelik, veritsus või leke) järgi;
- uuringu alguses platseebosüste, seejärel individuaalne annustamisrežiim vastavalt haiguse aktiivsusele.

Alates 2. kuust said kõik patsiendid vastavalt vajadusele ranibizumabravi avatud uuringus.

Uuringu MINERVA olulisemad tulemused on kokku võetud tabelis 3 ja joonisel 3. Nägemise paranemisega kaasnes 12 kuu jooksul ka tsentraalse võrkkesta paksuse vähenemine.

Keskmine 12 kuu jooksul kasutatud süstete arv oli ranibizumabi rühmas 5,8 sütet patsiendi kohta ning 5,4 platseeborühma patsientide kohta, kes viidi pärast 2. kuud üle ranibizumabiga ravile. Kogu 12-kuud kestnud silmauuringu käigus ei saanud platseeborühmas ranibizumabravi 7 patsienti 59-st.

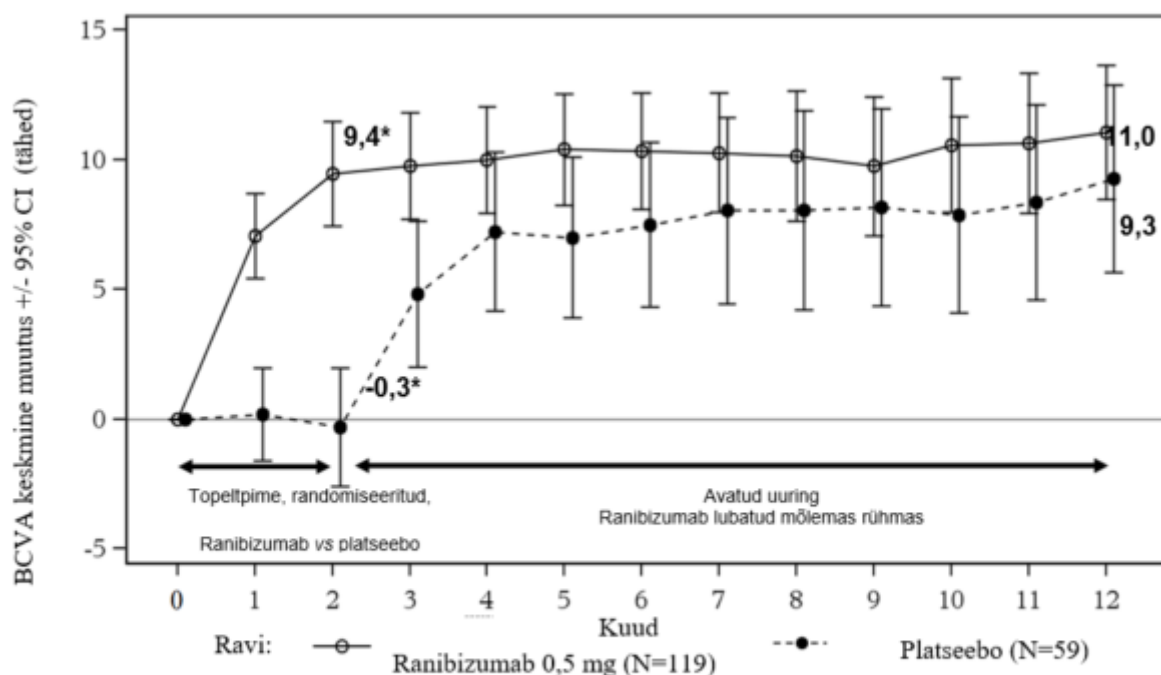
**Tabel 3 2. kuu tulemused (uuringu MINERVA)**

	<b>Ranibizumab 0,5 mg (n=119)</b>	<b>Platseebo (n=59)</b>
Keskmine prima kontrollitud nägemisteravuse muutus uuringu algusest 2. kuuni <sup>a</sup>	9,5 tähte	-0,4 tähte
Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus paranes $\geq 15$ tähte või saavutasid $\geq 84$ tähte võrreldes algväärtust ja 2. kuud	31,4%	12,3%
Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus ei halvenenud $\geq 15$ tähte võrreldes algväärtust ja 2. kuud	99,2%	94,7%
CSFT <sup>b</sup> vähenemine võrreldes algväärtust ja 2. kuud <sup>a</sup>	77 $\mu$ m	-9,8 $\mu$ m

<sup>a</sup> Ühepoolne  $p < 0,001$  võrdlus platseebokontrolliga

<sup>b</sup> CSFT - Tsentraalne võrkkesta paksus

**Joonis 3 BCVA keskmine muutus algväärtusest 12 kuu jooksul (MINERVA)**



\* Täheldatud keskmine BCVA võib erineda BCVA vähimruutude keskmisest (kehtib ainult 2. kuu kohta)

Võrreldes 2. kuul ranibizumabi platseeboga täheldati püsivat ravitoimet nii üldises paranemises kui ka võrreldes algväärtusega ning seda kõikide etioloogiatega alarühmades:

**Tabel 4 Üldine ravitoime ja ravitoime erinevates alarühmades**

Üldine ja vastavalt alarühma etioloogiale	Ravi paremus võrreldes platseeboga [tähed]	Patsientide arv [n] (ravi +platseebo)
Üldine	9,9	178
Angioidjutid	14,6	27
Põletikujärgne retinokorioidopaatia	6,5	28
Tsentraalne seroosne korioretinopaatia	5,0	23
Idiopaatiline korioretinopaatia	11,4	63
Erineva etioloogiaga <sup>a</sup>	10,6	37

<sup>a</sup> hõlmab erinevaid väikese esinemissagedusega etioloogiad, mis ei liigitu teistesse alarühmadesse

Keskse uuringu G2301 (MINERVA) avatud uuringuosas said viis soonkesta neovaskularisatsioonist tingitud nägemiskahjustusega noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat ravi algselt 0,5 mg ranibizumabiga ning seejärel kohandati annust individuaalselt nagu täiskasvanute puhul. 12 kuu jooksul paranes parim kontrollitud nägemisteravus võrreldes algväärtusega kõigil viiel patsiendil ning oli vahemikus 5 kuni 38 tähte (keskmine 16,6 tähte). Nägemise paranemisega kaasnes 12 kuu jooksul ka tsentraalse võrkkesta paksuse vähenemine. Keskmine 12 kuu jooksul kasutatud ranibizumabi süstete arv oli 3 (vahemik 2 kuni 5). Üldiselt oli ranibizumabravi hästi talutav.

#### DME-st tingitud nägemiskahjustuse ravi

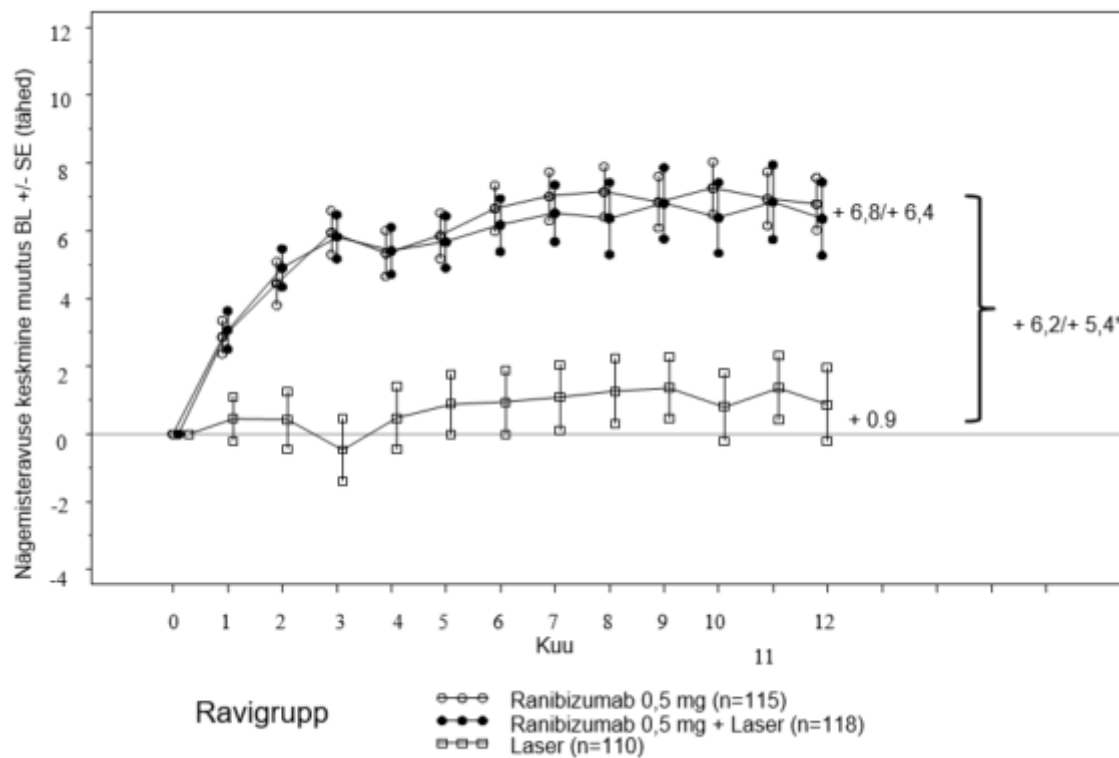
Ranibizumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud kolmes vähemalt 12 kuud kestnud randomiseeritud aktiivse võrdlusravimiga uuringus. Nendesse uuringutesse kaasati kokku 868 patsienti (708 aktiivse ravimi ja 160 kontrollrühma).

II faasi uuringus D2201 (RESOLVE) sai 151 patsienti ravi ranibizumabiga (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) või platseeboga (n=49) üks kord kuus klaaskehasiseste süstetena. Koondatud andmed ranibizumabiga ravi saanud patsientide (n=102) kohta näitas, et võrreldes algväärtusega oli keskmine BCVA muutus 1. kuust 12. kuuni +7,8 (±7,72) tähte, platseeborühmas -0,1 (±9,77) tähte ning võrreldes algväärtusega oli keskmine BCVA muutus 12. kuul 10,3 (±9,1) tähte ja vastavalt platseeborühmas -1,4 (±14,2) tähte (ravi erinevuse  $p<0,0001$ ).

III faasi uuringus D2301 (RESTORE) randomiseeriti 345 patsienti vahekorras 1:1:1 rühmadesse, kes said 0,5 mg ranibizumabi monoteraapiana koos platseebo-laserfotokoagulatsiooniga, 0,5 mg ranibizumabi koos laserfotokoagulatsiooniga või platseebosüstet koos laserfotokoagulatsiooniga. 240 patsienti, kes eelnevalt olid lõpetanud 12-kuulise RESTORE uuringu, kaasati avatud mitmekeskuselisse 24-kuulisesse jätku-uuringusse (RESTORE extension). Patsiente raviti 0,5 mg ranibizumabiga *pro re nata* (PRN) süstides sama silma, mida raviti põhiuuringus D2301 (RESTORE).

Olulised lõpptulemused on kokku võetud tabelis 5 (RESTORE ja jätku-uuring) ja joonisel 4 (RESTORE).

**Joonis 4 Nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest aja jooksul uuringus D2301 (RESTORE)**



BL=algväärtus; SE=keskmise standardviga

\* Vähimruutkeskmiste erinevus,  $p < 0,0001/0,0004$ , kahepoolse stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli testi järgi

12 kuu tulemused olid sarnased enamikus alarühmades. Samas näis, et uuritavad, kellel oli BCVA algväärtus  $>73$  tähte ning maakula turse ja tsentraalse võrkkesta paksus  $<300 \mu\text{m}$ , ei saanud ravist ranibizumabiga kasu, võrreldes laserfotokoagulatsiooniga.

**Tabel 5 12. kuu tulemused uuringus D2301 (RESTORE) ja 36. kuu tulemused uuringus D2301-E1 (RESTORE Extension)**

12. kuu tulemusnäitajad võrreldes algväärtusega uuringus D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=118	Laser n=110
BCVA keskmiste muutuste keskmine 1. kuust 12. <sup>a</sup> kuuni (±SD)	6,1 (6,4) <sup>a</sup>	5,9 (7,9) <sup>a</sup>	0,8 (8,6)
Keskmine BCVA muutus 12. kuul (±SD)	6,8 (8,3) <sup>a</sup>	6,4 (11,8) <sup>a</sup>	0,9 (11,4)
Paranemine ≥15 tähe võrra või BCVA ≥84 tähe võrra 12. kuul (%)	22,6	22,9	8,2
Keskmine süstete arv (kuud 0...11)	7,0	6,8	7,3 (platseebo)
36. kuu tulemusnäitajad uuringus D2301-E1 (RESTORE Extension) võrreldes algväärtusega uuringus D2301 (RESTORE)	Eelnevalt ranibizumab 0,5 mg n=83	Eelnevalt ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Eelnevalt laserravi n=74
BCVA keskmine muutus 24. kuul (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
BCVA keskmine muutus 36. kuul (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Paranemine ≥15 tähe võrra või BCVA ≥84 tähe võrra 36. kuul (%)	27,7	30,1	21,6
Keskmine süstete arv (kuud 12...35)*	6,8	6,0	6,5

<sup>a</sup> p<0,0001 ranibizumabi rühm *versus* laseri rühm.

n on uuringus D2301-E1 (RESTORE Extension) patsientide arv väärtusega nii uuringus D2301 (RESTORE) algväärtusel (0. kuul) kui ka 36. kuu visiidiil.

\* Patsientide osakaal, kes ei vajanud ravi ranibizumabiga uuringu jätkufaasis oli vastavalt 19%, 25% ja 20% rühmades „Eelnevalt ranibizumab“, „Eelnevalt ranibizumab + laser“ ja „Eelnevalt laser“.

Võrreldes kontrollrühmaga täheldati ravi korral ranibizumabiga (laseriga koos või ilma) Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustiku (VFQ-25) skooride järgi patsientide raporteeritud enamike nägemisega seotud funktsioonide statistiliselt olulist paranemist. Selle küsimustiku teiste alaskaalade osas ei olnud võimalik ravierinevusi kindlaks teha.

24-kuulises ranibizumabi jätku-uuringus täheldati ranibizumabi pikaajalist ohutusprofiili, mis on kooskõlas teadaoleva ranibizumabi ohutusprofiiliga.

Uuringu D2304 (RETAIN) III faasis randomiseeriti 372 patsienti vahekorras 1:1:1 saamaks kas:

- ranibizumab 0,5 mg koos kaasuva laserfotokoagulatsiooniga ravi-ja-pikenda (TE) raviskeemil,
- ranibizumab 0,5 mg monoterapia TE-raviskeemil,
- ranibizumab 0,5 mg monoterapia PRN-raviskeemil.

Ranibizumabi manustati kõigis rühmades kuni BCVA oli stabiilne vähemalt kolmel järjestikusel kuul. TE-puhul manustati ranibizumabi 2...3-kuuliste intervallidega. Kõigis rühmades taasalustati igakuist ravi DME-st tingitud BCVA väärtuse langedes ja jätkati seni, kuni BCVA väärtus stabiliseerus.

Pärast 3 esimest sütet oli nõutud plaaniliste visiitide arv 13 ja 20, vastavalt TE- ja PRN-raviskeemi korral. Mõlema TE raviskeemi puhul säilitas rohkem kui 70% patsientidest BCVA keskmise visiidisagedusega ≥2 kuud.

Olulised lõpptulemused on summeeritud tabelis 6.



**Tabel 6 Tulemused uuringus D2304 (RETAIN)**

Lõpptulemuse võrdlus algväärtusega	TE ranibizumab 0,5 mg + laser n=117	TE ainult ranibizumab 0,5 mg n=125	PRN ranibizumab 0,5 mg n=117
Keskmine BCVA muutus 1. kuust 12. kuuni (SD)	5,9 (5,5) <sup>a</sup>	6,1 (5,7) <sup>a</sup>	6,2 (6,0)
Keskmine BCVA muutus 1. kuust 24. kuuni (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Keskmine BCVA muutus 24. kuul (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Paranemine $\geq 15$ tähe võrra või BCVA $\geq 84$ tähe võrra 24 kuul (%)	25,6	28,0	30,8
Keskmine süstete arv (kuud 0...23)	12,4	12,8	10,7

<sup>a</sup> p<0,0001 samaväärsuse hindamine RRN-raviskeemiga

DME uuringutes kaasnes BCVA paranemisega keskmise CSFT vähenemine aja jooksul kõigis ravirühmades.

#### PDR ravi

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust proliferatiivset diabeetilist retinopaatiat põdevatel patsientidel hinnati Protocol S uuringus, milles võrreldi ravi 0,5 mg ranibizumabi süstituna klaaskehasiseselt panretinaalse fotokoagulatsiooniga (PRP). Esmane tulemusnäitaja oli keskmine nägemisteravuse muutus 2. aastal. Lisaks hinnati diabeetilise retinopaatia (*diabetic retinopathy*, DR) arengu muutust silmapõhja fotodelt, kasutades diabeetilise retinopaatia raskusastet (*diabetic retinopathy severity score*, DRSS).

Protocol S oli mitmekeskuseline randomiseeritud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga paralleelse hindamise ja samaväärsuse hindamisega III faasi uuring, millesse kaasati 305 patsienti (394 uuritavat silma) PDR diagnoosiga, koos või ilma DME-ta uuringu alguses. Uuringus võrreldi 0,5 mg ranibizumabi klaaskehasisest süstetena PRP standardraviga. 0,5 mg ranibizumabi ravirühma randomiseeriti kokku 191 silma (48,5%) ja PRP rühma 203 silma (51,5%). Kokku 88 silmal (22,3%) oli uuringu alguses DME: 42 (22,0%) silmal ranibizumabi rühmas ning 46 (22,7%) silmal PRP rühmas.

Selles uuringus oli keskmine nägemisteravuse muutus 2. aastal +2,7 tähte ranibizumabi rühmas võrreldes -0,7 tähte PRP rühmas. Vähimruutkeskmiste muutus oli 3,5 tähte (95% CI: [0,2...6,7]).

Uuringu 1. aastal toimus  $\geq 2$ -astmeline paranemine DRSS tulemuses 41,8% silmadel, mida oli ravitud ranibizumabiga (n=189) võrreldes 14,6% silmadega, mida raviti PRP-ga (n=199). Hinnatud erinevus ranibizumabiga ravi ja laserravi vahel oli 27,4% (95% CI: [18,9; 35,9]).

**Tabel 7 DRSS paranemine või süvenemine  $\geq 2$  või  $\geq 3$  astme võrra pärast 1 aastat protocol S uuringus (LOCF meetod)**

Kategoriseeritud muutus algväärtusest	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Erinevus osakaaludes (%), CI
$\geq 2$ -astmeline paranemine			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
$\geq 3$ -astmeline paranemine			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
$\geq 2$ -astmeline süvenemine			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
$\geq 3$ -astmeline süvenemine			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS= diabeetilise retinopaatia raskusaste, n=patsientide arv konkreetsel raskusastmel arstikülastuse ajal; N= uuritavate silmade hulk			

Protocol S uuringu 1. aastal paranesid ranibizumabiga ravitud rühmas DRSS  $\geq 2$  astme võrra ühtlaselt nii DME diagnoosita (39,9%) kui DME diagnoosiga silmad (48,8%).

Protocol S uuringu 2. aasta andmete analüüsist ilmnnes, et ranibizumabiga ravitud rühmas paranes DRSS  $\geq 2$  astme võrra 42,3% (n=80) silmadest võrreldes 23,1% (n=46) silmadega PRP-rühmas. Ranibizumabiga ravitud rühmas paranes DRSS  $\geq 2$  astme võrra võrreldes algväärtusega 58,5% (n=24) DME diagnoosiga ja 37,8% (n=56) DME diagnoosita silmadest.

DRSS-i hinnati ka kolmes eraldiseisvas aktiivse võrdlusravimi kontrolliga III faasi DME uuringus (ranibizumab 0,5 mg PRN vs laser), mis hõlmas kokku 875 patsienti, kellest ligikaudu 75% olid Aasia päritolu. Nende uuringute meta-analüüsi järgi paranes 315-st mõõdetava DRSS-i tulemusega patsiendist, kes kuulusid mõõdukalt raske mitteproliferatiivse DR-ga (*non-proliferative diabetic retinopathy*, NPDR) või algsest raskema seisundiga patsientide alarühma, 48,4% DRSSi  $\geq 2$ -astme võrra 12. kuul ranibizumabiga raviga (n=192) vs 14,6% laserraviga (n=123). Ranibizumabi ja laseri tulemuse hinnanguline erinevus oli 29,9% (95% CI: [20,0; 39,7]). 405-st mõõdetava DRSS-i tulemusega mõõduka või parema NPDR-ga patsiendist täheldati  $\geq 2$ -astmelist DRSS-i paranemist 1,4% ranibizumabiga ravitud ja 0,9% laserravi rühmal.

#### RVO tagajärjel tekkinud maakula ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemise ravi

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust RVO-st tingitud maakula ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemisega patsientidel on hinnatud randomiseeritud, topeltpimedates, kontrolliga uuringutes BRAVO ja CRUISE, kuhu kaasati vastavalt BRVO-ga (n=397) ja CRVO-ga (n=392) patsiendid. Mõlemas uuringus said osalejad kas 0,3 mg või 0,5 mg ranibizumabi või platseebot. 6 kuu pärast viidi platseeborühmade patsiendid üle 0,5 mg ranibizumabile.

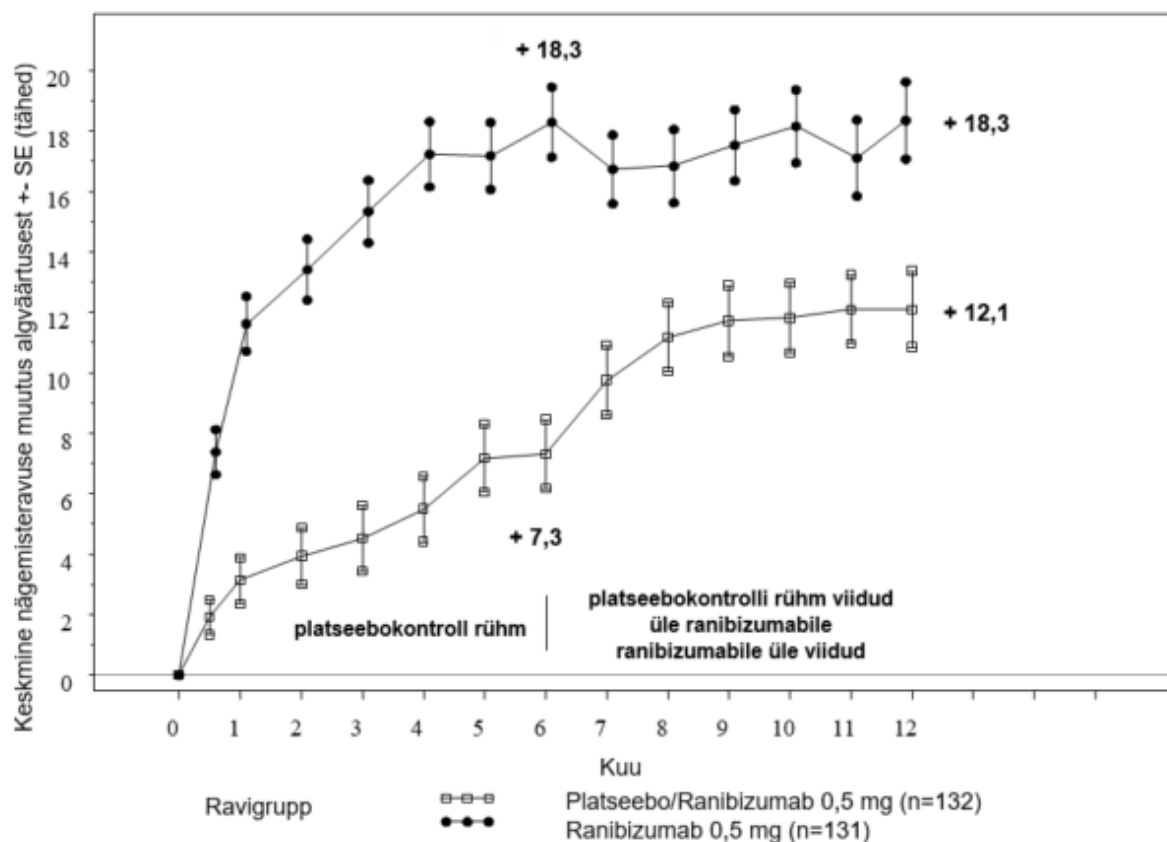
BRAVO ja CRUISE uuringute olulised lõpptulemused on koondatud tabelis 8 ning joonistel 5 ja 6.

**Tabel 8 Lõpptulemused 6. ja 12. kuul (BRAVO ja CRUISE)**

	<b>BRAVO</b>		<b>CRUISE</b>	
	<b>Platseebo/ ranibizumab 0,5 mg (n=132)</b>	<b>Ranibizumab 0,5 mg (n=131)</b>	<b>Platseebo/ ranibizumab 0,5 mg (n=130)</b>	<b>Ranibizumab 0,5 mg (n=130)</b>
Keskmine nägemisteravuse muutus 6. kuul <sup>a</sup> (tähed) (SD) (esmane tulemusnäitaja)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Keskmine BCVA muutus 6. kuul (tähed) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Nägemisteravuse paranemine $\geq 15$ tähe 6. kuul <sup>a</sup> (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Nägemisteravuse paranemine $\geq 15$ tähe 12. kuul (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
12 kuu jooksul laserravi saanute suhtarv (%)	61,4	34,4	NA	NA

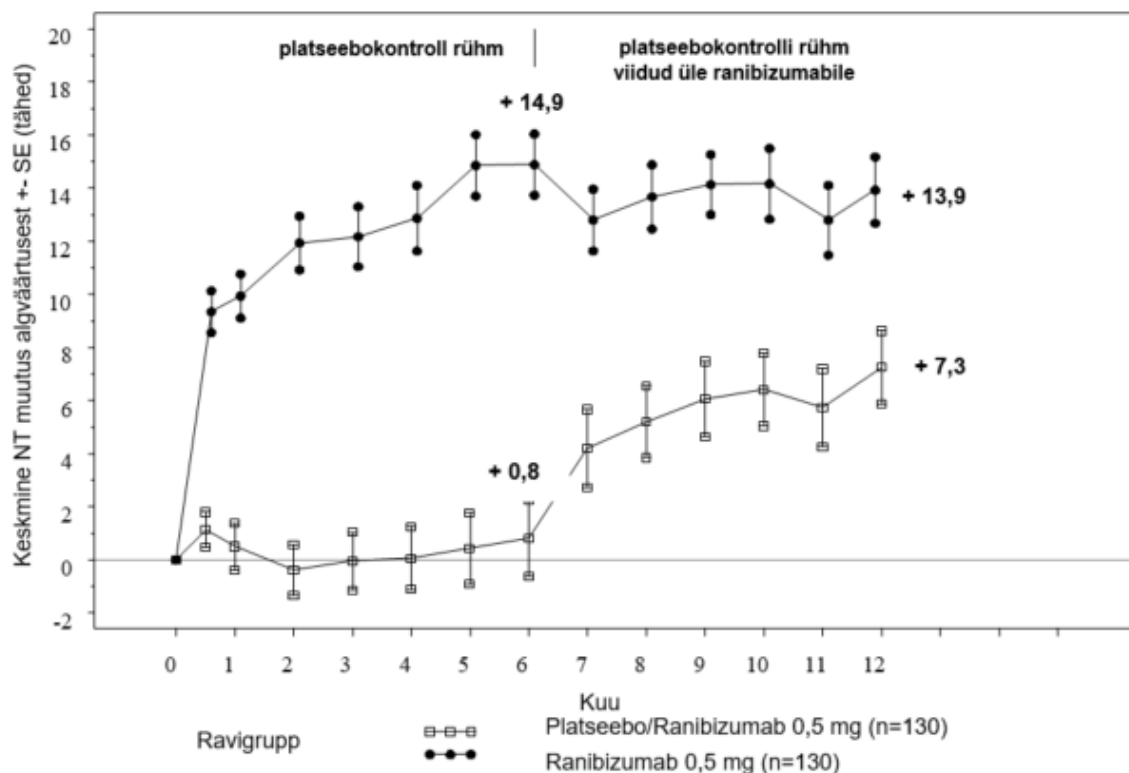
<sup>a</sup>  $p < 0,0001$  mõlema uuringu korral

**Joonis 5 BCVA keskmine muutus algväärtusest aja jooksul 6 kuni 12. kuuni (BRAVO)**



BL=algväärtus; SE=keskmise standardviga

**Joonis 6 BCVA keskmine muutus algväärtusest aja jooksul 6 kuni 12. kuuni (CRUISE)**



BL=algväärtus; SE=keskmise standardviga

Mõlemas uuringus kaasnes nägemise paranemisega jätkuv ja märkimisväärne maakula ödeemi taandumine, mida mõõdeti tsentraalse võrkkesta paksuse järgi.

CRVO-ga patsientidel (uuring CRUISE ja jätku-uuring HORIZON): Osalejad, keda esimese 6 kuu jooksul raviti platseeboga ja seejärel said ravi ranibizumabiga, ei saavutanud olulist nägemisteravuse paranemist 24. kuuks (~6 tähte) võrreldes osalejatega, keda raviti ranibizumabiga uuringu algusest peale (~12 tähte).

Võrreldes kontrollrühmaga täheldati ravi korral ranibizumabiga patsientide poolt raporteeritud Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustiku (VFQ-25) lähi- ja kaugnägemise alaskaalade skoorides statistiliselt olulist paranemist.

Ranibizumabi pikaajalist (24 kuud) kliinilist ohutust ja efektiivsust RVO-st tingitud maakula ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemisega patsientidel on hinnatud uuringutes BRIGHTER (BRVO) ja CRYSTAL (CRVO). Mõlemas uuringus said patsiendid 0,5 mg ranibizumabi PRN annustamisskeemi kohaselt vastavalt individuaalsetele stabiliseerimise kriteeriumitele. BRIGHTER oli 3 ravirühmaga randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuring, mis võrdles 0,5 mg ranibizumabi monoterapiaga või kombinatsioonis täiendava laserfotokoagulatsiooniga või ainult laserfotokoagulatsiooniga. Peale 6 kuud said laserfotokoagulatsiooni rühma patsiendid 0,5 mg ranibizumabi. CRYSTAL oli üheharuline uuring 0,5 mg ranibizumabi monoterapiaga.

BRIGHTER ja CRYSTAL uuringute olulised lõpptulemused on näidatud tabelis 9.

**Tabel 9 Lõpptulemused 6. ja 24. kuul (BRIGHTER ja CRYSTAL)**

	<b>BRIGHTER</b>			<b>CRYSTAL</b>
	Ranibizumab 0,5 mg n=180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=178	Laser* n=90	Ranibizumab 0,5 mg n=356
Keskmine BCVA muutus 12. kuul <sup>a</sup> (tähed) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Keskmine BCVA muutus 24. kuul <sup>b</sup> (tähed) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Paranemine ≥15 tähte võrra BCVA 24. kuul (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Keskmine süstete arv (SD) (kuud 0...23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
<sup>a</sup> p<0,0001 mõlemas võrdluses BRIGHTER uuringus 6. kuul: ranibizumab 0,5 mg vs Laser ja ranibizumab 0,5 mg + Laser vs Laser. <sup>b</sup> p<0,0001 nullhüpotees CRYSTAL uuringus, et keskmine muutus algväärtusest 24. kuul on null. * Alates 6. kuust oli lubatud ravi 0,5 mg ranibizumabiga (24 patsienti raviti ainult laseriga).				

BRIGHTER uuringus 0,5 mg ranibizumabi kombinatsioonis täiendava laserteraapiaga oli samaväärne võrreldes ranibizumabiga monoterapiaga algväärtusest kuni 24. kuuni (95% CI -2,8; 1,4).

Mõlemas uuringus täheldati 1. kuul kiiret ja statistiliselt olulist langust tsentraalse reetina paksuse algväärtusest. See toime püsis kuni 24 kuu jooksul.

Ranibizumabiga ravi tulemus oli sarnane sõltumata reetina isheemia olemasolust. BRIGHTER uuringus, patsientidel isheemiaga (n=46) või ilma (n=133) ja kes said ravi ranibizumabi monoterapiaga, oli keskmine muutus algväärtusest 24. kuul vastavalt +15,3 ja +15,6 tähte. CRYSTAL uuringus patsientidel isheemiaga (n=53) või ilma (n=300) ja kes said ravi ranibizumabi monoterapiaga, oli keskmine muutus algväärtusest vastavalt +15,0 and +11,5 tähte.

Nägemise paranemist täheldati patsientidel, keda raviti 0,5 mg ranibizumabi monoterapiaga vaatamata nende haiguse kestusele mõlemas uuringus, BRIGHTER ja CRYSTAL. Patsientidel, kelle haiguse kestus oli <3 kuud, oli nägemisteravuse paranemine BRIGHTER ja CRYSTAL uuringutes vastavalt 13,3 ja 10,0 tähte 1. kuul ja 17,7 ja 13,2 tähte 24. kuul. Vastav nägemisteravuse paranemine patsientidel haiguse kestusega ≥12 kuud oli vastavates uuringutes 8,6 ja 8,4 tähte. Ravi alustamist tuleks kaaluda diagnoosimise ajal.

Ranibizumabi pikaajaline ohutusprofiil, mida täheldati 24-kuulistest uuringutes on kooskõlas ranibizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ranibizumabi sisaldava viidatava ravimigaläbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta neovaskulaarse AMD-ga, DME-st tingitud nägemiskahjustuse, RVO tagajärjel tekkinud maakula ödeemist tingitud, CNV-st tingitud nägemise halvenemise ja diabeetilise retinopaatia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ranibizumabi igakuist klaaskehasisest manustamist neovaskulaarse AMD-ga patsientidele oli ranibizumabi kontsentratsioon seerumis üldiselt madal, maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{\max}$ ) oli üldjuhul madalam VEGF bioloogilise aktiivsuse 50% pärssimiseks vajalikust ranibizumabi kontsentratsioonist (11...27 ng/ml, mida hinnati *in vitro* rakkude proliferatsiooni testis).  $C_{\max}$  oli annusevahemikus 0,05...1,0 mg/silm annusega proportsionaalne. Piiratud arvul DME-ga patsientidel saadud ravimi kontsentratsioonid seerumis näitavad, et ei saa välistada veidi suuremat süsteemset ekspositsiooni võrreldes neovaskulaarse AMD-ga patsientidel täheldatud väärtustega. Ranibizumabi kontsentratsioonid seerumis olid võrkkesta veeni oklusiooniga patsientidel sarnased või veidi kõrgemad võrreldes neovaskulaarse AMD patsientidega.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi ja ranibizumabi seerumist kadumise põhjal on 0,5 mg annust saanud neovaskulaarse AMD-ga patsientidel ranibizumabi keskmine klaaskehast eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 9 päeva. Ranibizumabi 0,5 mg igakuisel klaaskehasisesel manustamisel saabus ranibizumabi  $C_{\max}$  seerumis umbes 1 päev pärast manustamist; prognoositakse, et  $C_{\max}$  jääb üldjuhul vahemikku 0,79...2,90 ng/ml ja  $C_{\min}$  vahemikku 0,07...0,49 ng/ml. Ranibizumabi kontsentratsioon seerumis on ligikaudu 90 000 korda madalam kui ranibizumabi kontsentratsioon klaaskehas.

### Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole ranibizumabi farmakokineetika hindamiseks vajalikke uuringuid läbi viidud. Neovaskulaarse vanusega seotud AMD-ga patsientide populatsioonifarmakokineetilises analüüsis esines 68%-l (136/200) patsientidest neerukahjustus (46,5% kerge [50...80 ml/min], 20% mõõdukas [30...50 ml/min] ja 1,5% raske [ $<30$  ml/min]). RVO-ga patsientidest 48,2%-l (253/525) esines neerukahjustus (36,4% kerge, 9,5% keskmine, 2,3% raske). Süsteemne kliirens oli veidi madalam, kuid see ei olnud kliiniliselt oluline.

### Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole ranibizumabi farmakokineetika hindamiseks vajalikke uuringuid läbi viidud.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ranibizumabi kahepoolisel klaaskehasisesel manustamisel makaakidele annustes 0,25...2,0 mg silma kohta üks kord iga kahe nädala järel kuni 26 nädala jooksul viis annusest sõltuvate toimete tekkeni silmades.

Silmas täheldati annusest sõltuvat eeskambri põletiku ja rakulise infiltratsiooni suurenemist maksimumiga 2 päeva pärast süstimist. Põletikulise reaktsiooni raskus vähenes üldjuhul järgnevate süstide puhul või paranemise ajal. Tagumises segmendis täheldati klaaskeha rakulist infiltratsiooni ja hõljumeid, mis tundusid samuti olevat annusest sõltuvad ja üldjuhul püsisid raviperioodi lõpuni. 26-nädalases uuringus suurenes klaaskehapõletiku raskus süstete arvu suurenedes. Samas täheldati paranemise järgselt pöörduvuse tunnuseid. Tagumise segmendi põletiku iseloom ja aeg viitab immuunvahendatud antikehavastusele, mis võib olla kliiniliselt ebaoluline. Mõnedel loomadel täheldati pärast suhteliselt pikka intensiivse põletiku perioodi katarakti teket, mis viitab sellele, et läätse muutused tekkisid sekundaarselt raskekujulisele põletikule. Manustamisjärgset silmasisese rõhu mõõduvat tõusu täheldati klaaskehasiseste süstide järgselt annusest sõltumata.

Mikroskoopilised muutused silmas olid seotud põletikuga ega viidanud degeneratiivsele protsessile. Mõnel juhul täheldati silma nägemisnärvi diskis granulomatoosseid põletikulisi muutusi. Need tagumise segmendi muutused vähenesid ja mõnedel juhtudel taandusid paranemisperioodi jooksul.

Pärast klaaskehasisest manustamist ei leitud süsteemse toksilisuse ilminguid. Mõnedel ravitud loomadel leiti seerumist ja klaaskehast ranibizumabi antikehi.

Kartsinogeensuse või mutageensuse andmed puuduvad.

Intravitreaalne ravi ranibizumabiga, mille tulemusena saavutatud maksimaalsed süsteemse ekspositsiooni väärtused olid 0,9...7 korda kõrgemad kõige suuremast kliinilisel kasutamisel saavutatud ekspositsioonist, ei kutsunud tiinetel ahvidel esile arengutoksilisust ega teratogeensust.

Ranibizumabi vahendatud toime puudumine embrüofetaalsele arengule võib olla seotud peamiselt Fab fragmendi võimetusega platsentat läbida. Ometi kirjeldati juhtu, kus emaslooma seerumis täheldati suurt ranibizumabisaldust ja ranibizumabi tuvastati ka loote seerumis, mis viitab, et ranibizumabivastased antikehad toimisid ranibizumabile kui (Fc regiooni sisaldavad) kandjavalgud, vähendades seega seerumi kliirensit emal ja võimaldades platsenta läbimist. Et embrüofetaalset arengut uuriti tervetel tiinetel loomadel ja haigused (näiteks suhkurtõbi) võivad mõjutada Fab fragmendi läbimisvõimet platsentast, tuleb, lähtuvalt uuringust olla ettevaatlik.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Trehaloosdihüdraat  
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat  
Histidiin  
Polüsorbaat 20  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis. Hoida valguse eest kaitstult.  
Enne kasutamist võib avamata viaali hoida toatemperatuuril (25°C) kuni 48 tundi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Pakendis ainult viaal

Üks (bromobutüülkummist) korgiga viaal (I tüüpi klaas), milles on 0,23 ml steriilset lahust.

#### Pakendis viaal + filternõel

Üks (bromobutüülkummist) korgiga viaal (I tüüpi klaas), milles on 0,23 ml steriilset lahust ja üks steriilne tõmbi 5 µm otsaga filternõel (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

#### Pakendis ainult viaal

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata. Ühtegi kahjustuse või rikkumise tunnusega viaali ei tohi kasutada. Steriilsus on tagatud ainult juhul

kui pakendi sulgur on terve.

Ettevalmistamiseks ja intravitreaalse süste tegemiseks on vaja järgmisi ühekordseid meditsiinilisi seadmeid:

- 5 µm steriilne filternõel (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm)
- 1 ml steriilne süstal (millel on 0,05 ml tähis) ja süstlanõel (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) täiskasvanud patsientidele

-

Neid seadmeid ei ole Ximlucie pakis.

#### Pakendis viaal + filternõel

Viaal ja filternõel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Korduvkasutamine võib põhjustada infektsiooni või teisi haigusi/vigastusi. Kõik komponendid on steriilsed. Ühtegi kahjustuse või rikkumise tunnusega pakendi komponenti ei tohi kasutada. Komponenti steriilsus on tagatud ainult juhul kui pakendi sulgur on terve.

Ettevalmistamiseks ja intravitreaalse süste tegemiseks on vaja järgmisi ühekordseid meditsiinilisi seadmeid:

- 5 µm steriilne filternõel (18G x 1½"; 1,2 mm x 40 mm, komplektis)
- 1 ml steriilne süstal (millel on 0,05 ml tähis, ei ole Ximlucie pakis) ja süstlanõel (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm, ei ole pakis) täiskasvanud patsientidele

Ximluci ettevalmistamisel klaaskehasiseseks manustamiseks **täiskasvanutele** pidage palun kinni järgnevalt toodud juhistest:

1. Enne ravimi väljatõmbamist eemaldage viaali kate ja puhastage viaali kork (nt 70% alkoholilapiga).
2. Kinnitage 5 µm filternõel (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) 1 ml süstla külge, järgides aseptika nõudeid. Suruge tõmbi otsaga filternõel läbi viaali korgi keskosa, kuni nõel puutub vastu viaali põhja.
3. Eemaldage kogu vedelik viaalist, hoides viaali veidi kaldu püstises asendis, et kergendada selle täielikku tühjendamist.
4. Kontrollige, et kolb saaks viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud ja filternõel tühjeneks täielikult.
5. Jätke tõmbi otsaga filternõel viaali ja ühendage süstal selle küljest lahti. Filternõel tuleb pärast viaali sisu eemaldamist minema visata ja seda ei tohi kasutada klaaskehasiseseks süstimiseks.
6. Kinnitage süstlanõel (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) kindlalt ja aseptiliselt süstla külge.
7. Eemaldage ettevaatlikult süstlanõela kate ilma süstlanõela süstla küljest lahti ühendamata.

Märkus: Katte eemaldamisel võtke kinni süstlanõela kinnitusosast.

8. Väljutage ettevaatlikult õhk ja üleliigne lahus süstlast ning korrigeerige annust 0,05 ml tähiseni süstlal. Süstal on valmis ravimi manustamiseks.

Märkus: Ärge pühkige üle süstlanõela. Ärge tõmmake kolbi tagasi.

Pärast süstimist ärge pange nõelale katet tagasi ega eemaldage nõela süstlast. Kasutatud süstal koos nõelaga visake teravate jäätmete kogumise konteinerisse või hävitage vastavalt kohalikele nõuetele.



## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA  
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST  
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE  
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootja nimi ja aadress

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksamaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavaid ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne igas liikmesriigis turule tulekut peab müügiloa hoidja lõpliku teabematerjali kooskõlastama kohaliku pädeva ametiga.

Müügiloa hoidja peab igas liikmesriigis, kus Ximluci-t turustatakse, pärast kohaliku pädeva ametiga kooskõlastamist tagama turule tulekul ja pärast turule tulekut kõikidele oftalmoloogia kliinikute arstidele, kes eeldatavasti võiksid Ximluci-t ordineerida/kasutada, ajakohastatud patsiendi teabematerjali.

Informatsioon patsiendile peab koosnema nii kirjalikust materjalist, kui ka audiofailist ning need

peavad sisaldama järgmisi põhielemente:

- Pakendi Infoleht
- Kuidas valmistuda Ximluci-t raviks
- Mida tuleb teada sellest, mis järgneb Ximluci-ga ravile
- Tõsiste kõrvaltoimete põhilised nähud ja sümptomid, sealhulgas silmasisese rõhu tõus, silmasisene põletik, võrkkesta irdumine ning võrkkesta rebend ja nakkuslik endoftalmiit
- Millistel juhtudel on tarvis abi saamiseks kiiresti tervishoiutöötaja poole pöörduda

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****VIAAL - AINULT PAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ximluci 10 mg/ml süstelahus  
ranibizumabum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal 0,23 ml süstelahusega sisaldab 2,3 mg ranibizumabi (10 mg/ml).  
2,3 mg/0,23 ml

**3. ABIAINED**

Trehaloosdihüdraat; histidiinvesinikkloriidmonohüdraat; histidiin; polüsorbaat 20; süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 viaal 0,23 ml  
Üksikannus täiskasvanutele: 0,5 mg/0,05 ml.  
Üleliigne lahus süstlast väljutada.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Intravitreaalne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda  
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1691/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****VIAAL + FILTERNÕEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ximluci 10 mg/ml süstelahus  
ranibizumabum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal 0,23 ml süstelahusega sisaldab 2,3 mg ranibizumabi (10 mg/ml).  
2,3 mg/0,23 ml

**3. ABIAINED**

Trehaloosdihüdraat; histidiinvesinikkloriidmonohüdraat; histidiin; polüsorbaat 20; süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 viaal 0,23 ml  
1 filternõel  
Üksikannus täiskasvanutele: 0,5 mg/0,05 ml.  
Üleliigne lahus süstlast väljutada.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Intravitreaalne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Filtri nõel ei ole süstimiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda  
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1691/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED , MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Ximluci 10 mg/ml süstelahus  
*ranibizumabum*  
Intravitreaalne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

2,3 mg/0,23 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Ximluci 10 mg/ml süstelahus ranibizumab

#### **TÄISKASVANUD**

Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Ximluci ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ximluci saamist
3. Kuidas Ximluci-t manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ximluci-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Ximluci ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis ravim on Ximluci**

Ximluci on lahus, mida süstitakse silma. Ximluci kuulub ravimite rühma, mida kutsutakse neovaskularisatsioonivastasteks aineteks. See sisaldab toimeainet nimega ranibizumab.

##### **Milleks Ximluci-t kasutatakse**

Ximluci-t kasutatakse nägemise halvenemist põhjustavate mitmesuguste silmahaiguste raviks täiskasvanutel.

Need haigused tulenevad võrkkesta (valgustundlik kiht silma tagaosas) kahjustusest, mis on tingitud:

- Lekkivate, ebanormaalsete veresoonte arengust. Seda on täheldatud haiguste puhul nagu vanusega seotud maakuladegeneratsioon (AMD) ja proliferatiivne diabeetiline retinopaatia (PDR, suhkurtõvest põhjustatud haigus). See võib olla seotud ka patoloogilisest müoopiast (PM) tingitud soonkesta neovaskularisatsiooniga (CNV), soonjuttidega, tsentraalse seroosse korioritinopaatia või põletikulise CNV-ga.
- Maakula tursest (reetina keskmise piirkonna paisumine). See turse võib olla põhjustatud diabeedist (haigust kutsutakse diabeetiliseks maakula turseks, DME) või võrkkesta veenide ummistusest (haigust kutsutakse võrkkesta veeni oklusiooniks, RVO)

##### **Kuidas Ximluci toimib**

Ximluci spetsiifiliselt tunneb ära ja seondub silmas leiduva valguga, mida kutsutakse inimese vaskulaarse endoteeli kasvufaktor A-ks (VEGF-A). Liigne VEGF-A põhjustab ebanormaalse veresoone arengut ja turset silmas, mille tagajärjeks võib olla nägemiskahjustus selliste haiguste puhul nagu AMD, DME, PDR, RVO, PM ja CNV. Seondudes VEGF-A-ga saab Ximluci sellist protsessi blokeerida ja ära hoida sellist ebanormaalset arengut ning turset.

Selliste haiguste puhul aitab Ximluci stabiliseerida ja paljudel juhtudel parandab nägemist.

## **2. Mida on vaja teada enne Ximluci saamist**

### **Teile ei tohi Ximluci-t manustada**

- Kui olete ranibizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teil on silma- või silmaümbruse nakkus.
- Kui teil esineb silma valu või punetus (tõsine silmasisene põletik).

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Ximluci saamist pidage nõu oma arstiga.

- Ximluci-t manustatakse silmasisese süstena. Mõnikord võib Ximluci-ga ravi järgselt tekkida silmasisemuse nakkus, valu või punetus (põletik), ühe võrkkesta kihi irdumine või rebend (reetina irdumine või rebend ja võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või rebend) või läätse hägusus (katarakt e kae). Tähtis on selline nakkus või võrkkesta irdumine kindlaks teha ja ravi alustada niipea kui võimalik. Palun teavitage otsekohe oma arsti sellest, kui teil tekivad sellised nähud, nagu silmavalu või ebamugavustunne silmas, silma punetuse süvenemine, ähmane nägemine või nägemisteravuse langus, väikeste täpikete esinemine nägemisväljas või suurenenud valgustundlikkus.
- Mõnel patsiendil võib vahetult pärast süstimist tekkida lühiajaline silmasisese rõhu tõus. Te ei pruugi seda ise märgata, seepärast jälgib arst teid pärast iga süsti silmasisese rõhu tõusu suhtes.
- Teavitage oma arsti, kui teil on varem esinenud silmaprobleeme või olete saanud silmaravi või kui teil on esinenud insult või ajutisi insuldi tundemärke (jäsemete või näo lihaste nõrkus või halvatus, raskused rääkimisel või arusaamisel). Seda teavet võetakse arvesse, kui hinnatakse Ximluci sobivust teie raviks.

Täpsem teave kõrvaltoimete kohta, mis võivad Ximluci ravi ajal esineda, palun vt lõik 4 („Võimalikud kõrvaltoimed“).

### **Lapsed ja noorukid (alla 18-aastased)**

Ximluci kasutamine ei ole lastel ja noorukitel tõestatud ja seetõttu ei soovitata.

### **Muud ravimid ja Ximluci**

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

- Naistel, kes võivad rasestuda, on soovitatav kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt kolme kuu jooksul pärast viimast Ximluci süstet.
- Puudub Ximluci kasutamise kogemus rasedatel. Ximluci-t ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu on suurem, kui võimalik risk sündimata lapsele. Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Ximluci kasutamist nõu oma arstiga.
- Ximluci-t ei soovitata kasutada rinnaga toitmise ajal, sest ei ole teada, kas Ximluci eritub inimese rinnapiima. Pidage nõu oma arsti või apteekriga enne Ximluci-ga ravi alustamist.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Pärast Ximluci-ga ravi võib tekkida vähene mööduv nägemise ähmastumine. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega kuni selle taandumiseni.

## **3. Kuidas Ximluci-t manustatakse**

Ximluci-t manustatakse teie silmaarsti poolt ühe silmasisese süstena paikse tuimestusega. Tavaline süsti annus on 0,05 ml (mis sisaldab 0,5 mg raviainet). Intervall kahe annuse vahel, mis süstitakse samasse silma, peab olema vähemalt 4 nädalat. Kõik süstid teeb teie silmaarst.

Enne süstimist loputab arst silma hoolikalt nakkuse vältimiseks. Arst manustab ka paikset tuimestit, et

vähendada või ära hoida süstimisega kaasnevat valu.

Ravi alustatakse ühe Ximluci süstega kuus. Teie arst jälgib teie silma seisundit ja olenevalt ravivastusest otsustab, kas ja millal on edasine ravi vajalik.

Üksikasjalikud kasutusjuhised on toodud infolehe lõpus jaotises „Kuidas Ximluci täiskasvanutele valmistada ja manustada”.

### **Eakad (65-aastased ja vanemad)**

Ximluci-t võib kasutada 65-aastastel ja vanematel inimestel ilma annust muutmata.

### **Enne Ximluci-ravi lõpetamist**

Kui te kaalute Ximluci-ga ravi lõpetamist, minge palun järgmisele visiidile ja arutage seda oma arstiga. Arst annab teile nõu ning otsustab, kui kaua Ximluci-ga ravi peaks kestma.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ximluci manustamisega seostatud kõrvaltoimed on põhjustatud kas ravimist endast või süstimisprotseduurist ja mõjutavad peamiselt silma.

### **Tõsised kõrvaltoimed :**

**Sagedased** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Ühe võrkkesta kihi irdumine või rebend (reetina irdumine või rebend), mille tulemuseks on valgussähvatused ja hõljumid, mis võivad viia ajutise nägemise kadumiseni või läätse hägusus (katarakt)

**Aeg-ajalt esinevad** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- Pimedus
- silmamuna infektsioon (endoftalmiit) silmasisese põletikuga

Sümptomid, mis võivad teil esineda, on

- silmavalu või suurenenud ebamugavustunne silmades
- silmade punetuse süvenemine
- hägune või halvenenud nägemine
- väikeste osakeste suurenenud hulk nägemisväljas
- valgustundlikkuse suurenemine.

**Palun rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib ükskõik milline neist kõrvaltoimetest.**

### **Muud kõrvaltoimed:**

**Väga sageli esinevad** (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Nägemisega seotud kõrvaltoimed on järgmised:

- silmapõletik
- veritsus silma tagaosas (võrkkesta veritsus)
- nägemishäired
- silmavalu
- väikesed osakesed või täpid nägemisväljas (hõljumid)
- verdunud silm
- silmaärritus
- võõrkeha tunne silmas
- suurenenud pisaravool

- lauääre põletik või infektsioon
- kuiv silm
- silma punetus või sügelemine
- silmasisese rõhu tõusu.

Nägemisega mitteseotud kõrvaltoimed on:

- kurguvalu, ninakinnisus, nohu
- peavalu
- liigesevalu.

**Sageli esinevad** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

Nägemisega seotud kõrvaltoimed on järgmised:

- nägemisteravuse langus
- paistetus silma teatud osas (uuvea, sarvkest)
- sarvkesta (silma esiosa) põletik
- väikesed täpid silma pinnal
- hägustunud nägemine
- süstimiskoha veritsus
- silmasisene veritsus
- silmarähm ning silma sügelemine, punetus ja paistetus (konjunktiviit)
- valgustundlikkus
- ebamugavustunne silmas
- silmalau paistetus
- silmalau valu

Nägemisega mitteseotud kõrvaltoimed on järgmised:

- kuseteede infektsioonid
- vähenenud punaliblede arv (mille sümptomid on väsimus, hingeldus, pearinglus, kahvatu nahk)
- rahutus
- köha
- iiveldus
- allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, sügelus ja punetus nahal.

**Aeg-ajalt esinevad** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

Nägemisega seotud kõrvaltoimed on järgmised:

- põletik ja veritsus silma esiosas
- mädakogum silmas
- muutused silma keskosa pinnal
- valu või ärritus süstekohal
- häirunud silmatundlikkus
- silmalau ärritus

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)). Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Ximluci-t säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast kõlblikkusaega (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.



- Enne kasutamist võib avamata viaali hoida toatemperatuuril (25°C) kuni 48 tundi.
- Hoida viaal välispakendis. Hoida valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage pakendit, mis on kahjustatud.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Ximluci sisaldab

- Toimeaine on ranibizumab. Üks ml sisaldab 10 mg ranibizumabi. Üks viaal sisaldab 2,3 mg ranibizumabi 0,23 ml lahuses. See kogus võimaldab manustada üksikannusena 0,05 ml, mis sisaldab 0,5 mg ranibizumabi.
- Teised koostisosad on  $\alpha, \alpha$ -trehaloosdihüdraat; histidiinvesinikkloriid, monohüdraat; histidiin; polüsorbaat 20; süstevesi.

### Kuidas Ximluci välja näeb ja pakendi sisu

Ximluci on selge kuni vähesel määral piimjas, värvitu kuni vähesel määral pruunikas süstelahus viaalis (0,23 ml).

Saadaval on kahte erinevat pakendi tüüpi:

#### Pakendis ainult viaal

Pakendis on üks bromobutüülkummist korgiga ranibizumabi klaasviaal. Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

#### Pakendis viaal + filternõel

Pakendis on üks bromobutüülkummist korgiga ranibizumabi klaasviaal ja üks steriilne, tõmbi otsaga 5  $\mu$ m filternõel (18G x 1½"; 1,2 mm x 40 mm) viaali sisu eemaldamiseks. Kõik komponendid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

### Müügiloo hoidja ja tootja

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: + 370 52603926

#### **България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 29624626

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: + 36 18009747

#### **Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: + 45 44859999

#### **Malta**

Pharma MT Ltd  
Tel: + 356 21337008

#### **Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: + 49 61016030

#### **Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: + 31 765081000

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: + 370 52603926

**Ελλάδα**

RAFARM A.E.B.E.  
Τηλ: +30 2106776550

**España**

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

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: + 33 146948686

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: + 353 52617777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: + 49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: + 39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: + 370 52603926

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: + 45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 136785850

**Polska**

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

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: + 351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: + 40 213160640

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: + 45 44859999

**United Kingdom (Northern Ireland)**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## JÄRGMINE TEAVE ON AINULT TERVISHOIUTÖÖTAJATELE:

Palun vaadake ka lõiku 3 „Kuidas Ximluci-t manustatakse”.

### **Kuidas täiskasvanutele Ximlucit ette valmistada ja manustada**

Ühekordselt kasutatav viaal ainult klaaskehasiseseks manustamiseks

Ximluci-t peab manustama vastava väljaõppe saanud silmaarst, kellel on klaaskehasisese süstimise kogemus.

Märja AMD, CNV, PDR korral ja DME-st või RVO tagajärjel tekkinud maakula tursest tingitud nägemiskahjustuse korral on Ximluci soovituslik annus 0,5 mg manustatuna ühekordse intravitreaalse süstena. Sellele vastab 0,05 ml süstelahust. Intervall kahe samasse silma tehtava süste vahel peab olema vähemalt 4 nädalat.

Ravi alustatakse ühe süstega kuus kuni maksimaalse nägemisteravuse saavutamiseni ja/või puuduvad haiguse aktiveerumise nähud, s.t. patsientide nägemisteravus ega haiguse teised sümptomid ja nähud ei muutu käimasoleva ravi ajal. Märja AMD, DME, PDR ja RVO korral võib olla vajalik kolm või enam järjestikust igakuist süstet.

Seejärel tuleb arstil määrata jälgimise ja raviintervallid lähtuvalt haiguse aktiivsusest, mida hinnatakse nägemisteravuse ja/või anotoomiliste parameetrite järgi.

Ximluci-ga ravi tuleb katkestada, kui arsti arvamusel ei viita nägemisteravus ega anotoomilised parameetrid patsiendi paranemisele.

Nägemisteravuse jälgimise alla võivad kuuluda kliiniline läbivaatus, funktsionaalne testimine või kuvamistehnoloogiad (nt optiline koherents-tomograafia või fluorestseini-tomograafia).

Kui patsienti ravitakse vastavalt ravi-ja-pikenda režiimile, maksimaalse nägemisteravuse saavutamisel ja/või haiguse aktiveerumise nähtude puudumisel, võib järk järgult pikendada raviintervalle kuni haiguse aktiveerumise nähtude või nägemiskahjustuse taastekkeni. Raviintervalli ei tohi märja AMD korral pikendada rohkem kui kaks nädalat korraga ning DME korral võib pikendada kuni üks kuu korraga. PDR ja RVO korral võib samuti raviintervalle järk-järgult pikendada, kuid nende intervallide pikkuste määramiseks ei ole piisavalt andmeid. Kui haigus aktiveerub uuesti, tuleb vastavalt lühendada intervalle.

Soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustuse ravi tuleb igale patsiendile individuaalselt määrata vastavalt haiguse aktiivsusele. Mõned patsiendid võivad esimese 12 kuu jooksul vajada vaid ühte süstet, mõned võivad vajada sagedasemat ravi, ka igakuiseid süsteid. Patoloogilisest müoopiast (PM) tingitud soonkesta neovaskularisatsiooniga patsiendid võivad esimese aasta jooksul vajada vaid ühte või kahte süstet.

#### *Ximluci ja laserfotokoagulatsioon DME ja maakula ödeemi korral pärast RVO-d*

Ximluci manustamise kohta koos laserfotokoagulatsiooniga on teatud määral kogemusi. Kui ravi teostatakse samal päeval, tuleb Ximluci manustada vähemalt 30 minutit pärast laserfotokoagulatsiooni. Ximluci-t tohib manustada patsientidele, kes eelnevalt on saanud laserfotokoagulatsiooni.

#### *Ximluci ja verteporfriini fotodünaamiline ravi (photodynamic treatment – PDT) PM-st tingitud sekundaarse CNV korral*

Ximluci ja verteporfriini koosmanustamise kogemus puudub.

Ximluci-t tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes.

Süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes, mis hõlmab kirurgilist käte

desinfitseerimist, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalauppegli (või samaväärse) kasutamist ja steriilse paratsenteesi kättesaadavust (vajadusel). Enne ravimi klaaskehasse süstimist tuleb hoolikalt hinnata patsiendi meditsiinilist anamneesi ülitundlikkusreaktsioonide suhtes. Enne süstimist tuleb tagada piisav anesteesia ja manustada paikset laia toimespektriga mikrobitsiidi silmaümbruse naha, silmalau ja silma pinna desinfitseerimiseks vastavalt kohalikule praktikale.

#### Pakendis ainult viaal

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata. Ühtegi kahjustuse või rikkumise tunnusega viaali ei tohi kasutada. Steriilsus on tagatud ainult juhul kui pakendi sulgur on terve.

Ettevalmistamiseks ja intravitreaalse süste tegemiseks on vaja järgmisi ühekordseid meditsiinilisi seadmeid:

- steriilne 5 µm filternõel (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm)
- 1 ml steriilne süstal (millel on 0,05 ml tähis)
- süstlanõel (30G x ½", 0.3 mm x 13 mm).

Neid seadmeid ei ole Ximluci pakis.

#### Pakendis viaal + filternõel

Kõik komponendid on steriilsed ja ainult ühekordseks kasutamiseks. Ühtegi kahjustuse või rikkumise tunnusega pakendi komponenti ei tohi kasutada. Komponenti steriilsus on tagatud ainult juhul kui pakendi sulgur on terve. Korduvkasutamine võib põhjustada infektsiooni või teisi haigusi/vigastusi.

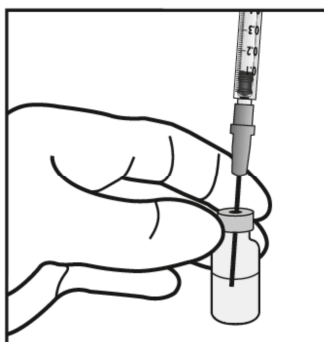
Ettevalmistamiseks ja intravitreaalse süste tegemiseks on vaja järgmisi ühekordseid meditsiinilisi seadmeid:

- 5 µm filternõel (18G x 1½"; 1,2 mm x 40 mm, komplektis)
- 1 ml steriilne süstal (millel on 0,05 ml tähis, ei ole Ximlucie pakis)
- süstlanõel (30G x ½"; ei ole Ximlucie pakis)

Ximlucie ettevalmistamisel täiskasvanud patsientidele klaaskehasiseseks manustamiseks pidage palun kinni järgnevalt toodud juhistest:

1. Enne ravimi väljatõmbamist eemaldage viaali kate ja puhastage viaali kork (nt 70% alkoholilapiga).

2. Kinnitage 5 µm filternõel (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) 1 ml süstla külge, järgides aseptika nõudeid. Suruge tõmbi otsaga filternõel läbi viaali korgi keskosa, kuni nõel puutub vastu viaali põhja.



3. Eemaldage kogu vedelik viaalist, hoides viaali veidi kaldu püstises asendis, et kergendada selle täielikku tühjendamist.

4. Kontrollige, et kolb saaks viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud ja filternõel tühjeneks täielikult.

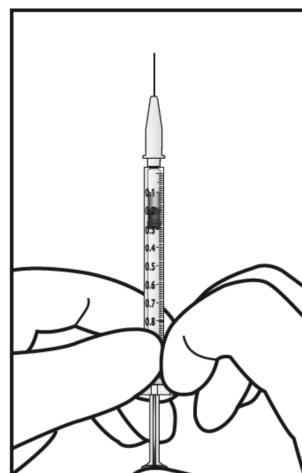
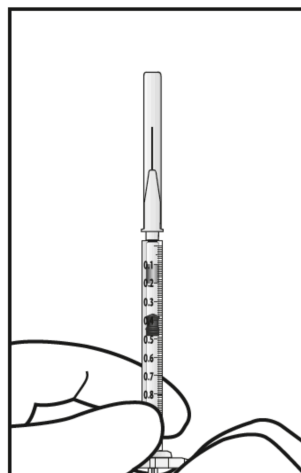


5. Jätke tõmbi otsaga filternõel viaali ja ühendage süstal selle küljest lahti. Filternõel tuleb pärast viaali sisu eemaldamist minema visata ja seda ei tohi kasutada klaaskehasiseseks süstimiseks.

6. Kinnitage süstlanõel (30G x 1/2", 0,3 mm x 13 mm) kindlalt ja aseptiliselt süstla külge.

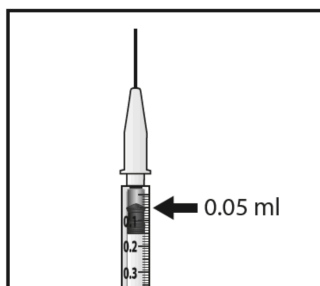
7. Eemaldage ettevaatlikult süstlanõela kate ilma süstlanõela süstla küljest lahti ühendamata.

Märkus: Katte eemaldamisel võtke kinni süstlanõela kinnitusosast.



8. Väljutage ettevaatlikult õhk ja üleliigne lahus süstlast ja korrigeerige annust 0,05 ml tähiseni süstlal. Süstal on valmis ravimi manustamiseks.

Märkus: Ärge pühkige üle süstlanõela. Ärge tõmmake kolbi tagasi.



Süstlanõel tuleb viia klaaskeha sisse 3,5...4,0 mm tagapool limbust, eemal horisontaalsest meridiaanist ja hoides suunda silmamuna keskosa poole. Seejärel süstitakse 0,05 ml lahust; järgnevate süstide puhul tuleb kasutada erinevat süstekohta.

Pärast süstimist ärge pange nõelale katet tagasi ega eemaldage nõela süstlast. Kasutatud süstal koos nõelaga visake teravate jäätmete kogumise konteinerisse või hävitage vastavalt kohalikele nõuetele.