

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

Ximluci 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 monoklonāls antivielas fragments, kas tiek producēts *Escherichia coli* šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs vai nedaudz lāsmojošs, bezkrāsains vai gaiši brūngans ūdens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ximluci ir indicēts pieaugušajiem:

- neovaskulāras (mitrās), ar vecumu saistītas mākulas deģenerācijas (*age-related macular degeneration* - AMD) ārstēšanai;
- ar cukura diabētu saistītas mākulas tūskas (*diabetic macular oedema* - DME) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai;
- proliferatīvas diabētiskās retinopātijas (*proliferative diabetic retinopathy* - PDR) ārstēšanai;
- sekundāru mākulas tūskas izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai, kas radušies tīklenes vēnu oklūzijas (*retinal vein occlusion* - RVO) (tīklenes vēnas zara oklūzijas [*branch retinal vein occlusion* - BRVO] vai tīklenes centrālās vēnas oklūzijas [*central retinal vein occlusion* - CRVO]) rezultātā;
- horoidālas neovaskularizācijas (*choroidal neovascularisation* - CNV) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ximluci jāievada kvalificētam oftalmologam ar pieredzi intravitreālu injekciju veikšanā.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā Ximluci 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 četrām nedēļām.

Ārstēšana pieaugušajiem jāuzsāk 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, 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, Ximluci lietošana jāpārtrauc.

Slimības aktivitātes uzraudzība var ietvert klīnisku izmeklēšanu, funkcionālos izmeklējumus 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 viena 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 rodas 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 (*pathologic myopia* - PM) saistītu sekundāru CNV var būt nepieciešama tikai viena vai divas injekcijas pirmā gada laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ximluci un lāzerfotokoagulācija DME pacientiem un pacientiem ar BRVO saistītu sekundāru mākulas tūsku

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

Ximluci un verteporfina fotodinamiskā terapija ar PM saistītas sekundāras CNV gadījumā

Nav pieredzes par ranibizumaba un verteporfina vienlaicīgu lietošanu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredze par lietošanu DME pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, ir ierobežota.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ranibizumabs nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tomēr šai pacientu grupai nav nepieciešami īpaši ieteikumi.

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Flakons vienreizējai lietošanai, kas 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.

Pirms injicēšanas Ximluci jāpārbauda vizuāli, vai nav nogulsnes vai krāsas izmaiņas.

Injicēšanas procedūra jāveic aseptiskos apstākļos, kas ietver ķirurģisku roku dezinfekciju, sterilus cimdus, sterilu pārklāju 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 reakciju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms injekcijas jālieto atbilstošs anestēzijas līdzeklis un plaša spektra ātri lietojams baktericīds līdzeklis, lai dezinficētu ādas apvidu ap acīm, plakstiņu un acs ābola virsmu, saskaņā ar vietējo praksi.

Pieaugušie

Pieaugušajiem injekcijas adatu 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.

Ieteikumus 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

Intravitreālas injekcijas, tostarp ranibizumaba injekcijas, ir bijušas saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, traumatisku tīklenes atslāņošanos, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot Ximluci, vienmēr jāizmanto atbilstoša aseptiska injekcijas tehnika. Turklāt pacienti jānovēro nedēļu pēc injekcijas, lai infekcijas rašanās gadījumā to varētu uzreiz ārstēt. Pacienti 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 (*intraocular pressure* - IOP) paaugstināšanās. Novērota arī ilgstoša IOP paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē un atbilstoši jāārstē gan intraokulārais spiediens, gan redzes nerva apasiņošana.

Pacienti jāinformē par šo blakusparādību simptomiem un jāsniedz norādījumi informēt ārstu, ja viņiem rodas tādas pazīmes kā sāpes acī vai pastiprināta diskomforta sajūta, acs apsārtuma pastiprināšanās, neskaidra redze vai redzes pasliktināšanās, palielināts sīko daļiņu daudzums redzes laukā vai

pastiprināta jutība pret gaismu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Bilaterāla terapija

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

Imunogenitāte

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

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

Ximluci nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiski vai intraokulāri lietojamām).

Ximluci lietošanas pārtraukšana pieaugušajiem

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

- labākā koriģētā redzes asuma (*best-corrected visual acuity* - 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 $\geq 50\%$ 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.

Traumatiska tīkles atslāņošanās vai mākulas caurumi pieaugušajiem

Ārstēšana jāpārtrauc personām ar traumatisku tīkles atslāņošanos vai 3. vai 4. smaguma pakāpes mākulas caurumiem.

Populācijas, par kurām pieejams ierobežots datu daudzums

Pieredze, ārstējot pacientus ar I tipa cukura 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 mākulas caurumu. Pieredze, ārstējot ar ranibizumabu pacientus ar cukura 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 (*verteporfin photodynamic therapy* - 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 PM pacientiem ar ekstrafoveāliem bojājumiem.

Sistēmiskā iedarbība pēc intravitreālas lietošanas

Tika ziņots par sistēmiskām blakusparādībām tai skaitā par ar aci nesaistītām asiņošanām un arteriālo trombemboliju pēc intravitreālas VEGF inhibitoru injekcijas.

Dati par terapijas drošumu DME, ar RVO saistītu mākulas tūskas un ar PM saistītas sekundāras CNV gadījumā pacientiem ar insultu vai pārejošām išēmijas lēkmēm anamnēzē, ir ierobežoti. Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Informāciju par verteporfīna fotodinamiskās terapijas (vPDT) papildu lietošanu Ximluci AMD mitrās formas un PM pacientiem skatīt 5.1. apakšpunktu.

Informāciju par lāzerfotokoagulācijas terapijas papildu lietošanu Ximluci 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 (*central retinal subfield thickness* - CSFT), vienlaicīgi 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 *Macaca* sugas pētiķiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību vai embrija/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 būt grūtnieces un tiek ārstētas ar ranibizumabu, pirms bērna ieņemšanas ieteicams nogaidīt vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās ranibizumaba devas lietošanas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ranibizumabs izdalās cilvēka pienā. Ximluci lietošanas laikā bērna barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ārstēšanas 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

Vairums blakusparādību, par kurām tika ziņots pēc ranibizumaba ievadīšanas, ir saistītas ar intravitreālas injekcijas procedūru.

Pēc ranibizumaba injekcijas visbiežāk tika ziņots par šādām ar acīm saistītām blakusparādībām: 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, acs nieze.

Visbiežāk ziņotās ar acīm nesaistītās blakusparādības bija galvassāpes, nazofaringīts un artralģija.

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

Blakusparādības, par kurām tika ziņots klīniskajos pētījumos pēc ranibizumaba ievadīšanas, ir apkopotas zemāk esošajā tabulā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā[#]

Nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un to sastopamības biežumam, 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 zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<i>Infekcijas un infestācijas</i>	
<i>Ļoti bieži</i>	Nazofaringīts
<i>Bieži</i>	Urīnceļu infekcija*
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
<i>Bieži</i>	Anēmija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
<i>Bieži</i>	Paaugstināta jutība
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
<i>Bieži</i>	Trauksme
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
<i>Ļoti bieži</i>	Galvassāpes
<i>Acu bojājumi</i>	
<i>Ļoti bieži</i>	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

<i>Bieži</i>	Tiklenes deģenerācija Tiklenes bojājumi Tiklenes atslāņošanās Tiklenes plīsums Tiklenes pigmentepitēlija atslāņošanās Tiklenes pigmentepitēlija plīsums Samazināts redzes asums Asinsizplūdums stiklveida ķermenī Stiklveida ķermeņa bojājumi Uveīts Irīts Iridociklīts Katarakta Subkapsulāra katarakta Mugurējās daļas kapsulas apduļķošanās Punktveida keratīts Radzenes abrāzija Gaismas atstarošana no proteīniem priekšējā kamerā (<i>anterior chamber flare</i>) Neskaidra redze Asinsizplūdums injekcijas vietā Asinsizplūdums acī Konjunktivīts Alerģisks konjunktivīts Izdalījumi no acs Fotopsija Fotofobija Diskomforta sajūta acī Plakstiņu pietūkums Sāpes plakstiņos Konjunktīvas hiperēmija
<i>Retāk</i>	Aklums Endoftalmīts Strutu uzkrāšanās acs priekšējās daļas kamerā Asinsizplūdums acs priekšējās daļas kamerā Keratopātija Varavīksnenes adhēzija Izgulsnējumi radzenē Radzenes pietūkums Radzenes strijas Sāpes injekcijas vietā Kairinājums injekcijas vietā Nepatīkamas sajūtas acī Plakstiņa kairinājums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
<i>Bieži</i>	Klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
<i>Bieži</i>	Slikta dūša
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
<i>Bieži</i>	Alerģiskas reakcijas (izsitumi, nātrene, nieze, eritēma)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
<i>Ļoti bieži</i>	Artralģija

<i>Izmeklējumi</i>	
<i>Ļoti bieži</i>	Paaugstināts intraokulārais spiediens

Blakusparādības tika definētas kā nevēlamie notikumi (vismaz 0,5 procentpunkti no pacientiem), kuri tika novēroti biežāk (vismaz 2 procentpunkti) pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar 0,5 mg ranibizumabu, nekā tiem, kuri saņēma kontrolterapiju (neaktīva ārstēšana vai verteporfīna PDT).

* 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, saistīta ar sistēmisku VEGF (asinsvadu endoteliālā augšanas faktora) inhibīciju, kopējais sastopamības biežums bija nedaudz lielāks. Tomēr nav noteikta konkrēta sakarība starp dažādajiem asiņošanas veidiem. Pēc VEGF (asinsvadu endoteliālā augšanas faktora) 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 pieredzē ir 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

Ximluci ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://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 mākulās deģenerācijas progresēšanu, patoloģisku miopiju un CNV, ar cukura diabētu saistītās mākulās tūskas vai ar RVO saistītās sekundāras mākulās tūskas izraisītu redzes traucējumu rašanos pieaugušajiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

AMD mitrās formas ārstēšana

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte AMD mitrās formas ārstēšanā novērtēta trijos randomizētos, dubultmaskētos, neaktīvas ārstēšanas vai aktīvi kontrolētos 24 mēnešus ilgos pētījumos pacientiem ar neovaskulāru AMD. Šajos pētījumos kopumā tika iesaistīti 1 323 pacienti (879 aktīvās terapijas un 444 kontroles grupā).

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

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

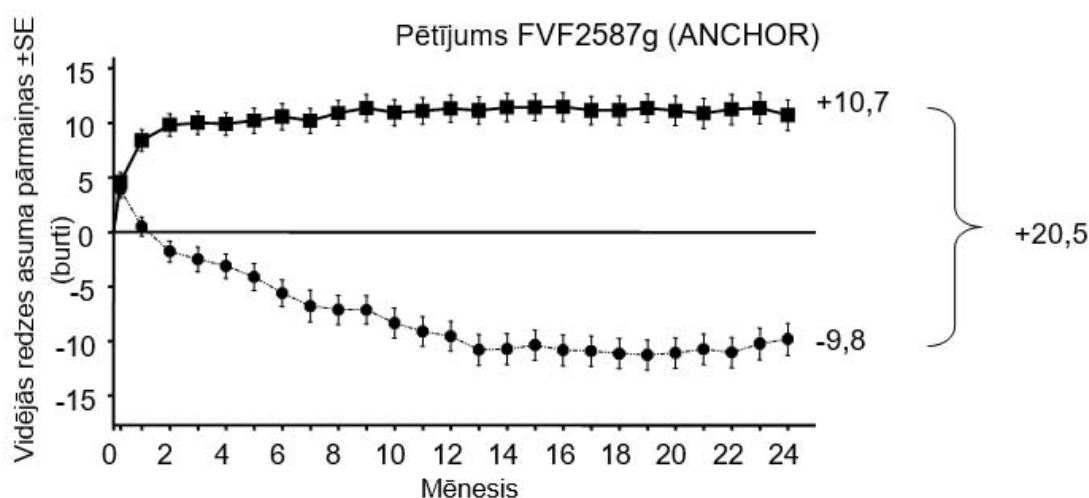
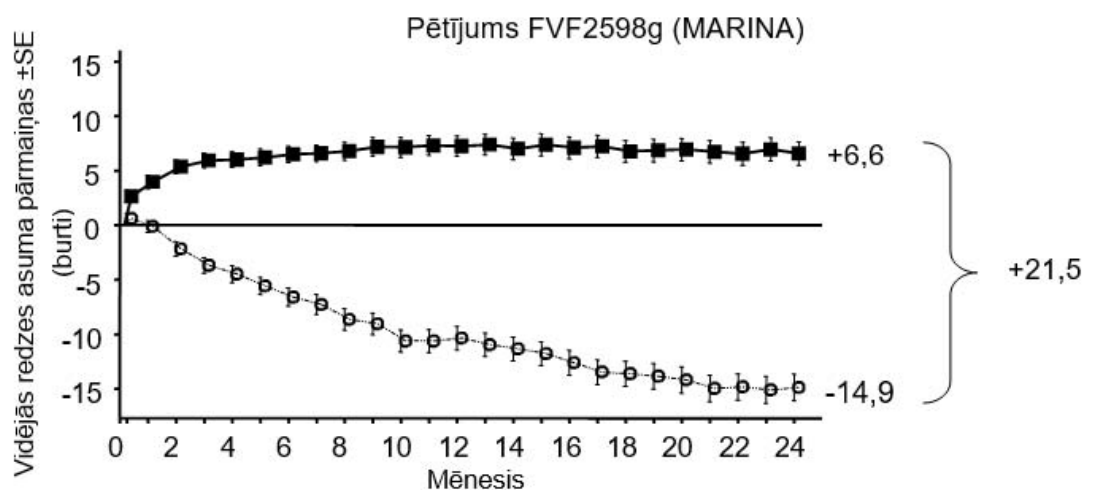
Galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 1. tabulā un 1. attēlā.

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

Rezultāta rādītājs	Mēnesis	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Neaktīva ārstēšana (n=238)	Ranibizumabs 0,5 mg (n=240)	Verteporfīna PDT (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 pārmaiņas (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)

^ap<0,01.

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



MARINA ■ Ranibizumabs 0,5 mg (n=240) ○ Neaktīva injekcija (n=238)	ANCHOR ■ Ranibizumabs 0,5 mg (n=140) ● Verteporfina PDT (n=143)
--	--

Abu klīnisko pētījumu rezultāti liecina, ka, turpinot ārstēšanu ar ranibizumabu, iespējams uzlabot redzes asumu pacientiem, kuriem labākais koriģētais redzes asums (BCVA) pirmajā ārstēšanas gadā samazinājās par ≥ 15 burtiem.

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

Pētījumā FVF3192g (PIER) 184 pacienti ar jebkāda veida neovaskulāru AMD tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu 0,3 mg ranibizumaba, 0,5 mg ranibizumaba vai neaktīvas injekcijas reizi mēnesī, 3 secīgas devas, kam sekoja devas ievadīšana reizi 3 mēnešos. Pētījuma 14. mēnesī neaktīvas ārstēšanas grupas pacientiem tika atļauts saņemt ranibizumabu un 19. mēnesī bija iespējama biežāka ārstēšana. PIER pētījumā ar ranibizumabu ārstētie pacienti vidēji saņēma 10 ārstēšanas reizes.

Pēc sākotnēja redzes asuma uzlabošanās (pēc ikmēneša devu ievadīšanas) pacientiem kopumā redzes asums samazinājās, lietojot devu reizi četros mēnešos, un 12. mēnesī atjaunojās sākotnējā līmenī, un 24. mēnesī šāda ietekme bija saglabājusies vairumam ar ranibizumabu ārstēto pacientu (82%). Ierobežots informācijas daudzums par neaktīvas ārstēšanas grupas pacientiem, kuri 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 neliecina par papildus kombinētas verteporfirīna (Visudyne PDT) un ranibizumaba terapijas efektivitāti, salīdzinot ar ranibizumaba monoterapiju.

Ar PM saistītas sekundāras CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar PM saistītas 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 un/vai fluorescēna angiogrāfiju);
- 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. 62,9% pacientu, kuri tika iekļauti II grupā, pētījuma otrajā 6 mēnešu periodā injekcijas nebija nepieciešamas.

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

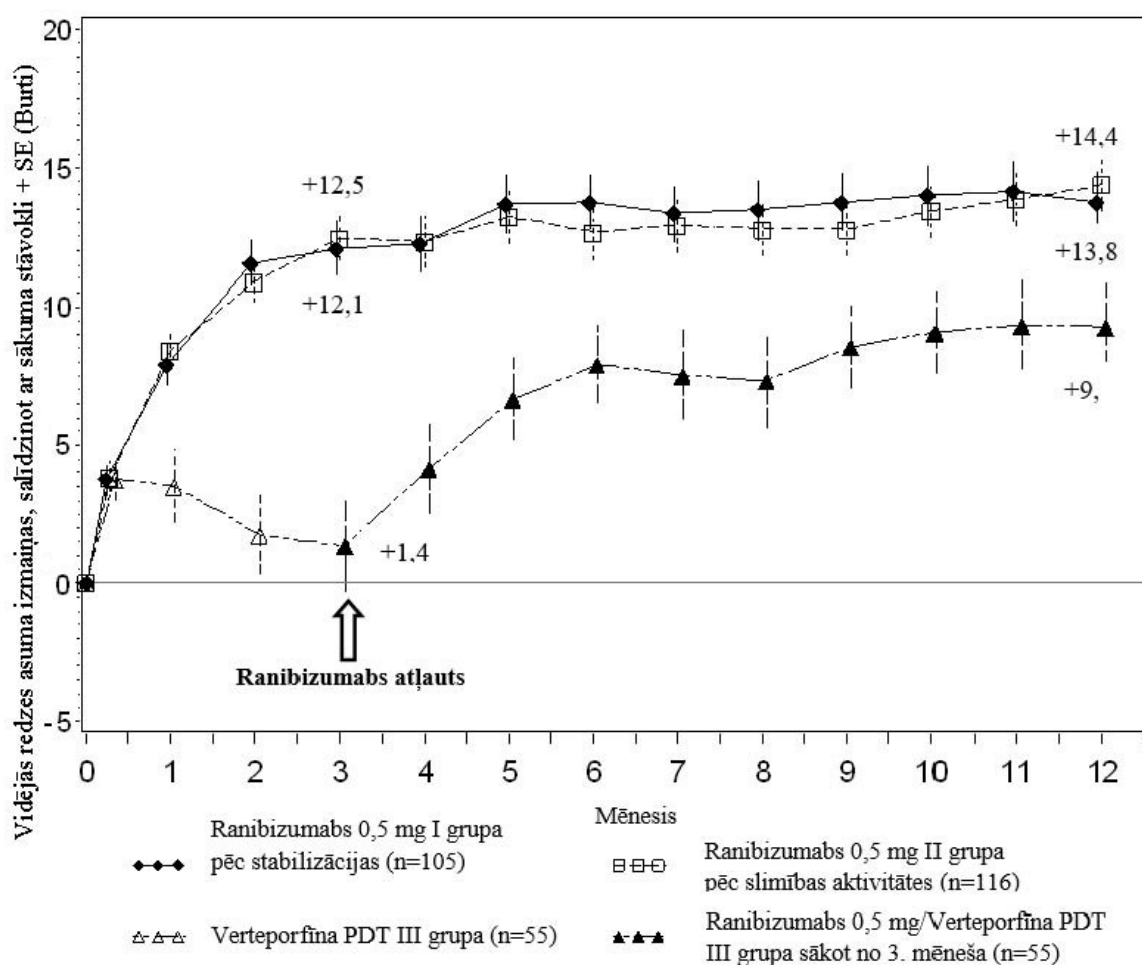
2. tabula. Rezultāti pēc 3 un 12 mēnešiem (RADIANCE)

	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 sākuma stāvokli ^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 sākuma stāvokli (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, kuri tika randomizēti, lai saņemtu vPDT, tika atļauts saņemt ārstēšanu ar ranibizumabu, sākot no 3. mēneša (III grupā 38 pacienti saņēma ranibizumabu, sākot no 3. mēneša)

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



Redzes uzlabošanās pavadīja tīklenes centrālās daļas biezuma samazinājums.

Pacientu ziņotie ieguvumi novēroti ranibizumaba terapijas grupās, salīdzinot ar vPDT (p-vērtība <0,05), izsakot kā uzlabošanās attiecībā uz saliktajiem rādītājiem un vairākiem apakšgrupu rādītājiem (vispārīga redzes, tuvuma aktivitātes, garīgās veselības uzlabošanās un atkarības mazināšanās) atbilstoši NEI VFQ-25 anketas rādītājiem.

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 novērtēta, pamatojoties uz 12 mēnešu datiem no dubultmaskēta, neaktīvas ārstēšanas kontrolēta pivotāla pētījuma G2301 (MINERVA). Šajā pētījumā 178 pieauguši 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 (piemēram, redzes asuma pasliktināšanās, intra-/subretināls šķidrums, asiņošana vai noplūde);
- sākumā neaktīvu 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 ranibizumaba grupā bija 5,8, salīdzinot ar 5,4 neaktīvas

ārstēšanas grupu, kur pacienti sākot no 2. mēneša varēja saņemt ranibizumabu. 7 no 59 pacientiem neaktīvas ārstēšanas grupā pētāmajā acī 12 mēnešu periodā nesaņēma nekāda veida ranibizumaba terapiju.

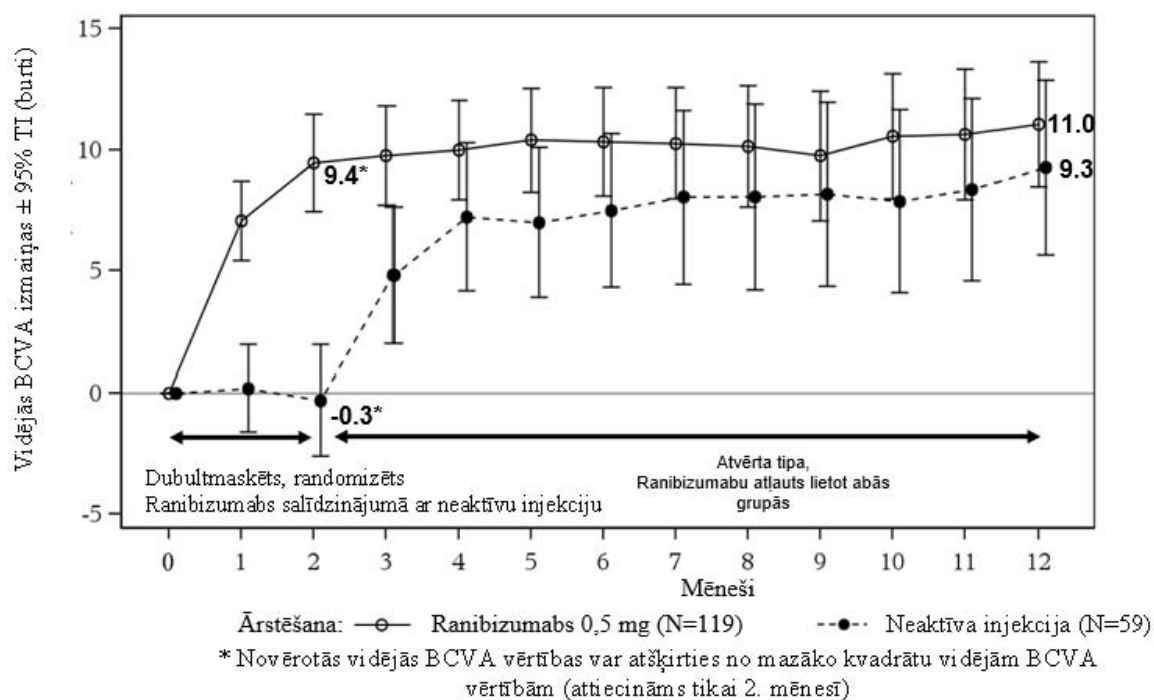
3. tabula. Rezultāti pēc 2 mēnešiem (MINERVA)

	Ranibizumabs 0,5 mg (n=119)	Neaktīva ārstēšana (n=59)
Vidējās BCVA izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokļa rādītājiem līdz 2. mēnesim ^a	9,5 burti	-0,4 burti
Pacientu īpatsvars, kuru ieguvums ≥ 15 burti, salīdzinājumā ar sākuma stāvokļa rādītājiem, vai sasniedz 84 burtus 2. mēnesī	31,4%	12,3%
Pacienti, kuri nezaudē >15 burtus no sākuma stāvokļa līdz 2. mēnesim	99,2%	94,7%
CSFT ^b samazināšanās no sākuma stāvokļa līdz 2. mēnesim ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Vienpusējas $p < 0,001$ salīdzināšana ar neaktīvas ārstēšanas kontroli.

^b CSFT - tīklenes centrālās daļas biezums.

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



2. mēnesī, salīdzinot ranibizumabu un neaktīvu ārstēšanu, novēroja konsekvētu 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 efektivitāte pār neaktīvo terapiju [burti]	Pacientu skaits [n] (terapija + neaktīva terapija)
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.

Pivotālā 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 līdz 12. mēnesim, salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, uzlabojās diapazonā no 5 līdz 38 burtiem (vidēji 16,6 burti). Redzes uzlabošanās pavadīja tīklenes centrālās daļas biezuma stabilizēšanās vai samazinājums 12 mēnešu laikā. Vidējais ranibizumaba injekciju skaits pētāmajā acī 12 mēnešu laikā bija 3 (robežās no 2 līdz 5). Kopumā ranibizumaba terapija bija labi panesama.

DME izraisītu redzes traucējumu ārstēšana

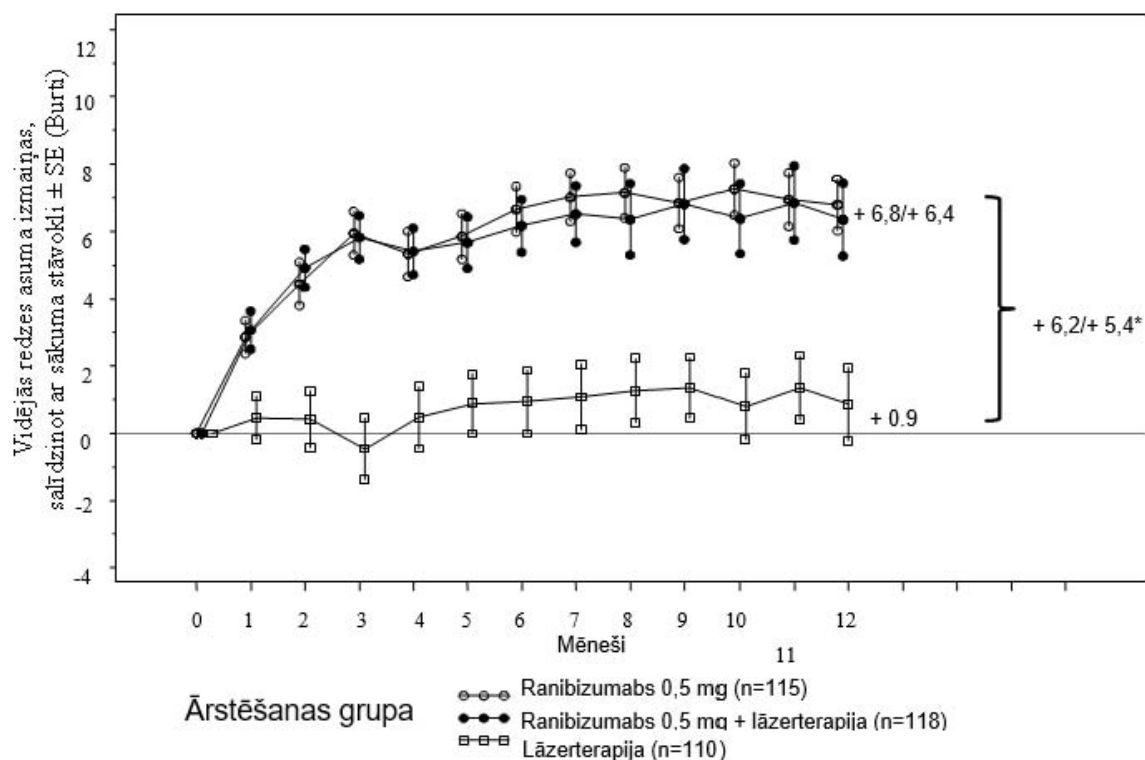
Ranibizumaba efektivitāti un drošumu novērtēja trīs randomizētos, kontrolētos vismaz 12 mēnešu ilgos pētījumos. Kopumā šajos pētījumos iesaistīja 868 pacientus (708 aktīvās terapijas un 160 kontroles grupā).

II fāzes pētījumā D2201 (RESOLVE) 151 pacients tika ārstēts ar ranibizumabu (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) vai neaktīvu ārstēšanu (n=49), reizi mēnesī saņemot intravitreālas injekcijas. Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 12. mēnesim, salīdzinot ar sākuma stāvokli bija +7,8 (±7,72) burti, apkopojot datus par pacientiem, kuri tika ārstēti ar ranibizumabu (n=102), salīdzinājumā ar -0,1 (±9,77) burtiem pacientiem, kuri saņēma neaktīvu ārstēšanu, un vidējās BCVA izmaiņas 12. mēnesī, salīdzinot ar sākuma stāvokli bija attiecīgi 10,3 (±9,1) burti un -1,4 (±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 neaktīvu lāzerfotokoagulāciju, 0,5 mg ranibizumaba un lāzerfotokoagulācijas kombināciju vai neaktīvu injekciju un lāzerfotokoagulāciju. 240 pacienti, kuri iepriekš pabeidza 12 mēnešu ilgu RESTORE pētījumu, tika iekļauti atklātā, daudzcentru 24 mēnešu ilgajā pagarinājuma (RESTORE Extension) pētījumā. Pacienti tika ārstēti ar 0,5 mg ranibizumaba *pro re nata* (PRN) tajā pašā acī, kas tika izvēlēta pamata pētījumā (D2301 RESTORE).

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

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



SE = vidējās vērtības standarta kļūda (*standard error* - SE).

* 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 pacienti ar sākotnējiem BCVA rādītājiem >73 burti un mākulās tīklenes biezumu centrālajā daļā $<300 \mu\text{m}$ neguva labumu no ārstēšanas ar ranibizumabu, salīdzinājumā ar lāzerfotokoagulāciju.

5. tabula. Pētījuma D2301 (RESTORE) rezultāti 12. mēnesī un pētījuma D2301-E1 (RESTORE Extension) 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 ($\pm\text{SN}$) ^a	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Vidējās BCVA izmaiņas 12. mēnesī ($\pm\text{SN}$)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Ieguvums ≥ 15 burti, jeb BCVA ≥ 84 burti 12. mēnesī (%)	22,6	22,9	8,2
Vidējais injekciju skaits (0-11 mēneši)	7,0	6,8	7,3 (neaktīva ārstēšana)
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)
ieguvums ≥ 15 burti, jeb BCVA ≥ 84 burti 36. mēnesī (%)	27,7	30,1	21,6
Vidējais injekciju skaits (12-35 mēneši)*	6,8	6,0	6,5

^a $p < 0,0001$ ranibizumaba ārstēšanas grupu salīdzinājumam ar lāzerterapijas ārstēšanas grupu.

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

* pacientu īpatsvars, kuriem nebija nepieciešama 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 vairums redzes uzlabošanās ieguvumi, kas noteikti atbilstoši NEI VFQ-25 anketai, tika novēroti ārstēšanai ar ranibizumabu (ar lāzerterapiju vai bez tās). Citās šīs anketas apakšgrupās atšķirības ārstēšanās rezultātos nevarēja noteikt.

Ilgstošs ranibizumaba drošuma profils, kas novērots 24 mēnešu ilgajā pagarinājuma pētījumā, sakrīt ar 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 progresēšanas 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) 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)
Ieguvums ≥ 15 burti, jeb BCVA ≥ 84 burti 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 BCVA uzlabojums bija saistīts ar vidējā CSFT samazinājumu laika gaitā visās terapijas grupās.

PDR ārstēšana

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar PDR novērtēta S Protokolā, kur tika vērtēta ārstēšana ar 0,5 mg ranibizumaba intravitreālām injekcijām, salīdzinājumā ar panretinālu fotokoagulāciju (*panretinal photocoagulation* - PRP). Primārais mērķa kritērijs bija vidējās redzes asuma izmaiņas 2. gadā. Papildus tika vērtētas diabētiskas retinopātijas (*diabetic retinopathy* - DR) smaguma pakāpes izmaiņas, balstoties uz *fundus* (acs dibena) kameras uzņemtām fotogrāfijām, izmantojot DR smaguma pakāpes 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 sākotnējo DME. Pētījumā tika salīdzinātas 0,5 mg ranibizumaba intravitreālas injekcijas ar standarta PRP terapiju. Kopumā 191 acs (48,5%) tika randomizēta 0,5 mg ranibizumaba ievadīšanai un 203 acis (51,5%) tika randomizētas PRP terapijai. Kopumā 88 acīm (22,3%) sākotnējais DME bija 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 ≥ 2 vai ≥ 3 solī 1. gadā S Protokola ietvaros (LOCF Metode)

Kategorizētās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli	S Protokols		
	Ranibizumabs 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Īpatsvara atšķirības (%), 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 = diabētiskas retinopātijas smaguma pakāpes rādītājs, 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 DME sākuma stāvoklī (48,8%).

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

DRSS tika 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 ar nosakāmiem DRSS rādītājiem pacientu apakšgrupā ar vidēji smagu neproliferatīvu DR (*non-proliferative DR* - NPDR) vai smagāku sākuma stāvokli, tika novērots ≥ 2 -pakāpju 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 ar nosakāmiem DRSS rādītājiem pacientu apakšgrupā ar vidēji smagu NPDR vai labāku stāvokli, ≥ 2 -pakāpju uzlabojumu novēroja attiecīgi 1,4% un 0,9% ranibizumaba un lāzerterapijas grupās.

Ar RVO saistītas sekundāras mākulās tūskas izraisītu redzes traucējumu ārstēšana

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

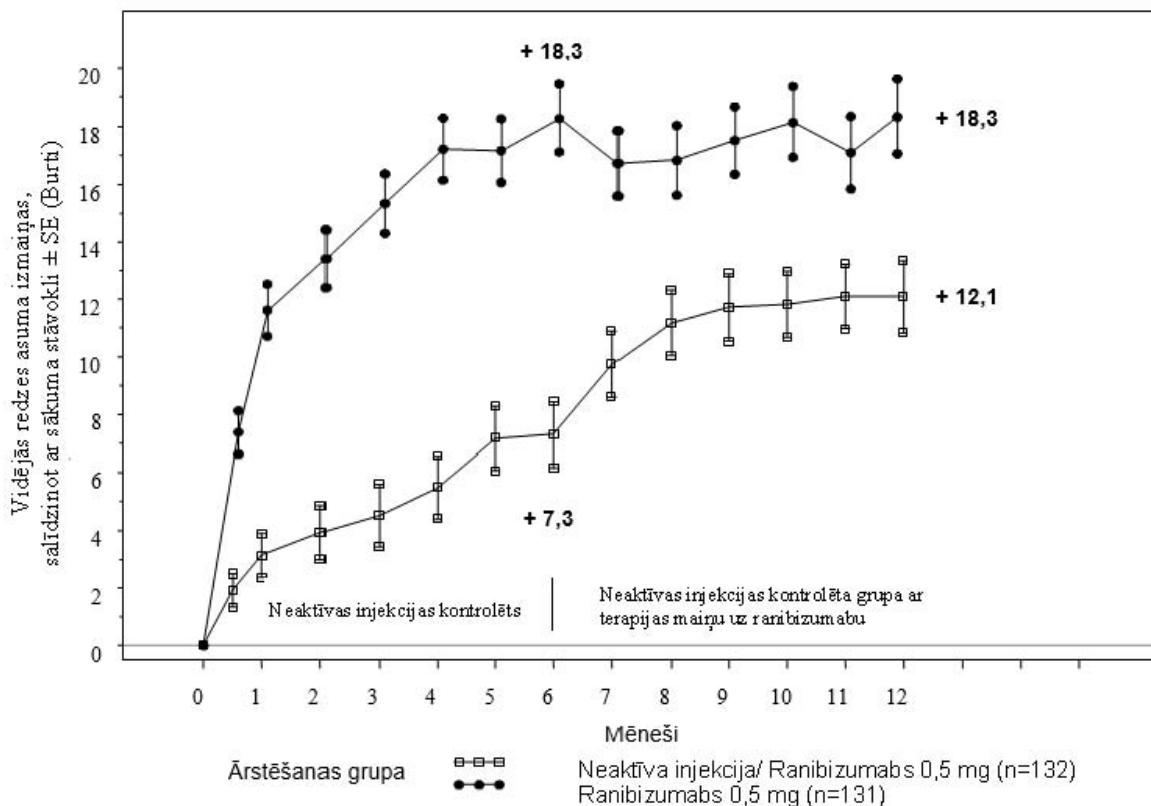
BRAVO un CRUISE galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 8. tabulā un 5. un 6. attēlā.

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

	BRAVO		CRUISE	
	Neaktīva ārstēšana/ Ranibizumabs 0,5 mg (n=132)	Ranibizumabs 0,5 mg (n=131)	Neaktīva ārstēšana/ Ranibizumabs 0,5 mg (n=130)	Ranibizumabs 0,5 mg (n=130)
Vidējās redzes asuma pārmaiņas 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)
Ieguvums ≥ 15 burti redzes asumā (%) pēc 6 mēnešiem ^a	28,8	61,1	16,9	47,7
Ieguvums ≥ 15 burti redzes asumā (%) pēc 12 mēnešiem	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.

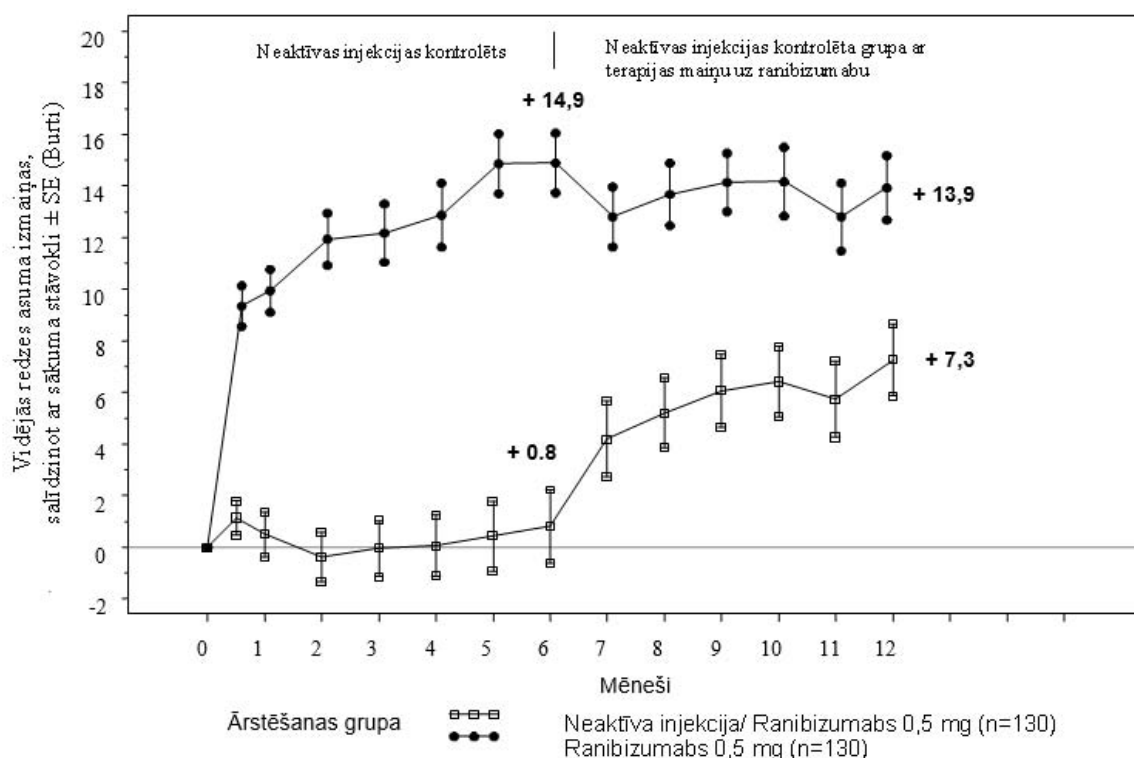
5. attēls. Vidējās BCVA izmaiņas laika gaitā līdz 6. un 12. mēnesim (BRAVO)



SR = sākotnējie rādītāji; SN = vidējās vērtības standarta kļūda

SE = vidējās vērtības standarta kļūda (*standard error* - SE).

6. attēls. Vidējās BCVA izmaiņas laika gaitā līdz 6. un 12. mēnesim (CRUISE)



SR = sākotnējie rādītāji; SN = vidējās vērtības standarta kļūda

SE = vidējās vērtības standarta kļūda (*standard error* - SE).

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

Pacienti ar CRVO (CRUISE un pagarinājuma pētījums HORIZON): pacienti, kuri pirmo 6 mēnešu laikā saņēma ārstēšanu ar neaktīvu ārstēšanu un vēlāk saņēma ranibizumabu, nesasniedza līdzīgu redzes asuma uzlabošanos līdz 24. mēnesim (~6 burti) salīdzinot ar pacientiem, kuri jau no pētījuma sākuma tika ārstēti ar ranibizumabu (~12 burti).

Salīdzinot ar kontroles grupu, „tuvuma aktivitātes” un „tāluma aktivitātes” apakšgrupas statistiski nozīmīgāki pacientu ziņotie redzes uzlabošanās ieguvumi, kas noteikti atbilstoši NEI VFQ-25 anketai, tika novēroti ranibizumabu terapijas grupā.

Ilgtermiņa (24 mēnešu) ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar RVO saistītas sekundāras mākulā tūskas izraisītiem redzes traucējumiem tika novērtēts BRIGHTER (BRAVO) un CRYSTAL (CRVO) pētījumos. Abos pētījumos pacienti 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 papildu lāzerfotokoagulāciju salīdzināja ar atsevišķu lāzerfotokoagulācijas lietošanu. Tās grupas pacienti, kuri 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 + Lāzerterapija N=178	Lāzerterapija* N=90	Ranibizumabs 0,5 mg N=356
Vidējās redzes asuma pārmaiņas 6. mēnesī ^a (burti) (SN)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Vidējās redzes asuma pārmaiņas 24. mēnesī ^b (burti) (SN)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Ieguvums ≥15 burti BCVA pēc 24 mēnešiem (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Vidējais injekciju skaits (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: 0,5 mg ranibizumaba salīdzinājumā ar lāzerterapiju un 0,5 mg ranibizumaba + lāzerterapija salīdzinājumā ar lāzerterapiju.

^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 tika ārstēti tikai ar lāzerterapiju).

BRIGHTER pētījuma 24. mēnesī 0,5 mg ranibizumaba lietošana papildu lāzerterapijai neuzrādīja pārkumu par ranibizumaba lietošanu monoterapijā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (95% TI – 2,8; 1,4).

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

Neatkarīgi no tīklenes išēmijas ranibizumaba terapijas efektivitāte bija līdzīga. BRIGHTER pētījumā pacientiem ar esošu išēmiju (n=46) vai tās neesamību (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 neesamību (n=300), kuri ārstēti ar ranibizumabu monoterapijā, vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija attiecīgi +15,0 un +11,5 burti.

Efektivitāti, kas izteikta 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 mēneši, BRIGHTER un CRYSTAL pētījumos novēroja redzes asuma uzlabošanos 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 uzlabošanās attiecīgajos pētījumos bija 8,6 un 8,4 burti. Jāapsver ārstēšanas uzsākšana diagnozes noteikšanas brīdī.

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

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ranibizumabu saturošām atsaucēs zālēm visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar neovaskulāru AMD, DME izraisītiem redzes traucējumiem, ar RVO saistītās sekundāras mākulās tūskas, CNV izraisītiem redzes traucējumiem un diabētisku retinopātiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc intravitreālas ranibizumaba ievadīšanas reizi mēnesī pacientiem ar neovaskulāru AMD ranibizumaba koncentrācija serumā parasti bija zema, maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) parasti bija zemāka par koncentrāciju, kāda nepieciešama VEGF bioloģiskās aktivitātes nomākšanai par 50% (11-27 ng/ml, kā novērtēts *in vitro* šūnu proliferācijas testā). Lietojot devas robežās no 0,05-1,0 mg acī, $C_{\max}$ bija proporcionāls 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. Ranibizumaba koncentrācija serumā pacientiem ar RVO bija līdzīga vai nedaudz augstāka nekā tā, ko novēroja pacientiem ar neovaskulāru AMD.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi un ranibizumaba izvadīšanu no seruma pacientiem ar neovaskulāru AMD, kuri 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 0,5 mg ranibizumaba acī intravitreāli reizi mēnesī, būs robežās no 0,79 līdz 2,90 ng/ml, un $C_{\min}$ būs robežās no 0,07 līdz 0,49 ng/ml. Paredzams, ka ranibizumaba koncentrācija serumā būs aptuveni 90 000 reižu mazāka par koncentrāciju stiklveida ķermenī.

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti formāli pētījumi, lai novērtētu ranibizumaba farmakokinētiku pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pacientu ar neovaskulāru AMD populācijas farmakokinētikas analīzē 68% (136 no 200) pacientu 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% RVO pacientu (253 no 525) bija nieru darbības traucējumi (36,4% viegli, 9,5% vidēji smagi un 2,3% smagi). Sistēmiskais klīrenss bija nedaudz mazāks, bet tas nebija klīniski nozīmīgs.

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti formāli pētījumi, lai novērtētu ranibizumaba farmakokinētiku pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Intraokulāri novēroja no devas atkarīgu miglaina izskata un šūnu palielināšanos priekšējā kamerā ar maksimumu 2 dienas pēc injekcijas. Iekaisuma atbildes reakcijas smaguma pakāpe parasti mazinājās, veicot nākamās injekcijas vai atveseļošanās laikā. Mugurējā segmentā novēroja 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 izzušanu. Mugurējā segmenta iekaisuma raksturs un rašanās laiks liecina par imūnās sistēmas mediētu antivielu atbildes reakciju, kas var būt klīniski nenozīmīga. Dažiem dzīvniekiem pēc relatīvi ilga intensīva iekaisuma novēroja kataraktas veidošanos, kas liecina, ka lēcas pārmaiņas bija sekundāras pēc smaga iekaisuma. Īslaicīgu intraokulārā spiediena palielināšanos pēc devas ievadīšanas novēroja pēc intravitreālām injekcijām, neatkarīgi no devas.

Mikroskopiskas acu pārmaiņas bija saistītas ar iekaisumu un neliecināja par deģeneratīviem

procesiem. Granulomatozas iekaisīgas pārmaiņas novēroja dažu acu redzes nervu diskos. Šīs mugurējās daļas segmenta pārmaiņas mazinājās un dažos gadījumos izzuda atveseļošanās periodā.

Pēc intravitreālas ievadīšanas netika novērotas sistēmiskās toksicitātes pazīmes. Ārstēto dzīvnieku apakšgrupā konstatēja antivielas pret ranibizumabu serumā un stiklveida ķermenī.

Dati par kancerogenitāti vai mutagenitāti nav pieejami.

Grūsnēm pērtiņiem intravitreālas ranibizumaba ievadīšanas izraisītā maksimālā sistēmiskā iedarbība, kas 0,9-7 reizes pārsniedza nelabvēlīgākajā klīniskajā gadījumā novēroto zāļu iedarbību, nav saistīta ar toksisku ietekmi uz attīstību vai teratogenitāti, kā arī netika novērota ietekme uz placentas masu vai struktūru, lai gan, pamatojoties uz farmakoloģisko iedarbību, ranibizumabs ir uzskatāms kā potenciāli teratogēns un embrio-/fetotoksisks.

Ranibizumaba mediētas ietekmes trūkums uz embrija/augļa attīstību visticamāk ir saistīts ar Fab fragmenta nespēju šķērsot placentas barjeru. Neskatoties uz to, ir aprakstīts gadījums, kad mātei novērots augsts ranibizumaba līmenis serumā, un ranibizumabs novērots augļa serumā, kas liecina, ka anti-ranibizumaba antivielas darbojas kā (Fc reģiona saturoša) ranibizumaba nesējproteīns, tādējādi pazeminot tā seruma klīrensu mātes organismā un nodrošinot tā spēju šķērsot placentas barjeru. Tā kā embrija/augļa attīstības pētījumi veikti veselīgiem grūsnēm dzīvniekiem un slimības (piemēram, cukura diabēts) var izmainīt placentas caurlaidību attiecībā pret Fab fragmentu, interpretējot pētījuma rezultātus jāievēro piesardzība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

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

4 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 pat 48 stundām.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kas satur tikai flakonu

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

Iepakojums, kas satur flakonu un filtra adatu

Viens flakons (I klases stikls) ar aizbāzni (brombutilgumijas), kas satur 0,23 ml sterila šķīduma, un 1 noapaļota sterila filtra adata (18 G x 1 ½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Iepakojums, kas satur tikai flakonu

Flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Pēc injekcijas neizlietotās zāles ir jāiznīcina. Ja kādam no flakoniem ir bojājuma vai atvēršanas pazīmes, to lietot nedrīkst. Nav iespējams garantēt sterilitāti, ja iepakojuma aizvākojums nav neskarts.

Intravitreālās injekcijas sagatavošanai un veikšanai ir nepieciešamas šādas vienreizējai lietošanai paredzētas medicīniskās ierīces:

- sterila 5 µm filtra adata (18 G x 1 ½", 1,2 mm x 40 mm);
- sterila 1 ml šļirce (ar 0,05 ml gradācijas atzīmi) un injekcijas adata (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

Šīs medicīniskās ierīces nav iekļautas šajā iepakojumā.

Iepakojums, kas satur flakonu un filtra adatu

Flakons un filtra adata paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Atkārtota lietošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/bojājumus. Visi komponenti ir sterili. Ja kāda komponenta iepakojumam ir bojājuma vai atvēršanas pazīmes, to lietot nedrīkst. Nav iespējams garantēt sterilitāti, ja komponentes iepakojuma aizvākojums nav neskarts.

Intravitreālās injekcijas sagatavošanai un veikšanai ir nepieciešamas šādas vienreizējai lietošanai paredzētas medicīniskās ierīces:

- sterila 5 µm filtra adata (18G x 1 ½", 1,2 mm x 40 mm, pieejama iepakojumā);
- sterila 1 ml šļirce (ar 0,05 ml gradācijas atzīmi, nav iekļauta šajā iepakojumā) un injekcijas adata (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm, nav iekļauta šajā iepakojumā)

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

1. Pirms šķīduma ievilkšanas šļircē noņemiet flakona vāciņu un notīriet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu (piemēram, ar 70% spirta salveti).
2. Pie 1 ml šļirces aseptiskos apstākļos piestipriniet 5 µm filtra adatu (18G x 1 ½", 1,2 mm x 40 mm). Noapaļoto filtra adatu ieduriet flakona aizbāžņa centrā līdz adatas gals skar flakona apakšējo malu.
3. Turot flakonu vertikālā stāvoklī, ievielciet šļircē visu šķidrumu, nedaudz pieliecot flakonu, lai atvieglotu atlikušā šķīduma ievilkšanu.
4. Pārliedziniet, vai šļirces virzulis flakona satura atvilkšanas laikā ir atvilks pietiekami, lai nodrošinātu filtra adatas pilnīgu iztukšošanu.
5. Atstājiet noapaļoto filtra adatu flakona aizbāznī un atvienojiet šļirci no filtra adatas. Filtra adata pēc flakona satura atvilkšanas ir jāiznīcina – to nedrīkst izmantot intravitreālajai injekcijai.
6. Aseptiskos apstākļos cieši piestipriniet injekcijas adatu (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) pie šļirces.

7. Neatvienojot injekcijas adatu no šļirces, uzmanīgi noņemiet tās vāciņu.

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

8. Uzmanīgi izspiediet gaisu kopā ar lieko šķīdumu un pielāgojiet devu vienā līmenī ar līniju, kas uz šļirces apzīmē 0,05 ml. Šļirce ir sagatavota injekcijas veikšanai.

Piezīme: nenoslaukiet injekcijas adatu. Neatvelciet atpakaļ šļirces virzuli.

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

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 09. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://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 RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

UAB Biotechnologinės farmācijas centras Biotechpharma
Mokslininku str. 4
08412 Vilnius
Lietuva

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
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 jānosaka ar valsts kompetento institūciju.

RAĪ jānodrošina, ka pēc diskusijām un vienošanās ar valsts kompetento institūciju katrā dalībvalstī, kur Ximluci tiek izplatīts, zālēm nonākot tirgū un pēc tam, visām oftalmoloģiskajām klīnikām, kuras plāno lietot Ximluci, ir izsniegta spēkā esoša pacienta informācijas pakete.

Pacienta informācijas paketē jābūt gan pacienta informācijas bukletam, gan audio faila veidā, kas satur šādu pamatinformāciju:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

IEPAKOJUMĀ TIKAI FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ximluci 10 mg/ml šķīdums injekcijām
ranibizumabum

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

Katrs flakons ar 0,23 ml šķīduma satur 2,3 mg ranibizumaba (10 mg/ml).
2.3 mg/0.23 ml

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Trehalozes dihidrāts, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, histidīns, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons pa 0,23 ml
Viena deva pieaugušajiem: 0,5 mg/0,05 ml.
Lieto šķīdumu izvadīt.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravitreālai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

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.

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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1691/001

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

FLAKONS + FILTRA ADATA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ximluci 10 mg/ml šķīdums injekcijām
ranibizumabum

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

Katrs flakons ar 0,23 ml šķīduma satur 2,3 mg ranibizumaba (10 mg/ml).
2.3 mg/0.23 ml

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Trehalozes dihidrāts, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, histidīns, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons pa 0,23 ml
1 filtra adata
Viena deva pieaugušajiem: 0,5 mg/0,05 ml.
Lieto šķīdumu izvadīt.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravitreālai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Filtra adata nav paredzēta injekcijām

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.

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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1691/002

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
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ximluci 10 mg/ml injekcija
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

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ximluci 10 mg/ml šķīdums injekcijām *ranibizumabum*

PIEAUGUŠAJIEM

▼ 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, vaicājiet 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 Ximluci un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ximluci lietošanas
3. Kā tiek ievadīts Ximluci
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ximluci
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ximluci un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ximluci

Ximluci ir šķīdums, kas tiek injicēts acī. Ximluci pieder zāļu grupai, ko sauc par antineovaskularizācijas līdzekļiem. Tas satur aktīvo vielu, ko sauc par ranibizumabu.

Kādam nolūkam Ximluci lieto

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

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

- bojātu, patoloģisku asinsvadu veidošanās. Tas novērots tādu slimību gadījumā, kā, piemēram, ar vecumu saistīta mākulās deģenerācija (*AMD*) un proliferatīva diabētiska retinopātija (*PDR*, cukura diabēta izraisīta slimība). Tas arī var būt saistīts ar dzīslenes neovaskularizāciju (*CNV*) patoloģiskas miopijas (*PM*) gadījumā, angioīdām strijām, centrālu serozu horioretinopātiju vai iekaisīgu *CNV*;
- mākulās tūska (tīklenes centrālās daļas tūska). To var izraisīt cukura diabēts (slimība, ko sauc par diabētisku mākulās tūska (*DME*)) vai tīklenes vēnu nosprostošanās (slimība, ko sauc par tīklenes vēnu oklūziju (*RVO*)).

Kā Ximluci darbojas

Ximluci specifiski atpazīst, un tas 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 tādu slimību gadījumā kā *AMD*, *DME*, *PDR*, *RVO*, *PM* un *CNV*. Saistoties ar *VEGF-A*, Ximluci var bloķēt tā darbību un nepieļaut patoloģisku augšanu un tūska.

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

2. Kas Jums jāzina pirms Ximluci lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Ximluci

- 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 Ximluci lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- Ximluci acī ievada injekcijas veidā. Reizēm pēc ārstēšanas ar Ximluci 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 pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādas pazīmes kā sāpes acī vai pastiprināta diskomforta sajūta acī, acs apsārtuma pastiprināšanās, neskaidra redze vai redzes pasliktināšanās, palielināts sīko daļiņu 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 iepriekš ir bijušas acu slimības vai acu ārstēšana, ja Jums ir 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 Ximluci Jums ir piemērota.

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

Bērni un pusaudži (līdz 18 gadu vecumam)

Ximluci lietošana bērniem un pusaudžiem nav apstiprināta, tāpēc lietošana nav ieteicama.

Citas zāles un Ximluci

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 Ximluci injekcijas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.
- Nav pieredzes par Ximluci lietošanu grūtniecēm. Ximluci nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku vēl nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms ārstēšanas ar Ximluci konsultējieties ar ārstu.
- Ximluci lietošana nav ieteicama krūts barošanas periodā, jo nav zināms, vai Ximluci izdalās mātes pienā. Pirms ārstēšanas ar Ximluci konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā tiek ievadīts Ximluci

Ximluci ievada acu ārsts vienas injekcijas veidā Jūsu acī lokālās anestēzijas apstākļos. Parastā injekcijas deva ir 0,05 ml (kas satur 0,5 mg aktīvās vielas). Jābūt vismaz četras nedēļas ilgam starplaikam starp divām devu ievadīšanas reizēm vienā un tajā pašā acī. Visas injekcijas veiks acu ārsts.

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

injekcijas laikā.

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

Sīkāki norādījumi par lietošanu ir atrodamī šīs lietošanas instrukcijas beigās sadaļā “Kā sagatavot un ievadīt Ximluci pieaugušajiem”.

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Ximluci var lietot 65 gadus veciem un vecākiem cilvēkiem, un devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pirms pārtraukt ārstēšanos ar Ximluci

Ja Jūs apsverat pārtraukt ārstēšanos ar Ximluci, lūdzu, dodieties uz ieplānoto vizīti un apspriediet to ar ārstu. Ārsts sniegs Jums padomu un izlems, cik ilgi Jums ir jāārstējas ar Ximluci.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Blakusparādības, kuras ir saistītas ar Ximluci lietošanu, rodas vai nu pašu zāļu, vai arī injekcijas procedūras dēļ un, pārsvarā, tās skar aci.

Nopietnas blakusparādības.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- acs aizmugurējās daļas atslāņošanās vai plīsums (tīklenes atslāņošanās vai plīsums), kas izpaužas kā gaismas uzplaisnījumi ar izgulsnējumiem, izraisot pastāvīgu redzes zudumu, vai lēcas apduļķošanās (kataraktu).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

- aklums;
- acs ābola infekcija (endoftalmīts) ar acs iekšējās daļas iekaisumu.

Iespējamie simptomi, kas var rasties ir:

- sāpes vai pastiprināts diskomforts acī;
- pastiprināts acs apsārtums;
- neskaidra vai pavājināta redze;
- palielināts sīko daļiņu daudzums redzes laukā;
- paaugstināta jutība pret gaismu.

Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kādas no šīm blakusparādībām.

Citas blakusparādības.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10 cilvēkiem):

Ar redzi saistītas blakusparādības, kas ietver:

- acs iekaisumu;
- asiņošanu acs aizmugurējā daļā (tīklenes asiņošana);
- redzes traucējumus;
- sāpes acī;
- sīkas daļiņas vai punktiņus redzes laukā (izgulsnējumi);
- ar asinīm pieplūdušu aci;
- acs kairinājumu;

- svešķermeņa sajūtu acī;
- pastiprinātu asarošanu;
- plakstiņu malu iekaisumu vai infekciju;
- acs sausumu;
- acs apsārtumu vai niezi;
- paaugstinātu spiedienu acī.

Ar redzi nesaistītas blakusparādības, kas ietver:

- kakla iekaisumu, aizliktu degumu, iesnas;
- galvassāpes;
- sāpes locītavās.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

Ar redzi saistītas blakusparādības, kas ietver:

- samazinātu redzes asumu;
- acs daļas (acs ābola asinsvadu apvalka, radzenes) pietūkumu;
- radzenes iekaisumu (acs priekšējā daļa);
- nelielus pleķus uz acs ābola virsmas;
- redzes miglošanos;
- asiņošanu injekcijas vietā;
- asiņošanu acī;
- izdalījumus no acs ar niezi, apsārtumu un pietūkumu (konjunktivīts);
- jutību pret gaismu;
- nepatīkamu sajūtu acī;
- plakstiņu tūsku;
- sāpes plakstiņos.

Ar redzi nesaistītas blakusparādības, kas ietver:

- urīnceļu infekciju;
- samazinātu sarkano asins šūnu daudzumu (ar tādiem simptomiem kā nogurums, elpas trūkums, reibonis, bāla ādas nokrāsa);
- trauksmi;
- klepu;
- sliktu dūšu;
- alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumus, nātreni, niezi un ādas apsārtumu.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

Ar redzi saistītas blakusparādības, kas ietver:

- iekaisumu un asiņošanu acs priekšpusē;
- strutu uzkrāšanos acs priekšējā daļā;
- acs virsmas centrālās daļas pārmaiņas;
- sāpes vai kairinājumu injekcijas vietā;
- neparastu sajūtu acī;
- plakstiņa kairinājumu.

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 Ximluci

- 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) līdz pat 48 stundām.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietot zāles, ja iepakojums ir bojāts.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ximluci 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 trehalozes dihidrāts, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, histidīns, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

Ximluci ārējais izskats un iepakojums

Ximluci ir dzidrs vai nedaudz lāsmojošs, bezkrāsains vai gaiši brūngans šķīdums injekcijām flakonā (0,23 ml).

Ir pieejami divi atšķirīgi iepakojuma veidi:

Iepakojums, kas satur tikai flakonu

Iepakojumā viens ranibizumabu saturošs stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni. Flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Iepakojums, kas satur flakonu un filtra adatu

Iepakojumā viens ranibizumabu saturošs stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un viena noapaļota sterila filtra adatu (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometri) flakona satura ievilkšanai. Visas iepakojuma sastāvdaļas paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: + 36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: + 45 44859999

Malta

Pharma MT Ltd
Tel: + 356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: + 49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: + 33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: + 353 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: + 49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: + 39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: + 31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: + 45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: + 351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: + 40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: + 45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

TĀLĀK SNIEGTĀ INFORMĀCIJA PAREDZĒTA TIKAI VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM:

Lūdzu, skatīt arī 3. punktu “Kā tiek ievadīts Ximluci”

Kā sagatavot un ievadīt Ximluci pieaugušajiem

Vienreizēji lietošanai paredzēts flakons tikai intravitreālu injekciju veikšanai.

Ximluci jāievada kvalificētam oftalmologam ar pieredzi intravitreālu injekciju veikšanā.

Ārstējot AMD mitro formu, CNV, PDR un DME izraisītus redzes traucējumus, vai ar RVO saistītu sekundāru mākulas tūsku, ieteicamā Ximluci 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 četrām nedēļām.

Ārstēšana jāuzsāk 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, Ximluci lietošana jāpārtrauc.

Slimības aktivitātes uzraudzība var ietvert klīnisku izmeklēšanu, funkcionālos izmeklējumus 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 viena 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 rodas 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 (*pathologic myopia* - PM) saistītu sekundāru CNV var būt nepieciešama tikai viena vai divas injekcijas pirmā gada laikā.

Ximluci un lāzerfotokoagulācija DME pacientiem un pacientiem ar BRVO saistītu sekundāru mākulas tūsku

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

Ximluci un verteporfīna fotodinamiskā terapija ar PM saistītas sekundāras CNV gadījumā

Nav pieredzes par Ximluci un verteporfīna vienlaicīgu lietošanu.

Pirms injicēšanas Ximluci jāpārbauda vizuāli, vai nav nogulsnes vai krāsas izmaiņas.

Injekcijas procedūra jāveic aseptiskos apstākļos, kas ietver ķirurģisku roku dezinfekciju, sterilus cimdus, sterilu pārkļāju 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 reakciju. Pirms injekcijas jālieto atbilstošs anestēzijas līdzeklis un plaša spektra arīgi lietojams baktericīds līdzeklis, lai dezinficētu ādas apvidu ap acīm, plakstiņu un acs ābola virsmu, saskaņā ar vietējo praksi.

Iepakojums, kas satur tikai flakonu

Flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Pēc injekcijas neizlietotās zāles ir jāiznīcina. Ja kādam no flakoniem ir bojājuma vai atvēršanas pazīmes, to lietot nedrīkst. Nav iespējams garantēt sterilitāti, ja iepakojuma aizvākojums nav neskarts.

Intravitreālās injekcijas sagatavošanai un veikšanai ir nepieciešamas šādas vienreizējai lietošanai paredzētas medicīniskās ierīces:

- sterila 5 µm filtra adata (18 G x 1 ½", 1,2 mm x 40 mm);
- sterila 1 ml šļirce (ar 0,05 ml gradācijas atzīmi);
- injekcijas adata (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm);

Šīs medicīniskās ierīces nav iekļautas Ximluci iepakojumā.

Iepakojums, kas satur flakonu un filtra adatu

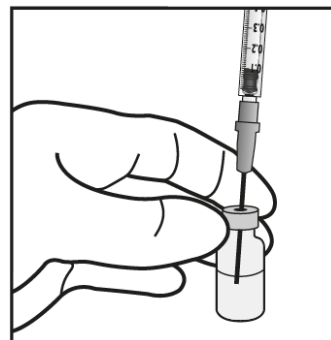
Visi komponenti ir sterili un paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Ja kāda komponenta iepakojumam ir bojājuma vai atvēršanas pazīmes, to lietot nedrīkst. Nav iespējams garantēt sterilitāti, ja komponentes iepakojuma aizvākojums nav neskarts. Atkārtota lietošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/bojājumus.

Intravitreālās injekcijas sagatavošanai un veikšanai ir nepieciešamas šādas vienreizējai lietošanai paredzētas medicīniskās ierīces:

- sterila 5 µm filtra adata (18G x 1 ½", 1,2 mm x 40 mm, pieejama iepakojumā);
- sterila 1 ml šļirce (ar 0,05 ml gradācijas atzīmi, nav iekļauta Ximluci iepakojumā);
- injekcijas adata (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm, nav iekļauta Ximluci iepakojumā).

Lai sagatavotu Ximluci intravitreālai injekcijai pieaugušiem pacientiem, lūdzam Jūs ievērot sekojošus norādījumus:

1. Pirms šķiduma ievilkšanas šļircē noņemiet flakona vāciņu un notīriet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu (piemēram, ar 70% spirta salveti).
2. Pie 1 ml šļirces aseptiskos apstākļos piestipriniet 5 µm filtra adatu (18G x 1 ½", 1,2 mm x 40 mm). Noapaļoto filtra adatu ieduriet flakona aizbāžņa centrā līdz adatas gals skar flakona apakšējo malu.
3. Turot flakonu vertikālā stāvoklī, ievelciet šļircē visu šķidrumu, nedaudz pieliecot flakonu, lai atvieglotu atlikušā šķiduma ievilkšanu.

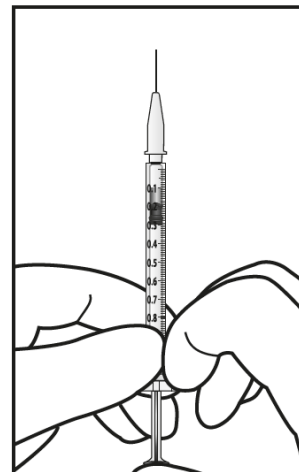
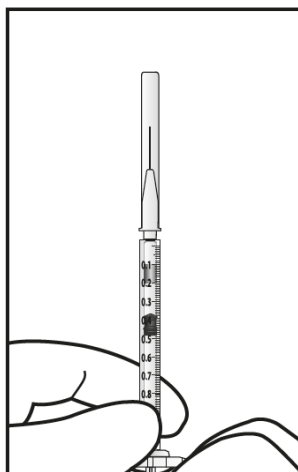


4. Pārliecinieties, vai šļirces virzulis flakona satura atvilkšanas laikā ir atvilks pietiekami, lai nodrošinātu filtra adatas pilnīgu iztukšošanu.
5. Atstājiet noapaļoto filtra adatu flakona aizbāznī un atvienojiet šļirci no filtra adatas. Filtra adata pēc flakona satura atvilkšanas ir jāiznīcina – to nedrīkst izmantot intravitreālajai injekcijai.



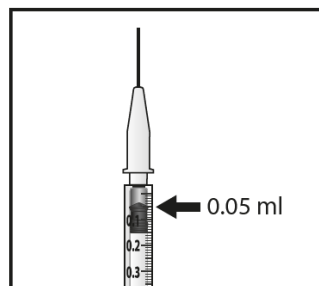
6. Aseptiskos apstākļos cieši piestipriniet injekcijas adatu (30G x 1/2", 0,3 mm x 13 mm) pie šļirces.
7. Neatvienojot injekcijas adatu no šļirces, uzmanīgi noņemiet tās vāciņu.

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



8. Uzmanīgi izspiediet gaisu no šļirces kopā ar lieko šķīdumu un pielāgojiet devu vienā līmenī ar līniju, kas uz šļirces apzīmē 0,05 ml. Šļirce ir sagatavota injekcijas veikšanai.

Piezīme: nenoslaukiet injekcijas adatu. Neatvelciet atpakaļ 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 jāizmanto cita sklēras vieta.

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