

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ranluspec 10 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur 10 mg ranibizumaba* (*ranibizumabum*). Katrs flakons satur 2,3 mg ranibizumaba / 0,23 ml šķīduma. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu vienas 0,05 ml devas, kas satur 0,5 mg ranibizumaba, ievadīšanai pieaugušiem pacientiem.

*Ranibizumabs ir humanizēts monoklonālas antivielas fragments, kas tiek producēts *Escherichia coli* šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur 0,1 mg polisorbāta 20.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūngans ūdens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ranluspec ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

- neovaskulāras (mitrās), ar vecumu saistītas makulas deģenerācijas (AMD) ārstēšanai;
- ar diabētu saistītas makulas tūskas (DME) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai;
- proliferatīvas diabētiskās retinopātijas (PDR) ārstēšanai;
- ar tīklenes vēnu oklūziju (RVO) (tīklenes vēnas zara oklūziju (BRVO) vai tīklenes centrālās vēnas oklūziju (CRVO)) saistītas sekundāras makulas tūskas izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai;
- horoidālas neovaskularizācijas (CNV) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ranluspec jāievada kvalificētam oftalmologam, kuram ir pieredze intravitreālu injekciju veikšanā.

Devas

Ranibizumaba ieteicamā deva pieaugušajiem ir 0,5 mg, ievadot vienas intravitreālas injekcijas veidā. Tas atbilst injekcijas tilpumam 0,05 ml. Starplaikam starp divām devu ievadīšanas reizēm vienā acī jābūt vismaz četras nedēļas.

Ārstēšana pieaugušajiem jāsāk ar vienu injekciju mēnesī un jāturpina līdz brīdim, kad ir panākts maksimālais redzes asums un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, t.i., nav izmaiņu redzes asumā un nav citu slimības simptomu un pazīmju, turpinot ārstēšanu. Pacienti ar mitro AMD, DME, PDR un RVO sākotnēji var būt nepieciešamas trīs vai vairākas secīgas ikmēneša injekcijas.

Pēc tam pārbaūžu biežums un ārstēšanas intervāli jānosaka ārstam, un tiem jābūt pamatoti ar slimības aktivitāti, novērtējot redzes asumu un/vai anatomiskos parametrus.

Ja ārsts uzskata, ka vizuālie un anatomiskie parametri liecina par to, ka pacientam nav uzlabojumu pēc secīgas ārstēšanas, Ranlusec lietošana jāpārtrauc.

Slimības aktivitātes uzraudzība var ietvert klīnisku izmeklēšanu, funkcionālu testu vai attēldiagnostikas metodes (piemēram, optiskās koherences tomogrāfiju vai fluorescēna angiogrāfiju).

Ja pacienti tiek ārstēti pēc „ārstēt un pagarināt (*treat-and-extend*)” shēmas, tiklīdz ir panākts maksimālais redzes asums un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, ir iespējams pakāpeniski pagarināt ārstēšanas intervālus līdz brīdim, kad atkārtoti parādās slimības aktivitātes vai redzes traucējumu pazīmes. Mitrās AMD gadījumā ārstēšanas intervāls var tikt pagarināts ne vairāk kā divas nedēļas vienā reizē, un DME gadījumā - ne vairāk kā vienu mēnesi vienā reizē. PDR un RVO gadījumā ārstēšanas intervāli var tikt pakāpeniski pagarināti, tomēr nav pietiekamu datu, lai izdarītu secinājumus par šo intervālu garumu. Ja slimības pazīmes parādās atkārtoti, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana jānosaka katram pacientam individuāli, ņemot vērā slimības aktivitāti. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama tikai viena injekcija pirmajos 12 mēnešos, citiem var būt nepieciešama biežāka ārstēšana, tostarp injekcijas katru mēnesi. Daudziem pacientiem ar patoloģisku miopiju (PM) saistītu sekundāru CNV var būt nepieciešama tikai viena vai divas injekcijas pirmā gada laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ranibizumabs un lāzerfotokoagulācija DME pacientiem un pacientiem ar BRVO saistītu sekundāru makulas tūsku

Ir zināma pieredze par ranibizumaba lietošanu vienlaikus ar lāzerfotokoagulāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot vienā un tajā pašā dienā, ranibizumabs jālieto vismaz 30 minūtes pēc lāzerfotokoagulācijas. Ranibizumabu var lietot pacientiem, kuriem iepriekš veikta lāzerfotokoagulācija.

Ranibizumabs un verteporfīna fotodinamiskā terapija ar PM saistītas sekundāras CNV gadījumā
Nav pieredzes par ranibizumaba un verteporfīna vienlaicīgu lietošanu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Ranibizumabs nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tomēr šai pacientu grupai nav īpašu ieteikumu.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Pieredze par zāļu lietošanu DME pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, ir ierobežota.

Pediatriskā populācija

Ranlusec drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pieejamie dati par pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar CNV izraisītiem redzes traucējumiem ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā, bet nav iespējams sniegt ieteikumus par devām.

Lietošanas veids

Vienreizējas lietošanas flakons, paredzēts tikai intravitreālai lietošanai.

Tā kā flakonā iepildītais tilpums (0,23 ml) ir lielāks nekā ieteicamā deva (0,05 ml pieaugušajiem), daļa no flakonā iepildītā tilpuma pirms lietošanas jāizvada.

Ranluspec pirms injicēšanas jāpārbauda vizuāli, vai nav cietu daļiņu vai krāsas maiņas.

Injicēšanas procedūra jāveic aseptiskos apstākļos, kas ietver ķirurģisku roku dezinfekciju, sterilus cimdus, sterilu aizsegu un sterilu plakstiņu spoguli (vai līdzvērtīgu), kā arī sterilas paracentēzes pieejamību (ja nepieciešama). Pirms intravitreālās procedūras veikšanas rūpīgi jāpārskata, vai pacienta medicīniskajā anamnēzē nav paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms injekcijas jālieto atbilstošs anestēzijas līdzeklis un plaša spektra ātri lietojams antibiotisks līdzeklis, lai dezinficētu ādas apvidu ap acīm, plakstiņu un acs ābola virsmu, saskaņā ar vietējo praksi.

Pieaugušajiem injekcijas adata jāiedur 3,5-4,0 mm aiz *limbus* stiklveida ķermenī, izvairoties no horizontālā meridiāna un mērķējot uz acs ābola centru. Tad ievada 0,05 ml injekciju šķīduma; turpmākajām injekcijām jāizmanto cita sklēras vieta.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar akūtu acu vai periokulāru infekciju vai aizdomām par to.

Pacienti ar akūtu smagu intraokulāru iekaisumu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar intravitreālu injekciju saistītas reakcijas

Injekcijas stiklveida ķermenī, tostarp ranibizumaba injekcijas, bijušas saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, tīklenes plaisveida atslāņošanos, tīklenes plīsumu un jātrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot ranibizumabu, vienmēr jāizmanto atbilstoša aseptiska injekcijas tehnika. Turklāt pacienti jānovēro nedēļu pēc injekcijas, lai infekcijas rašanās gadījumā to varētu ātri ārstēt. Pacientiem jānorāda nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem, kas liecina par endoftalmītu vai kādu citu no iepriekš minētajiem traucējumiem.

Intraokulārā spiediena paaugstināšanās

Pieaugušajiem 60 minūšu laikā pēc ranibizumaba injekcijas novērota pārejoša intraokulārā spiediena (IOS) paaugstināšanās. Novērota arī ilgstoša IOS paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē un atbilstoši jāārstē gan intraokulārais spiediens, gan redzes nerva apasiņošana.

Pacienti jāinformē par šo blakusparādību simptomiem un jādod norādījumi informēt ārstu, ja viņiem parādās tādas pazīmes kā sāpes acī vai pastiprināta diskomforta sajūta, acs apsārtuma pastiprināšanās, redzes miglošanās vai pavājināšanās, palielināts sīko punktiņu daudzums redzes laukā vai pastiprināta jutība pret gaismu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Bilaterāla terapija

Ierobežota informācija par ranibizumaba bilaterālu lietošanu (tai skaitā ievadot zāles tajā pašā dienā) neliecina par palielinātu sistēmisko blakusparādību risku salīdzinājumā ar unilaterālu terapiju.

Imūngenitāte

Ranibizumaba lietošanas gadījumā pastāv imūngenitātes iespējamība. Tā kā pacientiem ar DME ir iespējama palielināta sistēmiskā iedarbība, nevar izslēgt palielinātu paaugstinātas jutības veidošanās risku šajā pacientu populācijā. Pacientiem arī jānorāda ziņot, ja pastiprinās intraokulārā iekaisuma smaguma pakāpe, kas var būt intraokulāru antivielu veidošanās klīniska izpausme.

Vienlaikus lietošana kopā ar citiem anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*, asinsvadu endoteliālais augšanas faktors)

Ranibizumabu nedrīkst lietot vienlaikus ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām).

Ranibizumaba lietošanas pārtraukšana pieaugušajiem

Deva jāatceļ un terapiju nedrīkst atsākt ātrāk par nākošo plānoto ārstēšanu šādos gadījumos:

- labākā koriģētā redzes asuma (BCVA) samazināšanās par ≥ 30 burtiem, salīdzinot ar pēdējo redzes asuma novērtējumu;
- intraokulārais spiediens ≥ 30 mm Hg;
- tīkles plīsums;
- asinsizplūdums zem tīkles, kas ietver *fovea* centru, vai asinsizplūduma izmērs ≥ 50 % no kopējā bojājuma apvidus;
- veikta vai plānota intraokulāra operācija iepriekšējo vai turpmāko 28 dienu laikā.

Tīkles pigmentepitēlija plīsums

Pie riska faktoriem, kas saistīti ar tīkles pigmentepitēlija plīsuma rašanos pēc AMD mitrās formas un iespējams arī citu CNV formu ārstēšanas ar anti-VEGF līdzekļiem, pieder arī plaša un/vai izteikta tīkles pigmentepitēlija atslāņošanās. Uzsākot ārstēšanu ar ranibizumabu, pacientiem ar šiem tīkles pigmentepitēlija plīsuma riska faktoriem jāievēro piesardzība.

Tīkles plaisveida atslāņošanās vai makulas caurumi pieaugušajiem

Ārstēšana jāpārtrauc personām ar tīkles plaisveida atslāņošanos vai 3. vai 4. pakāpes makulas caurumiem.

Populācijas ar ierobežotiem datiem

Pieredze, ārstējot pacientus ar I tipa diabēta izraisītu DME, ir ierobežota. Nav veikti pētījumi par ranibizumaba lietošanu pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši intravitreālas injekcijas, pacientiem ar aktīvu sistēmisku infekciju vai pacientiem ar vienlaicīgiem acu bojājumiem, piemēram, tīkles atslāņošanos vai makulas caurumu. Pieredze ar ranibizumabu, ārstējot pacientus ar diabētu, kuriem HbA1c ir virs 108 mmol/mol (12 %), ir ierobežota, un nav pieredzes ārstējot pacientus ar nekontrolētu hipertensiju. Šīs informācijas trūkums jāņem vērā ārstiem, ārstējot šādus pacientus.

Dati nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus par ranibizumaba iedarbību pacientiem ar RVO izraisītu neatgriezenisku išēmisku redzes funkcijas zudumu.

Attiecībā uz pacientiem ar PM pieejamie dati par ranibizumaba iedarbību pacientiem, kuriem iepriekšējā verteporfīna fotodinamiskā terapija (vPDT) bijusi nesekmīga, ir ierobežoti. Tāpat, lai gan konsekvanta iedarbība tika novērota pacientiem ar subfoveāliem un parafoveāliem bojājumiem, nav pietiekamas informācijas, lai izdarītu secinājumus par ranibizumaba iedarbību pacientiem ar ektrafoveāliem bojājumiem.

Sistēmiskā iedarbība pēc intravitreālas lietošanas

Tika ziņots par sistēmiskiem nevēlamiem notikumiem, tai skaitā par ar aci nesaistītām asiņošanām un arteriālās trombembolijas notikumiem pēc intravitreālas injekcijas ar VEGF inhibitoriem.

Dati par terapijas drošumu pacientiem ar DME, ar RVO saistītu makulas tūsku un ar PM saistītu sekundāru CNV un insultu vai tranzitorām išēmijas lēkmēm anamnēzē, ir ierobežoti. Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ranluspec satur polisorbātu 20

Šīs zāles satur 0,005 mg polisorbāta 20 katrā ievadītajā 0,05 ml devā, kas atbilst 0,1 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Par vPDT papildu lietošanu ranibizumabam AMD mitrās formas un PM pacientiem skatīt 5.1. apakšpunktu.

Par lāzerfotokoagulācijas papildu lietošanu ranibizumabam DME un BRVO pacientiem skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu.

Klīniskajos pētījumos par DME izraisītu redzes traucējumu ārstēšanu pacientiem, kuri tika ārstēti ar ranibizumabu, nenovēroja ietekmi uz gala rezultātu, kas saistīts ar redzes asumu vai tīklenes centrālās daļas biezumu (CSFT), vienlaikus lietojot tiazolidinedionus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Klīniskie dati par ranibizumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar makakiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību vai embrionālo/augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pēc ievadīšanas acī ranibizumaba sistēmiskā iedarbība ir niecīga, taču tā darbības mehānisma dēļ ranibizumabs uzskatāms par potenciāli teratogēnu un embrio-/fetotoksisku. Tāpēc ranibizumabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien paredzamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim. Sievietēm, kuras vēlas panākt grūtniecības iestāšanos un tiek ārstētas ar ranibizumabu, pirms bērna ieņemšanas ieteicams nogaidīt vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās ranibizumaba devas lietošanas.

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz ļoti ierobežotiem datiem, ranibizumabs nelielā daudzumā var izdalīties mātes pienā. Ranibizumaba ietekme uz ar krūti barotu jaundzimušo/zīdaini nav zināma. Piesardzības nolūkā ranibizumaba lietošanas laikā bērna barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Terapijas procedūra var izraisīt īslaicīgus redzes traucējumus, kas var nelabvēlīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem rodas šādas pazīmes, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, līdz šie īslaicīgie redzes traucējumi nav izzuduši.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lielāka daļa blakusparādību, par kurām tiek ziņots pēc ranibizumaba ievadīšanas, ir saistītas ar intravitreālas injekcijas procedūru.

Visbiežāk tiek ziņots par šādām ar acīm saistītām blakusparādībām pēc ranibizumaba injekcijas: sāpes acī, acs ābola hiperēmija, paaugstināts intraokulārais spiediens, vitrīts, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tīklenes asiņošana, redzes traucējumi, izgulsnējumi stiklveida ķermenī, konjunktīvas asiņošana, acs kairinājums, svešķermeņa sajūta acīs, pastiprināta asarošana, blefarīts, sausums acī un acs nieze.

Visbiežāk tiek ziņots par tādām ar acīm nesaistītām blakusparādībām kā galvassāpes, nazofaringīts un artrālģija.

Smagākas blakusparādības, par kurām tiek ziņots retāk, ietver endoftalmītu, aklumu, tīklenes atslāņošanos, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Blakusparādības, par kurām tiek ziņots klīniskos pētījumos pēc ranibizumaba ievadīšanas, ir apkopotas zemāk esošajā tabulā.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts[#]

Nevēlamās blakusparādības norādītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Ļoti bieži

Nazofaringīts

Bieži

Urīnceļu infekcija*

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži

Anēmija

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži

Paaugstināta jutība

Psihiskie traucējumi

Bieži

Trauksme

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži

Galvassāpes

Acu bojājumi
Ļoti bieži

Vitrīts, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tīklenes asiņošana, redzes traucējumi, sāpes acī, izgulsnējumi stiklveida ķermenī, konjunktīvas asiņošana, acs kairinājums, svešķermeņa sajūta acīs, pastiprināta asarošana, blefarīts, sausums acī, acs ābola hiperēmija, acs nieze.

Bieži

Tīklenes deģenerācija, tīklenes traucējumi, tīklenes atslāņošanās, tīklenes plīsums, tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās, tīklenes pigmentepitēlija plīsums, samazināts redzes asums, asinsizplūdums stiklveida ķermenī, stiklveida ķermeņa traucējumi, uveīts, irīts, iridociklīts, katarakta, subkapsulāra katarakta, mugurējās kapsulas apduļķošanās, punktveida keratīts, radzenes abrāzija, priekšējās kameras paplašināšanās, redzes miglošanās, asinsizplūdums injekcijas vietā, acs ābola asinsizplūdums, konjunktivīts, alerģisks konjunktivīts, izdalījumi no acs, fotopsija, fotofobija, diskomforta sajūta acī, plakstiņu pietūkums, sāpes plakstiņos, konjunktīvas hiperēmija.

Retāk

Aklums, endoftalmīts, strutu uzkrāšanās acs priekšējā kamerā, asinsizplūdums acs priekšējā kamerā, keratopātija, varavīksnenes adhēzija, izgulsnējumi radzenē, radzenes pietūkums, radzenes strijas, sāpes injekcijas vietā, kairinājums injekcijas vietā, nepatīkamas sajūtas acī, plakstiņa kairinājums.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Bieži

Klepus

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi
Bieži

Slikta dūša

Ādas un zemādas audu bojājumi
Bieži

Alerģiskas reakcijas (izsitumi, nātrene, nieze, eritēma)

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Ļoti bieži

Artralģija

Izmeklējumi
Ļoti bieži

Paaugstināts intraokulārais spiediens

Blakusparādības tika definētas kā nevēlamie notikumi (vismaz 0,5 procentpunkti no pacientiem), kuras tika novērotas biežāk (vismaz 2 procentpunkti) pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar 0,5 mg ranibizumabu, nekā tiem, kuri saņēma kontrolterapiju (placebo vai verteporfinu FDT).

* novērotas vienīgi DME pacientu grupā.

Ar zāļu grupu saistītas blakusparādības

AMD mitrās formas III fāzes pētījumos pacientiem, kuri saņēma ranibizumabu, ar aci nesaistītas asiņošanas blakusparādības, kas iespējams saistītas ar sistēmisku VEGF (asinsvadu endoteliālā augšanas faktora) inhibīciju, kopējais biežums bija nedaudz palielināts. Tomēr nav noteikta konkrēta sakarība starp dažādiem asiņošanas veidiem. Pēc VEGF inhibitoru intravitreālas lietošanas pastāv teorētisks arteriālās trombembolijas, tai skaitā insulta un miokarda infarkta risks. Klīniskajos pētījumos ar ranibizumabu, kuros piedalījušies pacienti ar AMD, DME, PDR, RVO un CNV, arteriālā trombembolija attīstījās reti, un starp grupām, kuras ārstētas ar ranibizumabu, netika konstatētas būtiskas atšķirības, salīdzinot ar kontroles grupu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

AMD mitrās formas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas perioda datus ziņots par netīšas pārdozēšanas gadījumiem. Šajos ziņojumos minētās blakusparādības bija paaugstināts intraokulārais spiediens, pārejošs aklums, samazināts redzes asums, radzenes tūska, sāpes radzenē un sāpes acī. Ja notikusi pārdozēšana, jākontrolē intraokulārais spiediens un tas jāārstē, ja ārstējošais ārsts to uzskata par nepieciešamu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi, antineovaskularizācijas līdzekļi, ATĶ kods: S01LA04

Ranluspec ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Papildu informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Ranibizumabs ir humanizētas rekombinantas monoklonālas antivielas fragments, kas mērķēts pret cilvēka asinsvadu endotēlija augšanas faktoru A (VEGF-A). Tas ar augstu afinitāti saistās pie VEGF-A izoformām (piemēram, VEGF110, VEGF121 un VEGF165), tādējādi nepieļaujot VEGF-A saistīšanos pie tā receptoriem VEGFR-1 un VEGFR-2. VEGF-A saistīšanās pie tā receptoriem izraisa endotēlija šūnu proliferāciju un neovaskularizāciju, kā arī noplūdi no asinsvadiem, kas viss, kā uzskata, veicina neovaskulārās, ar vecumu saistītās makulas deģenerācijas progresēšanu, patoloģisku miopiju un CNV vai ar diabētu saistītas makulas tūskas vai ar RVO saistītas sekundāras makulas tūskas izraisītu redzes traucējumu rašanos pieaugušajiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

AMD mitrās formas ārstēšana

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte AMD mitrās formas ārstēšanā novērtēti trijos randomizētos, dubultmaskētos, placebo vai aktīvi kontrolētos 24 mēnešus ilgos pētījumos pacientiem ar neovaskulāru AMD. Šajos pētījumos tika iesaistīti kopumā 1323 pacienti (879 aktīvi un 444 kontroles).

FVF2598g (MARINA) pētījumā 716 pacienti ar minimāliem klasiskiem vai slēptiem, bez klasiskiem bojājumiem tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai reizi mēnesī saņemtu ranibizumaba 0,3 mg, ranibizumaba 0,5 mg injekcijas vai placebo injekcijas.

FVF2587g (ANCHOR) pētījumā 423 pacienti ar pārsvarā klasiskiem CNV bojājumiem tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu ikmēneša ranibizumaba 0,3 mg injekcijas, ikmēneša ranibizumaba 0,5 mg injekcijas vai verteporfīna FDT (sākumā un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem, ja fluorescīna angiogrāfijā bija redzama vaskulārās noplūdes saglabāšanās vai atkārtota rašanās).

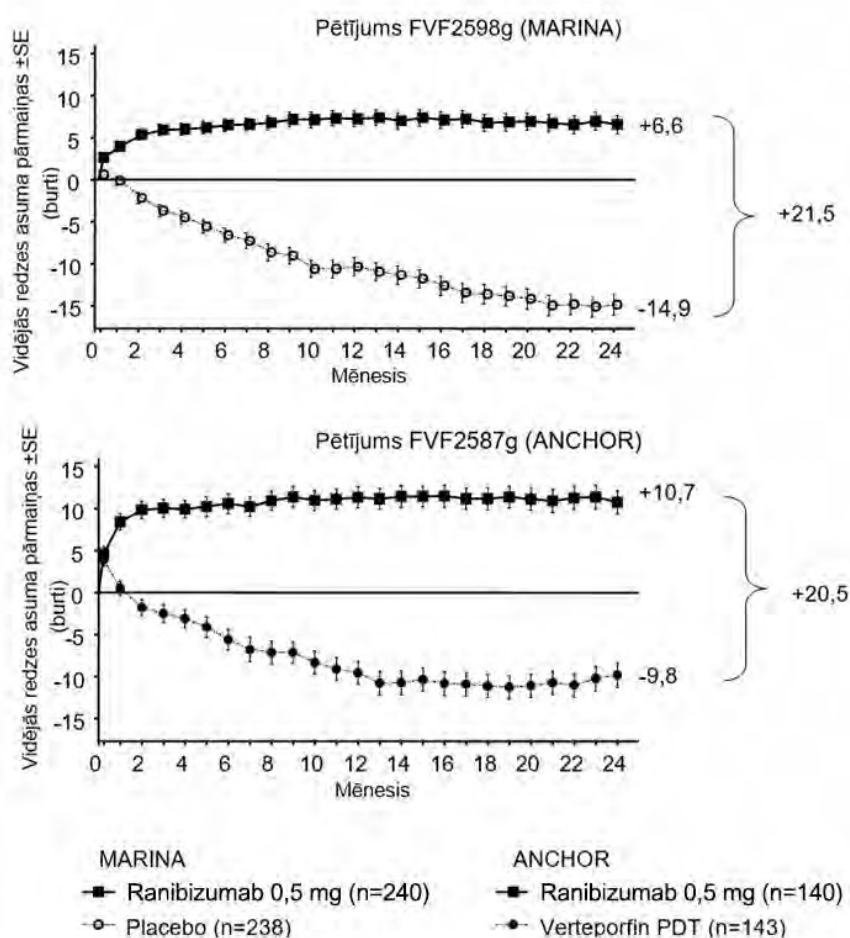
Galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 1. tabulā un 1. attēlā.

1. tabula. Rezultāti pēc 12 un 24 mēnešiem pētījumos FVF2598g (MARINA) un FVF2587g (ANCHOR)

Rezultāta rādītājs	Mēnesis	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Placebo injekcijas (n = 238)	Ranibizumabs 0,5 mg (n = 240)	Verteporfina FDT (n = 143)	Ranibizumabs 0,5 mg (n = 140)
< 15 burtu zaudējums redzes asumā (%) ^a (redzes saglabāšana, primārais mērķa kritērijs)	12. mēnesis	62 %	95 %	64 %	96 %
	24. mēnesis	53 %	90 %	66 %	90 %
≥ 15 burtu pieaugums redzes asumā (%) ^a	12. mēnesis	5 %	34 %	6 %	40 %
	24. mēnesis	4 %	33 %	6 %	41 %
Vidējās redzes asuma izmaiņas (burti) (SN) ^a	12. mēnesis	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. mēnesis	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

1. attēls. Vidējās redzes asuma izmaiņas no sākuma līdz 24. mēnesim pētījumā FVF2598g (MARINA) un pētījumā FVF2587g (ANCHOR)



Abu klīnisko pētījumu rezultāti pierāda, ka, turpinot ārstēšanu ar ranibizumabu, iespējams uzlabot redzes asumu pacientiem, kuriem labākais koriģētais redzes asums (*best-corrected visual acuity*, BCVA) pirmajā ārstēšanas gadā samazinājās par ≥ 15 burtiem.

Statistiski nozīmīgāki pacientu ziņotie redzes uzlabošanās guvumi, kas noteikti atbilstoši NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire* - 25 - Nacionālā Acu Institūta Redzes funkciju anketa - 25), tika novēroti MARINA un ANCHOR pētījumos ar ranibizumabu salīdzinājumā ar kontroles grupu.

Pētījumā FVF3192g (PIER) 184 pacienti ar jebkāda veida neovaskulāru AMD tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu ranibizumaba 0,3 mg, ranibizumaba 0,5 mg vai placebo injekcijas reizi mēnesī 3 secīgās devās, pēc tam devu ievadot reizi 3 mēnešos. No pētījuma 14. mēneša placebo grupas pacientiem tika atļauts saņemt ranibizumabu un no 19. mēneša bija iespējama biežāka ārstēšana. PIER pētījumā ar ranibizumabu ārstētie pacienti saņēma vidēji 10 ārstēšanas reizes.

Pēc sākotnēja redzes asuma uzlabošanās (pēc ikmēneša devu ievadīšanas), vidēji pacientiem redzes asums mazinājās, lietojot devu reizi četros mēnešos, un 12. mēnesī atgriezās sākotnējā līmenī, un 24. mēnesī šāda ietekme bija saglabājusies vairumam ar ranibizumabu ārstēto pacientu (82 %). Ierobežots informācijas daudzums par placebo grupas pētāmajām persomām, kuras vēlāk saņēma ranibizumabu, liecina, ka agrīna ārstēšanas uzsākšana var būt saistīta ar labākām redzes saglabāšanas iespējām.

Divu, pēc reģistrācijas veiktu pētījumu (MONT BLANC, BPD952A2308 un DENALI, BPD952A2309) dati apstiprināja ranibizumaba efektivitāti, bet neliecināja par papildu kombinētas verteporfirīna (Visudyne PDT) un ranibizumaba terapijas efektu, salīdzinot ar ranibizumaba monoterapiju.

Ar PM saistītas sekundāras CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar PM saistītas sekundāras CNV izraisītiem redzes traucējumiem novērtēta, pamatojoties uz 12 mēnešu datiem no dubultmaskēta, kontrolēta pivotāla pētījuma F2301 (RADIANCE). Šajā pētījumā 277 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:2:1 vienā no šādām terapijas grupām:

- I grupa (ranibizumabs 0,5 mg, dozēšanas režīms pamatots ar “stabilitātes” kritērijiem, kas definēts šādi - nav BCVA izmaiņu, salīdzinot ar divām iepriekšējām ikmēneša novērtēšanas reizēm).
- II grupa (ranibizumabs 0,5 mg, dozēšanas režīms pamatots ar “slimības aktivitātes” kritērijiem, kas definēts šādi: redzes traucējumi, kas saistīti ar intra- vai subretinālo šķidrumu, vai aktīvu noplūdi CNV bojājumu dēļ, izmeklējot ar optiskās koherences tomogrāfiju (*optical coherence tomography*, OCT) un/vai fluorescēna angiogrāfiju (FA)).
- III grupa (vPDT - pacientiem tika atļauts saņemt ārstēšanu ar ranibizumabu, sākot no 3. mēneša).

II grupā, kurā pacienti saņēma ieteicamās devas (skatīt 4.2. apakšpunktu), pētījuma 12 mēnešu laikā 50,9 % pacientu bija nepieciešamas 1 vai 2 injekcijas, 34,5 % pacientu bija nepieciešamas 3 līdz 5 injekcijas un 14,7 % pacientu - 6 līdz 12 injekcijas. II grupā iekļautajiem 62,9 % pacientu pētījuma otrajā 6 mēnešu periodā injekcijas nebija nepieciešamas.

Galvenie rezultātu rādītāji pētījumā RADIANCE apkopoti 2. tabulā un 2. attēlā.

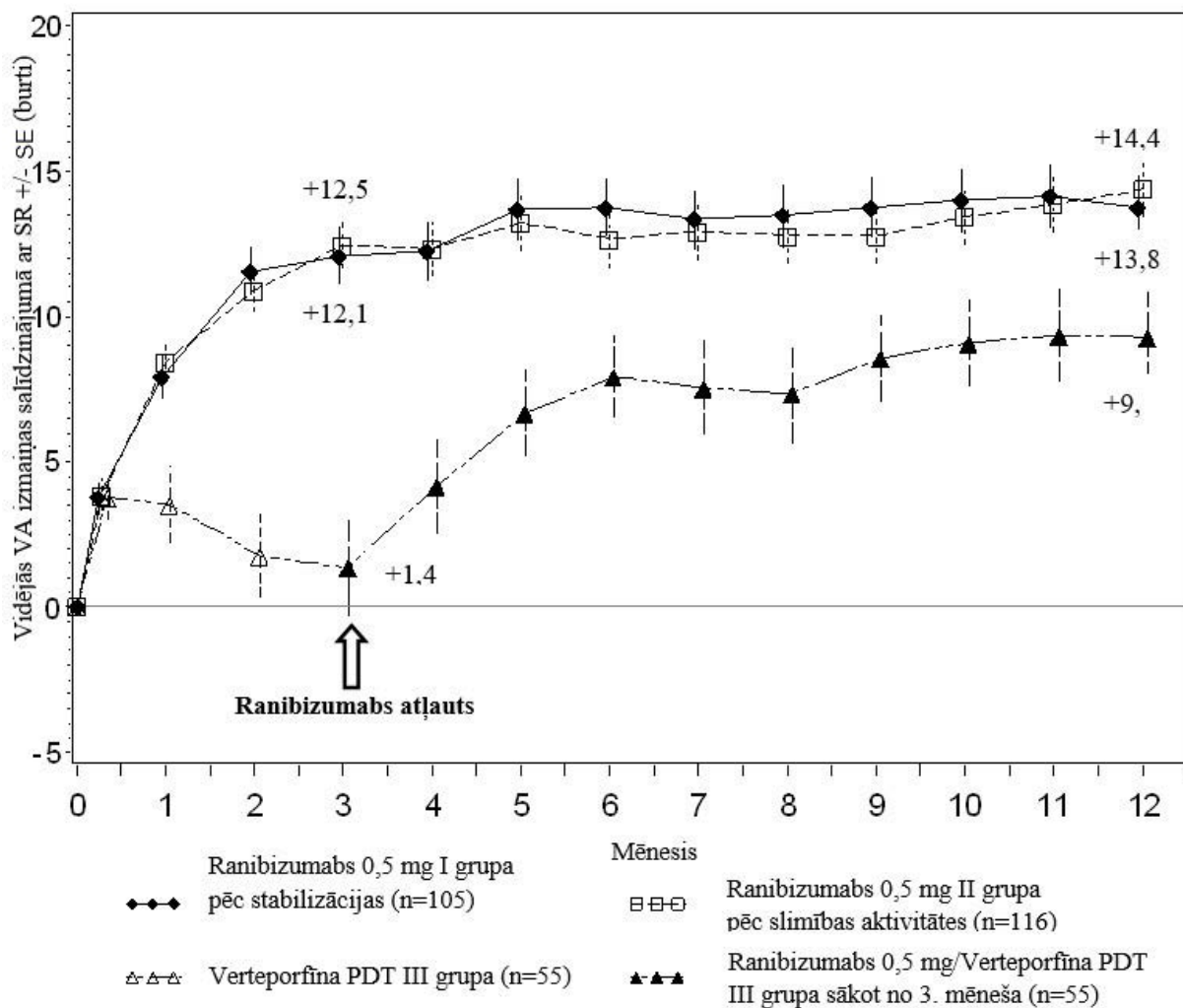
2. tabula. Rezultāti pēc 3 un 12 mēnešiem (pētījumā RADIANCE)

	I grupa Ranibizumabs 0,5 mg “redzes stabilitāte” (n = 105)	II grupa Ranibizumabs 0,5 mg “slimības aktivitāte” (n = 116)	III grupa vPDT^b (n = 55)
3. mēnesis			
Vidējās BCVA izmaiņas pēc 1 līdz 3 mēnešu ārstēšanas, salīdzinot ar sākumstāvokli ^a (burti)	+10,5	+10,6	+2,2
Pacientu īpatsvars, kuru ieguvums: ≥ 15 burti vai sasniegti ≥ 84 burti BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
12. mēnesis			
Injekciju skaits līdz 12. mēnesim:			
vidējā vērtība	4,6	3,5	N/D
mediāna	4,0	2,5	N/D
Vidējās BCVA izmaiņas pēc 1 līdz 12 mēnešu ārstēšanas, salīdzinot ar sākumstāvokli (burti)	+12,8	+12,5	N/D
Pacientu īpatsvars, kuru ieguvums: ≥ 15 burti, vai sasniegti ≥ 84 burti BCVA	53,3 %	51,7 %	N/D

^a $p < 0,00001$, salīdzinot ar vPDT kontroles grupu

^b Salīdzinošā kontroles grupa līdz 3. mēnesim. Pacientiem, kas randomizēti, lai saņemtu vPDT, tika atļauts saņemt ārstēšanu ar ranibizumabu, sākot no 3. mēneša (III grupa; 38 pacienti saņēma ranibizumabu, sākot no 3. mēneša)

2. attēls. Vidējās BCVA izmaiņas no sākuma līdz 12. mēnesim (RADIANCE)



Redzes uzlabošanos pavadīja tīklenes centrālās daļas biezuma samazinājums.

Pacientu ziņotie ieguvumi novēroti ranibizumaba terapijas grupās, salīdzinot ar vPDT (p vērtība < 0,05), izsakot kā uzlabošanos attiecībā uz NEI VFQ-25 saliktajiem rādītājiem un vairākiem apakšgrupu rādītājiem (redzes funkcija, redze tuvumā, garīgā veselība un atkarības).

CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana (citu iemeslu dēļ nevis PM un mitrās AMD izraisīti)

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar CNV izraisītiem redzes traucējumiem novērtēti, pamatojoties uz 12 mēnešu datiem no dubultmaskēta, placebo kontrolēta pivotāla pētījuma G2301 (MINERVA). Šajā pētījumā 178 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu:

- sākumā 0,5 mg ranibizumaba, kam seko individuāli piemērota ārstēšanas shēma, ņemot vērā slimības aktivitāti, novērtējot redzes asumu un/vai anatomiskos parametrus (piem., redzes asuma pasliktināšanos, intra/subretinālu šķidrumu, hemorāģiju vai noplūdi);
- sākumā placebo injekciju, kam seko individuāli piemērota ārstēšanas shēma, ņemot vērā slimības aktivitāti.

2. mēnesī visi pacienti pēc nepieciešamības saņēma atklātu ārstēšanu ar ranibizumabu.

Galvenie rezultātu rādītāji pētījumā MINERVA apkopoti 3. tabulā un 3. attēlā. Tika novērota redzes uzlabošanās un to pavadīja tīklenes centrālās daļas biezuma samazinājums 12 mēnešu laikā.

Vidējais injekciju skaits 12 mēnešu laikā bija 5,8 ranibizumaba grupā, salīdzinot ar 5,4 placebo grupā, kurā pacienti, sākot no 2. mēneša, varēja saņemt ranibizumabu. 7 no 59 pacientiem placebo grupā pētāmajā acī 12 mēnešu periodā nesaņēma nekāda veida terapiju ar ranibizumabu.

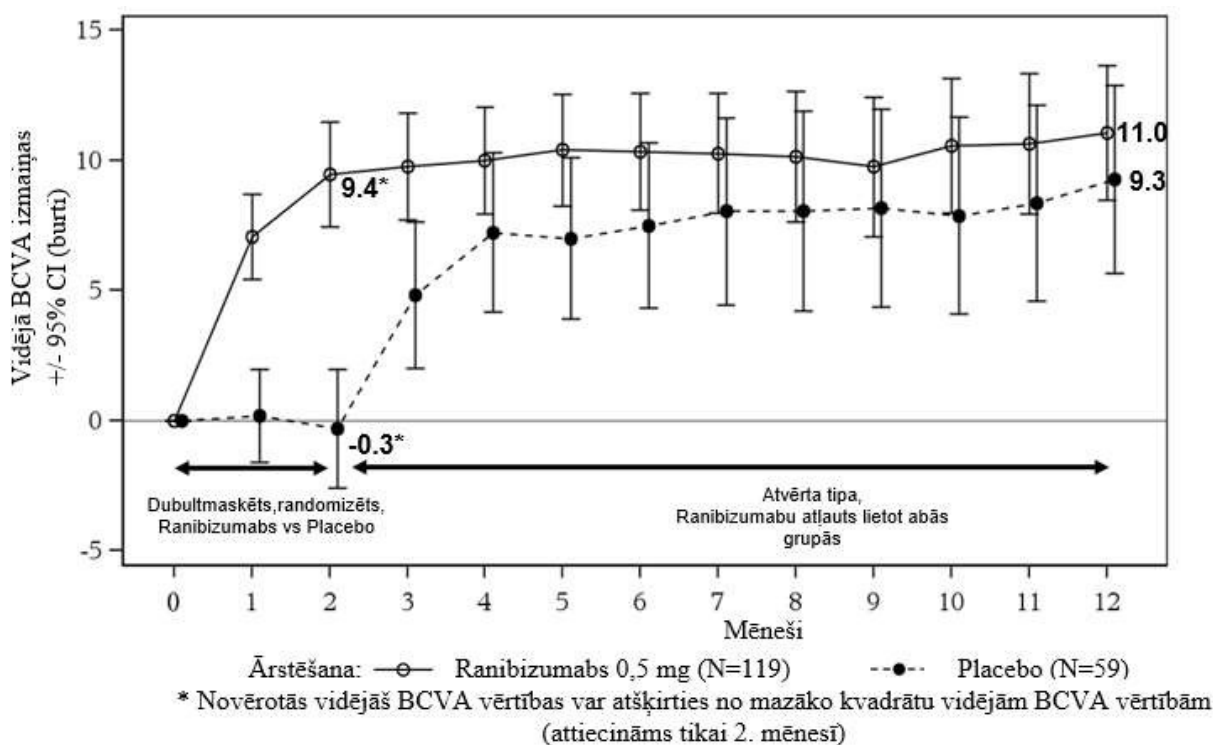
3. tabula. Rezultāti pēc 2 mēnešiem (MINERVA)

	Ranibizumabs 0,5 mg (n = 119)	Placebo (n = 59)
Vidējās BCVA izmaiņas no sākotnējiem rādītājiem līdz 2. mēnesim ^a	9,5 burti	-0,4 burti
Pacienti, kuriem pieaugums par ≥ 15 burtiem salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem vai sasniedz 84 burtus 2. mēnesī	31,4 %	12,3 %
Pacienti, kuri nezaudē > 15 burtus no sākuma līdz 2. mēnesim	99,2 %	94,7 %
CSFT ^b samazināšanās no sākuma līdz 2. mēnesim ^a	77 μ m	-9,8 μ m

^a Vienpusējas p < 0,001 salīdzināšana ar placebo kontroli

^b CSFT - tīklenes centrālās daļas biezums

3. attēls. Vidējās BCVA izmaiņas no sākuma līdz 12. mēnesim (MINERVA)



2. mēnesī, salīdzinot ranibizumabu un placebo, novēroja konsekventu terapijas ietekmi gan kopumā, gan arī apakšgrupās, kas veidotas atbilstoši etioloģijas veidam terapijas sākumā:

4. tabula. Terapijas ietekme kopumā un apakšgrupās, kas veidotas atbilstoši etioloģijas veidam terapijas sākumā

Kopumā un atbilstoši etioloģijas veidam terapijas sākumā	Terapijas efekts pār placebo [burti]	Pacientu skaits [n] (terapija + placebo)
Kopumā	9,9	178
Angioīdas strijas	14,6	27
Pēciekaisuma retinohoroidopātija	6,5	28
Centrāla seroza horioretinopātija	5,0	23
Idiopātiska horioretinopātija	11,4	63
Dažādas etioloģijas ^a	10,6	37

^a ietver dažādus, reti sastopamus etioloģijas veidus, kas nav iekļauti citās apakšgrupās

Pivotālajā pētījumā G2301 (MINERVA) pieci pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar sekundāriem CNV izraisītiem redzes traucējumiem sākumā saņēma atklātu ārstēšanu ar 0,5 mg ranibizumaba, kam sekoja individuāli piemērota terapijas shēma līdzīgi kā pieaugušo populācijā. Visiem pieciem pacientiem BCVA rādītāji no sākuma līdz 12. mēnesim uzlabojās diapazonā no 5 līdz 38 burtiem (vidēji 16,6 burti). Redzes uzlabošanas pavadīja tīklenes centrālās daļas biezuma stabilizēšanās vai samazinājums 12 mēnešu laikā. Vidējais ranibizumaba injekciju skaits pētāmajā acī 12 mēnešu laikā bija 3 (diapazons: 2 līdz 5). Kopumā ranibizumaba terapija bija labi panesama.

DME radītu redzes traucējumu ārstēšana

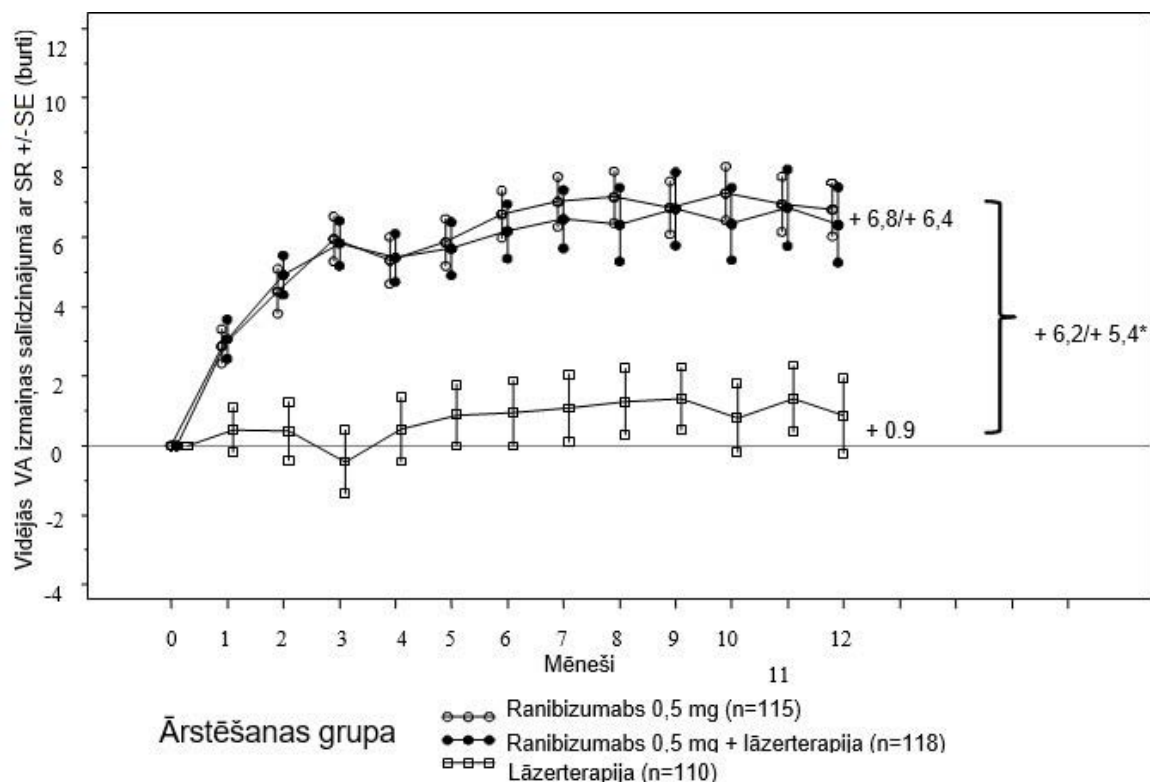
Ranibizumaba efektivitāti un drošumu vērtēja trīs randomizētos, kontrolētos, vismaz 12 mēnešu ilgos pētījumos. Kopumā šajos pētījumos iesaistīja 868 pacientus (708 aktīvās terapijas un 160 kontroles grupā).

II fāzes pētījumā D2201 (RESOLVE) 151 pacients tika ārstēts ar ranibizumabu (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) vai placebo (n = 49), reizi mēnesī saņemot intravitreālas injekcijas. Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 12. mēnesim, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija +7,8 ($\pm 7,72$) burti, apkopojot datus par pacientiem, kas tika ārstēti ar ranibizumabu (n = 102) salīdzinājumā ar -0,1 ($\pm 9,77$) burtiem pacientiem, kuri saņēma placebo; un vidējās BCVA izmaiņas 12. mēnesī, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija attiecīgi 10,3 ($\pm 9,1$) burti un -1,4 ($\pm 14,2$) burti ($p < 0,0001$ atšķirībai ārstēšanas rezultātos).

III fāzes pētījumā D2301 (RESTORE) 345 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu 0,5 mg ranibizumaba monoterapijas veidā un placebo fotokoagulāciju ar lāzeru, 0,5 mg ranibizumaba un lāzerfotokoagulācijas kombināciju vai placebo injekciju un lāzerfotokoagulāciju. 240 pacienti, kuri iepriekš pabeidza 12 mēnešu ilgu RESTORE pētījumu, tika iekļauti atklātā, daudzcentru 24 mēnešu ilgā pagarinājuma (RESTORE *Extension*) pētījumā. Pacienti tika ārstēti ar 0,5 mg ranibizumaba *pro re nata* (PRN), veicot injekciju tajā pašā acī, kas tika izvēlēta pamata (D2301 RESTORE) pētījumā.

Galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 5. tabulā (RESTORE un *Extension*) un 4. attēlā (RESTORE).

4. attēls. Vidējās redzes asuma izmaiņas laika gaitā no pētījuma sākuma D2301 (RESTORE)



SR = sākotnējie rādītāji; SE = vidējās vērtības standarta kļūda

* Atšķirība pēc mazāko kvadrātu metodes, $p < 0,0001/0,0004$, pamatojoties uz divpusējo stratificēto Cochran-Mantel-Haenszel testu

Šādu ietekmi 12. mēnesī konsekventi novēroja lielākajā daļā apakšgrupu. Tomēr pētāmās personas ar sākotnējiem BCVA rādītājiem > 73 burti un makulas tūsku ar tīklenes biezumu centrālajā daļā $< 300 \mu\text{m}$ neguva labumu no ārstēšanas ar ranibizumabu salīdzinājumā ar lāzerfotokoagulāciju.

5. tabula. Pētījuma D2301 (RESTORE) ārstēšanas rezultāti 12. mēnesī un pētījuma D2301-E1 (RESTORE Extension) ārstēšanas rezultāti 36. mēnesī

Rezultāta rādītājs 12. mēnesī salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem pētījumā D2301 (RESTORE)	Ranibizumabs 0,5 mg n = 115	Ranibizumabs 0,5 mg + lāzerterapija n = 118	Lāzerterapija n = 110
Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 12. mēnesim ^a ($\pm$ SN)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Vidējās BCVA izmaiņas 12. mēnesī ($\pm$ SN)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Pieaugums par ≥ 15 burtiem jeb BCVA ≥ 84 burtiem 12. mēnesī (%)	22,6	22,9	8,2
Vidējais injekciju skaits (0-11 mēneši)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
Rezultāta rādītājs 36. mēnesī salīdzinājumā ar D2301 (RESTORE) sākotnējiem rādītājiem pētījumā D2301-E1 (RESTORE Extension)	Pirms tam ranibizumabs 0,5 mg n = 83	Pirms tam ranibizumabs 0,5 mg + lāzerterapija n = 83	Pirms tam lāzerterapija n = 74
Vidējās BCVA izmaiņas 24. mēnesī (SN)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Vidējās BCVA izmaiņas 36. mēnesī (SN)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)

Pieaugums par ≥ 15 burtiem jeb BCVA ≥ 84 burtiem 36. mēnesī (%)	27,7	30,1	21,6
Vidējais injekciju skaits (12-35 mēneši)*	6,8	6,0	6,5

^ap < 0,0001 ranibizumaba ārstēšanas grupu salīdzinājumam ar lāzerterapijas ārstēšanas grupu.

n D2301-E1 (RESTORE Extension) pētījumā ir pacientu skaits ar rādītāju gan D2301 (RESTORE) sākumstāvoklī (0. mēnesī), gan vizītē 36. mēnesī.

*pacientu proporcija, kuriem nebija vajadzīga ārstēšana ar ranibizumabu pagarinājuma pētījumā, bija 19 % grupā, kura iepriekš saņēma ranibizumabu, 25 % grupā, kura iepriekš saņēma ranibizumabu un lāzerterapiju, un 20 % grupā, kura iepriekš saņēma lāzerterapiju.

Salīdzinot ar kontroles grupu, statistiski nozīmīgāki pacientu ziņotie redzes uzlabošanās guvumi, kas noteikti atbilstoši NEI VFQ-25, tika novēroti ārstēšanai ar ranibizumabu (ar lāzerterapiju vai bez tās). Citās šīs anketas apakšgrupās atšķirības ārstēšanas rezultātos nevarēja noteikt.

Ilgstošs ranibizumaba drošuma profils, kas novērots 24 mēnešu ilgajā pagarinājuma pētījumā, sakrīt ar jau zināmo ranibizumaba drošuma profilu.

D2304 (RETAIN) pētījuma IIIb fāzē 372 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu:

- 0,5 mg ranibizumaba ar vienlaicīgu lāzerfotokoagulāciju pēc „ārstēt un pagarināt [*treat-and-extend* (TE)]” shēmas,
- 0,5 mg ranibizumaba monoterapijas veidā pēc TE shēmas,
- 0,5 mg ranibizumaba monoterapijas veidā pēc *pro re nata* (PRN) shēmas.

Visās grupās ranibizumabs tika lietots vienu reizi mēnesī līdz brīdim, kad, veicot pārbaudes, trīs mēnešus pēc kārtas, konstatēja BCVA stabilizāciju. Pēc TE shēmas ranibizumabs tika lietots ar 2-3 mēnešu ārstēšanas intervālu. Visās grupās ārstēšana ar viena mēneša intervālu tika atsākta, ja konstatēja ar DME progresiju saistītu BCVA samazinājumu, un tā tika turpināta līdz BCVA atkal stabilizējās.

Plānoto ārstēšanas vizīšu skaits pēc sākotnējām 3 injekcijām saskaņā ar TE un PRN shēmu bija attiecīgi 13 un 20. Ievērojot abas TE shēmas, vairāk nekā 70 % pacientu saglabāja savus BCVA rādītājus ar vidējo vizīšu biežumu ≥ 2 mēneši.

Galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Pētījuma D2304 (RETAIN) ārstēšanas rezultāti

Rezultāta rādītājs salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem	TE ranibizumabs 0,5 mg + lāzerterapija n = 117	TE tikai ranibizumabs 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumabs 0,5 mg n = 117
Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 12. mēnesim (SN)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 24. mēnesim (SN)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Vidējās BCVA izmaiņas 24. mēnesī (SN)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Pieaugums par ≥ 15 burtiem jeb BCVA ≥ 84 burtiem 24. mēnesī (%)	25,6	28,0	30,8
Vidējais injekciju skaits (0-23 mēneši)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001 nepārākuma novērtējumam, salīdzinot ar PRN

DME pētījumos uzlabojums BCVA bija saistīts ar vidējā CSFT samazinājumu laika gaitā visās terapijas grupās.

PDR ārstēšana

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar PDR izvērtēti S Protokolā, kur tika vērtēta ārstēšana ar ranibizumaba 0,5 mg intravitreālām injekcijām salīdzinājumā ar panretinālu fotokoagulāciju (PRP). Primārais mērķa kritērijs bija vidējās redzes asuma izmaiņas 2. gadā. Papildus tika vērtētas diabētiskas retinopātijas (DR) smaguma izmaiņas, balstoties uz *fundus* fotogrāfijām, izmantojot DR smaguma rādītāju (DRSS – *DR severity score*).

S Protokols bija daudzcentru, randomizēts, ar aktīvo vielu kontrolēts, paralēlu grupu, ne mazākas iedarbības III fāzes pētījums, kurā tika randomizēti 305 pacienti (394 pētāmās acis) ar PDR, ar vai bez sākotnējās DME. Pētījumā tika salīdzinātas ranibizumaba 0,5 mg intravitreālas injekcijas ar standarta ārstēšanu ar PRP. Kopumā 191 acs (48,5 %) tika randomizēta ranibizumaba 0,5 mg ievadīšanai un 203 acis (51,5 %) tika randomizētas PRP terapijai. Kopumā 88 acīm (22,3 %) bija sākotnēja DME: 42 (22,0 %) un 46 (22,7 %) acis attiecīgi ranibizumaba un PRP terapijas grupās.

Šajā pētījumā vidējās redzes asuma izmaiņas 2. gadā bija +2,7 burti ranibizumaba grupā, salīdzinot ar -0,7 burtiem PRP grupā. Mazāko kvadrātu vidējo vērtību atšķirība bija 3,5 burti (95 % TI: [0,2 līdz 6,7]).

1. gadā 41,8 % acu bija ≥ 2 -soļu DRSS uzlabošanās pēc ārstēšanas ar ranibizumabu ($n = 189$) salīdzinājumā ar 14,6 % acu, kas tika ārstētas ar PRP ($n = 199$). Novērtētā atšķirība starp ranibizumabu un lāzerterapiju bija 27,4 % (95 % TI: [18,9, 35,9]).

7. tabula DRSS uzlabošanās vai pasliktināšanās par ≥ 2 vai ≥ 3 soļiem 1. gadā S Protokola ietvaros (LOCF Metode)

Kategorizētās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo	S Protokols		
	Ranibizumabs 0,5 mg (N = 189)	PRP (N = 199)	Attiecību atšķirība (%), TI
≥ 2 -soļu uzlabojums			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9, 35,9)
≥ 3 -soļu uzlabojums			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9, 32,6)
≥ 2 -soļu pasliktināšanās			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7, -5,2)
≥ 3 -soļu pasliktināšanās			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3, -0,5)
DRSS = diabētiskās retinopātijas smaguma punkti, n = pacientu skaits, kuru stāvoklis bija apmierinošs vizītes laikā, N = kopējais pētāmo acu skaits.			

1. gadā S Protokola ranibizumaba terapijas grupā, ≥ 2 -soļu uzlabošanās DRSS bija pastāvīgs acīm bez DME (39,9 %) un ar sākotnējo DME (48,8 %).

S Protokola 2. gada analīzes dati parādīja, ka 42,3 % ($n = 80$) acu ranibizumaba terapijas grupā bija ≥ 2 -soļu sākotnējā DRSS uzlabošanās salīdzinājumā ar 23,1 % ($n = 46$) acīm PRP grupā. Ranibizumaba terapijas grupā ≥ 2 -soļu sākotnējā DRSS uzlabošanās bija novērota 58,5 % ($n = 24$) acu ar sākotnējo DME un 37,8 % ($n = 56$) acu bez DME.

DRSS rezultāts bija izvērtēts arī trijos atsevišķos, aktīvi kontrolētos III fāzes DME pētījumos

(ranibizumabs 0,5 mg PRN, salīdzinot ar lāzerterapiju), kas kopumā iekļāva 875 pacientus, no kuriem apmēram 75 % bija aziātu izcelsmes. Šo pētījumu metaanalīzē 48,4 % no 315 pacientiem, kuru DRSS rezultāts iedalā tos pacientu apakšgrupā ar vidēji smagu neproliferatīvu DR (NPDR) vai smagāku sākuma stāvoklī, bija ≥ 2 -soļu uzlabojums DRSS rezultātos 12. mēnesī, lietojot ranibizumabu ($n = 192$), salīdzinot ar 14,6 % pacientu, kurus ārstēja ar lāzerterapiju ($n = 123$). Aprēķinātā atšķirība starp ranibizumabu un lāzerterapiju bija 29,9 % (95 % TI: [20,0; 39,7]). 405 pacientiem, kuru DRSS rezultāts tos iedalīja pacientu apakšgrupā ar vidēju NPDR vai labāku stāvokli, ≥ 2 -soļu uzlabojumu novēroja attiecīgi 1,4 % un 0,9 % ranibizumaba un lāzerterapijas grupās.

Ar RVO saistītas sekundāras makulas tūskas izraisītu redzes traucējumu ārstēšana

Ranibizumaba klīnisko efektivitāti un drošumu vērtēja randomizētos, dubultmaskētos, kontrolētos pētījumos BRAVO un CRUISE, kuros piedalījās pētāmās personas ar RVO saistītas sekundāras makulas tūskas izraisītiem redzes traucējumiem, attiecīgi ar BRVO ($n = 397$) un CRVO ($n = 392$). Abos pētījumos pētāmās personas saņēma vai nu 0,3 mg vai 0,5 mg ranibizumaba, vai placebo injekcijas. Pēc 6 mēnešiem placebo kontroles grupas pacientiem nomainīja terapiju uz ārstēšanu ar 0,5 mg ranibizumaba.

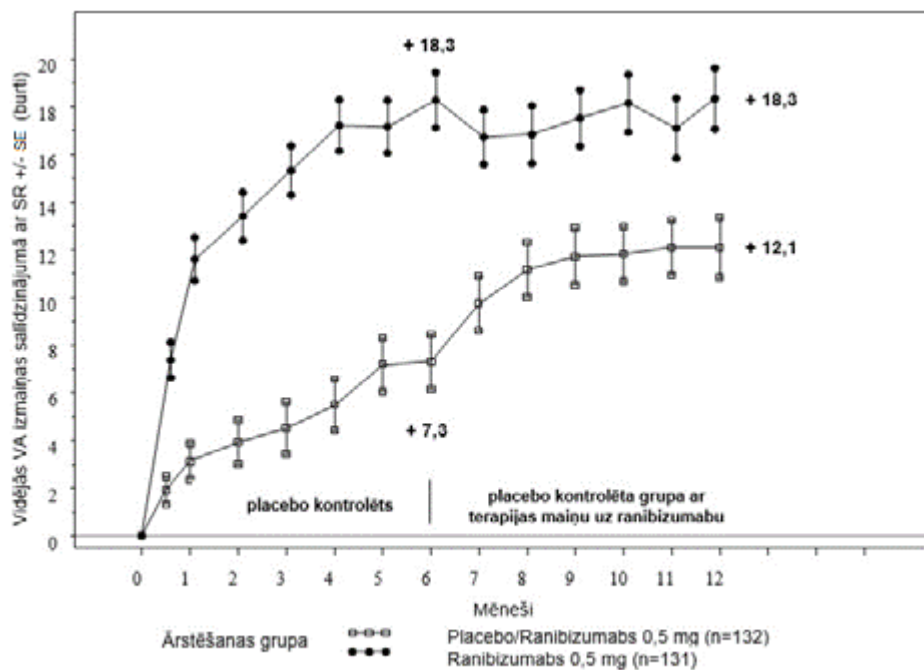
BRAVO un CRUISE galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 8. tabulā un 5., un 6. attēlā.

8. tabula. Rezultāti 6. un 12. mēnesī (BRAVO un CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Placebo/ Ranibizumabs 0,5 mg ($n = 132$)	Ranibizumabs 0,5 mg ($n = 131$)	Placebo/ Ranibizumabs 0,5 mg ($n = 130$)	Ranibizumabs 0,5 mg ($n = 130$)
Vidējās redzes asuma izmaiņas 6. mēnesī ^a (burti) (SN) (primārais mērķa kritērijs)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Vidējās BCVA izmaiņas 12. mēnesī (burti) (SN)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
≥ 15 burtu pieaugums redzes asumā (%) 6. mēnesī ^a	28,8	61,1	16,9	47,7
≥ 15 burtu pieaugums redzes asumā (%) 12. mēnesī	43,9	60,3	33,1	50,8
Pacientu īpatsvars (%), kuriem 12 mēnešu pētījuma laikā veica lāzerfotokoagulāciju	61,4	34,4	NP	NP

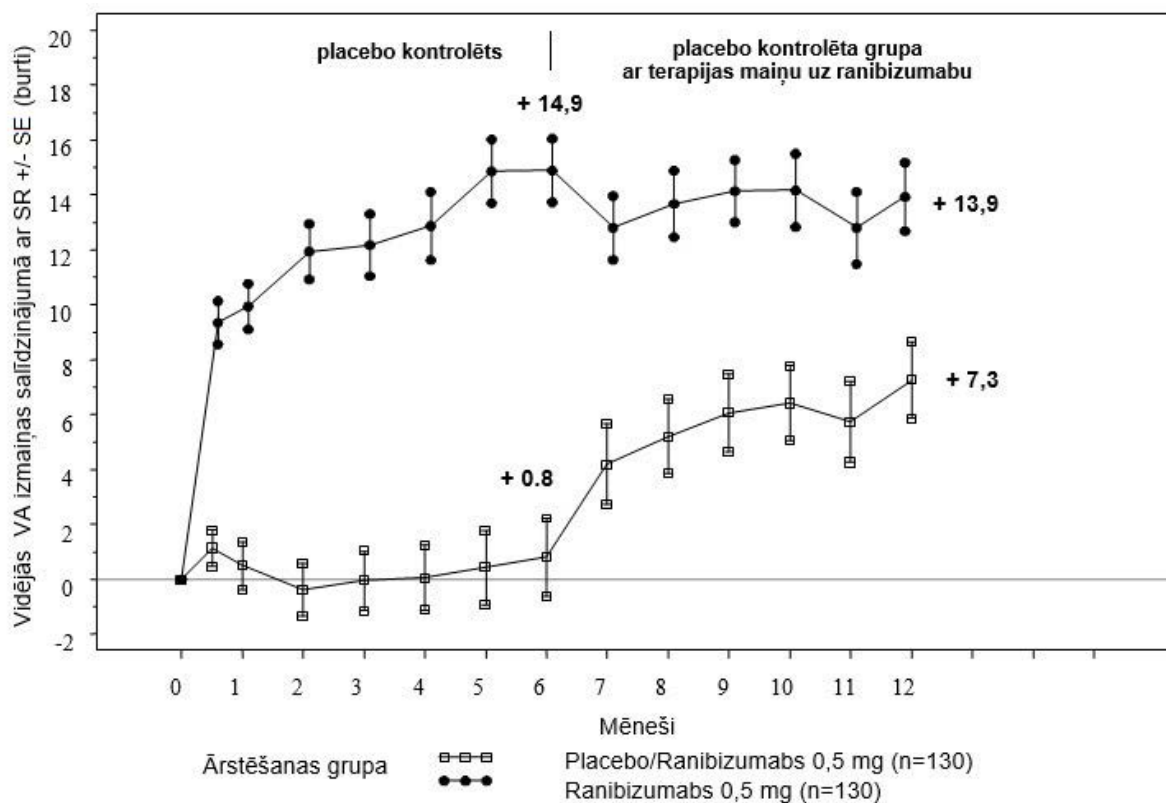
^a $p < 0,0001$ abiem pētījumiem

5. attēls. Vidējās BCVA izmaiņas no sākuma līdz 6. un 12. mēnesim pētījumā (BRAVO)



SR = sākotnējie rādītāji; SE = vidējās vērtības standarta kļūda

6. attēls. Vidējās BCVA izmaiņas no sākuma līdz 6. un 12. mēnesim pētījumā (CRUISE)



SR = sākotnējie rādītāji; SE = vidējās vērtības standarta kļūda

Abos pētījumos redzes uzlabošanos pavadīja pastāvīga makulas tūskas samazināšanās, par ko liecināja tīklenes centrālās daļas biezuma mērījumi.

Pacienti ar CRVO (CRUISE un pagarinājuma pētījums HORIZON): pētāmās personas, kuras pirmo 6 mēnešu laikā saņēma ārstēšanu ar placebo un vēlāk saņēma ranibizumabu, nesasniedza līdzīgu redzes asuma uzlabošanos līdz 24. mēnesim (~6 burti), salīdzinot ar pētāmajām personām, kuras jau no pētījuma sākuma tika ārstēti ar ranibizumabu (~12 burti).

Salīdzinot ar kontroles grupu, „tuvuma aktivitātes” un „tāluma aktivitātes” apakšgrupās statistiski nozīmīgāki pacientu ziņotie redzes uzlabošanās guvumi, kas noteikti atbilstoši NEI VFQ-25, tika novēroti ārstēšanai ar ranibizumabu.

Ilgtermiņa (24 mēnešu) ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar RVO saistītas sekundāras makulas tūskas izraisītiem redzes traucējumiem tika vērtēts BRIGHTER (BRAVO) un CRYSTAL (CRVO) pētījumos. Abos pētījumos pētāmās personas saņēma 0,5 mg ranibizumaba pēc PRN shēmas, kas pamatota ar individuāliem stabilizēšanās kritērijiem. BRIGHTER bija 3 grupu randomizēts, aktīvi kontrolēts pētījums, kurā 0,5 mg ranibizumaba lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar papildus lāzerfotokoagulāciju salīdzināja ar atsevišķu lāzerfotokoagulācijas lietošanu. Tās grupas pētāmās personas, kuras sākotnēji saņēma tikai lāzerterapiju, pēc 6 mēnešiem varēja saņemt 0,5 mg ranibizumaba. CRYSTAL bija vienas grupas pētījums par 0,5 mg ranibizumaba lietošanu monoterapijā.

BRIGHTER un CRYSTAL galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. Rezultāti 6. un 24. mēnesī (BRIGHTER un CRYSTAL)

	BRIGHTER		CRYSTAL	
	Ranibizumabs 0,5 mg n = 180	Ranibizumabs 0,5 mg + lāzers n = 178	Lāzers* n = 90	Ranibizumabs 0,5 mg n = 356
Vidējās redzes asuma izmaiņas 6. mēnesī ^a (burti) (SN)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Vidējās redzes asuma izmaiņas 24. mēnesī ^b (burti) (SN)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
≥ 15 burtu pieaugums BCVA (%)24. mēnesī ^a	52,8	59,6	43,3	49,2
Vidējais injekciju skaits (SN) (0-23 mēneši)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NP	13,1 (6,39)
^a p < 0,0001 abu grupu salīdzinājumam BRIGHTER pētījumā 6. mēnesī: ranibizumabs 0,5 mg salīdzinājumā ar lāzeru un ranibizumabs 0,5 mg + lāzers salīdzinājumā ar lāzeru.				
^b p < 0,0001 nulles hipotēzei CRYSTAL pētījumā; vidējās izmaiņas 24. mēnesī, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, ir nulle.				
* ārstēšana ar 0,5 mg ranibizumabu bija atļauta sākot no 6. mēneša (24 pacienti bija ārstēti tikai ar lāzeru).				

BRIGHTER pētījumā 0,5 mg ranibizumaba lietošana kopā ar lāzeru neuzrādīja pārkāpumu par ranibizumaba lietošanu monoterapijā no sākuma līdz 24. mēnesim (95 % TI - 2,8; 1,4).

Abos pētījumos straujš un statistiski nozīmīgs tīklenes centrālās daļas biezuma samazinājums bija novērots 1. mēnesī. Šis efekts saglabājās līdz 24. mēnesim.

Neatkarīgi no tīklenes išēmijas ranibizumaba terapijas efekts bija līdzīgs. BRIGHTER pētījumā pacientiem ar esošu išēmiju (n = 46) vai tās trūkumu (n = 133), kuri ārstēti ar ranibizumabu monoterapijā, vidējās izmaiņas 24. mēnesī, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija attiecīgi +15,3 un +15,6 burti. CRYSTAL pētījumā pacientiem ar esošu išēmiju (n = 53) vai tās trūkumu (n = 300), kuri ārstēti ar ranibizumabu monoterapijā, vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija attiecīgi +15,0 un +11,5 burti.

Efektu, kas izteikts kā redzes uzlabošanās, neatkarīgi no slimības ilguma novēroja gan BRIGHTER gan CRYSTAL pētījumā visiem pacientiem, kurus ārstēja ar 0,5 mg ranibizumaba monoterapijā. Pacientiem, kuru slimības ilgums bija < 3 mēnešiem, BRIGHTER un CRYSTAL pētījumos novēroja

redzes asuma palielināšanos attiecīgi par 13,3 un 10,0 burtiem 1. mēnesī un par 17,7 un 13,2 burtiem 24. mēnesī. Pacientiem, kuru slimības ilgums bija ≥ 12 mēneši, atbilstoša redzes asuma palielināšanās attiecīgajos pētījumos bija 8,6 un 8,4 burti. Jāapsver ārstēšanas uzsākšana diagnozes noteikšanas brīdī.

Ranibizumaba ilgtermiņa drošuma profils, ko novēroja 24 mēnešu pētījumos, ir atbilstošs jau zināmajam ranibizumaba drošuma profilam.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par atsauces zālēm, kas satur ranibizumabu, visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar neovaskulāru AMD, DME izraisītiem redzes traucējumiem, ar RVO saistītu sekundāru makulas tūsku, CNV izraisītiem redzes traucējumiem un diabētisku retinopātiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc ranibizumaba intravitreālas ievadīšanas reizi mēnesī pacientiem ar neovaskulāru AMD ranibizumaba koncentrācija serumā parasti bija zema, maksimālais līmenis ($C_{\max}$) parasti bija zemāks par koncentrāciju, kāda nepieciešama VEGF bioloģiskās aktivitātes nomākšanai par 50 % (11-27 ng/ml, kā novērtēts *in vitro* šūnu proliferācijas testā). Lietojot devu 0,05-1,0 mg/acī, $C_{\max}$ bija proporcionāla devai. Koncentrācija serumā ierobežotam skaitam pacientu ar DME liecina, ka nevar izslēgt nedaudz palielinātas sistēmiskas iedarbības iespējamību, salīdzinot ar to, kādu novēroja pacientiem ar neovaskulāru AMD. Koncentrācija serumā pacientiem ar RVO bija līdzīga vai nedaudz paaugstināta, salīdzinot ar to, kādu novēroja pacientiem ar neovaskulāru AMD.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi un ranibizumaba izvadīšanu no seruma pacientiem ar neovaskulāru AMD, kas ārstēti ar 0,5 mg devu, vidējais ranibizumaba eliminācijas pusperiods no stiklveida ķermeņa ir aptuveni 9 dienas. Paredzams, ka ranibizumaba $C_{\max}$ serumā, kas sasniegta aptuveni 1 dienu pēc devas lietošanas, ievadot ranibizumabu 0,5 mg acī intravitreāli reizi mēnesī, būs robežās no 0,79 līdz 2,90 ng/ml, un $C_{\min}$ būs 0,07-0,49 ng/ml. Paredzams, ka ranibizumaba koncentrācija serumā būs aptuveni 90 000 reižu mazāka par koncentrāciju stiklveida ķermenī.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem: formāli pētījumi ranibizumaba farmakokinētikas noteikšanai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. 68 % (136 no 200) pacientu ar neovaskulāru AMD populācijas farmakokinētikas analīzē bija nieru darbības traucējumi (46,5 % viegli [50-80 ml/min], 20 % vidēji smagi [30-50 ml/min] un 1,5 % smagi [<30 ml/min]). 48,2 % pacientiem ar RVO (253 no 525) bija nieru darbības traucējumi (36,4 % viegli, 9,5 % vidēji smagi un 2,3 % smagi). Sistēmiskais klīrens būs nedaudz mazāks, bet tas nebija klīniski nozīmīgs.

Aknu darbības traucējumi: formāli pētījumi ranibizumaba farmakokinētikas noteikšanai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Abpusēja intravitreāla 0,25 mg līdz 2,0 mg ranibizumaba ievadīšana acī makakiem vienu reizi 2 nedēļās līdz 26 nedēļām ilgi izraisīja no devas atkarīgu ietekmi uz aci.

Intraokulāri novēroja no devas atkarīgu priekšējās kameras apsārtuma un šūnu skaita palielināšanos ar maksimumu 2 dienas pēc injekcijas. Iekaisuma atbildes reakcijas smaguma pakāpe parasti mazinājās, veicot nākamās injekcijas, vai atveseļošanās laikā. Mugurējā segmentā konstatēja stiklveida ķermeņa šūnu infiltrāciju un izgulsnējumus, kam arī bija tendence būt atkarīgiem no devas un parasti saglabājās līdz ārstēšanas perioda beigām. 26 nedēļu pētījumā stiklveida ķermeņa iekaisuma smaguma pakāpe palielinājās līdz ar injekciju skaitu. Tomēr pēc atveseļošanās novēroja šo parādību atgriezeniskumu. Mugurējā segmenta iekaisuma raksturs un rašanās laiks liecina par imūnmediētu antivielu atbildes reakciju, kas var būt klīniski nenozīmīga. Dažiem dzīvniekiem pēc relatīvi ilga, intensīva iekaisuma novēroja kataraktas veidošanos, kas liecina, ka lēcas izmaiņas bija sekundāras pēc smaga iekaisuma.

Īslaicīgu intraokulārā spiediena palielināšanos pēc devas ievadīšanas novēroja pēc intravitreālām injekcijām, neatkarīgi no devas.

Mikroskopiskas acu izmaiņas bija saistītas ar iekaisumu un neliecināja par deģeneratīviem procesiem. Granulomatozas iekaisīgas izmaiņas novēroja dažu acu redzes nervu diskos. Šīs mugurējā segmenta izmaiņas mazinājās un dažos gadījumos izzuda atveseļošanās periodā.

Pēc intravitreālas ievadīšanas sistēmiska toksiskuma pazīmes nekonstatēja. Ārstēto dzīvnieku apakšgrupā konstatēja antivielas pret ranibizumabu serumā un stiklveida ķermenī.

Dati par kancerogenitāti vai mutagenitāti nav pieejami.

Grūsnēm pērtiķiem intravitreāla ranibizumaba lietošana, kas izraisīja maksimālu sistēmisku iedarbību, kas 0,9-7 reizes pārsniedza nelabvēlīgākajā klīniskajā gadījumā novēroto zāļu iedarbību, nav saistīta ar toksisku ietekmi uz attīstību vai teratogenitāti, kā arī nekonstatēja ietekmi uz placentas masu vai struktūru, lai gan, pamatojoties uz ranibizumaba farmakoloģisko iedarbību, iespējama teratogēna un embrio-/fetotoksiska iedarbība.

Ranibizumaba mediētu efektu trūkums uz embrionālo/augļa attīstību visticamāk saistīts ar Fab fragmenta nespēju šķērsot placentu. Tomēr aprakstīts gadījums, kad mātei konstatēts augsts ranibizumaba līmenis serumā, un ranibizumabs konstatēts augļa serumā, kas liecina, ka anti-ranibizumaba antivielas darbojas kā (Fc reģionu saturošs) ranibizumaba nesējproteīns, tādējādi pazeminot tā seruma klīrensu mātes organismā un nodrošinot tā spēju šķērsot placentu. Tā kā embrionālās/augļa attīstības pētījumi veikti veseliem grūsnēm dzīvniekiem un slimības (piemēram, diabēts) var izmainīt placentas caurlaidību attiecībā pret Fab fragmentu, interpretējot pētījuma rezultātus, jāievēro piesardzība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

α,α -trehalozes dihidrāts
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Histidīns
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Pirms lietošanas neatvērto flakonu drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (25 °C) līdz 24 stundām.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Flakonu saturošs iepakojums

Viens flakons (I klases stikls) ar aizbāzni (hlorbutila gumija), kas satur 0,23 ml sterila šķīduma. Visi

iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakonu saturošs iepakojums

Flakons paredzēts tikai vienai lietošanas reizei. Pēc injekcijas visi neizmantotie produkti ir jāizmet. Ja kāds flakons ir bojāts vai atvērts, to nedrīkst lietot. Vienīgi neskarts iepakojuma drošības marķējums garantē tā sterilitāti.

Intravitreālās injekcijas sagatavošanai un veikšanai ir nepieciešamas zemāk norādītās vienreizējas lietošanas medicīniskās ierīces:

5 µm filtra adata (18G)

1 ml sterila šļirce (ar 0,05 ml atzīmi) un injekcijas adata (30G × ½ collas) pieaugušiem pacientiem
Šīs medicīniskās ierīces nav iekļautas iepakojumā.

Lai sagatavotu Ranluspec intravitreālai injekcijai **pieaugušajiem**, lūdzam Jūs ievērot sekojošus norādījumus:

Pirms šķiduma ievilkšanas šļircē noņemiet flakona vāciņu un notīriet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu (piemēram, ar 70% spirta salveti).

Pie 1 ml šļirces aseptiskos apstākļos piestiprina 5 µm filtra adatu (18G × 1½ collas, 1,2 mm × 40 mm). Noapaļoto filtra adatu ieduriet flakona aizbāžņa centrā līdz adatas gals skar flakona apakšējo malu.

Turot flakonu vertikālā stāvoklī, ievielciet šļircē visu šķidrumu, nedaudz pieliecot flakonu, lai atvieglotu atlikušā šķiduma ievilkšanu.

Pārļiecinieties, vai šļirces virzulis flakona satura atvilkšanas laikā ir atvilks pietiekami, lai nodrošinātu filtra adatas pilnīgu iztukšošanu.

Atstājiet noapaļoto filtra adatu flakona aizbāznī un atvienojiet šļirci no filtra adatas. Filtra adata pēc flakona satura atvilkšanas ir jāizmet – to nedrīkst izmantot intravitreālajai injekcijai.

Aseptiskos apstākļos cieši piestipriniet injekcijas adatu (30G × ½ collas, 0,3 mm × 13 mm) pie šļirces.

Neatvienojot injekcijas adatu no šļirces, uzmanīgi noņemiet tās vāciņu.

Piezīme: lai noņemtu injekcijas adatas vāciņu, satveriet to aiz pamatnes.

Uzmanīgi izspiediet gaisu no šļirces kopā ar lieko šķidrumu un pielāgojiet devu atbilstoši atzīmei 0,05 ml uz šļirces. Šļirce ir sagatavota injekcijas veikšanai.

Piezīme: nenoslaukiet injekcijas adatu. Neatvelciet atpakaļ šļirces virzuli.

Pēc injekcijas neuzvelciet atpakaļ adatas vāciņu un neatvienojiet adatu no šļirces. Izmetiet izmantoto šļirci kopā ar adatu tvertnē asiem priekšmetiem vai atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2012/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ranluspec 10 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur 10 mg ranibizumaba* (*ranibizumabum*). Viena pilnšļirce satur 0,165 ml šķīduma, kas atbilst 1,65 mg ranibizumaba. Iegūstamais šķīduma tilpums no vienas pilnšļirces ir 0,1 ml. Tas nodrošina nepieciešamo daudzumu, lai veiktu vienreizēju injekciju (0,05 ml), kas satur 0,5 mg ranibizumaba.

*Ranibizumabs ir humanizēts monoklonālas antivielas fragments, kas tiek producēts *Escherichia coli* šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur 0,1 mg polisorbāta 20.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši brūngans ūdens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ranluspec ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

- neovaskulāras (mitrās), ar vecumu saistītas makulas deģenerācijas (AMD) ārstēšanai;
- ar diabētu saistītas makulas tūskas (DME) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai;
- proliferatīvas diabētiskās retinopātijas (PDR) ārstēšanai;
- ar tīklenes vēnu oklūziju (RVO) (tīklenes vēnas zara oklūziju (BRVO) vai tīklenes centrālās vēnas oklūziju (CRVO)) saistītas sekundāras makulas tūskas izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai;
- horoidālas neovaskularizācijas (CNV) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ranluspec jāievada kvalificētam oftalmologam, kuram ir pieredze intravitreālu injekciju veikšanā.

Devas

Ranibizumaba ieteicamā deva ir 0,5 mg, ievadot vienas intravitreālas injekcijas veidā. Tas atbilst injekcijas tilpumam 0,05 ml. Starplaikam starp divām devu ievadīšanas reizēm vienā acī jābūt vismaz četras nedēļas.

Ārstēšana pieaugušajiem jāsāk ar vienu injekciju mēnesī un jāturpina līdz brīdim, kad ir panākts maksimālais redzes asums un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, t.i. nav izmaiņu redzes asumā un nav citu slimības simptomu un pazīmju, turpinot ārstēšanu. Pacienti ar mitro AMD, DME, PDR un RVO sākotnēji var būt nepieciešamas trīs vai vairākas secīgas ikmēneša injekcijas.

Pēc tam pārbaūžu biežums un ārstēšanas intervāli jānosaka ārstam, un tiem jābūt pamatoti ar slimības aktivitāti, novērtējot redzes asumu un/vai anatomiskos parametrus.

Ja ārsts uzskata, ka vizuālie un anatomiskie parametri liecina par to, ka pacientam nav uzlabojumu pēc secīgas ārstēšanas, Ranluspec lietošana jāpārtrauc.

Slimības aktivitātes uzraudzība var ietvert klīnisku izmeklēšanu, funkcionālu testu vai attēldiagnostikas metodes (piemēram, optiskās koherences tomogrāfiju vai fluorescēna angiogrāfiju).

Ja pacienti tiek ārstēti pēc „ārstēt un pagarināt (*treat-and-extend*)” shēmas, tiklīdz ir panākts maksimālais redzes asums un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, ir iespējams pakāpeniski pagarināt ārstēšanas intervālus līdz brīdim, kad atkārtoti parādās slimības aktivitātes vai redzes traucējumu pazīmes. Mitrās AMD gadījumā ārstēšanas intervāls var tikt pagarināts ne vairāk kā divas nedēļas vienā reizē, un DME gadījumā - ne vairāk kā vienu mēnesi vienā reizē. PDR un RVO gadījumā ārstēšanas intervāli var tikt pakāpeniski pagarināti, tomēr nav pietiekamu datu, lai izdarītu secinājumus par šo intervālu garumu. Ja slimības pazīmes parādās atkārtoti, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana jānosaka katram pacientam individuāli, ņemot vērā slimības aktivitāti. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama tikai viena injekcija pirmajos 12 mēnešos, citiem var būt nepieciešama biežāka ārstēšana, tostarp injekcijas katru mēnesi. Daudziem pacientiem ar patoloģisku miopiju (PM) saistītu sekundāru CNV var būt nepieciešama tikai viena vai divas injekcijas pirmā gada laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ranibizumabs un lāzerfotokoagulācija DME pacientiem un pacientiem ar BRVO saistītu sekundāru makulas tūsku

Ir zināma pieredze par ranibizumaba lietošanu vienlaikus ar lāzerfotokoagulāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot vienā un tajā pašā dienā, ranibizumabs jālieto vismaz 30 minūtes pēc lāzerfotokoagulācijas. Ranibizumabu var lietot pacientiem, kuriem iepriekš veikta lāzera fotokoagulācija.

Ranibizumabs un verteporfīna fotodinamiskā terapija ar PM saistītas sekundāras CNV gadījumā
Nav pieredzes par ranibizumaba un verteporfīna vienlaicīgu lietošanu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Ranibizumabs nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tomēr šai pacientu grupai nav īpašu ieteikumu.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Pieredze par zāļu lietošanu DME pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, ir ierobežota.

Pediatriskā populācija

Ranluspec drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pieejamie dati par pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar CNV izraisītiem redzes traucējumiem ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā,.

Lietošanas veids

Vienreizējas lietošanas pilnšļirce, paredzēta tikai intravitreālai lietošanai. Pilnšļirce satur vairāk šķīduma nekā atbilst ieteicamajai devai, kas ir 0,5 mg. Nav paredzēts, ka viss vienas pilnšļirces iegūstamais tilpums (0,1 ml) tiks pilnībā izmantots. Liekais šķīdums jāizspiež pirms injekcijas. Ja tiks injicēts pilnais pilnšļirces apjoms, varētu notikt pārdozēšana. Lai izspiestu gaisa burbuļus kopā ar lieko zāļu tilpumu, lēnām jāizspiež virzulis līdz brīdim, kad gumijas aizbāžņa mala sakrīt ar melno dozēšanas līniju uz šļirces sienas (atbilst 0,05 ml jeb 0,5 mg ranibizumaba).

Ranlusec pirms injicēšanas jāpārbauda vizuāli, vai nav cietu daļiņu vai krāsas maiņas.

Injicēšanas procedūra jāveic aseptiskos apstākļos, kas ietver ķirurģisku roku dezinfekciju, sterilus cimdus, sterilu aizsegu un sterilu plakstiņu spoguļi (vai līdzvērtīgu), kā arī sterilas paracentēzes pieejamību (ja nepieciešama). Pirms intravitreālās procedūras veikšanas rūpīgi jāpārskata, vai pacienta medicīniskajā anamnēzē nav paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms injekcijas jālieto atbilstošs anestēzijas līdzeklis un plaša spektra ārstējams antibiotisks līdzeklis, lai dezinficētu ādas apvidu ap acīm, plakstiņu un acs ābola virsmu, saskaņā ar vietējo praksi.

Injekcijas adata jāiedur 3,5-4,0 mm aiz *limbus* stiklveida ķermenī, izvairoties no horizontālā meridiāna un mērķējot uz acs ābola centru. Tad ievada 0,05 ml injekciju šķīduma; turpmākajām injekcijām jāizmanto cita sklēras vieta. Katra pilnšļirce jāizmanto vienas acs ārstēšanai.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Pacienti ar akūtu acu vai periokulāru infekciju vai aizdomām par to.
Pacienti ar akūtu smagu intraokulāru iekaisumu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar intravitreālu injekciju saistītas reakcijas

Injekcijas stiklveida ķermenī, tostarp ranibizumaba injekcijas, bijušas saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, tīklenes plaisveida atslāņošanās, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot ranibizumabu, vienmēr jāizmanto atbilstoša aseptiska injekcijas tehnika. Turklāt pacienti jānovēro nedēļu pēc injekcijas, lai infekcijas rašanās gadījumā to varētu agrīni ārstēt. Pacientiem jānorāda nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem, kas liecina par endoftalmītu vai kādu citu no iepriekš minētajiem traucējumiem.

Intraokulārā spiediena paaugstināšanās

60 minūšu laikā pēc ranibizumaba injekcijas novērota pārejoša intraokulārā spiediena (IOS) paaugstināšanās. Novērota arī ilgstoša IOS paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē un atbilstoši jāārstē gan intraokulārais spiediens, gan redzes nerva apasiņošana.

Pacienti jāinformē par šo blakusparādību simptomiem un jādod norādījumi informēt ārstu, ja viņiem parādās tādas pazīmes kā sāpes acī vai pastiprināta diskomforta sajūta, acs apsārtuma pastiprināšanās, redzes miglošanās vai pavājināšanās, palielināts sīko punktiņu daudzums redzes laukā vai pastiprināta jutība pret gaismu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Bilaterāla terapija

Ierobežota informācija par ranibizumaba bilaterālu lietošanu (tai skaitā ievadot zāles tajā pašā dienā) neliecina par palielinātu sistēmisko blakusparādību risku salīdzinājumā ar unilaterālu terapiju.

Imūngenitāte

Ranibizumaba lietošanas gadījumā pastāv imūngenitātes iespējamība. Tā kā pacientiem ar DME ir iespējama palielināta sistēmiskā iedarbība, nevar izslēgt palielinātu paaugstinātas jutības veidošanās risku šajā pacientu populācijā. Pacientiem arī jānorāda ziņot, ja pastiprinās intraokulārā iekaisuma smaguma pakāpe, kas var būt intraokulāru antivielu veidošanās klīniska izpausme.

Vienlaikus lietošana kopā ar citiem anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*, asinsvadu endoteliālais augšanas faktors)

Ranibizumabu nedrīkst lietot vienlaikus ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām).

Ranibizumaba lietošanas pārtraukšana

Deva jāatceļ un terapiju nedrīkst atsākt ātrāk par nākošo plānoto ārstēšanu šādos gadījumos:

- labākā koriģētā redzes asuma (BCVA) samazināšanās par ≥ 30 burtiem, salīdzinot ar pēdējo redzes asuma novērtējumu;
- intraokulārais spiediens ≥ 30 mm Hg;
- tīklenes plīsums;
- asinsizplūdums zem tīklenes, kas ietver *fovea* centru, vai asinsizplūduma izmērs ≥ 50 % no kopējā bojājuma apvidus;
- veikta vai plānota intraokulāra operācija iepriekšējo vai turpmāko 28 dienu laikā.

Tīklenes pigmentepitēlija plīsums

Pie riska faktoriem, kas saistīti ar tīklenes pigmentepitēlija plīsuma rašanos pēc AMD mitrās formas un iespējams arī citu CNV formu ārstēšanas ar anti-VEGF līdzekļiem, pieder arī plaša un/vai izteikta tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās. Uzsākot ārstēšanu ar ranibizumabu, pacientiem ar šiem tīklenes pigmentepitēlija plīsuma riska faktoriem jāievēro piesardzība.

Tīklenes plaisveida atslāņošanās vai makulas caurumi

Ārstēšana jāpārtrauc personām ar tīklenes plaisveida atslāņošanos vai 3. vai 4. pakāpes makulas caurumiem.

Populācijas ar ierobežotiem datiem

Pieredze, ārstējot pacientus ar I tipa diabēta izraisītu DME, ir ierobežota. Nav veikti pētījumi par ranibizumaba lietošanu pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši intravitreālas injekcijas, pacientiem ar aktīvu sistēmisku infekciju vai pacientiem ar vienlaicīgiem acu bojājumiem, piemēram, tīklenes atslāņošanos vai makulas caurumu. Pieredze ar ranibizumabu, ārstējot pacientus ar diabētu, kuriem HbA1c ir virs 108 mmol/mol (12 %), ir ierobežota, un nav pieredzes ārstējot pacientus ar nekontrolētu hipertensiju. Šīs informācijas trūkums jāņem vērā ārstiem, ārstējot šādus pacientus.

Dati nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus par ranibizumaba iedarbību pacientiem ar RVO izraisītu neatgriezenisku išēmisku redzes funkcijas zudumu.

Attiecībā uz pacientiem ar PM pieejamie dati par ranibizumaba iedarbību pacientiem, kuriem iepriekšējā verteporfīna fotodinamiskā terapija (vPDT) bijusi nesekmīga, ir ierobežoti. Tāpat, lai gan konsekventa iedarbība tika novērota pacientiem ar subfoveāliem un parafoveāliem bojājumiem, nav pietiekamas informācijas, lai izdarītu secinājumus par ranibizumaba iedarbību pacientiem ar

ekstrafoveāliem bojājumiem.

Sistēmiskā iedarbība pēc intravitreālas lietošanas

Tika ziņots par sistēmiskiem nevēlamiem notikumiem, tai skaitā par ar aci nesaistītām asiņošanām un arteriālās trombembolijas notikumiem pēc intravitreālas injekcijas ar VEGF inhibitoriem.

Dati par terapijas drošumu pacientiem ar DME, ar RVO saistītu makulas tūsku un ar PM saistītu sekundāru CNV un insultu vai tranzitorām išēmijas lēkmēm anamnēzē, ir ierobežoti. Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ranluspec satur polisorbātu 20.

Šīs zāles satur 0,005 mg polisorbāta 20 katrā ievadītajā 0,05 ml devā, kas atbilst 0,1 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Par vPDT papildu lietošanu ranibizumabam AMD mitrās formas un PM pacientiem skatīt 5.1. apakšpunktu.

Par lāzerfotokoagulācijas papildu lietošanu ranibizumabam DME un BRVO pacientiem skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu.

Klīniskajos pētījumos par DME izraisītu redzes traucējumu ārstēšanu pacientiem, kuri tika ārstēti ar ranibizumabu, nenovēroja ietekmi uz gala rezultātu, kas saistīts ar redzes asumu vai tīklenes centrālās daļas biezumu (CSFT), vienlaikus lietojot tiazolidinedionus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Klīniskie dati par ranibizumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar makakiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību vai embrionālo/augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pēc ievadīšanas acī ranibizumaba sistēmiskā iedarbība ir niecīga, taču tā darbības mehānisma dēļ ranibizumabs uzskatāms par potenciāli teratogēnu un embrio-/fetotoksisku. Tāpēc ranibizumabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien paredzamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim. Sievietēm, kuras vēlas panākt grūtniecības iestāšanos un tiek ārstētas ar ranibizumabu, pirms bērna ieņemšanas ieteicams nogaidīt vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās ranibizumaba devas lietošanas.

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz ļoti ierobežotiem datiem, ranibizumabs nelielā daudzumā var izdalīties mātes pienā. Ranibizumaba ietekme uz ar krūti barotu jaundzimušo/zīdaiņi nav zināma. Piesardzības nolūkā ranibizumaba lietošanas laikā bērna barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Terapijas procedūra var izraisīt īslaicīgus redzes traucējumus, kas var nelabvēlīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem rodas šādas pazīmes, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, līdz šie īslaicīgie redzes traucējumi nav izzuduši.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lielāka daļa blakusparādību, par kurām tiek ziņots pēc ranibizumaba ievadīšanas, ir saistītas ar intravitreālas injekcijas procedūru.

Visbiežāk tiek ziņots par šādām ar acīm saistītām blakusparādībām pēc ranibizumaba injekcijas: sāpes acī, acs ābola hiperēmija, paaugstināts intraokulārais spiediens, vitrīts, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tīklenes asiņošana, redzes traucējumi, izgulsnējumi stiklveida ķermenī, konjunktīvas asiņošana, acs kairinājums, svešķermeņa sajūta acīs, pastiprināta asarošana, blefarīts, sausums acī un acs nieze.

Visbiežāk tiek ziņots par tādām ar acīm nesaistītām blakusparādībām kā galvassāpes, nazofaringīts un artrālģija.

Smagākas blakusparādības, par kurām tiek ziņots retāk, ietver endoftalmītu, aklumu, tīklenes atslāņošanos, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Blakusparādības, par kurām tiek ziņots klīniskos pētījumos pēc ranibizumaba ievadīšanas, ir apkopotas zemāk esošajā tabulā.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts[#]

Nevēlamās blakusparādības norādītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Ļoti bieži

Nazofaringīts

Bieži

Urīnceļu infekcija*

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži

Anēmija

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži

Paaugstināta jutība

Psihiskie traucējumi

Bieži

Trauksme

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži

Galvassāpes

Acu bojājumi
Ļoti bieži

Vitrīts, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tīklenes asiņošana, redzes traucējumi, sāpes acī, izgulsnējumi stiklveida ķermenī, konjunktīvas asiņošana, acs kairinājums, svešķermeņa sajūta acīs, pastiprināta asarošana, blefarīts, sausums acī, acs ābola hiperēmija, acs nieze.

Bieži

Tīklenes deģenerācija, tīklenes traucējumi, tīklenes atslāņošanās, tīklenes plīsums, tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās, tīklenes pigmentepitēlija plīsums, samazināts redzes asums, asinsizplūdums stiklveida ķermenī, stiklveida ķermeņa traucējumi, uveīts, irīts, iridociklīts, katarakta, subkapsulāra katarakta, mugurējās kapsulas apduļķošanās, punktveida keratīts, radzenes abrazija, priekšējās kameras paplašināšanās, redzes miglošanās, asinsizplūdums injekcijas vietā, acs ābola asinsizplūdums, konjunktivīts, alerģisks konjunktivīts, izdalījumi no acs, fotopsija, fotofobija, diskomforta sajūta acī, plakstiņu pietūkums, sāpes plakstiņos, konjunktīvas hiperēmija.

Retāk

Aklums, endoftalmīts, strutu uzkrāšanās acs priekšējā kamerā, asinsizplūdums acs priekšējā kamerā, keratopātija, varavīksnenes adhēzija, izgulsnējumi radzenē, radzenes pietūkums, radzenes strijas, sāpes injekcijas vietā, kairinājums injekcijas vietā, nepatīkamas sajūtas acī, plakstiņa kairinājums.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži

Klepus

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Bieži

Slikta dūša

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži

Alerģiskas reakcijas (izsitumi, nātrene, nieze, eritēma)

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži

Artralģija

Izmeklējumi

Ļoti bieži

Paaugstināts intraokulārais spiediens

Blakusparādības tika definētas kā nevēlamie notikumi (vismaz 0,5 procentpunkti no pacientiem), kuras tika novērotas biežāk (vismaz 2 procentpunkti) pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar 0,5 mg ranibizumabu, nekā tiem, kuri saņēma kontrolterapiju (placebo vai verteporfinu FDT).

* novērotas vienīgi DME pacientu grupā.

Ar zāļu grupu saistītas blakusparādības

AMD mitrās formas III fāzes pētījumos pacientiem, kuri saņēma ranibizumabu, ar aci nesaistītas asiņošanas blakusparādības, kas iespējams saistītas ar sistēmisku VEGF (asinsvadu endoteliālā augšanas faktora) inhibīciju, kopējais biežums bija nedaudz palielināts. Tomēr nav noteikta konkrēta sakarība starp dažādiem asiņošanas veidiem. Pēc VEGF inhibitoru intravitreālas lietošanas pastāv teorētisks arteriālās trombembolijas, tai skaitā insulta un miokarda infarkta risks. Klīniskajos pētījumos ar ranibizumabu, kuros piedalījušies pacienti ar AMD, DME, PDR, RVO un CNV, arteriālā trombembolija attīstījās reti, un starp grupām, kuras ārstētas ar ranibizumabu, netika konstatētas būtiskas atšķirības, salīdzinot ar kontroles grupu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

AMD mitrās formas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas perioda datos ziņots par netīšas pārdozēšanas gadījumiem. Šajos ziņojumos minētās blakusparādības bija paaugstināts intraokulārais spiediens, pārejošs aklums, samazināts redzes asums, radzenes tūska, sāpes radzenē un sāpes acī. Ja notikusi pārdozēšana, jākontrolē intraokulārais spiediens un tas jāārstē, ja ārstējošais ārsts to uzskata par nepieciešamu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi, antineovaskularizācijas līdzekļi, ATĶ kods: S01LA04

Ranluspec ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Papildu informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Ranibizumabs ir humanizētas rekombinantas monoklonālas antivielas fragments, kas mērķēts pret cilvēka asinsvadu endotēlija augšanas faktoru A (VEGF-A). Tas ar augstu afinitāti saistās pie VEGF-A izoformām (piemēram, VEGF110, VEGF121 un VEGF165), tādējādi nepieļaujot VEGF-A saistīšanos pie tā receptoriem VEGFR-1 un VEGFR-2. VEGF-A saistīšanās pie tā receptoriem izraisa endotēlija šūnu proliferāciju un neovaskularizāciju, kā arī noplūdi no asinsvadiem, kas viss, kā uzskata, veicina neovaskulārās, ar vecumu saistītās makulas deģenerācijas progresēšanu, patoloģisku miopiju un CNV vai ar diabētu saistītas makulas tūskas vai ar RVO saistītas sekundāras makulas tūskas izraisītu redzes traucējumu rašanos pieaugušajiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

AMD mitrās formas ārstēšana

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte AMD mitrās formas ārstēšanā novērtēti trijos randomizētos, dubultmaskētos, placebo vai aktīvi kontrolētos 24 mēnešus ilgos pētījumos pacientiem ar neovaskulāru AMD. Šajos pētījumos tika iesaistīti kopumā 1323 pacienti (879 aktīvi un 444 kontroles).

FVF2598g (MARINA) pētījumā 716 pacienti ar minimāliem klasiskiem vai slēptiem, bez klasiskiem bojājumiem tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai reizi mēnesī saņemtu ranibizumaba 0,3 mg, ranibizumaba 0,5 mg injekcijas vai placebo injekcijas.

FVF2587g (ANCHOR) pētījumā 423 pacienti ar pārsvarā klasiskiem CNV bojājumiem tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu ikmēneša ranibizumaba 0,3 mg injekcijas, ikmēneša ranibizumaba 0,5 mg injekcijas vai verteporfīna FDT (sākumā un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem, ja fluorescīna angiogrāfijā bija redzama vaskulārās noplūdes saglabāšanās vai atkārtota rašanās).

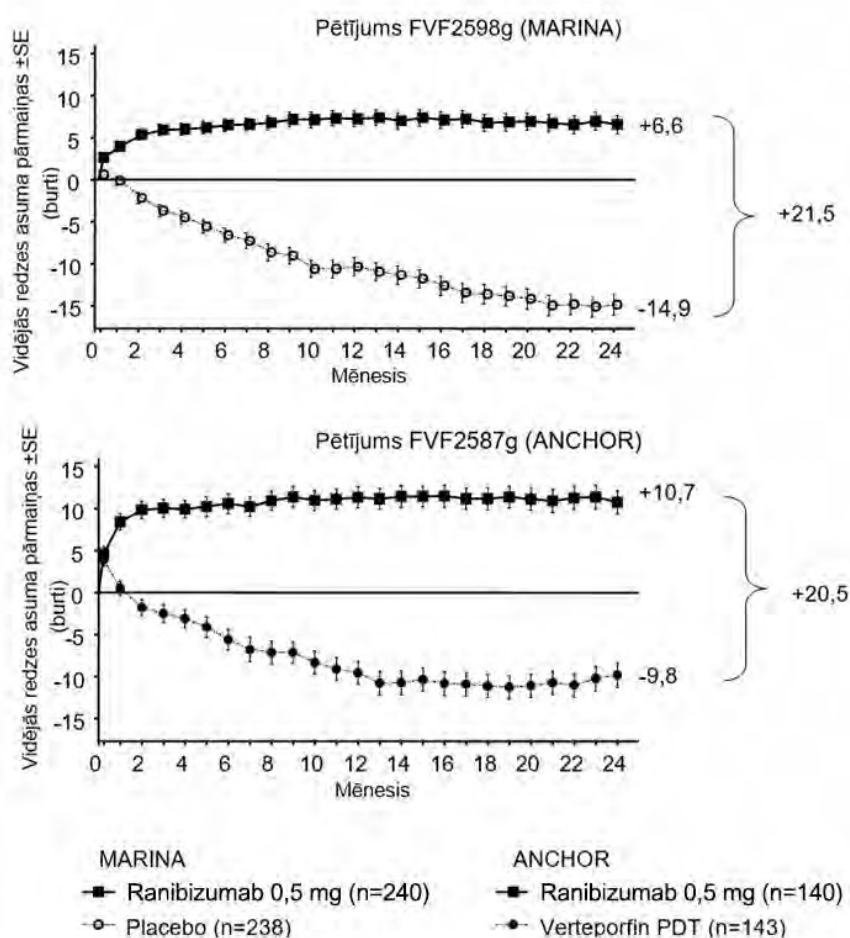
Galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 1. tabulā un 1. attēlā.

1. tabula. Rezultāti pēc 12 un 24 mēnešiem pētījumos FVF2598g (MARINA) un FVF2587g (ANCHOR)

Rezultāta rādītājs	Mēnesis	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Placebo injekcijas (n = 238)	Ranibizumabs 0,5 mg (n = 240)	Verteporfina FDT (n = 143)	Ranibizumabs 0,5 mg (n = 140)
< 15 burtu zaudējums redzes asumā (%) ^a (redzes saglabāšana, primārais mērķa kritērijs)	12. mēnesis	62 %	95 %	64 %	96 %
	24. mēnesis	53 %	90 %	66 %	90 %
≥ 15 burtu pieaugums redzes asumā (%) ^a	12. mēnesis	5 %	34 %	6 %	40 %
	24. mēnesis	4 %	33 %	6 %	41 %
Vidējās redzes asuma izmaiņas (burti) (SN) ^a	12. mēnesis	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. mēnesis	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

1. attēls. Vidējās redzes asuma izmaiņas no sākuma līdz 24. mēnesim pētījumā FVF2598g (MARINA) un pētījumā FVF2587g (ANCHOR)



Abu klīnisko pētījumu rezultāti pierāda, ka, turpinot ārstēšanu ar ranibizumabu, iespējams uzlabot redzes asumu pacientiem, kuriem labākais koriģētais redzes asums (*best-corrected visual acuity*, BCVA) pirmajā ārstēšanas gadā samazinājās par ≥ 15 burtiem.

Statistiski nozīmīgāki pacientu ziņotie redzes uzlabošanās guvumi, kas noteikti atbilstoši NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire* - 25 - Nacionālā Acu Institūta Redzes funkciju anketa - 25), tika novēroti MARINA un ANCHOR pētījumos ar ranibizumabu salīdzinājumā ar kontroles grupu.

Pētījumā FVF3192g (PIER) 184 pacienti ar jebkāda veida neovaskulāru AMD tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu ranibizumaba 0,3 mg, ranibizumaba 0,5 mg vai placebo injekcijas reizi mēnesī 3 secīgās devās, pēc tam devu ievadot reizi 3 mēnešos. No pētījuma 14. mēneša placebo grupas pacientiem tika atļauts saņemt ranibizumabu un no 19. mēneša bija iespējama biežāka ārstēšana. PIER pētījumā ar ranibizumabu ārstētie pacienti saņēma vidēji 10 ārstēšanas reizes.

Pēc sākotnēja redzes asuma uzlabošanās (pēc ikmēneša devu ievadīšanas), vidēji pacientiem redzes asums mazinājās, lietojot devu reizi četros mēnešos, un 12. mēnesī atgriezās sākotnējā līmenī, un 24. mēnesī šāda ietekme bija saglabājusies vairumam ar ranibizumabu ārstēto pacientu (82 %). Ierobežots informācijas daudzums par placebo grupas pētāmajām personām, kuras vēlāk saņēma ranibizumabu, liecina, ka agrīna ārstēšanas uzsākšana var būt saistīta ar labākām redzes saglabāšanas iespējām.

Divu, pēc reģistrācijas veiktu pētījumu (MONT BLANC, BPD952A2308 un DENALI, BPD952A2309) dati apstiprināja ranibizumaba efektivitāti, bet neliecināja par papildu kombinētas verteporfirīna (Visudyne PDT) un ranibizumaba terapijas efektu, salīdzinot ar ranibizumaba monoterapiju.

Ar PM saistītas sekundāras CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar PM saistītas sekundāras CNV izraisītiem redzes traucējumiem novērtēta, pamatojoties uz 12 mēnešu datiem no dubultmaskēta, kontrolēta pivotāla pētījuma F2301 (RADIANCE). Šajā pētījumā 277 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:2:1 vienā no šādām terapijas grupām:

- I grupa (ranibizumabs 0,5 mg, dozēšanas režīms pamatots ar “stabilitātes” kritērijiem, kas definēts šādi - nav BCVA izmaiņu, salīdzinot ar divām iepriekšējām ikmēneša novērtēšanas reizēm).
- II grupa (ranibizumabs 0,5 mg, dozēšanas režīms pamatots ar “slimības aktivitātes” kritērijiem, kas definēts šādi - redzes traucējumi, kas saistīti ar intra- vai subretinālo šķidrumu, vai aktīvu noplūdi CNV bojājumu dēļ, izmeklējot ar optiskās koherences tomogrāfiju (*optical coherence tomography*, OCT) un/vai fluorescēna angiogrāfiju (FA)).
- III grupa (vPDT - pacientiem tika atļauts saņemt ārstēšanu ar ranibizumabu, sākot no 3. mēneša).

II grupā, kurā pacienti saņēma ieteicamās devas (skatīt 4.2. apakšpunktu), pētījuma 12 mēnešu laikā 50,9 % pacientu bija nepieciešamas 1 vai 2 injekcijas, 34,5 % pacientu bija nepieciešamas 3 līdz 5 injekcijas un 14,7 % pacientu - 6 līdz 12 injekcijas. II grupā iekļautajiem 62,9 % pacientu pētījuma otrajā 6 mēnešu periodā injekcijas nebija nepieciešamas.

Galvenie rezultātu rādītāji pētījumā RADIANCE apkopoti 2. tabulā un 2. attēlā.

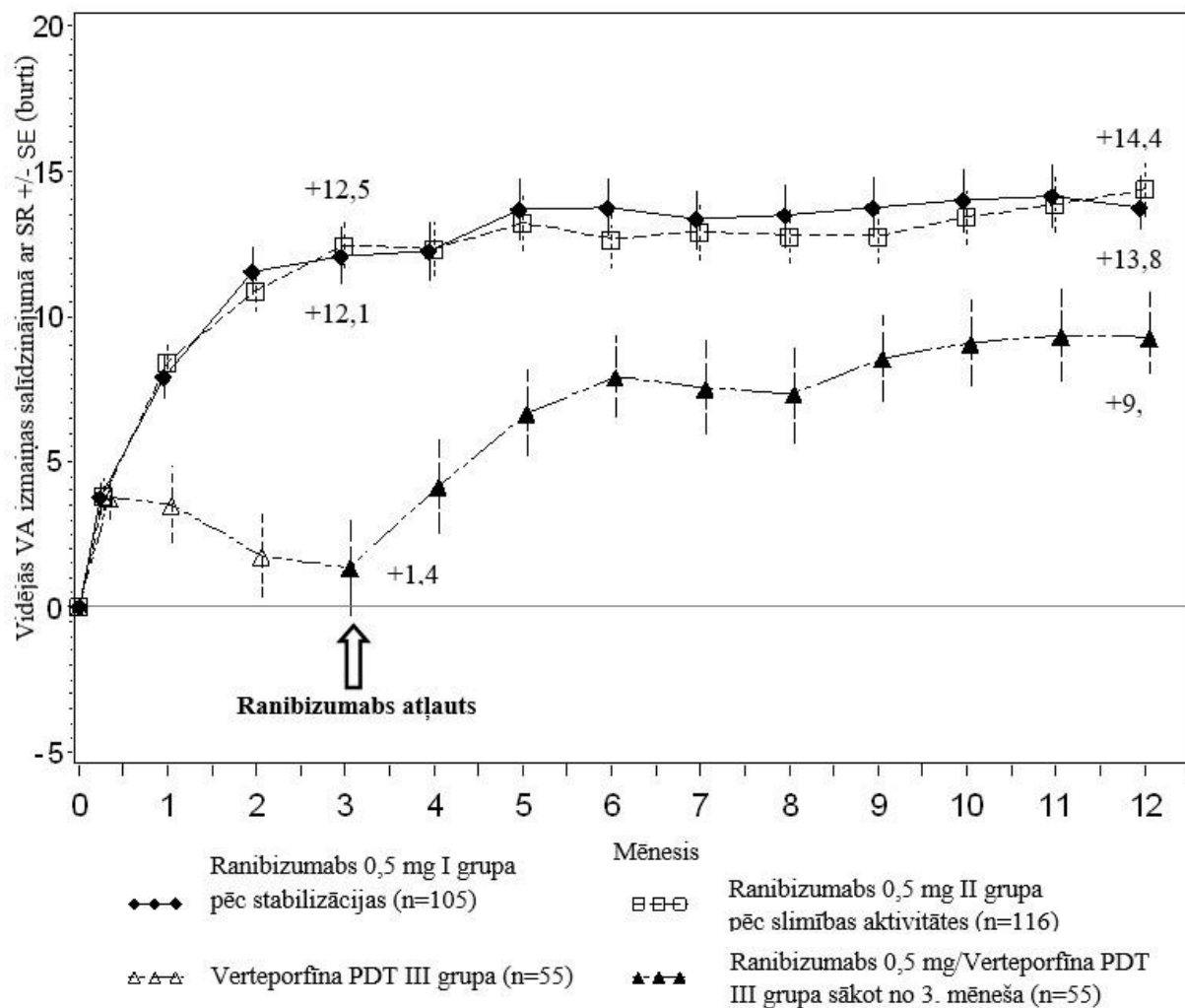
2. tabula. Rezultāti pēc 3 un 12 mēnešiem (pētījumā RADIANCE)

	I grupa Ranibizumabs 0,5 mg “redzes stabilitāte” (n = 105)	II grupa Ranibizumabs 0,5 mg “slimības aktivitāte” (n = 116)	III grupa vPDT^b (n = 55)
3. mēnesis			
Vidējās BCVA izmaiņas pēc 1 līdz 3 mēnešu ārstēšanas, salīdzinot ar sākumstāvokli ^a (burti)	+10,5	+10,6	+2,2
Pacientu īpatsvars, kuru ieguvums: ≥ 15 burti vai sasniegti ≥ 84 burti BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
12. mēnesis			
Injekciju skaits līdz 12. mēnesim:			
vidējā vērtība	4,6	3,5	N/D
mediāna	4,0	2,5	N/D
Vidējās BCVA izmaiņas pēc 1 līdz 12 mēnešu ārstēšanas, salīdzinot ar sākumstāvokli (burti)	+12,8	+12,5	N/D
Pacientu īpatsvars, kuru ieguvums: ≥ 15 burti, vai sasniegti ≥ 84 burti BCVA	53,3 %	51,7 %	N/D

^a $p < 0,00001$, salīdzinot ar vPDT kontroles grupu

^b Salīdzinošā kontroles grupa līdz 3. mēnesim. Pacientiem, kas randomizēti, lai saņemtu vPDT, tika atļauts saņemt ārstēšanu ar ranibizumabu, sākot no 3. mēneša (III grupa; 38 pacienti saņēma ranibizumabu, sākot no 3. mēneša)

2. attēls. Vidējās BCVA izmaiņas no sākuma līdz 12. mēnesim (RADIANCE)



Redzes uzlabošanos pavadīja tīklenes centrālās daļas biezuma samazinājums.

Pacientu ziņotie ieguvumi novēroti ranibizumaba terapijas grupās, salīdzinot ar vPDT (p vērtība < 0,05), izsakot kā uzlabošanos attiecībā uz NEI VFQ-25 saliktajiem rādītājiem un vairākiem apakšgrupu rādītājiem (redzes funkcija, redze tuvumā, garīgā veselība un atkarības).

CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana (citu iemeslu dēļ nevis PM un mitrās AMD izraisīti)

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar CNV izraisītiem redzes traucējumiem novērtēti, pamatojoties uz 12 mēnešu datiem no dubultmaskēta, placebo kontrolēta pivotāla pētījuma G2301 (MINERVA). Šajā pētījumā 178 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu:

- sākumā 0,5 mg ranibizumaba, kam seko individuāli piemērota ārstēšanas shēma, ņemot vērā slimības aktivitāti, novērtējot redzes asumu un/vai anatomiskos parametrus (piem., redzes asuma pasliktināšanos, intra/subretinālu šķidrumu, hemorāģiju vai noplūdi);
- sākumā placebo injekciju, kam seko individuāli piemērota ārstēšanas shēma, ņemot vērā slimības aktivitāti.

2. mēnesī visi pacienti pēc nepieciešamības saņēma atklātu ārstēšanu ar ranibizumabu.

Galvenie rezultātu rādītāji pētījumā MINERVA apkopoti 3. tabulā un 3. attēlā. Tika novērota redzes uzlabošanās un to pavadīja tīklenes centrālās daļas biezuma samazinājums 12 mēnešu laikā.

Vidējais injekciju skaits 12 mēnešu laikā bija 5,8 ranibizumaba grupā, salīdzinot ar 5,4 placebo grupā, kurā pacienti, sākot no 2. mēneša, varēja saņemt ranibizumabu. 7 no 59 pacientiem placebo grupā pētāmajā acī 12 mēnešu periodā nesaņēma nekāda veida terapiju ar ranibizumabu.

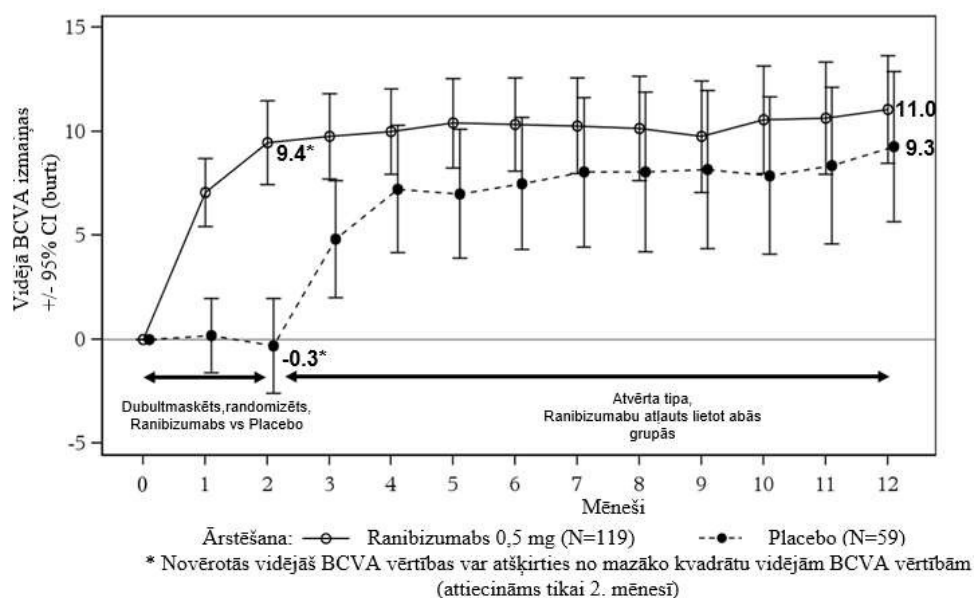
3. tabula. Rezultāti pēc 2 mēnešiem (MINERVA)

	Ranibizumabs 0,5 mg (n = 119)	Placebo (n = 59)
Vidējās BCVA izmaiņas no sākotnējiem rādītājiem līdz 2. mēnesim ^a	9,5 burti	-0,4 burti
Pacienti, kuriem pieaugums par ≥ 15 burtiem salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem vai sasniedz 84 burtus 2. mēnesī	31,4 %	12,3 %
Pacienti, kuri nezaudē > 15 burtus no sākuma līdz 2. mēnesim	99,2 %	94,7 %
CSFT ^b samazināšanās no sākuma līdz 2. mēnesim ^a	77 μ m	-9,8 μ m

^a Vienpusējas p < 0,001 salīdzināšana ar placebo kontroli

^b CSFT - tīklenes centrālās daļas biezums

3. attēls. Vidējās BCVA izmaiņas no sākuma līdz 12. mēnesim (MINERVA)



2. mēnesī, salīdzinot ranibizumabu un placebo, novēroja konsekventu terapijas ietekmi gan kopumā, gan arī apakšgrupās, kas veidotas atbilstoši etioloģijas veidam terapijas sākumā:

4. tabula. Terapijas ietekme kopumā un apakšgrupās, kas veidotas atbilstoši etioloģijas veidam terapijas sākumā

Kopumā un atbilstoši etioloģijas veidam terapijas sākumā	Terapijas efekts pār placebo [burti]	Pacientu skaits [n] (terapija + placebo)
Kopumā	9,9	178
Angioīdas strijas	14,6	27
Pēciekaisuma retinohoroidopātija	6,5	28
Centrāla seroza horioretinopātija	5,0	23
Idiopātiska horioretinopātija	11,4	63
Dažādas etioloģijas ^a	10,6	37

^a ietver dažādas, reti sastopamas etioloģijas veidus, kas nav iekļauti citās apakšgrupās

Pivotālajā pētījumā G2301 (MINERVA) pieci pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar sekundāriem CNV izraisītiem redzes traucējumiem sākumā saņēma atklātu ārstēšanu ar 0,5 mg ranibizumaba, kam sekoja individuāli piemērota terapijas shēma līdzīgi kā pieaugušo populācijā. Visiem pieciem

pacientiem BCVA rādītāji no sākuma līdz 12. mēnesim uzlabojās diapazonā no 5 līdz 38 burtiem (vidēji 16,6 burti). Redzes uzlabošanas pavadīja tīklenes centrālās daļas biezuma stabilizēšanās vai samazinājums 12 mēnešu laikā. Vidējais ranibizumaba injekciju skaits pētāmajā acī 12 mēnešu laikā bija 3 (diapazons: 2 līdz 5). Kopumā ranibizumaba terapija bija labi panesama.

DME radītu redzes traucējumu ārstēšana

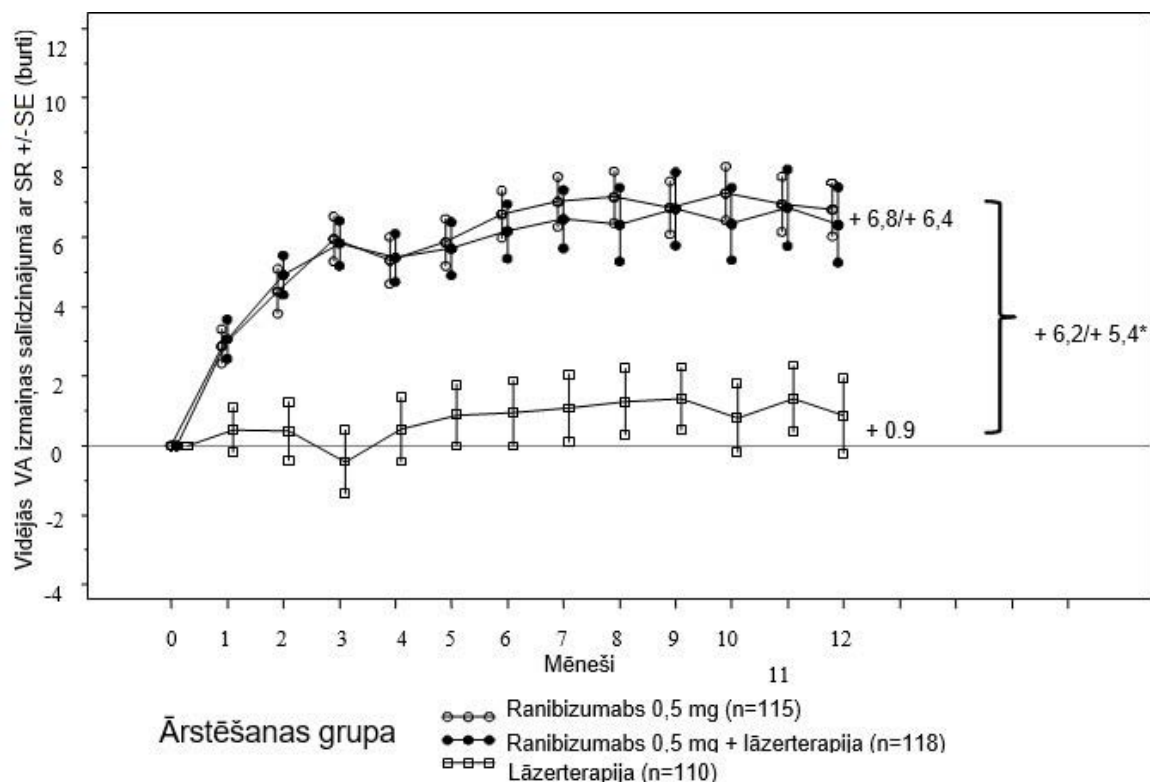
Ranibizumaba efektivitāti un drošumu vērtēja trīs randomizētos, kontrolētos, vismaz 12 mēnešu ilgos pētījumos. Kopumā šajos pētījumos iesaistīja 868 pacientus (708 aktīvās terapijas un 160 kontroles grupā).

II fāzes pētījumā D2201 (RESOLVE) 151 pacients tika ārstēti ar ranibizumabu (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) vai placebo (n = 49), reizi mēnesī saņemot intravitreālas injekcijas. Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 12. mēnesim, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija +7,8 ($\pm 7,72$) burti, apkopojot datus par pacientiem, kas tika ārstēti ar ranibizumabu (n = 102) salīdzinājumā ar -0,1 ($\pm 9,77$) burtiem pacientiem, kuri saņēma placebo; un vidējās BCVA izmaiņas 12. mēnesī, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija attiecīgi 10,3 ($\pm 9,1$) burti un -1,4 ($\pm 14,2$) burti ($p < 0,0001$ atšķirībai ārstēšanas rezultātos).

III fāzes pētījumā D2301 (RESTORE) 345 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu 0,5 mg ranibizumaba monoterapijas veidā un placebo lāzerfotokoagulāciju, 0,5 mg ranibizumaba un lāzerfotokoagulācijas kombināciju vai placebo injekciju un lāzerfotokoagulāciju. 240 pacienti, kuri iepriekš pabeidza 12 mēnešu ilgu RESTORE pētījumu, tika iekļauti atklātā, daudzcentru 24 mēnešu ilgā pagarinājuma (RESTORE *Extension*) pētījumā. Pacienti tika ārstēti ar 0,5 mg ranibizumaba *pro re nata* (PRN), veicot injekciju tajā pašā acī, kas tika izvēlēta pamata (D2301 RESTORE) pētījumā.

Galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 5. tabulā (RESTORE un *Extension*) un 4. attēlā (RESTORE).

4. attēls. Vidējās redzes asuma izmaiņas laika gaitā no pētījuma sākuma D2301 (RESTORE)



SR = sākotnējie rādītāji; SE = vidējās vērtības standarta kļūda

* Atšķirība pēc mazāko kvadrātu metodes, $p < 0,0001/0,0004$, pamatojoties uz divpusējo stratificēto Cochran-Mantel-Haenszel testu

Šādu ietekmi 12. mēnesī konsekventi novēroja lielākajā daļā apakšgrupu. Tomēr pētāmās personas ar sākotnējiem BCVA rādītājiem > 73 burti un makulas tūsku ar tīklenes biezumu centrālajā daļā < 300 mm neguva labumu no ārstēšanas ar ranibizumabu salīdzinājumā ar lāzerfotokoagulāciju.

5. tabula. Pētījuma D2301 (RESTORE) ārstēšanas rezultāti 12. mēnesī un pētījuma D2301-E1 (RESTORE Extension) ārstēšanas rezultāti 36. mēnesī

Rezultāta rādītājs 12. mēnesī salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem pētījumā D2301 (RESTORE)	Ranibizumabs 0,5 mg n = 115	Ranibizumabs 0,5 mg + lāzerterapija n = 118	Lāzerterapija n = 110
Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 12. mēnesim ^a ($\pm$ SN)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Vidējās BCVA izmaiņas 12. mēnesī ($\pm$ SN)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Pieaugums par ≥ 15 burtiem jeb BCVA ≥ 84 burtiem 12. mēnesī (%)	22,6	22,9	8,2
Vidējais injekciju skaits (0-11 mēneši)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
Rezultāta rādītājs 36. mēnesī salīdzinājumā ar D2301 (RESTORE) sākotnējiem rādītājiem pētījumā D2301-E1 (RESTORE Extension)	Pirms tam ranibizumabs 0,5 mg n = 83	Pirms tam ranibizumabs 0,5 mg + lāzerterapija n = 83	Pirms tam lāzerterapija n = 74
Vidējās BCVA izmaiņas 24. mēnesī (SN)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Vidējās BCVA izmaiņas 36. mēnesī (SN)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)

Pieaugums par ≥ 15 burtiem jeb BCVA ≥ 84 burtiem 36. mēnesī (%)	27,7	30,1	21,6
Vidējais injekciju skaits (12-35 mēneši)*	6,8	6,0	6,5

^ap < 0,0001 ranibizumaba ārstēšanas grupu salīdzinājumam ar lāzerterapijas ārstēšanas grupu.

n D2301-E1 (RESTORE Extension) pētījumā ir pacientu skaits ar rādītāju gan D2301 (RESTORE) sākumstāvoklī (0. mēnesī), gan vizītē 36. mēnesī.

*pacientu proporcija, kuriem nebija vajadzīga ārstēšana ar ranibizumabu pagarinājuma pētījumā, bija 19 % grupā, kura iepriekš saņēma ranibizumabu, 25 % grupā, kura iepriekš saņēma ranibizumabu un lāzerterapiju, un 20 % grupā, kura iepriekš saņēma lāzerterapiju.

Salīdzinot ar kontroles grupu, statistiski nozīmīgāki pacientu ziņotie redzes uzlabošanās guvumi, kas noteikti atbilstoši NEI VFQ-25, tika novēroti ārstēšanai ar ranibizumabu (ar lāzerterapiju vai bez tās). Citās šīs anketas apakšgrupās atšķirības ārstēšanas rezultātos nevarēja noteikt.

Ilgstošs ranibizumaba drošuma profils, kas novērots 24 mēnešu ilgajā pagarinājuma pētījumā, sakrīt ar jau zināmo ranibizumaba drošuma profilu.

D2304 (RETAIN) pētījuma IIIb fāzē 372 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu:

- 0,5 mg ranibizumaba ar vienlaicīgu lāzerfotokoagulāciju pēc „ārstēt un pagarināt [*treat-and-extend* (TE)]” shēmas,
- 0,5 mg ranibizumaba monoterapijas veidā pēc TE shēmas,
- 0,5 mg ranibizumaba monoterapijas veidā pēc *pro re nata* (PRN) shēmas.

Visās grupās ranibizumabs tika lietots vienu reizi mēnesī līdz brīdim, kad, veicot pārbaudes, trīs mēnešus pēc kārtas, konstatēja BCVA stabilizāciju. Pēc TE shēmas ranibizumabs tika lietots ar 2-3 mēnešu ārstēšanas intervālu. Visās grupās ārstēšana ar viena mēneša intervālu tika atsākta, ja konstatēja ar DME progresiju saistītu BCVA samazinājumu, un tā tika turpināta līdz BCVA atkal stabilizējās.

Plānoto ārstēšanas vizīšu skaits pēc sākotnējām 3 injekcijām saskaņā ar TE un PRN shēmu bija attiecīgi 13 un 20. Ievērojot abas TE shēmas, vairāk nekā 70 % pacientu saglabāja savus BCVA rādītājus ar vidējo vizīšu biežumu ≥ 2 mēneši.

Galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Pētījuma D2304 (RETAIN) ārstēšanas rezultāti

Rezultāta rādītājs salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem	TE ranibizumabs 0,5 mg + lāzerterapija n = 117	TE tikai ranibizumabs 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumabs 0,5 mg n = 117
Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 12. mēnesim (SN)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 24. mēnesim (SN)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Vidējās BCVA izmaiņas 24. mēnesī (SN)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Pieaugums par ≥ 15 burtiem jeb BCVA ≥ 84 burtiem 24. mēnesī (%)	25,6	28,0	30,8
Vidējais injekciju skaits (0-23 mēneši)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001 nepārākuma novērtējumam, salīdzinot ar PRN

DME pētījumos uzlabojums BCVA bija saistīts ar vidējā CSFT samazinājumu laika gaitā visās terapijas grupās.

PDR ārstēšana

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar PDR izvērtēti S Protokolā, kur tika vērtēta ārstēšana ar ranibizumaba 0,5 mg intravitreālām injekcijām salīdzinājumā ar panretinālu fotokoagulāciju (PRP). Primārais mērķa kritērijs bija vidējās redzes asuma izmaiņas 2. gadā. Papildus tika vērtētas diabētiskas retinopātijas (DR) smaguma izmaiņas, balstoties uz *fundus* fotogrāfijām, izmantojot DR smaguma rādītāju (DRSS – *DR severity score*).

S Protokols bija daudzcentru, randomizēts, ar aktīvo vielu kontrolēts, paralēlu grupu, ne mazākas iedarbības III fāzes pētījums, kurā tika randomizēti 305 pacienti (394 pētāmās acis) ar PDR, ar vai bez sākotnējās DME. Pētījumā tika salīdzinātas ranibizumaba 0,5 mg intravitreālas injekcijas ar standarta ārstēšanu ar PRP. Kopumā 191 acs (48,5 %) tika randomizēta ranibizumaba 0,5 mg ievadīšanai un 203 acis (51,5 %) tika randomizētas PRP terapijai. Kopumā 88 acīm (22,3 %) bija sākotnēja DME: 42 (22,0 %) un 46 (22,7 %) acis attiecīgi ranibizumaba un PRP terapijas grupās.

Šajā pētījumā vidējās redzes asuma izmaiņas 2. gadā bija +2,7 burti ranibizumaba grupā, salīdzinot ar -0,7 burtiem PRP grupā. Mazāko kvadrātu vidējo vērtību atšķirība bija 3,5 burti (95 % TI: [0,2 līdz 6,7]).

1. gadā 41,8 % acu bija ≥ 2 -soļu DRSS uzlabošanās pēc ārstēšanas ar ranibizumabu ($n = 189$) salīdzinājumā ar 14,6 % acu, kas tika ārstētas ar PRP ($n = 199$). Novērtētā atšķirība starp ranibizumabu un lāzerterapiju bija 27,4 % (95 % TI: [18,9, 35,9]).

7. tabula DRSS uzlabošanās vai pasliktināšanās par ≥ 2 vai ≥ 3 soļiem 1. gadā S Protokola ietvaros (LOCF Metode)

Kategorizētās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo	S Protokols		
	Ranibizumabs 0,5 mg (N = 189)	PRP (N = 199)	Attiecību atšķirība (%), TI
≥ 2 -soļu uzlabojums			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9, 35,9)
≥ 3 -soļu uzlabojums			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9, 32,6)
≥ 2 -soļu pasliktināšanās			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7, -5,2)
≥ 3 -soļu pasliktināšanās			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3, -0,5)
DRSS = diabētiskās retinopātijas smaguma punkti, n = pacientu skaits, kuru stāvoklis bija apmierinošs vizītes laikā, N = kopējais pētāmo acu skaits.			

1. gadā S Protokola ranibizumaba terapijas grupā, ≥ 2 -soļu uzlabošanās DRSS bija pastāvīgs acīm bez DME (39,9 %) un ar sākotnējo DME (48,8 %).

S Protokola 2. gada analīzes dati parādīja, ka 42,3 % ($n = 80$) acu ranibizumaba terapijas grupā bija ≥ 2 -soļu sākotnējā DRSS uzlabošanās salīdzinājumā ar 23,1 % ($n = 46$) acīm PRP grupā. Ranibizumaba terapijas grupā ≥ 2 -soļu sākotnējā DRSS uzlabošanās bija novērota 58,5 % ($n = 24$) acu ar sākotnējo DME un 37,8 % ($n = 56$) acu bez DME.

Diabētiskas retinopātijas smaguma pakāpes rezultāts (DRSS - *diabetic retinopathy severity score*) bija

izvērtēts arī trijos atsevišķos, aktīvi kontrolētos III fāzes DME pētījumos (ranibizumabs 0,5 mg PRN, salīdzinot ar lāzerterapiju), kas kopumā iekļāva 875 pacientus, no kuriem apmēram 75 % bija aziātu izcelsmes. Šo pētījumu metaanalīzē 48,4 % no 315 pacientiem, kuru DRSS rezultāts iedalā tos pacientu apakšgrupā ar vidēji smagu neproliferatīvu DR (NPDR) vai smagāku sākuma stāvokli, bija ≥ 2 -soļu uzlabojums DRSS rezultātos 12. mēnesī, lietojot ranibizumabu (n = 192), salīdzinot ar 14,6 % pacientu, kurus ārstēja ar lāzerterapiju (n = 123). Aprēķinātā atšķirība starp ranibizumabu un lāzerterapiju bija 29,9 % (95 % TI: [20,0; 39,7]). 405 pacientiem, kuru DRSS rezultāts tos iedalīja pacientu apakšgrupā ar vidēju NPDR vai labāku stāvokli, ≥ 2 -soļu uzlabojumu novēroja attiecīgi 1,4 % un 0,9 % ranibizumaba un lāzerterapijas grupās.

Ar RVO saistītas sekundāras makulas tūskas izraisītu redzes traucējumu ārstēšana

Ranibizumaba klīnisko efektivitāti un drošumu vērtēja randomizētos, dubultmaskētos, kontrolētos pētījumos BRAVO un CRUISE, kuros piedalījās pētāmās personas ar RVO saistītas sekundāras makulas tūskas izraisītiem redzes traucējumiem, attiecīgi ar BRVO (n = 397) un CRVO (n = 392). Abos pētījumos pētāmās personas saņēma vai nu 0,3 mg vai 0,5 mg ranibizumaba, vai placebo injekcijas. Pēc 6 mēnešiem placebo kontroles grupas pacientiem nomainīja terapiju uz ārstēšanu ar 0,5 mg ranibizumaba.

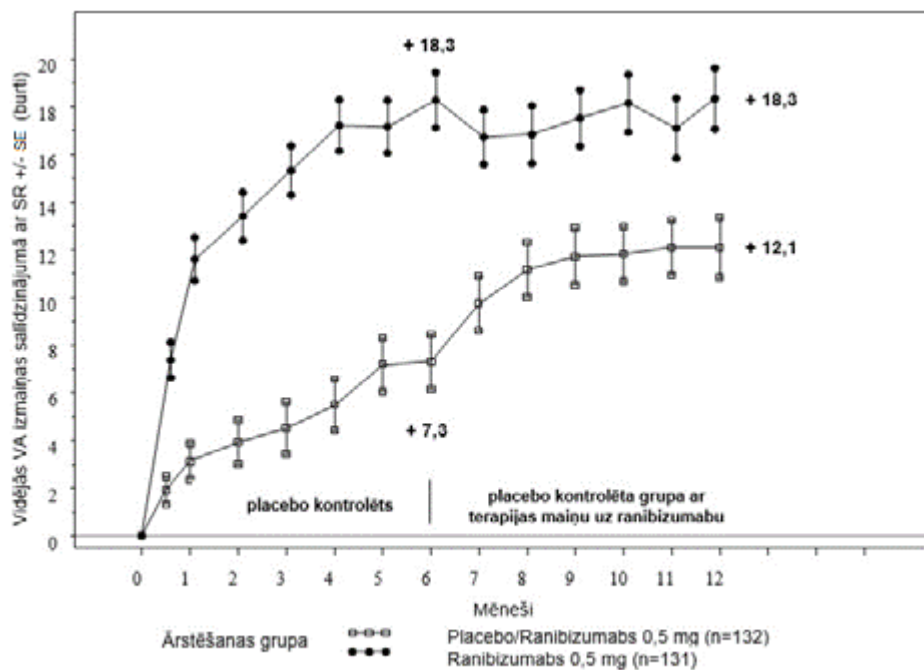
BRAVO un CRUISE galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 8. tabulā un 5., un 6. attēlā.

8. tabula. Rezultāti 6. un 12. mēnesī (BRAVO un CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Placebo/Ranibizumabs 0,5 mg (n = 132)	Ranibizumabs 0,5 mg (n = 131)	Placebo/Ranibizumabs 0,5 mg (n = 130)	Ranibizumabs 0,5 mg (n = 130)
Vidējās redzes asuma izmaiņas 6. mēnesī ^a (burti) (SN) (primārais mērķa kritērijs)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Vidējās BCVA izmaiņas 12. mēnesī (burti) (SN)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
≥ 15 burtu pieaugums redzes asumā (%) 6. mēnesī ^a	28,8	61,1	16,9	47,7
≥ 15 burtu pieaugums redzes asumā (%) 12. mēnesī	43,9	60,3	33,1	50,8
Pacientu īpatsvars (%), kuriem 12 mēnešu pētījuma laikā veica lāzerfotokoagulāciju	61,4	34,4	NP	NP

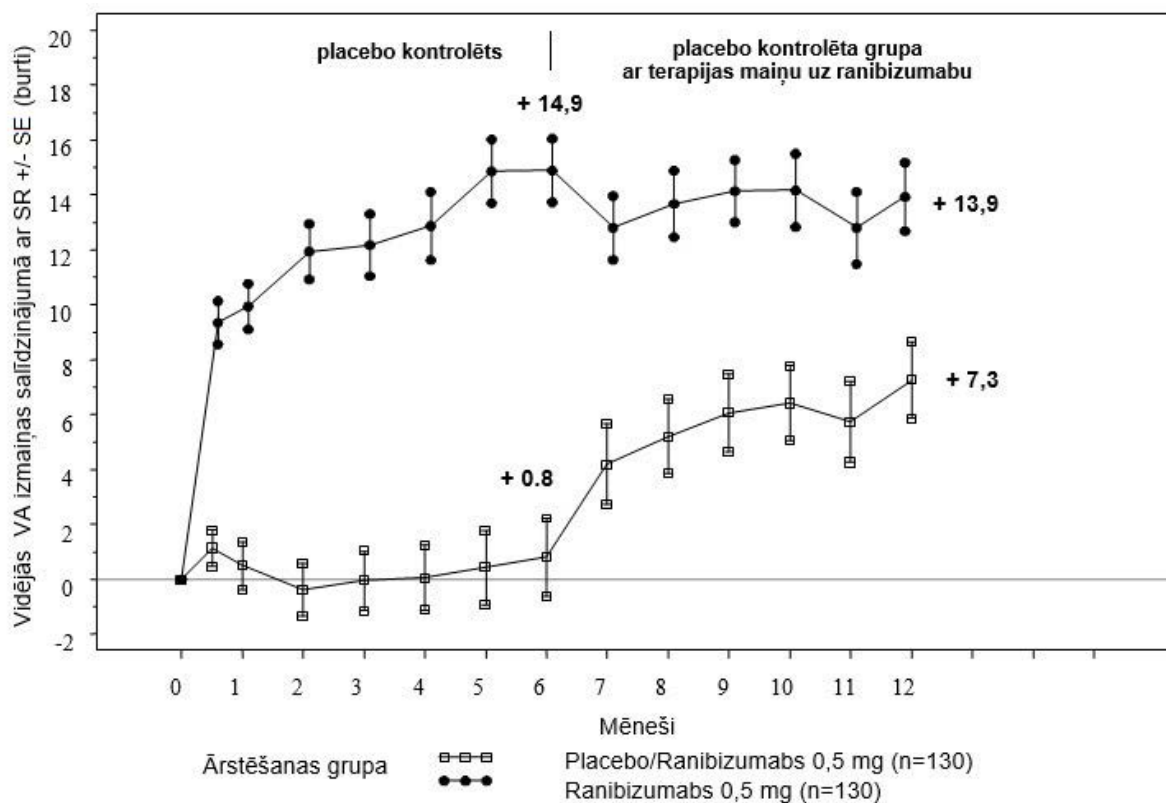
^ap < 0,0001 abiem pētījumiem

5. attēls. Vidējās BCVA izmaiņas no sākuma līdz 6. un 12. mēnesim pētījumā (BRAVO)



SR = sākotnējie rādītāji; SE = vidējās vērtības standarta kļūda

6. attēls. Vidējās BCVA izmaiņas no sākuma līdz 6. un 12. mēnesim pētījumā (CRUISE)



SR = sākotnējie rādītāji; SE = vidējās vērtības standarta kļūda

Abos pētījumos redzes uzlabošanos pavadīja pastāvīga makulas tūskas samazināšanās, par ko liecināja tīklenes centrālās daļas biezuma mērījumi.

Pacienti ar CRVO (CRUISE un pagarinājuma pētījums HORIZON): pētāmās personas, kuras pirmo 6 mēnešu laikā saņēma ārstēšanu ar placebo un vēlāk saņēma ranibizumabu, nerasniedza līdzīgu redzes asuma uzlabošanu līdz 24. mēnesim (~6 burti) salīdzinot ar pētāmajām personām, kuras jau no pētījuma sākuma tika ārstēti ar ranibizumabu (~12 burti).

Salīdzinot ar kontroles grupu, „tuvuma aktivitātes” un „tāluma aktivitātes” apakšgrupās statistiski nozīmīgāki pacientu ziņotie redzes uzlabošanās guvumi, kas noteikti atbilstoši NEI VFQ-25, tika novēroti ārstēšanai ar ranibizumabu.

Ilgtermiņa (24 mēnešu) ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar RVO saistītas sekundāras makulas tūskas izraisītiem redzes traucējumiem tika vērtēts BRIGHTER (BRAVO) un CRYSTAL (CRVO) pētījumos. Abos pētījumos pētāmās personas saņēma 0,5 mg ranibizumaba pēc PRN shēmas, kas pamatota ar individuāliem stabilizēšanās kritērijiem. BRIGHTER bija 3 grupu randomizēts, aktīvi kontrolēts pētījums, kurā 0,5 mg ranibizumaba lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar papildus lāzerfotokoagulāciju salīdzināja ar atsevišķu lāzerfotokoagulācijas lietošanu. Tās grupas pētāmās personas, kuras sākotnēji saņēma tikai lāzerterapiju, pēc 6 mēnešiem varēja saņemt 0,5 mg ranibizumaba. CRYSTAL bija vienas grupas pētījums par 0,5 mg ranibizumaba lietošanu monoterapijā.

BRIGHTER un CRYSTAL galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. Rezultāti 6. un 24. mēnesī (BRIGHTER un CRYSTAL)

	BRIGHTER		CRYSTAL	
	Ranibizumabs 0,5 mg n = 180	Ranibizumabs 0,5 mg + lāzers n = 178	Lāzers* n = 90	Ranibizumabs 0,5 mg n = 356
Vidējās redzes asuma izmaiņas 6. mēnesī ^a (burti) (SN)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Vidējās redzes asuma izmaiņas 24. mēnesī ^b (burti) (SN)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
≥ 15 burtu pieaugums BCVA (%) 24. mēnesī ^a	52,8	59,6	43,3	49,2
Vidējais injekciju skaits (SN) (0-23 mēneši)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NP	13,1 (6,39)
^a p < 0,0001 abu grupu salīdzinājumam BRIGHTER pētījumā 6. mēnesī: ranibizumabs 0,5 mg salīdzinājumā ar lāzeru un ranibizumabs 0,5 mg + lāzers salīdzinājumā ar lāzeru.				
^b p < 0,0001 nulles hipotēzei CRYSTAL pētījumā; vidējās izmaiņas 24. mēnesī, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, ir nulle.				
* ārstēšana ar 0,5 mg ranibizumabu bija atļauta sākot no 6. mēneša (24 pacienti bija ārstēti tikai ar lāzeru).				

BRIGHTER pētījumā 0,5 mg ranibizumaba lietošana kopā ar lāzeru neuzrādīja pārkāpumu par ranibizumaba lietošanu monoterapijā no sākuma līdz 24. mēnesim (95 % TI - 2,8; 1,4).

Abos pētījumos straujš un statistiski nozīmīgs tīklenes centrālās daļas biezuma samazinājums bija novērots 1. mēnesī. Šis efekts saglabājās līdz 24. mēnesim.

Neatkarīgi no tīklenes išēmijas ranibizumaba terapijas efekts bija līdzīgs. BRIGHTER pētījumā pacientiem ar esošu išēmiju (n = 46) vai tās trūkumu (n = 133), kuri ārstēti ar ranibizumabu monoterapijā, vidējās izmaiņas 24. mēnesī, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija attiecīgi +15,3 un +15,6 burti. CRYSTAL pētījumā pacientiem ar esošu išēmiju (n = 53) vai tās trūkumu (n = 300), kuri ārstēti ar ranibizumabu monoterapijā, vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija attiecīgi +15,0 un +11,5 burti.

Efektu, kas izteikts kā redzes uzlabošanās, neatkarīgi no slimības ilguma novēroja gan BRIGHTER gan CRYSTAL pētījumā visiem pacientiem, kurus ārstēja ar 0,5 mg ranibizumaba monoterapijā. Pacientiem, kuru slimības ilgums bija < 3 mēnešiem, BRIGHTER un CRYSTAL pētījumos novēroja

redzes asuma palielināšanos attiecīgi par 13,3 un 10,0 burtiem 1. mēnesī un par 17,7 un 13,2 burtiem 24. mēnesī. Pacientiem, kuru slimības ilgums bija ≥ 12 mēneši, atbilstoša redzes asuma palielināšanās attiecīgajos pētījumos bija 8,6 un 8,4 burti. Jāapsver ārstēšanas uzsākšana diagnozes noteikšanas brīdī.

Ranibizumaba ilgtermiņa drošuma profils, ko novēroja 24 mēnešu pētījumos, ir atbilstošs jau zināmajam ranibizumaba drošuma profilam.

Pediatriskā populācija

Ranibizumaba 0,5 mg pilnšļirces drošums un efektivitāte pediatriskajā populācijā nav pētīts.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par atsaucēs zālēm, kas satur ranibizumabu, visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar neovaskulāru AMD, DME izraisītiem redzes traucējumiem, ar RVO saistītu sekundāru makulas tūsku, CNV izraisītiem redzes traucējumiem un diabētisku retinopātiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc ranibizumaba intravitreālas ievadīšanas reizi mēnesī pacientiem ar neovaskulāru AMD ranibizumaba koncentrācija serumā parasti bija zema, maksimālais līmenis ($C_{\max}$) parasti bija zemāks par koncentrāciju, kāda nepieciešama VEGF bioloģiskās aktivitātes nomākšanai par 50 % (11-27 ng/ml, kā novērtēts *in vitro* šūnu proliferācijas testā). Lietojot devu 0,05-1,0 mg/aci, $C_{\max}$ bija proporcionāla devai. Koncentrācija serumā ierobežotam skaitam pacientu ar DME liecina, ka nevar izslēgt neredz palielinātas sistēmiskas iedarbības iespējamību, salīdzinot ar to, kādu novēroja pacientiem ar neovaskulāru AMD. Koncentrācija serumā pacientiem ar RVO bija līdzīga vai nedaudz paaugstināta, salīdzinot ar to, kādu novēroja pacientiem ar neovaskulāru AMD.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi un ranibizumaba izvadīšanu no seruma pacientiem ar neovaskulāru AMD, kas ārstēti ar 0,5 mg devu, vidējais ranibizumaba eliminācijas pusperiods no stiklveida ķermeņa ir aptuveni 9 dienas. Paredzams, ka ranibizumaba $C_{\max}$ serumā, kas sasniegta aptuveni 1 dienu pēc devas lietošanas, ievadot ranibizumabu 0,5 mg aci intravitreāli reizi mēnesī, būs robežās no 0,79 līdz 2,90 ng/ml, un $C_{\min}$ būs 0,07-0,49 ng/ml. Paredzams, ka ranibizumaba koncentrācija serumā būs aptuveni 90 000 reižu mazāka par koncentrāciju stiklveida ķermenī.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem: formāli pētījumi ranibizumaba farmakokinētikas noteikšanai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. 68 % (136 no 200) pacientu ar neovaskulāru AMD populācijas farmakokinētikas analīzē bija nieru darbības traucējumi (46,5 % viegli [50-80 ml/min], 20 % vidēji smagi [30-50 ml/min] un 1,5 % smagi [<30 ml/min]). 48,2 % pacientiem ar RVO (253 no 525) bija nieru darbības traucējumi (36,4 % viegli, 9,5 % vidēji smagi un 2,3 % smagi). Sistēmiskais klīrens būs nedaudz mazāks, bet tas nebija klīniski nozīmīgs.

Aknu darbības traucējumi: formāli pētījumi ranibizumaba farmakokinētikas noteikšanai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Abpusēja intravitreāla 0,25 mg līdz 2,0 mg ranibizumaba ievadīšana aci makakiem vienu reizi 2 nedēļās līdz 26 nedēļām ilgi izraisīja no devas atkarīgu ietekmi uz aci.

Intraokulāri novēroja no devas atkarīgu priekšējās kameras apsārtuma un šūnu skaita palielināšanos ar maksimumu 2 dienas pēc injekcijas. Iekaisuma atbildes reakcijas smaguma pakāpe parasti mazinājās, veicot nākamās injekcijas, vai atveseļošanās laikā. Mugurējā segmentā konstatēja stiklveida ķermeņa šūnu infiltrāciju un izgulsnējumus, kam arī bija tendence būt atkarīgiem no devas un parasti saglabājās līdz ārstēšanas perioda beigām. 26 nedēļu pētījumā stiklveida ķermeņa iekaisuma smaguma pakāpe palielinājās līdz ar injekciju skaitu. Tomēr pēc atveseļošanās novēroja šo parādību atgriezeniskumu. Mugurējā segmenta iekaisuma raksturs un rašanās laiks liecina par imūnmediētu antivielu atbildes

reakciju, kas var būt klīniski nenozīmīga. Dažiem dzīvniekiem pēc relatīvi ilga, intensīva iekaisuma novēroja kataraktas veidošanos, kas liecina, ka lēcas izmaiņas bija sekundāras pēc smaga iekaisuma. Īslaicīgu intraokulārā spiediena palielināšanos pēc devas ievadīšanas novēroja pēc intravitreālām injekcijām, neatkarīgi no devas.

Mikroskopiskas acu izmaiņas bija saistītas ar iekaisumu un neliecināja par deģeneratīviem procesiem. Granulomatozas iekaisīgas izmaiņas novēroja dažu acu redzes nervu diskos. Šīs mugurējā segmenta izmaiņas mazinājās un dažos gadījumos izzuda atveseļošanās periodā.

Pēc intravitreālas ievadīšanas sistēmiska toksiskuma pazīmes nekonstatēja. Ārstēto dzīvnieku apakšgrupā konstatēja antivielas pret ranibizumabu serumā un stiklveida ķermenī.

Dati par kancerogenitāti vai mutagenitāti nav pieejami.

Grūsniem pērtiķiem intravitreāla ranibizumaba lietošana, kas izraisīja maksimālu sistēmisku iedarbību, kas 0,9-7 reizes pārsniedza nelabvēlīgākajā klīniskajā gadījumā novēroto zāļu iedarbību, nav saistīta ar toksisku ietekmi uz attīstību vai teratogenitāti, kā arī nekonstatēja ietekmi uz placentas masu vai struktūru, lai gan, pamatojoties uz ranibizumaba farmakoloģisko iedarbību, iespējama teratogēna un embrio-/fetotoksiska iedarbība.

Ranibizumaba mediētu efektu trūkums uz embrionālo/augļa attīstību visticamāk saistīts ar Fab fragmenta nespēju šķērsot placentu. Tomēr aprakstīts gadījums, kad mātei konstatēts augsts ranibizumaba līmenis serumā, un ranibizumabs konstatēts augļa serumā, kas liecina, ka anti-ranibizumaba antivielas darbojas kā (Fc reģionu saturošs) ranibizumaba nesējproteīns, tādējādi pazeminot tā seruma klīrensu mātes organismā un nodrošinot tā spēju šķērsot placentu. Tā kā embrionālās/augļa attīstības pētījumi veikti veseliem grūsniem dzīvniekiem un slimības (piemēram, diabēts) var izmainīt placentas caurlaidību attiecībā pret Fab fragmentu, interpretējot pētījuma rezultātus, jāievēro piesardzība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

α,α -trehalozes dihidrāts
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Histidīns
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

12 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļīci tās aizlīmētajā paplātē un kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pirms lietošanas neatvērto paplāti drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (25 °C) līdz 24 stundām.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,165 ml sterila šķīduma pilnšļīrcē (cikliskā olefīna polimērs) ar hlorbutila gumijas virzuļa atdure ar

pārklājumu i-coating™ (silikona sveķu pārklājums) un šļirces vāciņu, kas sastāv no caurspīdīgas, pirmās atvēršanas kontroli nodrošinošas stingras aizdares ar hlorbutila gumijas gala vāciņu ar *Luer lock* adapteri. Pilnšļircei ir virzuļa stienis un pirkstu balsti, un tā ir iepakota aizlīmētā paplātē.

Iepakojumā ir viena pilnšļirce.

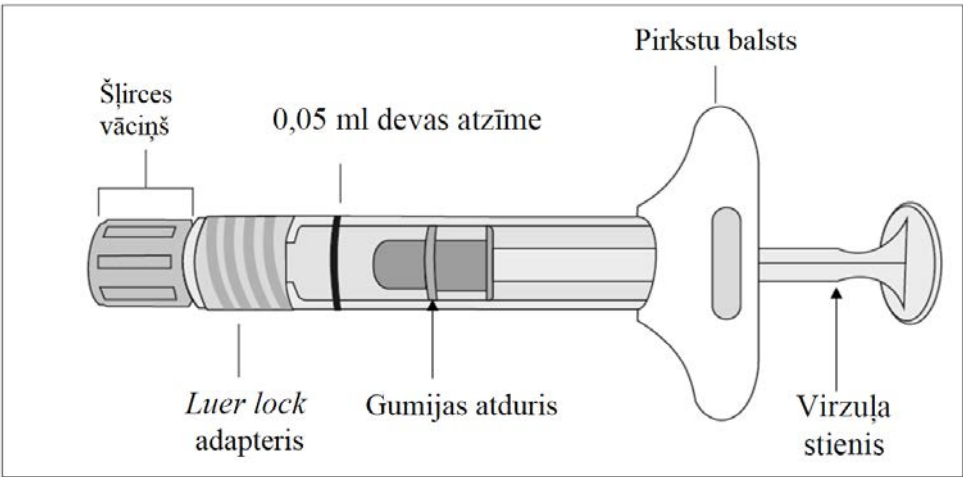
6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

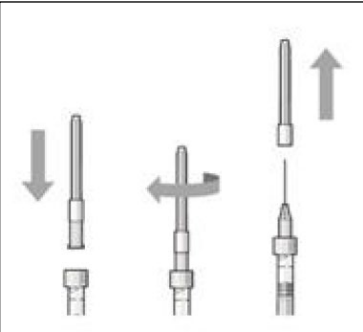
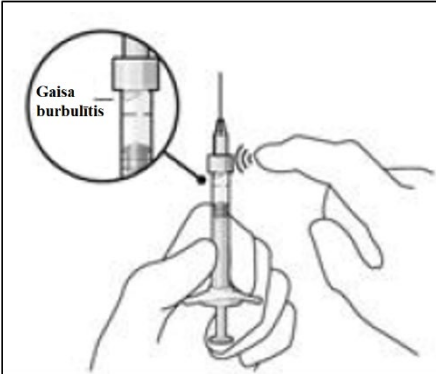
Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienai lietošanas reizei. Pilnšļirce ir sterila. Nelietojiet zāles, ja iepakojums ir bojāts. Pilnšļirces sterilitāte var tikt garantēta tikai tad, ja paplāte ir aizlīmēta. Neizmantojiet pilnšļirci, ja šķīdums ir mainījis krāsu, duļķains vai satur daļiņas.

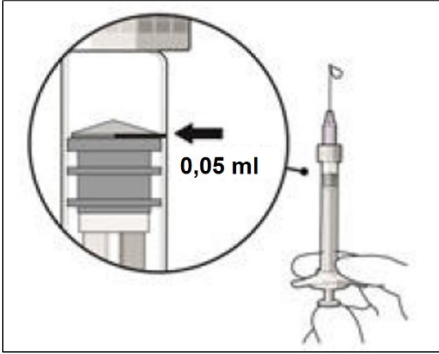
Pilnšļirce satur vairāk šķīduma nekā nepieciešams ieteicamajai devai (0,5 mg). Nav paredzēts, ka viss vienas pilnšļirces iegūstamais tilpums (0,1 ml) tiks pilnībā izmantots. Liekais šķīdums jāizspiež pirms injekcijas. Ja tiks injicēts pilnais pilnšļirces apjoms, varētu notikt pārdozēšana. Lai izspiestu gaisa burbuļus kopā ar lieko zāļu tilpumu, lēnām jāizspiež virzulis līdz gumijas aizbāžņa mala sakrīt ar melno dozēšanas līniju uz šļirces sienas (atbilst 0,05 ml jeb 0,5 mg ranibizumaba).

Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30G × ½" sterila injekcijas adata.

Lai sagatavotu Ranluspec intravitreālai injekcijai, lūdzam ievērot norādījumus par lietošanu:

Ievads	1. Pilnšļirce ir sterila un paredzēta tikai vienai lietošanas reizei. Nelietojiet zāles, ja iepakojums ir bojāts vai bijis atvērts. 2. Lai sagatavotu Ranluspec intravitreālai ievadīšanai, lūdzu, rīkojieties atbilstoši šiem norādījumiem par lietošanu. Pirms pilnšļirces lietošanas uzmanīgi izlasiet visus norādījumus. 3. Aizlīmētas paplātes atvēršana un visi sekojošie soļi jāveic aseptiskos apstākļos. 4. Intravitreālās injekcijas veikšanai jālieto 30. izmēra × ½" sterila injekcijas adata (komplektācijā neietilpst). Piezīme: deva jāiestata pret 0,05 ml devas atzīmi.
Pilnšļirces apraksts	 1. attēls. Ranluspec pilnšļirces ilustrācija
1. darbība	SAGATAVOŠANA: Pārlicinieties, ka iepakojums satur sterilu pilnšļirci aizlīmētā paplātē. Atveriet šļirces paplātes iepakojumu un, izmantojot, aseptisku tehniku, izņemiet šļirci.

2. darbība	ŠĻIRCES PĀRBAUDE: 1. RANIBIZUMABAM jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši brūnganam. 2. Nelietojiet pilnšļirci, ja: - šļirces vāciņš ir atvienots no <i>Luer lock</i> adaptera; - šļirce ir bojāta; - redzamas daļiņas, saduļļojums vai krāsas izmaiņas. 3. Ja kaut viens no iepriekš minētajiem nosacījumiem nav izpildīts, izmetiet pilnšļirci un izmantojiet jaunu. Piezīme: lai neietekmētu preparāta sterilitāti, nevelciet uz āru virzuli.	 2. attēls. Ranluspec 0,5 mg pilnšļirce ar baltu pirkstu balstu.
3. darbība	ŠĻIRCES VĀCIŅA NOŅĒMŠANA: Noņemiet šļirces vāciņu, to pagriežot pretēji pulstenrādītāju kustības virzienam (skatīt 3. attēlu). Piezīme: šļirces vāciņš jānoņem, kad lietotājs ir gatavs veikt injekciju. Pēc šļirces vāciņa noņemšanas to nedrīkst uzlikt atpakaļ. Ja lietotājs nav gatavs veikt injekciju, šļirce jāizmet.	 3. attēls. Vītņotā vāciņa noņemšana
4. darbība	ADATAS PIESTIPRINĀŠANA: 1. Stingri piestipriniet 30.G x ½ collas sterilu injekcijas adatu pie šļirces, uzskrūvējot to cieši uz <i>Luer lock</i> adaptera (skatīt 4. attēlu). 2. Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu, novelkot to taisnā virzienā. Piezīme: nekādā gadījumā nenošlaukiet adatu.	 4. attēls. Adatas piestiprināšana
5. darbība	GAISA BURBULĪŠU PĀRVIETOŠANA 1. Turiet šļirci ar adatu uz augšu. 2. Ja tajā ir gaisa burbulīši, maigi uzsitiet pa šļirci ar pirkstu, lai burbulīši pārvietotos uz augšu (skatīt 5. attēlu).	 5. attēls. Gaisa burbulīša izvadišana

6. darbība	GAISA IZVADĪŠANA UN ZĀĻU DEVAS IESTATĪŠANA 1. Turiet šļirci acu augstumā un uzmanīgi spiediet virzuļa kātu, līdz gumijas atdura konusa apakšējā mala sakrīt ar 0,05 ml devas atzīmi (skatīt 6. attēlu). Piezīme: virzuļa kāts ir <u>piestiprināts</u> gumijas atdurim. Lai nepieļautu gaisa iekļūšanu, virzuļa kātu nedrīkst vilkt uz āru.	 6. attēls. Devas iestatīšana
7. darbība	INJICĒŠANA 1. Injekcijas procedūra jāveic aseptiskos apstākļos. 2. Injekcijas adatas jāievada stiklveida ķermeņa dobumā 3,5–4,0 mm uz mugurpusi no <i>limbus</i> , izvairoties no horizontālā meridiāna un mērķējot pret acs ābola centru. 3. Veiciet injekciju lēnām, līdz gumijas aizbāznis sasniedz šļirces apakšdaļu, lai ievadītu tilpumu 0,05 ml. 4. Pēc injekcijas neuzlieciet atpakaļ adatas uzgali un neatvienojiet adatu no šļirces. Izmetiet izlietoto šļirci kopā ar adatu tvertnē asiem priekšmetiem vai atbilstoši vietējām prasībām.	

6. attēls. Devas iestatīšana

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2012/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Lupin Limited (Biotech Division)
Gat No.-1156, Village: Ghotawade,
Taluka Mulshi, District: Pune - 412 115,
Maharashtra
Indija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms zāļu izplatīšanas uzsākšanas katras dalībvalsts Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) izglītojošo materiālu variants jāsaskaņo ar valsts kompetento institūciju.

RAĪ jānodrošina, ka pēc diskusijām un vienošanās ar valsts kompetento institūciju katrā dalībvalstī, kur Ranluspec ir pārdots, zālēm nonākot tirgū un pēc tam, visām oftalmoloģiskajām klīnikām, kuras plāno lietot Ranluspec, ir izsniegta aktuāla informācijas pakete pacientam.

Pacienta informācijas paketei jābūt gan pacienta informācijas bukletu veidā, gan audio kompaktdiska veidā, kas satur šādu pamatinformāciju:

- lietošanas instrukcija;
- kā sagatavoties ārstēšanai ar Ranluspec;
- kas jā dara pēc ārstēšanas ar Ranluspec;
- nopietnu blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi, tai skaitā paaugstināts intraokulārais spiediens, intraokulārs iekaisums, tīklenes atslāņošanās & tīklenes plīsums un infekciozs endoftalmīts;
- kad jāmeklē steidzama veselības aprūpes speciālista palīdzība.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**FLAKONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ranluspec 10 mg/ml šķīdums injekcijām
ranibizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml satur 10 mg ranibizumaba. Flakons satur 2,3 mg ranibizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: α,α -trehalozes dihidrāts, histidīna hidrochlorīda monohidrāts, histidīns, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 × 0,23 ml flakons

Viena deva pieaugušajiem: 0,5 mg/0,05 ml. Lieko šķīdumu izvadīt.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravitreālai lietošanai.

Flakons paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2012/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ranluspec 10 mg/ml šķīdums injekcijām
ranibizumabum
Intravitreālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,3 mg/0,23 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĻIRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ranluspec 10 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
ranibizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce ar 0,165 ml šķīduma satur 1,65 mg ranibizumaba (10 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: α,α -trehalozes dihidrāts, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, histidīns, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Viena 0,165 ml pilnšļirce.
Vienreizēja 0,5 mg/0,05 ml deva.
Liekais tilpums pirms injekcijas jāizvada.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienai lietošanas reizei. Pēc aizlīmētas paplātes atvēršanas, turpiniet darboties aseptiskos apstākļos.
Devu iestatīt pret 0,05 ml devas atzīmi.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravitrēlai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci tās aizlīmētajā paplātē un kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2012/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES BLISTERA FOLIJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ranlusec 10 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
ranibizumabum
Intravitreālai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lupin Europe GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

0,165 ml

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ranlusec 10 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
ranibizumabum
Intravitreālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,165 ml

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ranlusec 10 mg/ml šķīdums injekcijām ranibizumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ranlusec un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ranlusec lietošanas
3. Kā tiek ievadīts Ranlusec
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ranlusec
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ranlusec un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ranlusec

Ranlusec ir šķīdums, kas tiek injicēts acī. Ranlusec pieder pie zāļu grupas, kuru sauc par antineovaskularizācijas līdzekļiem. Tas satur aktīvo vielu, ko sauc par ranibizumabu.

Kādam nolūkam Ranlusec lieto

Ranlusec lieto pieaugušajiem, lai ārstētu dažādas acu slimības, kas izraisa redzes traucējumus.

Šīs slimības rodas tīklenes (gaismas jutīgs acs ābola slānis acs aizmugurējā daļā) bojājumu rezultātā, ko izraisa:

- bojātu, patoloģisku asinsvadu augšana. Tas novērots tādām slimībām, kā ar vecumu saistīta makulas deģenerācija (AMD) un proliferatīva diabētiskā retinopātija (PDR, slimība, ko izraisa diabēts). Tas arī var būt saistīts ar dzīslenes neovaskularizāciju (CNV) patoloģiskas miopijas (PM) gadījumā, angioīdām strijām, centrālu serozu horioretinopātiju vai iekaisīgu CNV;
- makulas tūska (tīklenes centrālās daļas tūska). To var izraisīt cukura diabēts (slimība, ko sauc par diabētisko makulas tūska (DME)) vai tīklenes vēnu nosprostošanās (slimība, ko sauc par tīklenes vēnu oklūziju (RVO)).

Kā Ranlusec iedarbojas

Ranlusec specifiski atpazīst un saistās pie olbaltumvielas, ko sauc par cilvēka asinsvadu endotēlija augšanas faktoru A (VEGF-A), kurš ir acī. Ja VEGF-A veidojas pārmērīgi, tas izraisa patoloģisku asinsvadu augšanu un tūska acī, kas var izraisīt redzes traucējumus un radīt tādas slimības kā AMD, DME, PDR, RVO, PM un CNV. Saistoties ar VEGF-A, Ranlusec var bloķēt tā darbību un nepieļaut patoloģisku augšanu un tūska.

Šo slimību gadījumā Ranlusec var palīdzēt stabilizēt Jūsu redzi un daudzos gadījumos to uzlabot.

2. Kas Jums jāzina pirms Ranlusec lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Ranlusec

- Ja Jums ir alerģija pret ranibizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

- Ja Jums ir infekcija acī vai ap to;
- Ja Jums acī ir sāpes vai apsārtums (smags intraokulārs iekaisums).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ranlusec lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- Ranlusec acī ievada injekcijas veidā. Reizēm pēc ārstēšanas ar Ranlusec var rasties acs iekšējās daļas infekcija, sāpes vai apsārtums (iekaisums), viena no acs aizmugurējās daļas slāņa atslāņošanās vai plīsums (tīklenes atslāņošanās vai plīsums un tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās vai plīsums), vai lēcas apduļķošanās (katarakta). Ir svarīgi pēc iespējas ātrāk atklāt un ārstēt šādu infekciju vai tīklenes atslāņošanos. Lūdzu, nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas tādas pazīmes kā sāpes acī vai pastiprināta diskomforta sajūta, acs apsārtuma pastiprināšanās, redzes miglošanās vai pavājināšanās, palielināts sāpo punktiņu daudzums redzes laukā vai pastiprināta jutība pret gaismu;
- Dažiem pacientiem uz neilgu laiku uzreiz pēc injekcijas var paaugstināties spiediens acī; To Jūs varat arī nejūt, tāpēc ārsts var to pārbaudīt pēc katras injekcijas;
- Pastāstiet ārstam, ja Jums pirms tam ir bijušas acu slimības vai acu ārstēšana, ja Jums bijis insults vai pārejošas insulta pazīmes (ekstremitāšu vai sejas vājums, vai paralīze, runas vai uztveres traucējumi). Ārsts šo informāciju ņems vērā nosakot, vai ārstēšana ar Ranlusec Jums ir piemērota.

Sīkāku informāciju par nevēlamām blakusparādībām, kas var rasties terapijas ar Ranlusec laikā, lūdzu skatīt 4. punktā ("Iespējamās blakusparādības").

Bērni un pusaudži (līdz 18 gadu vecumam)

Ranlusec lietošana bērniem un pusaudžiem nav noteikta, tāpēc to neiesaka.

Citas zāles un Ranlusec

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, terapijas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Ranlusec injekcijas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.
- Nav pieredzes par Ranlusec lietošanu grūtniecēm. Ranlusec nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējamais ieguvums neatsver risku nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms ārstēšanas ar Ranlusec konsultējieties ar ārstu.
- Neliels daudzums ranibizumaba var nonākt mātes pienā, tādēļ Ranlusec nav ieteicams barošanas ar krūti periodā. Pirms ārstēšanas ar Ranlusec konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc ārstēšanas ar Ranlusec Jūs varat izjust īslaicīgu redzes miglošanos. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, līdz tas pāriet.

Šīs zāles satur polisorbātu 20

Šīs zāles satur 0,005 mg polisorbāta 20 katrā 0,05 ml devā, kas atbilst 0,1 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā tiek ievadīts Ranlusec

Ranlusec ievada acu ārsts atsevišķas injekcijas veidā Jūsu acī vietējā anestēzijā. Parastā injekcijas deva ir 0,05 ml (kuri satur 0,5 mg ranibizumaba). Jābūt vismaz četras nedēļas ilgam starplaikam starp divām devu ievadīšanas reizēm vienā acī. Visas Ranlusec injekcijas veiks acu ārsts.

Pirms injekcijas ārsts rūpīgi izskalos Jums aci, lai novērstu infekciju. Ārsts Jums ievadīs arī vietējās anestēzijas līdzekli, lai mazinātu vai novērstu jebkādas sāpes, kas Jums iespējamās injekcijas laikā.

Ārstēšanu uzsāk, ievadot vienu Ranluspec injekciju mēnesī.

Ārsts pārbaudīs Jūsu acs stāvokli un atkarībā no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu izlems, vai Jums būtu nepieciešama tālāka ārstēšana un kad tā jāsaņem.

Detalizēti norādījumi par lietošanu ir atrodamī šīs instrukcijas beigās sadaļā “Kā sagatavot un ievadīt Ranluspec”.

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Ranluspec var lietot 65 gadus veci un vecāki cilvēki, nepielāgojot devu.

Pirms ārstēšanas ar Ranluspec pārtraukšanas

Ja apsverat pārtraukt ārstēšanu ar Ranluspec, lūdzu, dodieties uz ieplānoto vizīti un apspriediet to ar ārstu. Ārsts dos Jums padomu un nolems, cik ilgi Jums ir jāārstējas ar Ranluspec.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības, kuras ir saistītas ar Ranluspec ievadīšanu, rodas vai nu zāļu, vai nu injekcijas procedūras dēļ un, pārsvarā, skar aci.

Visnopietnākās blakusparādības ir aprakstītas zemāk.

Biežas nopietnās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem): acs aizmugurējās daļas atslāņošanās vai plīsums (tīklenes atslāņošanās vai plīsums), kas izpaužas kā gaismas uzplaisnījumi ar izgulsnējumiem, kas progresējot izraisa pastāvīgu redzes zudumu, vai lēcas apduļķošanās (kataraktu).

Retākas nopietnās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem): aklums, acs ābola infekcija (endoftalmīts) ar acs iekšējās daļas iekaisumu.

Iespējamie simptomi ir sāpes vai palielināts diskomforts acī, palielināts acs apsārtums, miglains vai pavājināta redze, palielināts sīko daļiņu daudzums redzes laukā vai palielināta jutība pret gaismu.

Lūdzu, nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kādas no šīm blakusparādībām.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir aprakstītas zemāk.

Ļoti biežas blakusparādības (var attīstīties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Ar redzi saistītas blakusparādības ir acs iekaisums, asiņošana acs aizmugurējā daļā (tīklenes asiņošana), redzes traucējumi, sāpes acī, sīkas daļiņas vai punktiņi redzes laukā (izgulsnējumi), asinīm pieplūduši acs, acs kairinājums, svešķermeņa sajūta acī, pastiprināta asaru veidošanās, plakstiņu malu iekaisums vai infekcija, acs sausums, acs apsārtums vai nieze un paaugstināts acs spiediens.

Ar redzi nesaistītās blakusparādības ir iekaisis kakls, apgrūtināta elpošana caur degunu, iesnas, galvassāpes un sāpes locītavās.

Citas blakusparādības, kuras var rasties pēc ārstēšanas ar Ranluspec, ir aprakstītas zemāk.

Biežas blakusparādības

Ar redzi saistītas blakusparādības ir samazināts redzes asums, acs daļas (acs ābola asinsvadu apvalka, radzenes) pietūkums, radzenes iekaisums (acs priekšēja daļa), nelieli acs ābola virsmas bojājumi, redzes miglošanās, asiņošana injekcijas vietā, asiņošana acī, izdalījumi no acs un nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), jutība pret gaismu, diskomforta sajūta acī, plakstiņa tūska, sāpes plakstiņos. Ar redzi nesaistītās blakusparādības ir urīnceļu infekcija, zems sarkano asins šūnu daudzums (ar tādiem simptomiem kā nogurums, elpas trūkums, reibonis, bāla ādas krāsa), trauksme, klepus, slikta dūša, alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, nātrene, nieze un ādas apsārtums.

Retākas blakusparādības

Ar redzi saistītas blakusparādības ir iekaisums un asiņošana acs priekšpusē, strutu uzkrāšanās acs

priekšējā daļā, acs virsmas centrālās daļas pārmaiņas, sāpes vai kairinājums injekcijas vietā, diskomforta sajūta acī, plakstiņa kairinājums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ranluspec

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.
- Pirms lietošanas neatvērto flakonu drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (25 °C) 24 stundas.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietot zāles, ja iepakojums ir bojāts.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ranluspec satur

- Aktīvā viela ir ranibizumabs. Katrs ml satur 10 mg ranibizumaba. Katrs flakons satur 2,3 mg ranibizumaba / 0,23 ml šķīduma. Tas ir pietiekošs daudzums, lai nodrošinātu vienu 0,05 ml devu, kas satur 0,5 mg ranibizumaba.
- Citas sastāvdaļas ir α , α -trehalozes dihidrāts, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, histidīns, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

Ranluspec ārējais izskats un iepakojums

Ranluspec ir šķīdums injekcijām flakonā (0,23 ml). Šķīdums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši brūngans ūdens šķīdums.

Ranluspec pieejams iepakojumā, kurā ir viens ranibizumabu saturošs stikla flakons ar hlorbutila gumijas aizbāzni. Flakons paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Vācija

Ražotājs

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

TĀLĀK SNIEGTĀ INFORMĀCIJA PAREDZĒTA TIKAI VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM:

Lūdzu arī skatīt 3. punktu “Kā tiek ievadītas Ranluspec”

Kā sagatavot un ievadīt Ranluspec

Vienreizējās lietošanas flakons tikai intravitreālu injekciju veikšanai.

Ranluspec jāievada kvalificētam oftalmologam, kuram ir intravitreālu injekciju pieredze.

Ārstējot AMD mitro formu, CNV, PDR un DME izraisītus redzes traucējumus, vai ar RVO saistītu sekundāru makulas tūsku, Ranluspec ieteicamā deva ir 0,5 mg, ievadot vienas intravitreālas injekcijas veidā. Tas atbilst injekcijas tilpumam 0,05 ml. Starplaikam starp divām devu ievadīšanas reizēm vienā acī jābūt vismaz četras nedēļas.

Ārstēšana jāsāk ar vienu injekciju mēnesī un jāturpina līdz brīdim, kad ir panākts maksimālais redzes asums, un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, t.i. nav izmaiņu redzes asumā un nav citu slimības simptomu un pazīmju, turpinot ārstēšanu. Pacientiem ar mitro AMD, DME, PDR un RVO sākotnēji var būt nepieciešamas trīs vai vairākas secīgas, ikmēneša injekcijas.

Pēc tam, pārbaužu biežums un ārstēšanas intervāli jānosaka ārstam, un tiem jābūt pamatotiem ar slimības aktivitāti, novērtējot redzes asumu un/vai anatomiskos parametrus.

Ja ārsts uzskata, ka vizuālie un anatomiskie parametri liecina par to, ka pacientam nav uzlabojumu pēc secīgas ārstēšanas, Ranluspec lietošana jāpārtrauc.

Slimības aktivitātes uzraudzība var ietvert klīnisku izmeklēšanu, funkcionālu testu vai attēldiagnostikas metodes (piemēram, optiskās koherences tomogrāfiju vai fluorescēna angiogrāfiju).

Ja pacienti tiek ārstēti pēc „ārstēt un pagarināt (*treat-and-extend*)” shēmas, tiklīdz ir panākts maksimālais redzes asums un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, ir iespējams pakāpeniski pagarināt ārstēšanas intervālus līdz brīdim, kad atkārtoti parādās slimības aktivitātes vai redzes traucējumu pazīmes. Mitrās AMD gadījumā ārstēšanas intervāls var tikt pagarināts ne vairāk kā divas nedēļas vienā reizē, un DME gadījumā - ne vairāk kā vienu mēnesi vienā reizē. PDR un RVO gadījumā ārstēšanas intervāli var tikt pakāpeniski pagarināti, tomēr nav pietiekamu datu, lai izdarītu secinājumus par šo intervālu garumu. Ja slimības pazīmes parādās atkārtoti, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana jānosaka katram pacientam individuāli, ņemot vērā slimības aktivitāti. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama tikai viena injekcija pirmajos 12 mēnešos, citiem var būt nepieciešama biežāka ārstēšana, tostarp injekcijas katru mēnesi. Daudziem pacientiem ar PM saistītu sekundāru CNV var būt nepieciešama tikai viena vai divas injekcijas pirmā gada laikā.

Ranibizumabs un lāzerfotokoagulācija DME pacientiem un pacientiem ar BRVO saistītu sekundāru makulas tūsku

Ir zināma pieredze par ranibizumaba lietošanu vienlaikus ar lāzerfotokoagulāciju. Lietojot vienā un tajā pašā dienā, ranibizumabs jālieto vismaz 30 minūtes pēc lāzerfotokoagulācijas. Ranibizumabu var lietot pacientiem, kuriem iepriekš veikta lāzerfotokoagulācija.

Ranibizumaba un verteporfīna fotodinamiskā terapija ar PM saistītas sekundāras CNV gadījumā

Nav pieredzes par ranibizumaba un verteporfīna vienlaikus lietošanu.

Ranluspec pirms ievadīšanas jāapskata, vai nav cietu daļiņu, vai nav mainīta krāsa.

Pati injekcija jāveic aseptiskos apstākļos, kas ietver ķirurģisku roku dezinfekciju, sterilus cimdus, sterilus pārkļājus un sterilu plakstiņu spoguli (vai ekvivalentu), un sterilas paracentēzes pieejamību (ja

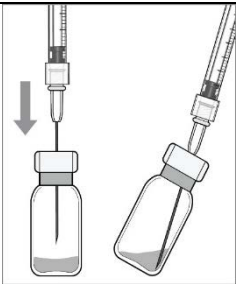
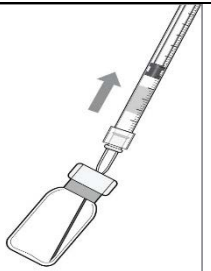
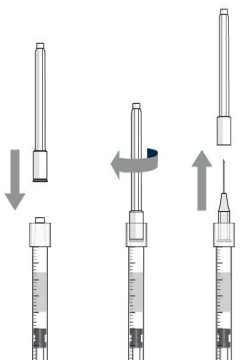
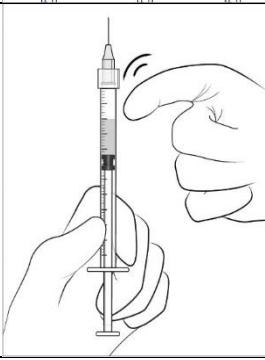
nepieciešama). Pirms intravitreālās manipulācijas veikšanas rūpīgi jāizskata vai pacienta anamnēzē nav paaugstinātas jutības reakcijas. Pirms injekcijas jālieto atbilstošs anestēzijas līdzeklis un plaša spektra ārstējams mikrobiocīds līdzeklis, lai dezinficētu ādas apvidu ap acīm, plakstiņu un acs ābola virsmu, saskaņā ar vietējo praksi.

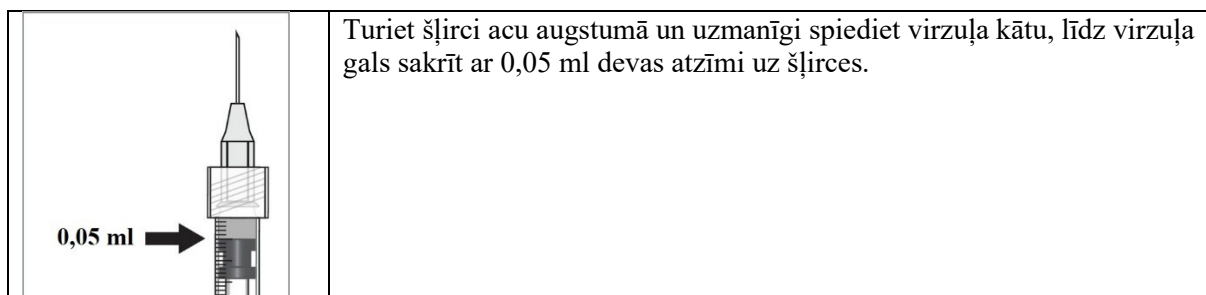
Flakons paredzēts tikai vienai lietošanas reizei. Pēc injekcijas neizmantojams zāles ir jāizmet. Ja kāds flakons ir bojāts vai atvērts, to nedrīkst lietot. Vienīgi neskarts iepakojuma drošības marķējums garantē tā sterilitāti. Intravitreālās injekcijas sagatavošanai un veikšanai ir nepieciešamas zemāk norādītās vienreizējas lietošanas medicīniskās ierīces:

- 5 µm filtra adata (18G × 1½ collas, 1,2 mm × 40 mm)
- 1 ml sterila šļirce (ar 0,05 ml atzīmi)
- injekcijas adata (30G × ½ collas).

Šīs medicīniskās ierīces nav iekļautas Ranlusec iepakojumā.

Lai sagatavotu Ranlusec intravitreālai injekcijai pieaugušiem pacientiem, lūdzam Jūs ievērot šādus norādījumus:

	Pirms šķiduma ievilkšanas šļircē dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu. Pie 1 ml šļirces ar vītņoto (<i>Luer lock</i>) savienojumu aseptiskos apstākļos piestipriniet 5 mikronu filtra adatu (18. izmērs × 1-½collas). Filtra adatu ieduriet flakona aizbāžņa centrā, līdz adatas gals skar flakona apakšējo malu. Turot flakonu vertikālā stāvoklī, ievelciet šļircē visu šķidrumu, nedaudz sasverot flakonu, lai atvieglotu atlikušā šķiduma ievilkšanu.
	Pārliecinieties, vai šļirces virzulis flakona satura atvilkšanas laikā ir atvilks pietiekami, lai nodrošinātu filtra adatas pilnīgu iztukšošanu. Filtra adata pēc flakona satura ievilkšanas jāizmet – to nedrīkst izmantot intravitreālajai injekcijai.
	Cieši piestipriniet šļircei sterilu 30. izmēra × ½collas injekcijas adatu, stingri uzskrūvējot to uz <i>Luer lock</i> savienojuma. Uzmanīgi taisnā virzienā noņemiet šļirces vāciņu. Nevienā brīdī neslaukiet adatu. Piezīme: lai noņemtu injekcijas adatas vāciņu, satveriet to aiz pamatnes.
	Turiet šļirci ar adatu uz augšu. Ja tajā ir gaisa burbulīši, maigi uzsitiet pa šļirci ar pirkstu, lai burbulīši pārvietotos uz augšu. Piezīme: nenoslaukiet injekcijas adatu. Nevelciet uz āru šļirces virzuli.



Injekcijas adata jāiedur 3,5-4,0 mm aiz *limbus* stiklveida ķermenī, izvairoties no horizontālā meridiāna un mērķējot uz acs ābola centru. Tad ievada 0,05 ml injekciju šķīduma; turpmākajām injekcijām ir jāizvēlas cita sklēras vieta.

Pēc injekcijas neuzvelciet atpakaļ adatas vāciņu un neatvienojiet adatu no šļirces. Izmetiet izmantoto šļirci kopā ar adatu tvertnē asiem priekšmetiem vai atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ranlusec 10 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē ranibizumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ranlusec un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ranlusec lietošanas
3. Kā tiek ievadīts Ranlusec
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ranlusec
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ranlusec un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ranlusec

Ranlusec ir šķīdums, kas tiek injicēts acī. Ranlusec pieder pie zāļu grupas, kuru sauc par antineovaskularizācijas līdzekļiem. Tas satur aktīvo vielu, ko sauc par ranibizumabu.

Kādam nolūkam Ranlusec lieto

Ranlusec lieto pieaugušajiem, lai ārstētu dažādas acu slimības, kas izraisa redzes traucējumus.

Šīs slimības rodas tīklenes (gaismas jutīgs acs ābola slānis acs aizmugurējā daļā) bojājumu rezultātā, ko izraisa:

- bojātu, patoloģisku asinsvadu augšana. Tas novērots tādām slimībām, kā ar vecumu saistīta makulas deģenerācija (AMD) un proliferatīva diabētiskā retinopātija (PDR, slimība, ko izraisa diabēts). Tas arī var būt saistīts ar dzīslenes neovaskularizāciju (CNV) patoloģiskas miopijas (PM) gadījumā, angioīdām strijām, centrālu serozu horioretinopātiju vai iekaisīgu CNV;
- makulas tūska (tīklenes centrālās daļas tūska). To var izraisīt cukura diabēts (slimība, ko sauc par diabētisko makulas tūska (DME)) vai tīklenes vēnu nosprostošanās (slimība, ko sauc par tīklenes vēnu oklūziju (RVO)).

Kā Ranlusec iedarbojas

Ranlusec specifiski atpazīst un saistās pie olbaltumvielas, ko sauc par cilvēka asinsvadu endotēlija augšanas faktoru A (VEGF-A), kurš ir acī. Ja VEGF-A veidojas pārmērīgi, tas izraisa patoloģisku asinsvadu augšanu un tūska acī, kas var izraisīt redzes traucējumus un radīt tādas slimības kā AMD, DME, PDR, RVO, PM un CNV. Saistoties ar VEGF-A, Ranlusec var bloķēt tā darbību un nepieļaut patoloģisku augšanu un tūska.

Šo slimību gadījumā Ranlusec var palīdzēt stabilizēt Jūsu redzi un daudzos gadījumos to uzlabot.

2. Kas Jums jāzina pirms Ranlusec lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Ranlusec

- Ja Jums ir alerģija pret ranibizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

- Ja Jums ir infekcija acī vai ap to;
- Ja Jums acī ir sāpes vai apsārtums (smags intraokulārs iekaisums).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ranlusec lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- Ranlusec acī ievada injekcijas veidā. Reizēm pēc ārstēšanas ar Ranlusec var rasties acs iekšējās daļas infekcija, sāpes vai apsārtums (iekaisums), viena no acs aizmugurējās daļas slāņa atslāņošanās vai plīsums (tīklenes atslāņošanās vai plīsums un tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās vai plīsums), vai lēcas apduļķošanās (katarakta). Ir svarīgi pēc iespējas ātrāk atklāt un ārstēt šādu infekciju vai tīklenes atslāņošanos. Lūdzu, nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas tādas pazīmes kā sāpes acī vai pastiprināta diskomforta sajūta, acs apsārtuma pastiprināšanās, redzes miglošanās vai pavājināšanās, palielināts sīko punktiņu daudzums redzes laukā vai pastiprināta jutība pret gaismu;
- Dažiem pacientiem uz neilgu laiku uzreiz pēc injekcijas var paaugstināties spiediens acī; To Jūs varat arī nejūt, tāpēc ārsts var to pārbaudīt pēc katras injekcijas;
- Pastāstiet ārstam, ja Jums pirms tam ir bijušas acu slimības vai acu ārstēšana, ja Jums bijis insults vai pārejošas insulta pazīmes (ekstremitāšu vai sejas vājums, vai paralīze, runas vai uztveres traucējumi). Ārsts šo informāciju ņems vērā nosakot, vai ārstēšana ar Ranlusec Jums ir piemērota.

Sīkāku informāciju par nevēlamām blakusparādībām, kas var rasties terapijas ar Ranlusec laikā, lūdzu skatīt 4. punktā ("Iespējamās blakusparādības").

Bērni un pusaudži (līdz 18 gadu vecumam)

Ranlusec lietošana bērniem un pusaudžiem nav noteikta, tāpēc to neiesaka.

Citas zāles un Ranlusec

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, terapijas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Ranlusec injekcijas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.
- Nav pieredzes par Ranlusec lietošanu grūtniecēm. Ranlusec nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējamaais ieguvums neatsver risku nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms ārstēšanas ar Ranlusec konsultējieties ar ārstu.
- Neliels daudzums Ranlusec var nonākt mātes pienā, tādēļ Ranlusec nav ieteicams barošanas ar krūti periodā. Pirms ārstēšanas ar Ranlusec konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc ārstēšanas ar Ranlusec Jūs varat izjust īslaicīgu redzes miglošanos. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, līdz tas pāriet.

Šīs zāles satur polisorbātu 20

Šīs zāles satur 0,005 mg polisorbāta 20 katrā 0,05 ml devā, kas atbilst 0,1 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā tiek ievadīts Ranlusec

Ranlusec ievada acu ārsts atsevišķas injekcijas veidā Jūsu acī vietējā anestēzijā. Parastā injekcijas deva ir 0,05 ml (kuri satur 0,5 mg ranibizumaba). Pilnšļirce satur vairāk šķiduma nekā atbilst ieteicamajai devai, kas ir 0,5 mg. Nav paredzēts, ka viss iegūstamais tilpums tiks pilnībā izmantots. Liekais šķidrums jāizspiež pirms injekcijas. Ja tiks injicēts pilnais pilnšļirces apjoms, varētu notikt pārdozēšana.

Jābūt vismaz četras nedēļas ilgām starplaikam starp divām devu ievadīšanas reizēm vienā acī. Visas

Ranluspec injekcijas veiks acu ārsts.

Pirms injekcijas ārsts rūpīgi izskalos Jums aci, lai novērstu infekciju. Ārsts Jums ievadīs arī vietējās anestēzijas līdzekli, lai mazinātu vai novērstu jebkādas sāpes, kas Jums iespējamās injekcijas laikā.

Ārstēšanu uzsāk, ievadot vienu Ranluspec injekciju mēnesī. Ārsts pārbaudīs Jūsu acs stāvokli un atkarībā no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu izlems, vai Jums būtu nepieciešama tālāka ārstēšana un kad tā jāsaņem.

Detalizēti norādījumi par lietošanu ir atrodamī šīs instrukcijas beigās sadaļā “Kā sagatavot un ievadīt Ranluspec”.

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Ranluspec var lietot 65 gadus veci un vecāki cilvēki, nepielāgojot devu.

Pirms ārstēšanas ar Ranluspec pārtraukšanas

Ja apsverat pārtraukt ārstēšanu ar Ranluspec, lūdzu, dodieties uz ieplānoto vizīti un apspriediet to ar ārstu. Ārsts dos Jums padomu un nolems, cik ilgi Jums ir jāārstējas ar Ranluspec.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības, kuras ir saistītas ar Ranluspec ievadīšanu, rodas vai nu zāļu, vai nu injekcijas procedūras dēļ un, pārsvarā, skar aci.

Visnopietnākās blakusparādības ir aprakstītas zemāk.

Biežas nopietnās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem): acs aizmugurējās daļas atslāņošanās vai plīsums (tīklenes atslāņošanās vai plīsums), kas izpaužas kā gaismas uzplaisnījumi ar izgulsnējumiem, kas progresējot izraisa pastāvīgu redzes zudumu, vai lēcas apduļķošanās (kataraktu).

Retākas nopietnās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem): aklums, acs ābola infekcija (endoftalmīts) ar acs iekšējās daļas iekaisumu.

Iespējamie simptomi ir sāpes vai palielināts diskomforts acī, palielināts acs apsārtums, miglaina vai pavājināta redze, palielināts sīko daļiņu daudzums redzes laukā vai palielināta jutība pret gaismu.

Lūdzu, nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kādas no šīm blakusparādībām.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir aprakstītas zemāk.

Ļoti biežas blakusparādības (var attīstīties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Ar redzi saistītas blakusparādības ir acs iekaisums, asiņošana acs aizmugurējā daļā (tīklenes asiņošana), redzes traucējumi, sāpes acī, sīkas daļiņas vai punktiņi redzes laukā (izgulsnējumi), asinīm pieplūdusi acs, acs kairinājums, svešķermeņa sajūta acī, pastiprināta asaru veidošanās, plakstiņu malu iekaisums vai infekcija, acs sausums, acs apsārtums vai nieze un paaugstināts acs spiediens.

Ar redzi nesaistītās blakusparādības ir iekaisis kakls, apgrūtināta elpošana caur degunu, iesnas, galvassāpes un sāpes locītavās.

Citas blakusparādības, kuras var rasties pēc ārstēšanas ar Ranluspec, ir aprakstītas zemāk.

Biežas blakusparādības

Ar redzi saistītas blakusparādības ir samazināts redzes asums, acs daļas (acs ābola asinsvadu apvalka, radzenes) pietūkums, radzenes iekaisums (acs priekšēja daļa), nelieli acs ābola virsmas bojājumi, redzes miglošanās, asiņošana injekcijas vietā, asiņošana acī, izdalījumi no acs un nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), jutība pret gaismu, diskomforta sajūta acī, plakstiņa tūska, sāpes plakstiņos. Ar redzi nesaistītās blakusparādības ir urīnceļu infekcija, zems sarkano asins šūnu daudzums (ar

tādiem simptomiem kā nogurums, elpas trūkums, reibonis, bāla ādas krāsa), trauksme, klepus, slikta dūša, alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, nātrene, nieze un ādas apsārtums.

Retākas blakusparādības

Ar redzi saistītas blakusparādības ir iekaisums un asiņošana acs priekšpusē, strutu uzkrāšanās acs priekšējā daļā, acs virsmas centrālās daļas pārmaiņas, sāpes vai kairinājums injekcijas vietā, diskomforta sajūta acī, plakstiņa kairinājums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ranluspec

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pilnšļirces etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.
- Pirms lietošanas neatvērto paplāti drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (25 °C) līdz 24 stundām.
- Uzglabāt pilnšļirci tās neatvērtajā paplātē un kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietot zāles, ja iepakojums ir bojāts.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ranluspec satur

- Aktīvā viela ir ranibizumabs. Katrs ml satur 10 mg ranibizumaba. Viena pilnšļirce satur 0,165 ml, kas atbilst 1,65 mg ranibizumaba. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu vienas 0,05 ml devas ievadīšanai, kas satur 0,5 mg ranibizumaba.
- Citas sastāvdaļas ir α,α -trehalozes dihidrāts, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, histidīns, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

Ranluspec ārējais izskats un iepakojums

Ranluspec ir šķīdums injekcijām pilnšļircē. Pilnšļirce satur 0,165 ml sterila, dzidra līdz viegli opalescējoša, bezkrāsains līdz gaiši brūngans ūdens šķīduma. Pilnšļirce satur vairāk šķīduma nekā atbilst ieteicamajai devai, kas ir 0,5 mg. Nav paredzēts, ka viss iegūstamais tilpums tiks pilnībā izmantots. Liekais šķīdums jāizspiež pirms injekcijas. Ja tiks injicēts pilnais pilnšļirces apjoms, varētu notikt pārdozēšana.

Iepakojums satur vienu pilnšļirci, kas iepakota aizlīmētā paplātē. Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienai lietošanasreizei.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Vācija

Ražotājs

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

TĀLĀK SNIEGTĀ INFORMĀCIJA PAREDZĒTA TIKAI VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM:

Lūdzu arī skatīt 3. punktu “Kā tiek ievadītas Ranluspec”

Kā sagatavot un ievadīt Ranluspec

Vienreizējās lietošanas pilnšļirce tikai intravitreālu injekciju veikšanai.

Ranluspec jāievada kvalificētam oftalmologam, kuram ir intravitreālu injekciju pieredze.

Ārstējot AMD mitro formu, CNV, PDR un DME izraisītus redzes traucējumus, vai ar RVO saistītu sekundāru makulas tūsku, Ranluspec ieteicamā deva ir 0,5 mg, ievadot vienas intravitreālas injekcijas veidā. Tas atbilst injekcijas tilpumam 0,05 ml. Starplaikam starp divām devu ievadīšanas reizēm vienā acī jābūt vismaz četras nedēļas.

Ārstēšana jāsāk ar vienu injekciju mēnesī un jāturpina līdz brīdim, kad ir panākts maksimālais redzes asums, un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, t.i. nav izmaiņu redzes asumā un nav citu slimības simptomu un pazīmju, turpinot ārstēšanu. Pacientiem ar mitro AMD, DME, PDR un RVO sākotnēji var būt nepieciešamas trīs vai vairākas secīgas, ikmēneša injekcijas.

Pēc tam, pārbaužu biežums un ārstēšanas intervāli jānosaka ārstam, un tiem jābūt pamatotiem ar slimības aktivitāti, novērtējot redzes asumu un/vai anatomiskos parametrus.

Ja ārsts uzskata, ka vizuālie un anatomiskie parametri liecina par to, ka pacientam nav uzlabojumu pēc secīgas ārstēšanas, Ranluspec lietošana jāpārtrauc.

Slimības aktivitātes uzraudzība var ietvert klīnisku izmeklēšanu, funkcionālu testu vai attēldiagnostikas metodes (piemēram, optiskās koherences tomogrāfiju vai fluorescēna angiogrāfiju).

Ja pacienti tiek ārstēti pēc „ārstēt un pagarināt (*treat-and-extend*)” shēmas, tiklīdz ir panākts maksimālais redzes asums un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, ir iespējams pakāpeniski pagarināt ārstēšanas intervālus līdz brīdim, kad atkārtoti parādās slimības aktivitātes vai redzes traucējumu pazīmes. Mitrās AMD gadījumā ārstēšanas intervāls var tikt pagarināts ne vairāk kā divas nedēļas vienā reizē, un DME gadījumā - ne vairāk kā vienu mēnesi vienā reizē. PDR un RVO gadījumā ārstēšanas intervāli var tikt pakāpeniski pagarināti, tomēr nav pietiekamu datu, lai izdarītu secinājumus par šo intervālu garumu. Ja slimības pazīmes parādās atkārtoti, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana jānosaka katram pacientam individuāli, ņemot vērā slimības aktivitāti. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama tikai viena injekcija pirmajos 12 mēnešos, citiem var būt nepieciešama biežāka ārstēšana, tostarp injekcijas katru mēnesi. Daudziem pacientiem ar PM saistītu sekundāru CNV var būt nepieciešama tikai viena vai divas injekcijas pirmā gada laikā.

Ranibizumabs un lāzerfotokoagulācija DME pacientiem un pacientiem ar BRVO saistītu sekundāru makulas tūsku

Ir zināma pieredze par ranibizumaba lietošanu vienlaikus ar lāzerfotokoagulāciju. Lietojot vienā un tajā pašā dienā, ranibizumabs jālieto vismaz 30 minūtes pēc lāzerfotokoagulācijas. Ranibizumabu var lietot pacientiem, kuriem iepriekš veikta lāzerfotokoagulācija.

Ranibizumaba un verteporfīna fotodinamiskā terapija ar PM saistītas sekundāras CNV gadījumā

Nav pieredzes par ranibizumaba un verteporfīna vienlaikus lietošanu.

Ranluspec pirms ievadīšanas jāapskata, vai nav cietu daļiņu, vai nav mainīta krāsa.

Pati injekcija jāveic aseptiskos apstākļos, kas ietver ķirurģisku roku dezinfekciju, sterilus cimdus, sterilus pārkļājus un sterilu plakstiņu spoguli (vai ekvivalentu), un sterilas paracentēzes pieejamību (ja

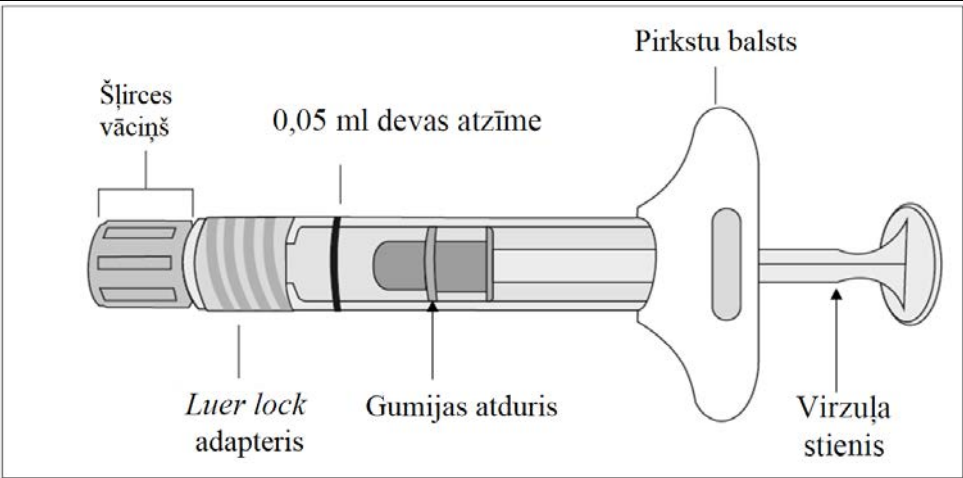
nepieciešama). Pirms intravitreālās manipulācijas veikšanas rūpīgi jāizskata vai pacienta anamnēzē nav paaugstinātas jutības reakcijas. Pirms injekcijas jālieto atbilstošs anestēzijas līdzeklis un plaša spektra ātri lietojams mikrobiocīds līdzeklis, lai dezinficētu ādas apvidu ap acīm, plakstiņu un acs ābola virsmu, saskaņā ar vietējo praksi.

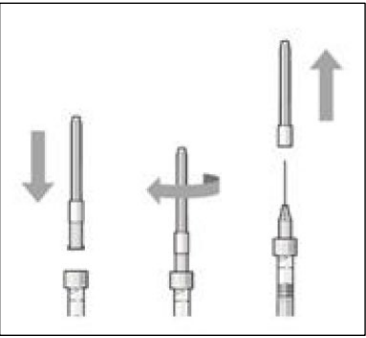
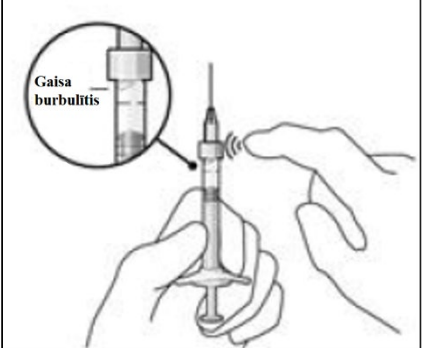
Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienai lietošanas reizei. Pilnšļirce ir sterila. Nelietojiet zāles, ja iepakojums ir bojāts. Pilnšļirces sterilitāte var tikt garantēta tikai tad, ja paplāte ir aizlīmēta. Neizmantojiet pilnšļirci, ja šķīdums ir mainījis krāsu, duļķains vai satur daļiņas.

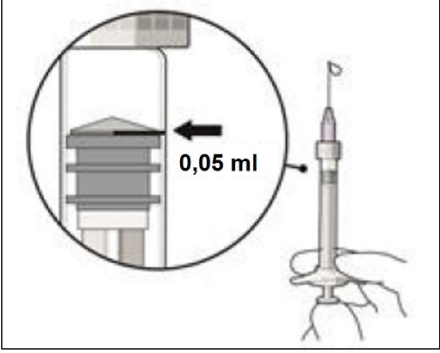
Pilnšļirce satur vairāk šķīduma nekā nepieciešams ieteicamajai devai (0,5 mg). Nav paredzēts, ka viss vienas pilnšļirces iegūstamais tilpums (0,1 ml) tiks pilnībā izmantots. Liekais šķīdums jāizspiež pirms injekcijas. Ja tiks injicēts pilnais pilnšļirces apjoms, varētu notikt pārdozēšana. Lai izspiestu gaisa burbuļus kopā ar lieko zāļu tilpumu, lēnām jāspiež virzulis līdz gumijas aizbāžņa mala sakrīt ar melno dozēšanas līniju uz šļirces sienas (atbilst 0,05 ml jeb 0,5 mg ranibizumaba).

Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30G × ½" sterila injekcijas adata.

Lai sagatavotu Ranluspec intravitreālai injekcijai, lūdzam Jūs ievērot norādījumus par lietošanu:

Ievads	1. Pilnšļirce ir sterila un paredzēta tikai vienai lietošanas reizei. Nelietojiet zāles, ja iepakojums ir bojāts vai bijis atvērts. 2. Lai sagatavotu Ranluspec intravitreālai ievadīšanai, lūdzu, rīkojieties atbilstoši šiem norādījumiem par lietošanu. Pirms pilnšļirces lietošanas uzmanīgi izlasiet visus norādījumus. 3. Noslēgtās paplātes atvēršana un visi turpmākie soļi jāveic aseptiskos apstākļos. 4. Intravitreālās injekcijas veikšanai jālieto 30. izmēra × ½collas sterila injekcijas adata (komplektācijā neietilpst). Piezīme: deva jāiestata pret 0,05 ml devas atzīmi.
Pilnšļirces apraksts	 1. attēls. Ranluspec pilnšļirces ilustrācija
1. darbība	SAGATAVOŠANA: Pārlicinieties, ka iepakojums satur sterilu pilnšļirci aizlīmētā paplātē. Atveriet šļirces paplātes iepakojumu un, izmantojot, aseptisku tehniku, izņemiet šļirci.

2. darbība	ŠĻIRCES PĀRBAUDE: 1. RANIBIZUMABAM jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam. 2. Nelietojiet pilnšļirci, ja: - šļirces vāciņš ir atvienots no <i>Luer lock</i> adaptera; - šļirce ir bojāta; - redzamas daļiņas, saduļļojums vai krāsas izmaiņas. 3. Ja kaut viens no iepriekš minētiem nosacījumiem nav izpildīts, izmetiet pilnšļirci un izmantojiet jaunu. Piezīme: lai neietekmētu preparāta sterilitāti, nevelciet uz āru virzuli.	 2. attēls. Ranluspec 0,5 mg pilnšļirce ar baltu pirkstu balstu.
3. darbība	ŠĻIRCES VĀCIŅA NOŅĒMŠANA: Noņemiet šļirces vāciņu, to pagriežot pretēji pulsteņrādītāju kustības virzienam (skatīt 3. attēlu). Piezīme: šļirces vāciņš jānoņem, kad lietotājs ir gatavs veikt injekciju. Pēc šļirces vāciņa noņemšanas to nedrīkst uzlikt atpakaļ. Ja lietotājs nav gatavs veikt injekciju, šļirce jāizmet.	 3. attēls. Vītņotā vāciņa noņemšana
4. darbība	ADATAS PIESTIPRINĀŠANA: 1. Stingri piestipriniet 30.G x ½ collas sterilu injekcijas adatu pie šļirces, uzskrūvējot to cieši uz <i>Luer lock</i> adaptera (skatīt 4. attēlu). 2. Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu, novelkot to taisnā virzienā. Piezīme: nekādā gadījumā nenošlaukiet adatu.	 4. attēls. Adatas piestiprināšana
5. darbība	GAISA BURBULĪŠU PĀRVIETOŠANA 1. Turiet šļirci ar adatu uz augšu. 2. Ja tajā ir gaisa burbulīši, maigi uzsitiet pa šļirci ar pirkstu, lai burbulīši pārvietotos uz augšu (skatīt 5. attēlu).	 5. attēls. Gaisa burbulīša izvadišana

6. darbība	GAISA IZVADĪŠANA UN ZĀĻU DEVAS IESTATĪŠANA 1. Turiet šļirci acu augstumā un uzmanīgi spiediet virzuļa kātu, līdz gumijas atdura konusa apakšējā mala sakrīt ar 0,05 ml devas atzīmi (skatīt 6. attēlu). Piezīme: virzuļa kāts ir <u>piestiprināts</u> gumijas atdurim. Lai nepieļautu gaisa iekļūšanu, virzuļa kātu nedrīkst vilkt uz āru.	 6. attēls. Devas iestatīšana
7. darbība	INJICĒŠANA 1. Injekcijas procedūra jāveic aseptiskos apstākļos. 2. Ieduriet adatu injicēšanas vietā. 3. Veiciet injekciju lēnām, līdz gumijas aizbāznis sasniedz šļirces apakšdaļu, lai ievadītu tilpumu 0,05 ml. 4. Pēc injekcijas neuzlieciet atpakaļ adatas uzgali un neatvienojiet adatu no šļirces. Izmetiet izlietoto šļirci kopā ar adatu tvertnē asiem priekšmetiem vai atbilstoši vietējām prasībām.	