

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ximluci 10 mg/ml soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține ranibizumab 10 mg\*. Fiecare flacon conține ranibizumab 2,3 mg în 0,23 ml soluție. Acesta furnizează o cantitate adecvată pentru a se administra o doză unică de 0,05 ml care conține ranibizumab 0,5 mg la pacienți adulți.

\*Ranibizumab este un fragment de anticorp monoclonal umanizat produs pe celule de *Escherichia coli* prin tehnologie de recombinare a ADN-ului.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție apoasă, limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor maroniu.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Ximluci este indicat la adulți pentru:

- Tratamentul neovascularizației (forma umedă) din cadrul degenerescenței maculare senile (DMS)
- Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)
- Tratamentul retinopatiei diabetice proliferative (RDP)
- Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de edemul macular secundar ocluziei venei retiniene (OVR de ramură sau centrală)
- Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de neovascularizația coroidală (NVC)

### 4.2 Doze și mod de administrare

Ximluci trebuie administrat de un oftalmolog cu experiență în injectarea intravitroasă.

#### Doze

#### Adulți

Doza recomandată de Ximluci la adulți este de 0,5 mg administrată ca injecție unică intravitroasă. Aceasta corespunde unui volum de injecție de 0,05 ml. Intervalul de timp dintre două doze injectate în același ochi trebuie să fie de minimum patru săptămâni.

Tratamentul la adulți este început cu o injecție pe lună până când se atinge acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de evoluție a bolii, și anume acuitatea vizuală a pacientului este stabilă și nu apar modificări ale altor semne și simptome ale bolii în timpul continuării tratamentului. La pacienții

cu DMS, forma umedă, EMD, RDP și OVR, pot fi necesare inițial trei sau mai multe injecții lunare, consecutive.

În continuare, intervalele de monitorizare și tratament trebuie stabilite de medic și trebuie să fie în funcție de evoluția bolii, conform evaluării parametrilor acuității vizuale și/sau anatomici.

Dacă, în opinia medicului, parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Ximluci trebuie întreruptă.

Monitorizarea evoluției bolii poate include examinarea clinică, testarea funcțională sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerență optică sau angiografie cu fluoresceină).

Dacă pacienții sunt tratați conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire, odată ce este obținută acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de evoluție a bolii, intervalele de administrare a tratamentului pot fi prelungite treptat până când reapar semnele de evoluție a bolii sau acuitatea vizuală este afectată. Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum două săptămâni o dată pentru DMS, forma umedă, și poate fi prelungit cu până la o lună o dată pentru EMD. Pentru RDP și OVR, intervalele de administrare a tratamentului pot, de asemenea, să fie prelungite treptat, cu toate acestea, există date insuficiente pentru a trage o concluzie cu privire la durata acestor intervale. Dacă reapare evoluția bolii, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scurtat în consecință.

Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de NVC trebuie stabilit în mod individual, la fiecare pacient, în funcție de activitatea bolii. Este posibil ca unii pacienți să necesite o singură injecție în primele 12 luni; alții pot avea nevoie de administrarea cu o frecvență mai mare a tratamentului, care să includă o injecție lunară. Pentru NVC secundară miopiei patologice (MP), este posibil ca mulți pacienți să necesite numai una sau două injecții în primul an de tratament (vezi pct. 5.1).

*Ximluci și fotocoagularea cu laser în cazul EMD și în cazul edemului macular secundar BRVO*  
Există o oarecare experiență privind ranibizumab administrat concomitent cu fotocoagularea cu laser (vezi pct. 5.1). Atunci când se administrează în aceeași zi, Ximluci trebuie administrat la cel puțin 30 minute după fotocoaguarea cu laser. Ximluci poate fi administrat pacienților cărora li s-a administrat anterior fotocoagularea cu laser.

*Ximluci și terapia fotodinamică cu verteporfină în tratamentul NVC secundară MP*  
Nu există experiență privind administrarea concomitentă a ranibizumab și verteporfină.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Există experiență limitată la pacienții cu EMD, cu vârsta peste 75 ani.

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Ranibizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, nu sunt necesare precauții speciale la această grupă de pacienți.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Ximluci la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile la pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu afectare a acuității vizuale determinate de NVC, sunt prezentate la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

#### Mod de administrare

Flacon de unică folosință, exclusiv pentru administrare intravitroasă.

Deoarece volumul conținut de flacon (0,23 ml) este mai mare decât doza recomandată (0,05 ml pentru adulți), o parte din volumul conținut de flacon trebuie eliminată înainte de administrare.

Ximluci trebuie inspectat vizual înainte de administrare pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare.

Procedura de injectare trebuie să aibă loc în condiții aseptice, ceea ce presupune utilizarea unui dezinfectant chirurgical pentru mâini, utilizarea de mănuși sterile, a unui câmp steril și a unui specul de pleoape steril (sau un echivalent) și disponibilitatea de a efectua o paracenteză sterilă (dacă este cazul). Antecedentele medicale ale pacientului privind reacțiile de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenție înainte de efectuarea procedurii intravitroase (vezi pct. 4.4). Înainte de injectare trebuie să se administreze un anesteziec adecvat și un bactericid topic cu spectru larg pentru a dezinfecta tegumentul periocular, suprafața pleoapelor și suprafața oculară, în conformitate cu practica locală.

#### Adulți

La adulți, pentru injectare, acul trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, evitându-se meridianul orizontal și țintind spre centrul globului ocular. Apoi se administrează volumul de injectat de 0,05 ml; pentru următoarele injecții trebuie utilizată o altă zonă sclerală.

Pentru informații privind prepararea produsului medicamentos înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu infecții oculare sau perioculare active sau suspectate.

Pacienții cu inflamații intraoculare active severe.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Reacții aferente injectării intravitroase

Injecțiile intravitroase, inclusiv cele cu ranibizumab, s-au asociat cu endoftalmită, inflamații intraoculare, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură retiniană și cataractă traumatică iatrogenă (vezi pct. 4.8). Atunci când se administrează Ximluci, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptice. Suplimentar, pacienții trebuie monitorizați în timpul săptămânii ulterioare injectării, pentru a permite tratamentul precoce în cazul apariției unei infecții. Pacienții trebuie atenționați să raporteze fără întârziere oricare simptome care indică endoftalmita sau oricare dintre evenimentele menționate mai sus.

#### Creșteri ale presiunii intraoculare

La adulți, s-au observat creșteri tranzitorii ale presiunii intraoculare (PIO) după 60 minute de la injectarea ranibizumab. De asemenea, au fost identificate creșteri susținute ale PIO (vezi pct. 4.8). Atât presiunea intraoculară, cât și perfuzarea nervului optic trebuie monitorizate și menținute la valori corespunzătoare.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele acestor reacții adverse posibile și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant dacă prezintă aceste semne, cum sunt durere oculară sau senzație accentuată de disconfort, agravare a înroșirii ochilor, vedere încețoșată sau reducerea acuității vizuale,

intensificare a senzației de corp străin în ochi sau sensibilitate accentuată la lumină (vezi pct. 4.8).

### Tratament bilateral

Datele limitate privind utilizarea bilaterală a ranibizumab (inclusiv administrarea în aceeași zi) nu sugerează un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse sistemice comparativ cu tratamentul unilateral.

### Imunogenitate

Ranibizumab prezintă un potențial de imunogenitate. Deoarece există posibilitatea creșterii expunerii sistemice la pacienții cu EMD, nu poate fi exclus un risc crescut de apariție a hipersensibilității la această grupă de pacienți. De asemenea, pacienții trebuie atenționați să raporteze creșterea severității oricărei inflamații intraoculare, care poate fi un simptom clinic pus pe seama formării de anticorpi intraoculari.

### Utilizarea concomitentă a altor anti-FECV (factor endotelial de creștere vasculară)

Ximluci nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente anti-FECV (sistemice sau oculare).

### Întreruperea utilizării Ximluci la adulți

Utilizarea trebuie întreruptă și tratamentul nu trebuie reluat mai devreme de următorul tratament programat în cazul:

- unei scăderi a acuității vizuale corectată optim (AVCO)  $\geq 30$  litere comparativ cu ultima evaluare a acuității vizuale;
- unei presiuni intraoculare  $\geq 30$  mm Hg;
- unei rupturi retiniene;
- unei hemoragii subretiniene care afectează centrul foveei, sau dacă suprafața hemoragiei este  $\geq 50\%$  din suprafața totală a leziunii;
- chirurgiei intraoculare efectuate sau planificate în precedentele sau următoarele 28 zile.

### Ruptură la nivelul epiteliului pigmentar

Factorii de risc asociați cu apariția unei rupturi la nivelul epiteliului pigmentar al retinei după terapia anti-FECV pentru DMS, forma umedă, și posibil, de asemenea, alte forme ale NVC includ desprinderea mare și/sau profundă a epiteliului pigmentar al retinei. Tratamentul cu ranibizumab trebuie inițiat cu precauție la pacienții care prezintă acești factori de risc privind rupturile epiteliului pigmentar al retinei.

### Dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforații maculare la adulți

Tratamentul trebuie întrerupt la subiecții cu dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforații maculare în stadiul 3 sau 4.

### Grupe de pacienți la care sunt disponibile date limitate

Există numai o experiență limitată în tratamentul pacienților cu EMD determinat de diabetul zaharat de tip I. Ranibizumab nu a fost studiat la pacienți cărora li s-au administrat anterior injecții intravitroase, la pacienți cu infecții sistemice active sau la pacienți cu afecțiuni oftalmice concomitente, cum este dezlipirea de retină sau perforații maculare. Există experiență limitată privind tratamentul cu ranibizumab la pacienții cu diabet zaharat având HbA1c peste 108 mmol/mol (12%) și nu există experiență la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată. Această lipsă de informații trebuie avută în vedere de către medic atunci când tratează astfel de pacienți.

Datele disponibile sunt insuficiente pentru a trage o concluzie cu privire la efectul ranibizumab la

pacienții cu OVR care prezintă deteriorarea ischemică ireversibilă a funcției vizuale.

La pacienții cu MP, există date limitate privind efectul ranibizumab la pacienții care au fost supuși anterior unui tratament nereușit cu terapie fotodinamică cu verteporfină (vPDT). De asemenea, în timp ce s-a observat un efect consistent la pacienții cu leziuni subfoveale și juxtafoveale, există date insuficiente pentru a trage concluzii asupra efectului ranibizumab la pacienții cu MP și leziuni extrafoveale.

#### Efecte sistemice raportate la administrarea intravitroasă

Au fost raportate reacții adverse sistemice, inclusiv hemoragii non-oculare și evenimente arteriale tromboembolice, după injectarea intravitroasă a inhibitorilor FECV.

Există date limitate privind siguranța tratamentului pentru EMD, edem macular determinat de OVR și NVC secundară MP la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau accidente ischemice tranzitorii. Este necesară precauție în cazul tratamentului acestor pacienți (vezi pct. 4.8).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Pentru utilizarea complementară a tratamentului fotodinamic (TFD) cu verteporfină și a Ximluci pentru tratamentul DMS forma umedă și MP, vezi pct. 5.1.

Pentru utilizarea complementară a fotocoagulării laser și Ximluci în EMD și BRVO, vezi pct. 4.2 și 5.1.

În studiile clinice privind tratamentul afectării vizuale cauzate de EMD, rezultatul privind acuitatea vizuală sau grosimea retinei în regiunea centrală (GRRC) la pacienții tratați cu ranibizumab nu a fost afectat de tratamentul concomitent cu tiazolidinedione.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

#### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind sarcinile expuse în ceea ce privește ranibizumab. Studiile la maimuțele cynomolgus nu au evidențiat efecte nocive, directe sau indirecte, asupra sarcinii sau dezvoltării embrionare/fetale (vezi pct. 5.3). Expunerea sistemică la ranibizumab este scăzută după administrarea oculară, dar din cauza mecanismului său de acțiune, ranibizumabul trebuie considerat ca fiind potențial teratogen și embrio-/fetotoxic. Astfel, ranibizumabul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial pentru făt. Femeilor care doresc să rămână gravide și au fost tratate cu ranibizumab li se recomandă să aștepte ce puțin 3 luni de la administrarea ultimei doze de ranibizumab înainte de a concepe un copil.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ranibizumab se elimină în laptele uman. Nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării Ximluci.

#### Fertilitatea

Nu există date disponibile privind fertilitatea.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Procedura de tratare poate determina tulburări de vedere temporare, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă aceste simptome nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când aceste tulburări de vedere temporare nu dispar.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Majoritatea reacțiilor adverse raportate după administrarea ranibizumab sunt legate de procedura de injectare intravitrosă.

Cele mai frecvente reacții adverse oculare raportate după injectarea ranibizumab sunt: dureri oculare, hiperemie oculară, presiune intraoculară crescută, vitrită, desprindere vitroasă, hemoragie retiniană, tulburări de vedere, flocoane intravitreene, hemoragie conjunctivală, iritație oculară, senzație de corp străin în ochi, hiperlacrimație, blefarită, senzație de uscăciune oculară și prurit ocular.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse non-oculare includ sunt cefalee, nazofaringită și artralgie.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent, dar mai grave, includ endoftalmită, cecitate, dezlipire de retină, ruptură retiniană și cataractă traumatică iatrogenă (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse prezentate după administrarea ranibizumab în studiile clinice sunt prezentate sumar în tabelul de mai jos.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel<sup>#</sup>

Reacțiile adverse sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

|                                     |                                |
|-------------------------------------|--------------------------------|
| Infecții și infestări               |                                |
| <i>Foarte frecvente</i>             | Rinofaringită                  |
| <i>Frecvente</i>                    | Infecții ale tractului urinar* |
| Tulburări hematologice și limfatice |                                |
| <i>Frecvente</i>                    | Anemie                         |
| Tulburări ale sistemului imunitar   |                                |
| <i>Frecvente</i>                    | Hipersensibilitate             |
| Tulburări psihice                   |                                |
| <i>Frecvente</i>                    | Anxietate                      |
| Tulburări ale sistemului nervos     |                                |
| <i>Foarte frecvente</i>             | Cefalee                        |

|  |  |
|--|--|
| Tulburări oculare  |  |
| <i>Foarte frecvente</i>  | Vitrită, dezlipire de corp vitros, hemoragie retiniană, tulburări de vedere, durere oculară, flocoane intravitreene, hemoragie conjunctivală, iritație oculară, senzație de corp străin la nivelul ochilor, hiperlacrimație, blefarită, xeroftalmie, hiperemie oculară, prurit ocular.   |
| <i>Frecvente</i>   | Degenerare retiniană, tulburări retiniene, dezlipire de retină, ruptură de retină, dezlipire a epiteliului retinian pigmentat, ruptură a epiteliului retinian pigmentat, scăderea acuității vizuale, hemoragie vitroasă, tulburări la nivelul corpului vitros, uveită, irită, iridociclită, cataractă, cataractă subcapsulară, opacifiere a capsulei posterioare, keratită punctiformă, abraziune corneană, congestie a camerei anterioare, vedere încețoșată, hemoragie la locul de injecție, hemoragie oculară, conjunctivită, conjunctivită alergică, secreție oculară, fotopsie, fotofobie, disconfort ocular, edem palpebral, durere palpebrală, hiperemie conjunctivală. |
| <i>Mai puțin frecvente</i>   | Orbire, endoftalmită, hipopion, hifemă, keratopatie, aderență iriană, depozite corneene, edem cornean, striuri corneene, durere la locul de injecție, iritație la locul de injecție, senzație anormală la nivelul ochiului, iritație palpebrală.   |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale   |  |
| <i>Frecvente</i>   | Tuse   |
| Tulburări gastrointestinale  |  |
| <i>Frecvente</i>   | Greață   |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat   |  |
| <i>Frecvente</i>   | Reacții alergice (erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit, eritem)   |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv   |  |
| <i>Foarte frecvente</i>  | Artralgie  |
| Investigații diagnostice   |  |
| <i>Foarte frecvente</i>  | Creștere a presiunii intraoculare  |
| <p># Reacțiile adverse au fost definite ca evenimente adverse (observate la un procent de cel puțin 0,5% din pacienți) care au apărut cu o frecvență mai mare (cel puțin 2 procente) la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Ximluc 0,5 mg comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratament de control (placebo sau verteporfina PDT).</p> <p>* observate numai la pacienții cu EMD</p> |  |

### Reacții adverse asociate clasei terapeutice

În cadrul studiilor de fază III la pacienți cu DMS, forma umedă, frecvența totală a hemoragiilor non-oculare, un eveniment advers potențial asociat cu inhibarea sistemică a FECV (factorul endotelial de creștere vasculară), a fost ușor crescută la pacienții tratați cu ranibizumab. Cu toate acestea, nu a existat un tipar omogen între diferitele hemoragii. Există un risc teoretic de evenimente arteriale tromboembolice, inclusiv accident vascular cerebral și infarct miocardic, ulterioare administrării intravitroase de inhibitori ai FECV. În studiile clinice efectuate cu ranibizumab a fost observată o incidență scăzută a evenimentelor arteriale tromboembolice la pacienți cu DMS, EMD, RDP și NVC și nu au existat diferențe majore între grupurile tratate cu ranibizumab în comparație cu medicația de control.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).



## 4.9 Supradozaj

Cazuri de administrare accidentală a unei doze mai mari decât cea recomandată s-au raportat din studiile clinice la pacienți cu DMS, forma umedă, și după punerea pe piață. Reacțiile adverse cele mai frecvent asociate cu aceste cazuri raportate au fost creșterea presiunii intraoculare, cecitatea temporară, scăderea acuității vizuale, edemul cornean, durerea la nivelul corneei și durerea oculară. În caz de supradozaj, trebuie monitorizată și corectată presiunea intraoculară, dacă medicul consideră că este necesar.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente oftalmologice, medicamente antineovascularizație, codul ATC: S01LA04.

Ximluci este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mecanism de acțiune

Ranibizumabul este un fragment de anticorp monoclonal recombinant umanizat care acționează împotriva factorului A de creștere a endoteliului vascular uman (FECV-A). Acesta se leagă cu afinitate mare de izoformele FECV-A (de exemplu FECV<sub>110</sub>, FECV<sub>121</sub> și FECV<sub>165</sub>), prevenind astfel legarea FECV-A de receptorii săi RFECV-1 și RFECV-2. Legarea FECV-A de receptorii săi duce la proliferarea celulelor endoteliale și la neovascularizație, precum și la creșterea permeabilității vasculare, considerându-se că toți acești factori contribuie la progresia formei neovascularare a degenerescenței maculare senile, la apariția miopiei patologice și NVC sau la afectarea vizuală cauzată fie de edemul macular diabetic, fie de edemul macular secundar OVR la adulți.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Tratamentul DMS, forma umedă

În cazul DMS, forma umedă, siguranța și eficacitatea clinică a ranibizumab au fost evaluate în trei studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate activ sau doar simulat, cu durata de 24 luni, la pacienți cu DMS neovasculară. În aceste studii a fost inclus un număr total de 1323 pacienți (879 în grupul activ și 444 în grupul de control).

În studiul FVF2598g (MARINA), 716 pacienți cu leziuni clasice minime sau oculte, dar nu clasice, au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra lunar ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg sau placebo.

În studiul FVF2587g (ANCHOR), 423 pacienți cu leziuni NVC predominant clasice au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra ranibizumab 0,3 mg lunar, ranibizumab 0,5 mg lunar sau TFD cu verporfină (la momentul inițial și la fiecare 3 luni dacă angiofluorografia indica persistența sau recurența scurgerilor vasculare).

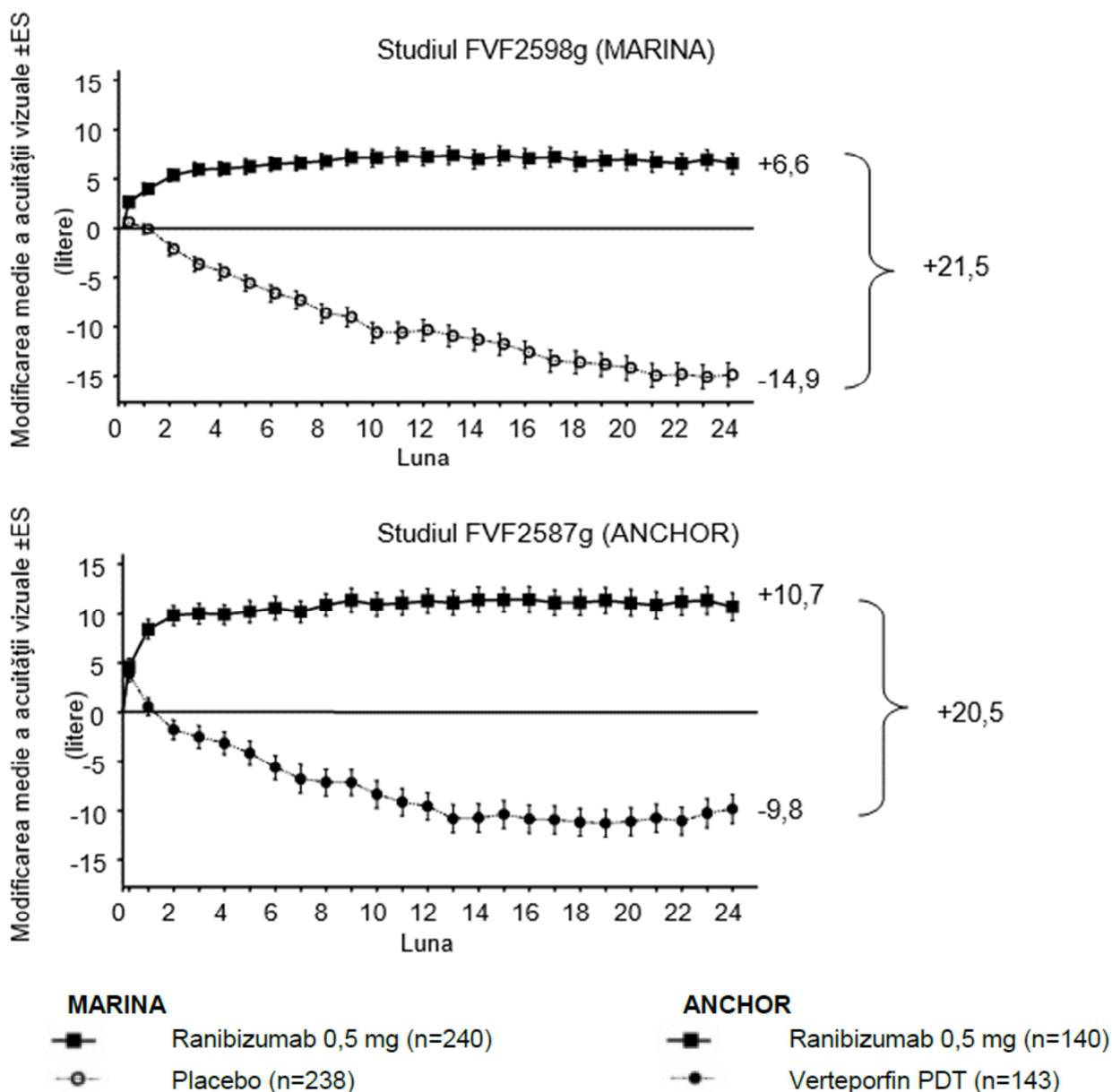
Măsurile-cheie sunt prezentate sumar în Tabelul 1 și Figura 1.

**Tabelul 1 Rezultatele înregistrate în luna 12 și luna 24 a studiului FVF2598g (MARINA) și FVF2587g (ANCHOR)**

| Evaluarea rezultatului   | Luna    | FVF2598g (MARINA)    |                                    | FVF2587g (ANCHOR)                   |                                    |
|--|---------|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
|  |         | Placebo<br>(n = 238) | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n = 240) | TFD cu<br>verteporfină<br>(n = 143) | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n = 140) |
| Pierderea acuității<br>vizuale < 15 litere<br>(%) <sup>a</sup><br>(menținerea vederii,<br>criteriu de evaluare<br>final principal) | Luna 12 | 62%                  | 95%                                | 64%                                 | 96%                                |
|  | Luna 24 | 53%                  | 90%                                | 66%                                 | 90%                                |
| Îmbunătățirea acuității<br>vizuale ≥ 15 litere<br>(%) <sup>a</sup>   | Luna 12 | 5%                   | 34%                                | 6%                                  | 40%                                |
|  | Luna 24 | 4%                   | 33%                                | 6%                                  | 41%                                |
| Modificarea medie a<br>acuității vizuale<br>(litere) (DS) <sup>a</sup>   | Luna 12 | -10,5 (16,6)         | +7,2 (14,4)                        | -9,5 (16,4)                         | +11,3 (14,6)                       |
|  | Luna 24 | -14,9 (18,7)         | +6,6 (16,5)                        | -9,8 (17,6)                         | +10,7 (16,5)                       |

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

**Figura 1** Modificarea medie a acuității vizuale comparativ cu nivelul inițial până în luna 24 în studiul FVF2598g (MARINA) și în studiul FVF2587g (ANCHOR)



Rezultatele din ambele studii au indicat faptul că tratamentul continuu cu ranibizumab poate aduce un beneficiu și în cazul pacienților care au pierdut  $\geq 15$  litere din acuitatea vizuală optim corectată (AVOC) în primul an de tratament.

Au fost observate beneficii vizuale semnificative din punct de vedere statistic, raportate de pacienți, în MARINA și ANCHOR la administrarea tratamentului cu ranibizumab față de grupele de control, conform măsurătorilor efectuate de NEI VFQ-25.

În studiul FVF3192g (PIER), 184 pacienți cu toate formele de DMS neovasculară, au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg sau placebo, o dată pe lună pentru 3 doze consecutive continuându-se cu administrarea a câte o doză la fiecare 3 luni. Din luna 14 a studiului, pacienților cărora li s-a administrat placebo li s-a permis să li se administreze ranibizumab și din luna 19 au fost posibile tratamente mai frecvente. Pacienții cărora li s-a administrat ranibizumab în studiul PIER au fost tratați în medie cu un total de 10 tratamente.

După o îmbunătățirea inițială a acuității vizuale (în urma dozelor lunare), în medie, acuitatea vizuală a

pacienților s-a redus la administrarea dozei trimestriale, revenind în luna 12 la nivelul inițial, iar acest efect s-a menținut la majoritatea pacienților tratați cu ranibizumab (82%) până în luna 24. Date limitate provenind de la un număr limitat de subiecți cărora li s-a administrat placebo și cărora mai târziu li s-a administrat ranibizumab au sugerat că inițierea precoce a tratamentului ar putea fi asociată cu o mai bună conservare a acuității vizuale.

Datele din două studii (MONT BLANC, BPD952A2308 și DENALI, BPD952A2309), efectuate post-aprobare, au confirmat eficacitatea ranibizumab, dar nu au demonstrat niciun efect suplimentar al administrării asociate de verteporfină (Visudyne PDT) și ranibizumab comparativ cu ranibizumab administrat în monoterapie.

#### Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de NVC secundară MP

Siguranța și eficacitatea ranibizumab la pacienții cu afectare a acuității vizuale determinate de NVC în MP au fost evaluate pe baza datelor colectate într-o perioadă de 12 luni din studiul F2301 (RADIANCE), pivot, controlat, dublu-orb. În acest studiu 277 pacienți au fost randomizați în raport de 2:2:1 în următoarele brațe de tratament:

- Grupul I (ranibizumab 0,5 mg, schemă de dozare determinată de criteriile de „stabilitate”, definite ca absență a modificărilor AVOC comparativ cu două evaluări lunare anterioare).
- Grupul II (ranibizumab 0,5 mg, schemă de dozare determinată de criteriile de „activitatea bolii”, definite ca afectare a acuității vizuale atribuită scurgerilor de lichid intraretinian sau subretinian sau scurgerilor active, determinate de leziunea NVC, conform evaluării efectuate prin tomografia în coerență optică și/sau angiografie fluorescentă).
- Grupul III (vPDT – pacienților li s-a permis administrarea tratamentului cu ranibizumab din Luna 3).

În Grupul II, care reprezintă dozarea recomandată (vezi pct. 4.2), 50,9% dintre pacienți au necesitat 1 sau 2 injecții, 34,5% au necesitat 3 până la 5 injecții, iar 14,7% au necesitat 6 până la 12 injecții în perioada de 12 luni a studiului. 62,9% din pacienții din Grupul II nu au necesitat injecții în ultimele 6 luni ale studiului.

Rezultatele-cheie provenite din studiul RADIANCE sunt sintetizate în Tabelul 2 și Figura 2.

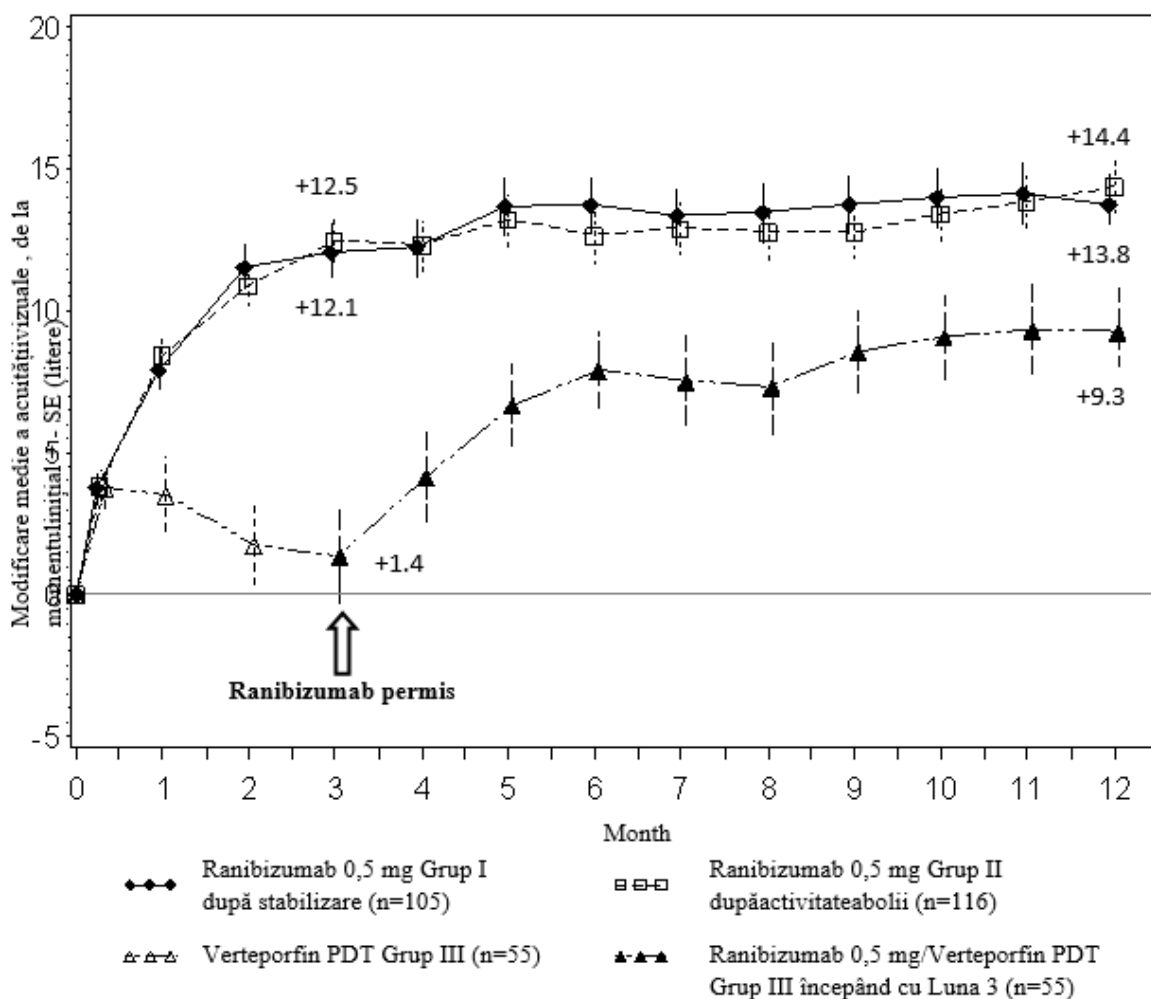
**Tabelul 2 Rezultate în Lunile 3 și 12 (RADIANCE)**

|   | <b>Grup I<br/>Ranibizumab<br/>0,5 mg<br/>„stabilitatea<br/>acuității vizuale”<br/>(n=105)</b> | <b>Grup II<br/>Ranibizumab<br/>0,5 mg<br/>„activitatea bolii”<br/>(n=116)</b> | <b>Grup III<br/>vPDT<sup>b</sup><br/>(n=55)</b> |
|---|---|---|---|
| <b>Luna 3</b>   |   |   |   |
| Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 3 comparativ cu valoarea inițială <sup>a</sup> (litere) | +10,5   | +10,6   | +2,2  |
| Procentajul de pacienți care au obținut $\geq 15$ litere sau au atins $\geq 84$ litere în AVOC            | 38,1%   | 43,1%   | 14,5%   |
| <b>Luna 12</b>  |   |   |   |
| Număr de injecții până în Luna 12:  |   |   |   |
| Medie   | 4,6   | 3,5   | N/A   |
| Mediană   | 4,0   | 2,5   | N/A   |
| Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 12 comparativ cu valoarea inițială (litere)             | +12,8   | +12,5   | N/A   |
| Procentajul de pacienți care au obținut $\geq 15$ litere sau au atins $\geq 84$ litere în AVOC            | 53,3%   | 51,7%   | N/A   |

<sup>a</sup>  $p < 0,00001$  comparație cu controlul vPDT

<sup>b</sup> Control comparativ până în Luna 3. Pacienților randomizați pentru a li se administra vPDT li s-a permis să administreze tratament cu ranibizumab începând cu Luna 3 (în Grupul III, 38 pacienți au administrat ranibizumab începând cu Luna 3)

**Figura 2** Modificare medie față de valoarea inițială AVOC, în timp, până în Luna 12 (RADIANCE)



Îmbunătățirea acuității vizuale a fost însoțită de o scădere a grosimii retinei în regiunea centrală.

Beneficiile raportate de pacienți au fost observate în brațele de tratament cu ranibizumab comparativ cu vPDT (valoare  $p < 0,05$ ) în ceea ce privește îmbunătățirea scorului compus și a mai multor subscale (vedere generală, activități efectuate la apropiere, sănătate mentală și dependență) din NEI VFQ-25.

Tratamentul afectării vizuale cauzate de NVC (alta decât secundară MP și DMS, forma umedă)

Siguranța și eficacitatea clinică a ranibizumab la pacienții cu afectare a acuității vizuale, determinate de NVC, au fost evaluate pe baza datelor pe o perioadă de 12 luni din studiul G2301 (MINERVA), pivot, controlat cu placebo, dublu-orb. În acest studiu, 178 pacienți adulți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra:

- ranibizumab 0,5 mg la momentul inițial, urmat de o schemă de dozare personalizată, determinată de activitatea bolii, conform evaluării în funcție de acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici (de exemplu, afectarea acuității vizuale, lichid intra/subretinian, hemoragie sau scurgeri);
- injecție cu placebo la momentul inițial, urmată de o schemă de tratament personalizată, determinată de activitatea bolii.

În Luna 2, tuturor pacienților li s-a administrat tratament deschis, cu ranibizumab, după cum a fost necesar.

Rezultatele-cheie provenite din MINERVA sunt sintetizate în Tabelul 3 și Figura 3. S-a observat o îmbunătățire a acuității vizuale, care a fost însoțită de o scădere a grosimii retinei în regiunea centrală în perioada de 12 luni.

Numărul mediu de injecții administrate în perioada de 12 luni a fost de 5,8 în brațul de tratament în care s-a administrat ranibizumab comparativ cu 5,4 la pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo, care au fost eligibili pentru a li se administra ranibizumab începând cu Luna 2. În brațul de tratament în care s-a administrat placebo, la 7 din 59 pacienți nu s-a administrat niciun tratament cu ranibizumab în cadrul studiului în perioada de 12 luni.

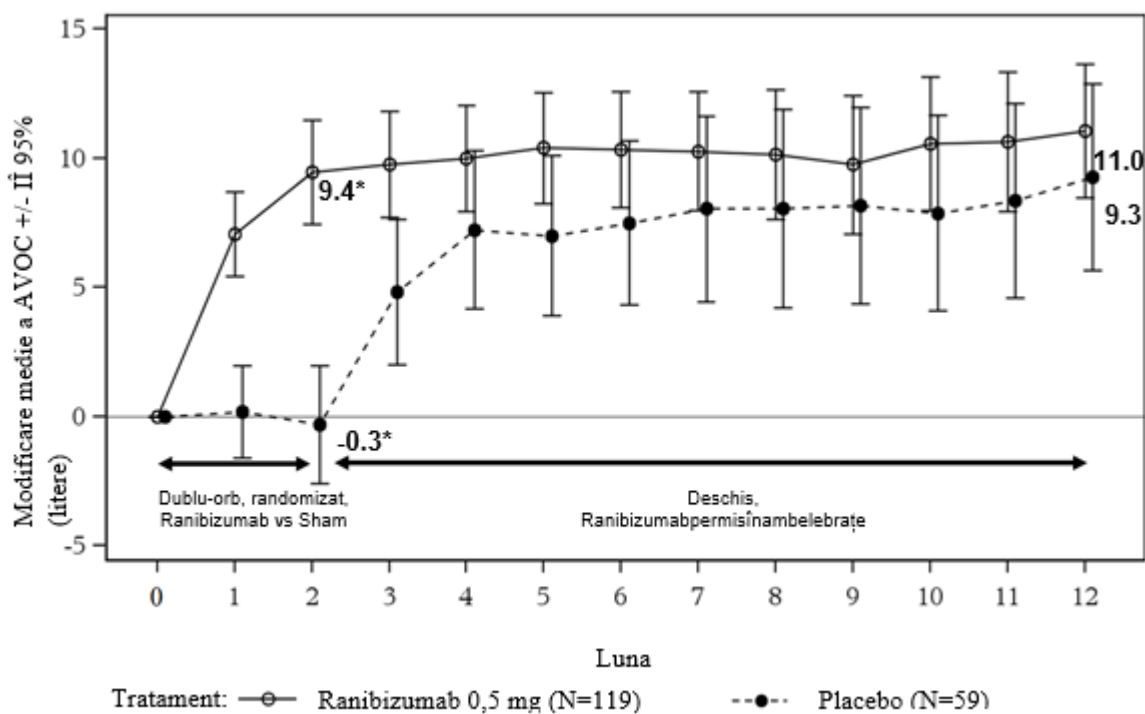
**Tabelul 3 Rezultate în Luna 2 (MINERVA)**

|  | <b>Ranibizumab<br/>0,5 mg (n=119)</b> | <b>Placebo (n=59)</b> |
|--|---------------------------------------|-----------------------|
| Modificarea medie a AVOC față de valoarea inițială până în Luna 2 <sup>a</sup>                     | 9,5 litere                            | -0,4 litere           |
| Pacienți care au obținut ≥15 litere față de momentul inițial sau care au atins 84 litere în Luna 2 | 31,4%                                 | 12,3%                 |
| Pacienți care nu au pierdut >15 litere față de momentul inițial în Luna 2                          | 99,2%                                 | 94,7%                 |
| Scăderea GRRC <sup>b</sup> față de momentul inițial până în Luna 2 <sup>a</sup>                    | 77 μm                                 | -9,8 μm               |

<sup>a</sup> Comparatie unilaterala  $p < 0,001$  cu placebo

<sup>b</sup> GRRC – grosimea retinei în regiunea centrală.

**Figura 3 Modificare medie față de AVOC inițială, în timp, până în Luna 12 (MINERVA)**



Când se compară ranibizumab cu placebo în Luna 2, a fost observat un efect constant al tratamentului atât în toate grupurile, cât și în subgrupurile cu o anumită etiologie la momentul inițial:

**Tabelul 4 Efectul tratamentului în toate grupurile și în subgrupurile cu etiologie la momentul inițial**

| <b>Etiologie generală și etiologie la momentul inițial</b> | <b>Efectul tratamentului comparativ cu placebo [litere]</b> | <b>Numărul pacienților [n] (tratament + placebo)</b> |
|--|---|--|
| Generală   | 9,9   | 178  |
| Striații angioide  | 14,6  | 27   |
| Retinocoroidopatie post-inflamatorie                       | 6,5   | 28   |
| Corioretinopatie seroasă centrală                          | 5,0   | 23   |
| Corioretinopatie idiopatică                                | 11,4  | 63   |
| Diverse etiologii <sup>a</sup>                             | 10,6  | 37   |

<sup>a</sup> cuprinde diverse etiologii cu frecvență scăzută de apariție, care nu sunt incluse în alte subgrupuri

În studiul pivot G2301 (MINERVA), la cinci pacienți adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 12 până la 17 ani, cu afectare a acuității vizuale, secundare NVC, s-a administrat tratament în regim deschis, cu ranibizumab 0,5 mg la momentul inițial, urmat de o schemă personalizată de tratament, ca pentru populația adultă. AVOC a fost îmbunătățită față de valoarea inițială până în Luna 12, la toți cei cinci pacienți, între 5 și 38 litere (în medie 16,6 litere). Îmbunătățirea acuității vizuale a fost însoțită de o stabilizare sau scădere a grosimii retinei în regiunea centrală, în perioada de 12 luni. Numărul mediu de injecții cu ranibizumab administrate în studiu pe perioada de 12 luni a fost de 3 (între 2 și 5). Per total, tratamentul cu ranibizumab a fost bine tolerat.

#### Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de EMD

Eficacitatea și siguranța ranibizumab au fost evaluate în cadrul a trei studii randomizate, cu comparator activ, cu durata de minimum 12 luni. Un total de 868 pacienți (708 cu comparator activ și 160 cu comparator simulat) au fost înscriși în aceste studii.

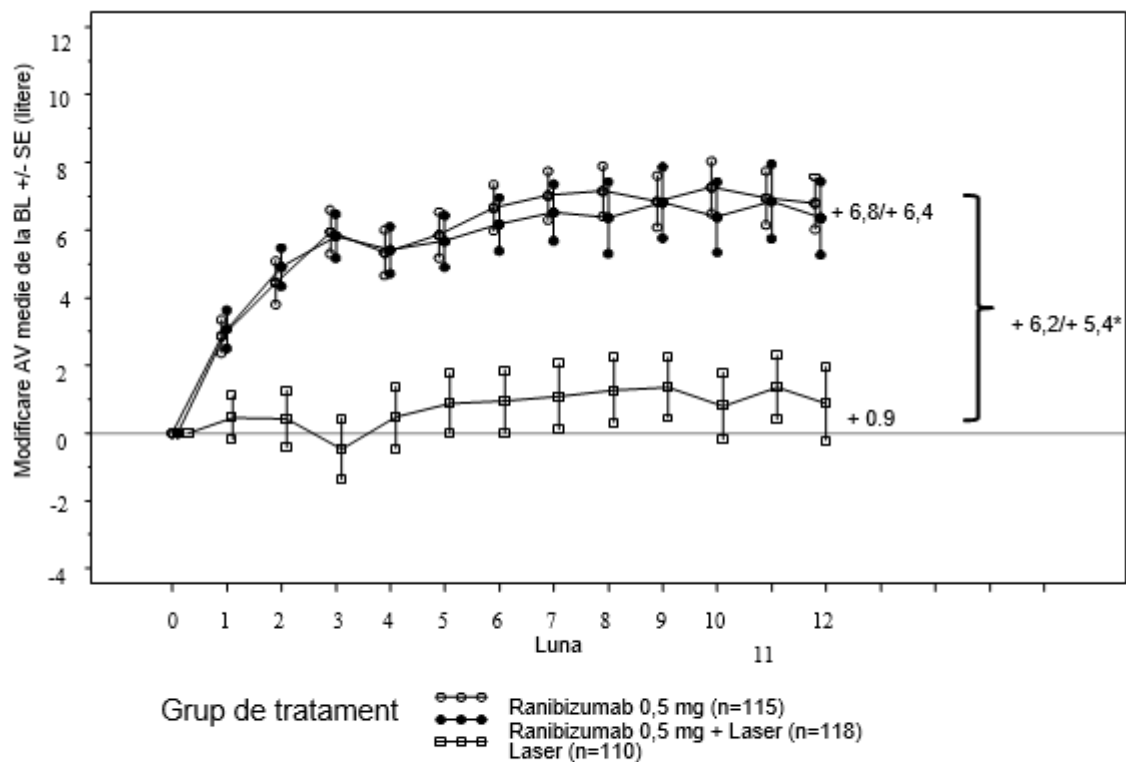
În cadrul studiului de fază II D2201 (RESOLVE), 151 pacienți au fost tratați cu ranibizumab (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n=51) sau cu tratament simulat (n = 49) prin administrare de injecții intravitroase lunare. Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 12 comparativ cu valoarea de bază a fost de +7,8 (±7,72) litere la pacienții centralizați, tratați cu ranibizumab (n = 102 comparativ cu -0,1 (±9,77) litere pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo; modificarea medie a AVCO în Luna 12 față de valoarea inițială a fost de 10,3 (±9,1) litere comparativ cu -1,4 (±14,2) litere respectiv (p < 0,0001 pentru diferența de tratament).

În studiul D2301 (RESTORE), de fază III, 345 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra ranibizumab 0,5 mg în monoterapie și placebo fotocoagulare cu laser, ranibizumab 0,5 mg asociat cu fotocoagulare cu laser sau placebo injectabil și fotocoagulare cu laser. 240 pacienți, care finalizaseră anterior studiul RESTORE cu durata de 12 luni, au fost înrolați în studiul prelungit, extins, multicentru, cu durata de 24 săptămâni (Studiu prelungit RESTORE). Pacienții au fost tratați cu ranibizumab 0,5 mg, cu administrare la nevoie sau *pro re nata* (PRN), în același ochi, ca fiind studiul principal (D2301 RESTORE).

Evaluarea rezultatelor este sintetizată în Tabelul 5 (RESTORE și studiul prelungit) și Figura 4 (RESTORE).



**Figura 4** Modificarea medie a acuității vizuale de la valoarea inițială în timp în cadrul studiului D2301 (RESTORE)



BL= valoarea inițială; SE=eroarea standard a mediei

\* Diferența în media celor mai mici pătrate,  $p < 0,0001/0,0004$  pe baza testului

Cochran-Mantel-Haenszel stratificat, cu două componente

Efectul la 12 luni a fost uniform în majoritatea subgrupurilor. Cu toate acestea, pacienții cu o AVOC > 73 litere și edem macular, cu grosimea retinei în regiunea centrală <math>< 300 \mu\text{m}</math>, nu au părut să beneficieze în urma tratamentului cu ranibizumab comparativ cu fotocoagularea cu laser.

**Tabelul 5 Rezultate în Luna 12 în studiul D2301 (RESTORE) și în Luna 36 în studiul D2301-E1 (studiul prelungit RESTORE)**

|  |   |   |                           |
|--|---|---|---------------------------|
| Evaluarea rezultatelor în Luna 12 comparativ cu valoarea inițială în studiul D2301 (RESTORE)   | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>n = 115          | Ranibizumab<br>0,5 mg + Laser<br>n = 118          | Laser<br>n = 110          |
| Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 12 <sup>a</sup> ( $\pm$ DS)  | 6,1 (6,4) <sup>a</sup>                    | 5,9 (7,9) <sup>a</sup>                            | 0,8 (8,6)                 |
| Modificarea medie a AVOC în Luna 12 ( $\pm$ DS)  | 6,8 (8,3) <sup>a</sup>                    | 6,4 (11,8) <sup>a</sup>                           | 0,9 (11,4)                |
| Îmbunătățirea cu $\geq$ 15 litere sau a AVOC $\geq$ 84 litere în Luna 12 (%)   | 22,6                                      | 22,9  | 8,2                       |
| Număr mediu de injecții (Lunile 0-11)  | 7,0                                       | 6,8   | 7,3<br>(placebo)          |
| <b>Evaluarea rezultatelor în Luna 36 comparativ cu valoarea inițială din studiul D2301 (RESTORE) în studiul D2301-E1 (studiul prelungit RESTORE)</b> |   |   |                           |
| Evaluarea rezultatelor în Luna 36 comparativ cu valoarea inițială din studiul D2301 (RESTORE) în studiul D2301-E1 (studiul prelungit RESTORE)        | Anterior<br>ranibizumab<br>0,5 mg<br>n=83 | Anterior<br>ranibizumab<br>0,5 mg + laser<br>n=83 | Anterior<br>laser<br>n=74 |
| Modificarea medie a AVOC medii în Luna 24 (DS)   | 7,9 (9,0)                                 | 6,7 (7,9)   | 5,4 (9,0)                 |
| Modificarea medie a AVOC medii în Luna 36 (DS)   | 8,0 (10,1)                                | 6,7 (9,6)   | 6,0 (9,4)                 |
| Îmbunătățirea cu $\geq$ 15 litere sau a AVOC $\geq$ 84 litere în Luna 36 (%)   | 27,7                                      | 30,1  | 21,6                      |
| Număr mediu de injecții (Lunile 12-35)*  | 6,8                                       | 6,0   | 6,5                       |

<sup>a</sup>p < 0,0001 pentru comparații între brațul în cadrul căruia s-a administrat ranibizumab și brațul în cadrul căruia s-a administrat laser.

n în D2301-E1 (studiu prelungit RESTORE) este numărul de pacienți cu o valoare atât la momentul inițial al D2301 (RESTORE) (Luna 0), cât și la vizita din Luna 36.

\* Procentul de pacienți cărora nu li s-a administrat tratament cu ranibizumab în timpul perioadei de prelungire a studiului a fost de 19%, 25% și 20% în grupele în care s-a administrat anterior ranibizumab, ranibizumab + laser, respectiv laser.

Au fost observate beneficii semnificative din punct de vedere statistic, raportate de pacienți, pentru majoritatea funcțiilor vizuale, la administrarea tratamentului cu ranibizumab (cu sau fără terapie cu laser) față de grupurile de control, conform măsurătorilor efectuate de NEI VFQ-25. Pentru alte subscări incluse în acest chestionar, nu au putut fi stabilite diferențe în funcție de tratament.

Profilul de siguranță de lungă durată al ranibizumab observat în prelungirea studiului pe o perioadă de 24 luni este conform cu profilul de siguranță cunoscut al ranibizumab.

În studiul D2304 (RETAIN), de fază IIIb, 372 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra:

- ranibizumab 0,5 mg concomitent cu fotocoagulare cu laser, conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire a studiului (TE),
- ranibizumab 0,5 mg în monoterapie, conform schemei TE,
- ranibizumab 0,5 mg în monoterapie, conform schemei PRN.

În toate grupele, ranibizumab a fost administrat lunar până când AVCO a fost stabilă, timp de minimum trei evaluări lunare consecutive. În schema de tratament cu posibilitate de prelungire, ranibizumab a fost administrat la intervale de 2-3 luni. În toate grupele, tratamentul lunar a fost reînceput la scăderea AVCO din cauza evoluției EMD și continuat până la atingerea unei AVCO stabile.

Numărul de vizite în cadrul planificării tratamentului, după cele 3 injecții inițiale, a fost de 13 și 20 pentru schema de tratament cu posibilitate de prelungire, respectiv cu administrare la nevoie. În cazul ambelor scheme de tratament cu posibilitate de prelungire, peste 70% dintre pacienți au menținut valoarea AVCO, cu o frecvență medie a vizitelor de  $\geq 2$  luni.

Evaluările rezultatelor sunt sintetizate în Tabelul 6.

**Tabelul 6 Rezultatele studiului D2304 (RETAIN)**

| Evaluarea rezultatelor comparativ cu valoarea inițială                      | Schema de tratament cu posibilitate de prelungire ranibizumab 0,5 mg + laser n = 117 | Schema de tratament cu posibilitate de prelungire ranibizumab 0,5 mg în monoterapie n = 125 | Schema de tratament cu administrare la nevoie ranibizumab 0,5 mg n = 117 |
|---|--|---|--|
| Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 12 (DS)                   | 5,9 (5,5) <sup>a</sup>   | 6,1 (5,7) <sup>a</sup>  | 6,2 (6,0)  |
| Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 24 (DS)                   | 6,8 (6,0)  | 6,6 (7,1)   | 7,0 (6,4)  |
| Modificarea medie a AVOC în Luna 24 (DS)                                    | 8,3 (8,1)  | 6,5 (10,9)  | 8,1 (8,5)  |
| Îmbunătățirea cu $\geq 15$ litere sau a AVOC $\geq 84$ litere în Luna 24(%) | 25,6   | 28,0  | 30,8   |
| Nunăr mediu de injecții (Luni 0-23)   | 12,4   | 12,8  | 10,7   |

<sup>a</sup>p < 0,0001 pentru evaluarea non-inferiorității față de PRN

În studiile privind EMD, îmbunătățirea AVOC a fost însoțită de o reducere în timp a valorii medii a GRRC în toate grupele de tratament.

#### Tratamentul RDP

Siguranța și eficacitatea clinică a ranibizumab la pacienții cu RDP au fost evaluate în Protocolul S care a comparat tratamentul cu ranibizumab 0,5 mg administrat sub formă de injecții intravitroase cu fotocoagularea panretiniană (FPR). Criteriul final principal a fost modificarea medie a acuității vizuale în anul 2. Suplimentar, modificarea severității retinopatiei diabetice (DR) a fost evaluată pe baza fotografiilor fundului de ochi, utilizând scorul severității DR (DRSS).

Protocolul S a fost un studiu multicentric, randomizat, controlat activ, paralel, de non-inferioritate, de fază III, în care au fost înrolați 305 pacienți (394 ochi în cadrul studiului), cu RDP, cu sau fără EMD la momentul inițial. Studiul a comparat administrarea de ranibizumab 0,5 mg sub formă de injecții intravitroase cu tratamentul standard cu FPR. Un total de 191 ochi (48,5%) au fost randomizați pentru a se administra ranibizumab 0,5 mg și 203 ochi (51,5%) au fost randomizați pentru a se administra FPR. Un total de 88 ochi (22,3%) au prezentat EMD la momentul inițial: 42 (22,0%) și 46 (22,7%) ochi în grupurile în care s-a administrat ranibizumab, respectiv FPR.

În acest studiu, modificarea medie a acuității vizuale în anul 2 a fost de +2,7 litere în grupul în care s-a administrat ranibizumab, comparativ cu -0,7 litere în grupul în care s-a administrat PRP. Diferența privind media celor mai mici pătrate a fost de 3,5 litere (ÎI 95%: [0,2 la 6,7]).

În anul 1, 41,8% dintre ochi au prezentat o ameliorare de  $\geq 2$  trepte a DRSS la administrarea tratamentului cu ranibizumab (n=189), comparativ cu 14,6% ochi tratați cu FPR (n=199). Diferența estimată între ranibizumab și laser a fost de 27,4% (ÎI 95%: [18,9, 35,9]).

**Tabelul 7 Ameliorarea sau agravarea DRSS cu  $\geq 2$  sau  $\geq 3$  trepte în anul 1 în Protocolul S (Metoda LOCF)**

| Modificare pe categorii față de momentul inițial   | Protocol S                       |                |                                  |
|--|----------------------------------|----------------|----------------------------------|
|  | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(N=189) | FPR<br>(N=199) | Diferență în procente<br>(%), ÎI |
| Ameliorare $\geq 2$ trepte   |                                  |                |                                  |
| n (%)  | 79<br>(41,8%)                    | 29<br>(14,6%)  | 27,4<br>(18,9, 35,9)             |
| Ameliorare $\geq 3$ trepte   |                                  |                |                                  |
| n (%)  | 54<br>(28,6%)                    | 6<br>(3,0%)    | 25,7<br>(18,9, 32,6)             |
| Agravare $\geq 2$ trepte   |                                  |                |                                  |
| n (%)  | 3<br>(1,6%)                      | 23<br>(11,6%)  | -9,9<br>(-14,7, -5,2)            |
| Agravare $\geq 3$ trepte   |                                  |                |                                  |
| n (%)  | 1<br>(0,5%)                      | 8<br>(4,0%)    | -3,4<br>(-6,3, -0,5)             |
| DRSS = scorul severității retinopatiei diabetice, n = număr de pacienți care au îndeplinit condiția la vizită, N = număr total de ochi din studiu. |                                  |                |                                  |

În anul 1, în grupul tratat cu ranibizumab în cadrul Protocolului S, ameliorarea  $\geq 2$  trepte a DRSS a corespuns ochilor fără EMD (39,9%) și cu EMD la momentul inițial (48,8%).

O analiză a datelor în anul 2 din Protocolul S a demonstrat că 42,3% (n=80) dintre ochii din grupul tratat cu ranibizumab a prezentat o ameliorare de  $\geq 2$  trepte a DRSS față de momentul inițial, comparativ cu 23,1% (n=46) dintre ochii din grupul tratat cu FPR. În grupul tratat cu ranibizumab, a fost observată o ameliorare de  $\geq 2$  trepte a DRSS față de valoarea inițială la 58,5% (n=24) dintre ochii cu EMD la momentul inițial și la 37,8% (n=56) dintre ochii fără EMD.

De asemenea, DRSS a fost evaluat în trei studii separate, controlate activ, de fază 3, privind EMD (ranibizumab 0,5 mg PRN comparativ cu terapie cu laser) care au inclus un total de 875 pacienți dintre care aproximativ 75% au fost de origine asiatică. Într-o metaanaliză a acestor studii, 48,4% dintre cei 315 pacienți cu scoruri DRSS gradabile din subgrupa de pacienți cu DR non-proliferativă moderat severă (NPDR) sau mai severă la momentul inițial au prezentat o ameliorare a DRSS de  $\geq 2$  trepte în Luna 12 atunci când au fost tratați cu ranibizumab (n = 192), față de 14,6% dintre pacienții tratați cu terapie cu laser (n = 123). Diferența estimată dintre ranibizumab și terapia cu laser a fost de 29,9% (ÎI 95%: [20,0, 39,7]). La 405 pacienți gradabili DRSS cu NPDR moderat sau mai bine, s-a observat o ameliorare a DRSS de  $\geq 2$  trepte la 1,4% și 0,9% pacienți din grupele în care s-a administrat ranibizumab, respectiv terapie cu laser.

#### Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de edemul macular secundar OVR

Siguranța și eficacitatea clinică a ranibizumab la pacienții cu afectarea acuității vizuale ca urmare a edemului macular secundar OVR au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate, BRAVO și CRUISE care au inclus subiecți cu BRVO (n = 397), respectiv CRVO (n = 392). În ambele studii, subiecților li s-au administrat ranibizumab 0,3 mg sau 0,5 mg intravitros sau injecții cu placebo. După 6 luni, pacienții din brațele de control au trecut la 0,5 mg ranibizumab.

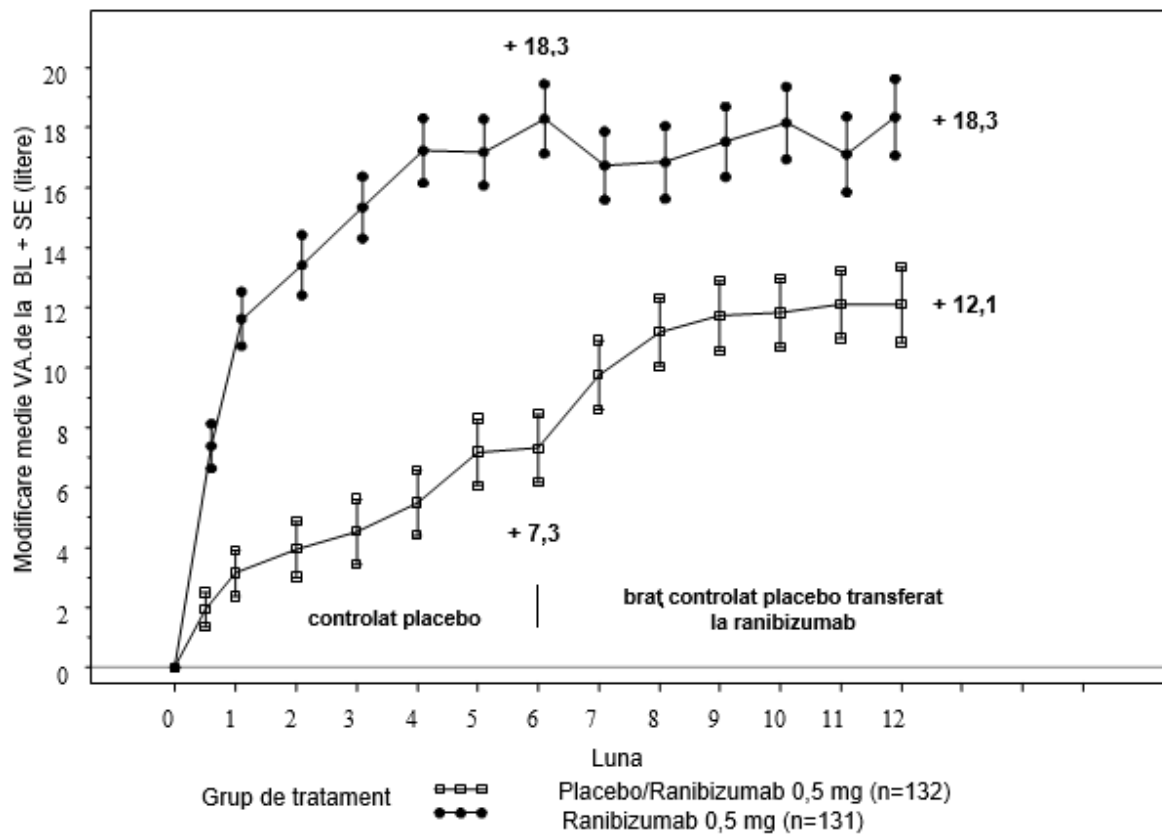
Măsurile-cheie din BRAVO și CRUISE sunt prezentate sumar în Tabelul 8 și Figurile 5 și 6.

**Tabelul 8 Rezultate în lunile 6 și 12 (BRAVO și CRUISE)**

|   | BRAVO  |                                  | CRUISE                                       |                                  |
|---|--|----------------------------------|--|----------------------------------|
|   | Placebo/<br>Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n=132) | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n=131) | Placebo/<br>Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n=130) | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n=130) |
| Modificarea medie a acuității vizuale în luna 6 <sup>a</sup> (litere) (DS) (criteriul final primar) | 7,3 (13,0)                                   | 18,3 (13,2)                      | 0,8 (16,2)                                   | 14,9 (13,2)                      |
| Modificarea medie a AVCO în luna 12 (litere) (DS)   | 12,1 (14,4)                                  | 18,3 (14,6)                      | 7,3 (15,9)                                   | 13,9 (14,2)                      |
| Plus de ≥ 15 litere sau acuitate vizuală în luna 6 <sup>a</sup> (%)                                 | 28,8   | 61,1                             | 16,9   | 47,7                             |
| Plus de ≥ 15 litere sau acuitate vizuală în luna 12 (%)   | 43,9   | 60,3                             | 33,1   | 50,8                             |
| Proporția (%) de pacienți cărora li s-a administrat terapie de urgență cu laser în ultimele 12 luni | 61,4   | 34,4                             | Nu se aplică.                                | Nu se aplică.                    |

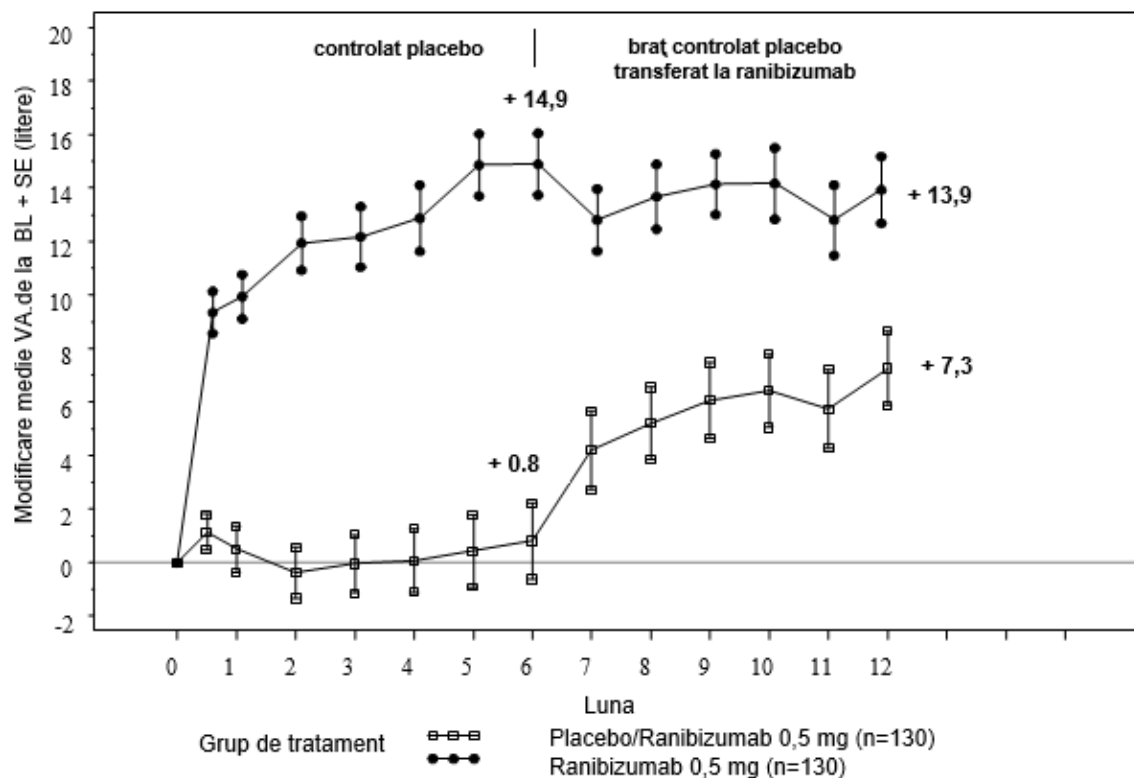
<sup>a</sup>p < 0,0001 pentru ambele studii

Figura 5 Modificare medie față de AVCO inițială în timp, în luna 6 și luna 12 (BRAVO)



BL= valoarea inițială; SE=eroarea standard a mediei

**Figura 6** Modificare medie față de AVCO inițială în timp, în luna 6 și luna 12 (CRUISE)



BL= valoarea inițială; SE=eroarea standard a mediei

În ambele studii, îmbunătățirea vederii a fost însoțită de o reducere continuă și semnificativă a edemului macular măsurat prin grosimea centrală a retinei.

La pacienții cu CRVO (CRUISE și studiul de extensie HORIZON): Subiecții la care s-a administrat placebo în primele 6 luni, cărora ulterior li s-a administrat ranibizumab nu au atins îmbunătățiri comparabile ale acuității vizuale până în Luna 24 (~6 litere) față de subiecții tratați cu ranibizumab de la începutul studiului (~12 litere).

Au fost observate beneficii semnificative din punct de vedere statistic, raportate de pacienți, în subscările privind activitatea vizuală de aproape și la distanță la administrarea tratamentului cu ranibizumab față de grupa de control, conform măsurătorilor efectuate de NEI VFQ-25.

Siguranța clinică și eficacitatea pe termen lung (24 luni) a ranibizumab la pacienții cu afectare vizuală cauzată de edemul macular secundar OVR au fost evaluate în studiile BRIGHTER (BRVO) și CRYSTAL (CRVO). În ambele studii, subiecților li s-a administrat o schemă de dozare de 0,5 mg ranibizumab PRN, pe baza unor criterii individualizate de stabilire a dozei. BRIGHTER a fost un studiu randomizat, activ controlat, cu 3 brațe de tratament, care a comparat ranibizumab 0,5 mg administrat în monoterapie sau în asociere cu fotocoagulare suplimentară cu laser, cu fotocoagularea cu laser administrată în monoterapie. După 6 luni, subiecților din brațul de tratament în care s-a administrat tratament cu laser li s-a putut administra ranibizumab 0,5 mg. CRYSTAL a fost un studiu cu un singur braț de tratament, în care s-a administrat ranibizumab 0,5 mg în monoterapie.

Măsurile-cheie din studiile BRIGHTER și CRYSTAL sunt prezentate în Tabelul 9.

**Tabelul 9 Rezultatele în lunile 6 și 24 (BRIGHTER și CRYSTAL)**

|  | BRIGHTER                       |  |                  | CRYSTAL                        |
|--|--------------------------------|--|------------------|--------------------------------|
|  | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>N=180 | Ranibizumab<br>0,5 mg + Laser<br>N=178 | Laser*<br>N=90   | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>N=356 |
| Modificarea medie a AVOC în luna 6 <sup>a</sup> (litere) (DS)  | +14,8<br>(10,7)                | +14,8<br>(11,13)                       | +6,0<br>(14,27)  | +12,0<br>(13,95)               |
| Modificarea medie a AVOC în luna 24 <sup>b</sup> (litere) (DS)   | +15,5<br>(13,91)               | +17,3<br>(12,61)                       | +11,6<br>(16,09) | +12,1<br>(18,60)               |
| Îmbunătățirea cu ≥ 15 litere a AVOC în luna 24 (%)   | 52,8                           | 59,6                                   | 43,3             | 49,2                           |
| Număr mediu de injecții (DS) (Lunile 0-23)   | 11,4<br>(5,81)                 | 11,3 (6,02)                            | NA               | 13,1 (6,39)                    |
| <sup>a</sup> p<0,0001 pentru ambele comparații în studiul BRIGHTER în luna 6: Ximluci 0,5 mg comparativ cu Laser și Ximluci 0,5 mg + tratament cu laser comparativ cu tratament cu laser.<br><sup>b</sup> p<0,0001 pentru ipoteză nulă în studiul CRYSTAL conform căreia modificarea medie în luna 24 față de valoarea inițială este zero.<br>* Începând cu luna 6, a fost permis tratamentul cu ranibizumab 0,5 mg (24 pacienți au fost tratați numai cu tratament cu laser). |                                |  |                  |                                |

În studiul BRIGHTER, ranibizumab 0,5 mg în asociere cu tratament suplimentar cu laser s-a dovedit non-inferior comparativ cu ranibizumab administrat în monoterapie față de valoarea inițială în luna 24 (II 95% -2,8, 1,4).

În ambele studii, în luna 1, a fost observată o scădere rapidă și semnificativă din punct de vedere statistic a grosimii retinei în regiunea centrală față de valoarea inițială. Acest efect a fost menținut până la luna 24.

Efectul tratamentului cu ranibizumab a fost similar indiferent de prezența ischemiei retiniene. În studiul BRIGHTER, pacienții cu ischemie (N=46) sau fără (N=133) și tratați cu ranibizumab în monoterapie au prezentat o modificare medie față de valoarea inițială, de +15,3, respectiv +15,6 litere, în luna 24. În studiul CRYSTAL, pacienții cu ischemie (N=53) sau fără (N=300) și tratați cu ranibizumab în monoterapie au prezentat o modificare medie față de valoarea inițială, de +15,0, respectiv +11,5 litere.

Efectul obținut, în ceea ce privește îmbunătățirea acuității vizuale, a fost observat la toți pacienții tratați cu ranibizumab 0,5 mg în monoterapie, indiferent de durata bolii acestora, atât în BRIGHTER, cât și în CRYSTAL. La pacienții cu o durată a bolii de <3 luni, în luna 1, a fost observată o creștere a acuității vizuale cu 13,3 și 10,0 litere; și 17,7 și 13,2 litere în luna 24 în BRIGHTER, respectiv CRYSTAL. Îmbunătățirea acuității vizuale la pacienții cu o durată a bolii ≥12 luni a fost de 8,6, respectiv 8,4 litere în cele două studii. Trebuie avută în vedere începerea tratamentului la momentul stabilirii diagnosticului.

Profilul de siguranță pe termen lung al ranibizumab observat în studiile cu durata de 24 luni



corespunde profilului de siguranță cunoscut al ranibizumab.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține ranibizumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în DMS neovasculară, afectarea acuității vizuale determinate de EMD, afectarea acuității vizuale determinate de edemul macular secundar OVR, afectarea acuității vizuale determinate de NVC și retinopatie diabetică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrarea intravitroasă lunară de ranibizumab la pacienții cu DMS neovasculară, concentrațiile plasmatice de ranibizumab au fost, în general, scăzute, cu valori maxime situate ( $C_{max}$ ), în general, sub concentrația de ranibizumab necesară pentru inhibarea activității biologice a FECV cu 50% (11-27 ng/ml, după cum s-a estimat cu ajutorul unui test *in vitro* de proliferare celulară).  $C_{max}$  a fost proporțională cu doza în intervalul de dozare între 0,05 și 1,0 mg/ochi. Concentrațiile plasmatice la un număr limitat de pacienți cu EMD indică faptul că nu poate fi exclusă o expunere sistemică ușor mai ridicată în comparație cu cele observate la pacienții cu DMS neovasculară. Concentrațiile plasmatice ale ranibizumab la pacienții cu OVR au fost similare sau ușor mai mari în comparație cu cele observate la pacienții cu DMS neovasculară.

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională și de dispariție a ranibizumabului din plasmă la pacienții cu DMS neovasculară tratați cu doza de 0,5 mg, timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al ranibizumabului de la nivelul corpului vitros este de aproximativ 9 zile. După administrarea lunară de ranibizumab 0,5 mg/ochi,  $C_{max}$  de ranibizumab din plasmă, atinsă după aproximativ o zi de la administrarea dozei se anticipează că variază, în general, între 0,79 și 2,90 ng/ml iar  $C_{min}$  se anticipează că variază, în general, între 0,07 și 0,49 ng/ml. Concentrațiile plasmatice ale ranibizumab se anticipează a fi de aproximativ 90000 ori mai mici decât concentrațiile intravitroase de ranibizumab.

### Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea parametrilor farmacocinetici ai ranibizumab la pacienții cu insuficiență renală. În cadrul unei analize de farmacocinetică populațională la pacienții cu DMS neovasculară, 68% (136 din 200) dintre pacienți prezentau insuficiență renală (46,5% ușoară [50-80 ml/min], 20% moderată [30-50 ml/min] și 1,5% severă [ $< 30$  ml/min]). La pacienții OVR 48,2% (253 din 525) aveau insuficiență renală (36,4% ușoară, 9,5% moderată și 2,3% severă). Clearance-ul sistemic a fost puțin mai scăzut, dar acest lucru nu a fost semnificativ din punct de vedere clinic.

### Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale ranibizumab la pacienții cu insuficiență hepatică.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Administrarea bilaterală intravitroasă de ranibizumab la maimuța cynomolgus, în doze cuprinse între 0,25 mg/ochi și 2,0 mg/ochi o dată la fiecare 2 săptămâni timp de până la 26 săptămâni a produs efecte oculare dependente de doză.

La nivel intraocular, s-au observat creșteri dependente de doză ale congestiei camerei anterioare și a celulelor atingând nivelul maxim după 2 zile de la injecție. În general, severitatea răspunsului inflamator a scăzut după injecțiile ulterioare sau în perioada de vindecare. În segmentul posterior au existat infiltrate de celule ale corpului vitros și de corp străin care, de asemenea, au avut tendința de a

depinde de doză și care s-au menținut, în general, până la sfârșitul perioadei de tratament. În studiul de 26 săptămâni, severitatea inflamației de la nivelul corpului vitros a crescut odată cu numărul de injecții. Cu toate acestea, după vindecare s-au observat semne privind reversibilitatea acestora. Caracterul și încadrarea în timp a inflamației segmentului posterior sugerează un răspuns al anticorpilor mediat pe cale imunologică, care poate fi irelevant din punct de vedere clinic. La unele animale s-a observat formarea cataractei după o perioadă relativ lungă de inflamație intensă, sugerând faptul că modificările de la nivelul cristalinului au fost secundare unei inflamații severe. S-a observat o creștere temporară a presiunii intraoculare ca urmare a injectărilor intravitroase, indiferent de doză.

Modificările oculare microscopice au fost asociate cu inflamația și nu au indicat procese degenerative. S-au observat modificări ale inflamației granulomatoase de la nivelul discului optic în cazul unor ochi. Aceste modificări de la nivelul segmentului posterior s-au redus iar în unele cazuri au dispărut în timpul perioadei de recuperare.

Nu s-au observat semne de toxicitate sistemică după administrarea intravitroasă. Într-un subgrup de animale la care s-a administrat medicamentul, s-au evidențiat anticorpi plasmatici și vitroși la ranibizumab.

Nu sunt disponibile date privind carcinogenitatea sau mutagenitatea.

La maimuțele gestante, tratamentul intravitros cu ranibizumab, care a avut ca rezultat expuneri sistemice maxime de 0,9-7 ori mai mari decât expunerea clinică prevăzută în scenariul cel mai pesimist, nu a dus la toxicitate asupra dezvoltării fetale sau teratogenitate și nu a avut niciun efect asupra greutateii sau structurii placentei, deși, pe baza efectului său farmacologic, ranibizumab trebuie privit ca având potențial teratogen și embriotoxic/fetotoxic.

Absența efectelor mediate de ranibizumab asupra dezvoltării embrio-fetale este legată în mod plauzibil, în principal, de incapacitatea fragmentului Fab de a traversa placentă. Cu toate acestea, a fost descris un caz în care mama a prezentat concentrații plasmatice mari de ranibizumab, iar ranibizumab a fost prezent în plasma fetală, sugerând că anticorpul anti-ranibizumab a acționat ca proteină transportatoare (conținând regiune Fc) pentru ranibizumab, așadar reducând clearance-ul plasmatic matern și permițând transferul placentar. Cum investigațiile privind dezvoltarea embrio-fetală au fost efectuate la animale gestante, sănătoase, iar boala (de exemplu, diabet zaharat) poate modifica permeabilitatea placentară spre un fragment Fab, studiul trebuie interpretat cu rezerve.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Trehaloză dihidrat  
Clorură de histidină monohidrat  
Histidină  
Polisorbat 20  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatura camerei (25°C), timp de până la 48 ore.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

### Ambalaj conținând numai flaconul

Un flacon (din sticlă de tip I), cu dop (din cauciuc bromobutolic), conținând 0,23 ml soluție sterilă.

### Ambalaj conținând flacon + ac cu filtru

Un flacon (din sticlă de tip I), cu dop (din cauciuc bromobutolic), conținând 0,23 ml soluție sterilă și un ac steril cu filtru, bont, de 5 μm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

### Ambalaj conținând numai flaconul

Flaconul este exclusiv de unică folosință. Orice cantitate neutilizată din produs trebuie eliminată după administrare. Nu trebuie utilizat niciun flacon care arată semne de deteriorare sau deschidere. Sterilitatea nu poate fi garantată dacă sigiliul ambalajului nu este intact.

Pentru pregătire și injectare intravitroasă, sunt necesare următoarele dispozitive medicale de unică folosință:

- un ac steril cu filtru de 5 μm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm)
- o seringă sterilă de 1 ml (incluzând un marcaj de 0,05 ml) și un ac pentru injectare (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

Aceste dispozitive medicale nu sunt incluse în acest ambalaj.

### Ambalaj conținând flacon + ac cu filtru

Flaconul și acul cu filtru sunt exclusiv de unică folosință. Reutilizarea poate conduce la infectare și/sau alte boli/leziuni. Toate componentele sunt sterile. Nu trebuie utilizată nicio componentă cu ambalaj care arată semne de deteriorare sau deschidere. Sterilitatea nu poate fi garantată dacă sigiliul ambalajului componenteii nu este intact.

Pentru pregătire și injectare intravitroasă, sunt necesare următoarele dispozitive medicale de unică folosință:

- un ac cu filtru de 5 μm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, provided)
- o seringă sterilă de 1 ml (incluzând un marcaj de 0,05 ml, nu este inclusă în acest ambalaj) un ac pentru injectare (30G x ½"; nu este inclus în acest ambalaj)
- o seringă cu volum redus și de înaltă precizie, prevăzută împreună cu un ac pentru injectare (30G x ½") în kitul VISISURE (nu este inclus în acest ambalaj), pentru copiii născuți prematur

La pregătirea Ximluci pentru administrare intravitroasă **la adulți**, vă rugăm să urmați următoarele instrucțiuni:

1. Înainte de aspirare, se scoate capacul flaconului și se curăță septumul flaconului (de exemplu, cu un tampon cu alcool 70%).
2. Asamblați un ac cu filtru de 5 μm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) la o seringă de 1 ml, folosind o tehnică aseptică. Împingeți acul bont cu filtru în centrul dopului flaconului până când acul

atinge baza flaconului.

3. Aspirați toată cantitatea de lichid din flacon, menținând flaconul în poziție dreaptă, ușor înclinat, pentru a ușura extragerea completă.
4. Asigurați-vă că pistonul este tras înapoi suficient când goliți flaconul, pentru a goli complet acul cu filtru.
5. Lăsați acul bont cu filtru în flacon și desprindeți seringă de ac. Acul bont cu filtru trebuie înlăturat după extragerea conținutului flaconului și nu trebuie folosit pentru injectarea intravitroasă.
6. Atașați ferm un ac pentru injecție (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) la seringă, în condiții aseptice.
7. Înlăturați cu grijă capacul de la acul pentru injecție fără a desprinde acul pentru injecție de seringă.

Notă: țineți de partea inferioară a acului pentru injecție atunci când înlăturați capacul.

8. Eliminați cu atenție aerul din seringă odată cu surplusul de soluție și ajustați doza la marcajul de 0,05 ml de pe seringă. Seringa este acum gata pentru injecție.

Notă: Nu curățați acul pentru injecție. Nu trageți înapoi pistonul.

După injecție, nu se pune la loc capacul pe ac și nu se detașează de pe seringă. Se elimină seringă utilizată împreună cu acul într-un recipient pentru deșeuri medicale ascuțite sau în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germany

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Anterior lansării în fiecare Stat Membru, DAPP va aproba materialul final educațional împreună cu autoritatea națională competentă.

DAPP trebuie să asigure că, în urma discuțiilor și acordurilor cu autoritățile naționale competente din fiecare Stat Membru în care Ximluci este pus pe piață, la lansarea și după aceasta, sunt puse la

dispoziția tuturor clinicilor de oftalmologie unde se anticipează utilizarea Ximluci pachetul cu informații pentru pacient.

Pachetul cu informații pentru pacient trebuie distribuit sub forma unei broșuri cu informații pentru pacient, cât și sub forma unui fișier audio conținând următoarele elemente cheie:

- Prospectul
- Pregătirea pentru tratamentul cu Ximluci
- Care sunt etapele ulterioare tratamentului Ximluci
- Principalele semne și simptome ale evenimentelor adverse grave, inclusiv presiune intraoculară crescută, inflamație intraoculară, desprindere și rupere retiniană și endoftalmită infecțioasă
- Când trebuie solicitată îngrijire medicală de urgență din partea personalului medical

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**AMBALAJ CONȚINÂND NUMAI FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ximluci 10 mg/ml soluție injectabilă  
ranibizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon a 0,23 ml soluție conține ranibizumab 2,3 mg.  
2,3 mg/0,23 ml

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

trehaloză dihidrat; clorhidrat de histidină, monohidrat; histidină; polisorbitat 20; apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă  
1 flacon x 0,23 ml  
Doză unică pentru adulți: 0,5 mg/0,05 ml.  
Surplusul va fi eliminat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intraventriculară.  
Numai pentru o singură utilizare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.  
A nu se congela.  
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1691/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****AMBALAJ CARE CONȚINE FLACON + AC CU FILTRU****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ximluci 10 mg/ml soluție injectabilă  
ranibizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon a 0,23 ml soluție conține ranibizumab 2,3 mg (10 mg/ml).  
2,3 mg/0,23 ml

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

trehaloză dihidrat; clorhidrat de histidină, monohidrat; histidină; polisorbitat 20; apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă

1 flacon a 0,23 ml  
1 ac cu filtru.  
Doză unică pentru adulți: 0,5 mg/0,05 ml.  
Surplusul va fi eliminat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravitroasă.  
Numai pentru o singură utilizare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Acul cu filtru nu este pentru injectare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1691/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Ximluci 10 mg/ml soluție injectabilă  
ranibizumab  
Administrare intravitroasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2,3 mg/0,23 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru pacient

### Ximluci 10 mg/ml soluție injectabilă ranibizumab

#### **ADULȚI**

- ▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Ximluci și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Ximluci
3. Cum se administrează Ximluci
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ximluci
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Ximluci și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Ximluci**

Ximluci este o soluție care se injectează în ochi. Ximluci aparține unui grup de medicamente numite medicamente de antineovascularizație. Acesta conține substanța activă numită ranibizumab.

##### **La ce se utilizează Ximluci**

Ximluci este utilizat la adulți pentru tratarea câtorva afecțiuni oculare care cauzează afectarea acuității vizuale.

Aceste afecțiuni sunt cauzate de deteriorarea retinei (partea din spate a ochiului, care este sensibilă la lumină) determinată de:

- creșterea unor vase de sânge permeabile, anormale. Aceasta se observă la afecțiuni cum sunt degenerescenta maculară senilă (DMS) și retinopatie diabetică proliferativă (RDP, o boală cauzată de diabetul zaharat. De asemenea, poate fi asociată cu neovascularizație coroidală (NVC) cauzată de miopia patologică (MP), striații angioide, corioretinopatie seroasă centrală sau NVC inflamatorie.
- edemul macular (umflarea părții centrale a retinei). Această umflare poate fi cauzată de diabet (o afecțiune numită edem macular diabetic (EMD)) sau de blocarea venelor de la nivelul retinei (o afecțiune numită ocluzia venei retiniene (OVR).

##### **Cum acționează Ximluci**

Ximluci recunoaște și se leagă în mod specific de o proteină, numită factorul A endotelial de creștere vasculară (FECV-A), care este prezentă la nivelul ochiului. Când este în exces, VEGF-A determină creșterea unor vase de sânge anormale și umflarea interiorului ochiului, ceea ce poate conduce la afectarea acuității vizuale, asociată cu boli cum sunt DMS, EMD, RDP, OVR, MP și NVC. Legându-se la VEGF-A, Ximluci poate bloca acțiunile acestuia și poate preveni această creștere și umflare anormale.

În cazul acestor boli, Ximluci poate contribui la stabilizarea și, în multe cazuri, la îmbunătățirea vederii dumneavoastră.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Ximluci**

### **Nu trebuie să vi se administreze Ximluci**

- Dacă sunteți alergic la ranibizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- Dacă aveți o infecție în interiorul sau în jurul ochiului.
- Dacă aveți dureri sau prezență roșeață (inflamație severă în interiorul ochiului) la nivelul ochiului.

### **Atenționări și precauții**

Înainte de a vi se administra Ximluci, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Ximluci se administrează sub formă de injecție în ochi. Ocazional, ca urmare a tratamentului cu Ximluci, pot apărea infecții în partea internă a ochiului, durere sau roșeață (inflamație), dezlipire sau rupere a unui dintre straturile din spatele ochiului (dezlipire sau rupere retiniană și dezlipire sau ruptură la nivelul epitelului pigmentar al retinei), sau opacifierea cristalinului (cataractă). Este importantă identificarea și tratamentul acestei infecții sau a dezlipirii de retină cât mai curând posibil. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați semne cum sunt durere la nivelul ochiului sau disconfort accentuat, agravarea roșeții la nivelul ochiului, vedere încețoșată sau scăderea acuității vizuale, un număr crescut de particule mici în câmpul vizual sau creșterea sensibilității la lumină.
- La unii pacienți presiunea oculară poate crește pentru o perioadă scurtă de timp exact după injecție. Este posibil să nu observați acest aspect, prin urmare medicul dumneavoastră poate monitoriza acest parametru după fiecare injecție.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți istoric de afețiuni ale ochilor sau tratamente la nivelul ochilor sau dacă ați suferit un accident vascular cerebral sau ați prezentat semne trecătoare de accident vascular cerebral (slăbiciune sau paralizie a membrelor sau feței, dificultăți de vorbire sau înțelegere). Aceste informații vor fi luate în considerare pentru a evalua dacă Ximluci este tratamentul adecvat pentru dumneavoastră.

Vă rugăm să consultați pct. 4 („Reacții adverse posibile”) pentru informații mai detaliate privind reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Ximluci.

### **Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)**

Utilizarea Ximluci la copii și adolescenți nu a fost stabilită și, prin urmare, nu este recomandată.

### **Ximluci împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

- Femeilor care pot rămâne gravide li se recomandă să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minimum trei luni după administrarea ultimei injecții cu Ximluci.
- Nu există experiență privind utilizarea Ximluci la gravide. Ximluci nu trebuie utilizat în timpul sarcinii dacă posibilul beneficiu nu depășește riscul posibil pentru făt. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră înainte de începerea tratamentului cu Ximluci.
- Ximluci nu este recomandat în timpul alăptării pentru că nu se cunoaște dacă Ximluci se elimină în laptele matern la om. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a începe tratamentul cu Ximluci.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

După tratamentul cu Ximluci puteți prezenta încețoșarea temporară a vederii. Dacă se întâmplă acest

lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până la dispariția acestor simptome.

### 3. Cum se administrează Ximluci

Ximluci se administrează sub forma unei singure injecții în ochi de către un medic oftalmolog, sub anestezie locală. Doza uzuală pentru o injecție este de 0,05 ml (care conține 0,5 mg de substanță activă). Intervalul dintre două doze injectate în același ochi trebuie să fie de minimum patru săptămâni. Toate injecțiile cu Ximluci vor fi administrate de către medicul dumneavoastră oftalmolog.

Înainte de administrarea injecției, medicul dumneavoastră vă va curăța cu atenție ochiul pentru a preveni infectarea. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va administra un anestezic local pentru a reduce sau preveni apariția durerii pe care o puteți simți la administrarea injecției.

Tratamentul este început cu o injecție de Ximluci pe lună. Medicul dumneavoastră va monitoriza starea ochiului dumneavoastră și, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, va decide dacă și când este nevoie să vi se administreze tratamentul în continuare.

Instrucțiuni detaliate privind utilizarea sunt furnizate la sfârșitul prospectului la „Cum se prepară și se administrează Ximluci la adulți”.

#### Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

Ximluci poate fi utilizat de persoane cu vârsta de 65 ani și peste, fără a fi necesară modificarea dozei.

#### Înainte de întreruperea tratamentului cu Ximluci

Dacă intenționați să întrerupeți tratamentul cu Ximluci, vă rugăm să mergeți la următoarea programare și să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va face recomandări și va decide cât timp trebuie să urmați tratamentul cu Ximluci.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse asociate cu administrarea Ximluci sunt cauzate fie de medicamentul însuși, fie de procedura de injecție și afectează, în principal, ochiul.

#### Reacții adverse grave:

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Dezlipire sau rupere a stratului din spatele ochiului (dezlipire sau rupere a retinei), ducând la vederea de pete luminoase însoțite de flocoane care progresează până la pierderea temporară a vederii sau opacifierea cristalinului (cataractă).

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- orbire
- infecție a globului ocular (endoftalmită) cu inflamație a porțiunii interioare a ochiului.

Simptomele pe care este posibil să le prezentați sunt

- durere sau senzație accentuată de disconfort la nivelul ochilor
- agravare a înroșirii ochilor
- vedere încețoșată sau reducere a acuității vizuale
- un număr crescut de particule mici în câmpul vizual

- sensibilitate accentuată la lumină.

**Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse.**

Alte reacții adverse:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Reacții adverse la nivelul ochiului includ:

- inflamație a ochiului
- sângerare în porțiunea din spate a ochiului (hemoragie retiniană)
- tulburări de vedere
- durere la nivelul ochiului
- mici particule sau pete (flocoane) în câmpul vizual
- înroșirea ochilor
- iritație la nivelul ochiului
- senzație de corp străin în ochi
- creșterea secreției lacrimale
- inflamație sau infecție a marginilor pleoapei
- uscăciune la nivelul ochilor
- înroșire și senzație de mâncărime la nivelul ochiului
- presiune crescută în interiorul ochiului.

Reacții adverse care nu afectează vederea includ

- durere în gât, nas înfundat, secreții nazale
- dureri de cap
- dureri ale articulațiilor.

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Reacții adverse la nivelul ochiului includ

- scăderea acuității vizuale
- inflamație a unei porțiuni a ochiului (uvee, cornee)
- inflamație a corneei (partea din față a ochiului)
- mici urme pe suprafața ochiului
- vedere încețoșată
- sângerare la locul injecției
- sângerare în interiorul ochiului
- secreții la nivelul ochiului însoțite de mâncărime, roșeață și umflare (conjunctivită)
- sensibilitate la lumină
- disconfort la nivelul ochiului
- umflarea pleoapei
- durere la nivelul pleoapei.

Reacții adverse care nu afectează vederea includ

- infecții ale tractului urinar
- număr redus al globulelor roșii (cu simptome cum sunt oboseală, senzație de lipsă de aer, amețeli, paloare a pielii)
- teamă fără motiv
- tuse
- greață
- reacții alergice precum erupție trecătoare pe piele, urticarie, mâncărime și înroșire a pielii.

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

Reacții adverse la nivelul ochiului includ

- inflamație și sângerare în porțiunea anterioară a ochiului
- pungă de puroi pe ochi
- modificări ale porțiunii centrale a suprafeței ochiului

- durere sau iritație la locul injecției
- senzație neobișnuită la nivelul ochiului
- iritație a pleoapei.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Ximluci**

- Nu lăsați la acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
- Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatura camerei (25°C), timp de până la 48 ore.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se utiliza dacă ambalajul este deteriorat.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Ximluci**

- Substanța activă din Ximluci este ranibizumab. Fiecare ml conține ranibizumab 10 mg. Fiecare flacon conține ranibizumab 2,3 mg în 0,23 ml soluție. Acesta asigură o cantitate ce poate fi utilizată pentru administrarea unei singure doze de 0,05 ml conținând 0,5 mg ranibizumab.
- Celelalte componente sunt trehaloză dihidrat; clorhidrat de histidină monohidrat; histidină; polisorbitat 20; apă pentru preparate injectabile.

#### **Cum arată Ximluci și conținutul ambalajului**

Ximluci este o soluție injectabilă limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor maronie, disponibilă într-un flacon (0,23 ml).

Sunt disponibile două tipuri diferite de ambalaje:

#### Ambalaj conținând numai flaconul

Ambalaj conținând un flacon din sticlă de ranibizumab, cu dop din cauciuc bromobutilic. Flaconul este numai pentru o singură utilizare.

#### Ambalaj conținând flacon + ac cu filtru

Ambalaj conținând un flacon din sticlă de ranibizumab, cu dop din cauciuc bromobutilic și un ac steril cu filtru, bont, de 5 μm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) pentru extragerea componentelor din flacon. Toate componentele sunt numai pentru o singură utilizare.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

#### **Fabricantul**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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 2 4797878

**Česká republika**

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

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Malta**

Pharma MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel: +31 765081000

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Ελλάδα**

RAFARM A.E.B.E.  
Τηλ: +30 2106776550

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**España**

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

**Polska**

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

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**Hrvatska**

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

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: + 40 213160640

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: + 353 52617777

**Slovenija**

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

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: + 49 61016030

**Slovenská republika**

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

**Italia**

EG SpA  
Tel: + 39 028310371

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**  
STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Sverige**  
STADA Nordic ApS  
Tel: + 45 44859999

**Latvija**  
UAB „STADA Baltics“  
Tel: + 370 52603926

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## URMĂTOARELE INFORMAȚII SUNT DESTINATE NUMAI PROFESIONIȘTILOR DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII:

Vă rugăm să consultați și pct. 3 „Cum se administrează Ximluci”.

### **Cum se prepară și se administrează Ximluci la adulți**

#### **Cum se prepară și se administrează Ximluci**

Flacon numai pentru o singură utilizare intravitroasă.

Ximluci trebuie administrat de către un medic oftalmolog cu experiență în injectarea intravitroasă.

În cazul afectării vizuale produse de DMS forma umedă, NVC, RDP și în cazul afectării acuității vizuale determinate de EMD sau edem macular secundar OVR, doza recomandată de Ximluci este de 0,5 mg administrată ca injecție intravitroasă unică. Aceasta corespunde unui volum de injecție de 0,05 ml. Intervalul de timp dintre două doze injectate în același ochi trebuie să fie de minimum patru săptămâni.

Tratamentul este început cu o injecție pe lună până când se atinge acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de evoluție a bolii, și anume acuitatea vizuală a pacientului este stabilă și nu apar modificări ale altor semne și simptome ale bolii în timpul continuării tratamentului. La pacienții cu DMS, forma umedă, EMD, RDP și OVR, pot fi necesare inițial trei sau mai multe injecții lunare, consecutive.

În continuare, intervalele de monitorizare și tratament trebuie stabilite de medic și trebuie să fie în funcție de evoluția bolii, conform evaluării parametrilor acuității vizuale și/sau anatomici.

Dacă, în opinia medicului, parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Ximluci trebuie întreruptă.

Monitorizarea evoluției bolii poate include examinarea clinică, testarea funcțională sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerență optică sau angiografie cu fluoresceină).

Dacă pacienții sunt tratați conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire, odată ce este obținută acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de evoluție a bolii, intervalele de administrare a tratamentului pot fi prelungite treptat până când reapar semnele de evoluție a bolii sau acuitatea vizuală este afectată. Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum două săptămâni o dată pentru DMS, forma umedă, și poate fi prelungit cu până la o lună o dată pentru EMD. Pentru RDP și OVR, intervalele de administrare a tratamentului pot, de asemenea, să fie prelungite treptat, cu toate acestea, există date insuficiente pentru a trage o concluzie cu privire la durata acestor intervale. Dacă reappare evoluția bolii, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scurtat în consecință.

Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de NVC trebuie stabilit în mod individual, la fiecare pacient, în funcție de activitatea bolii. Este posibil ca unii pacienți să necesite o singură injecție în primele 12 luni; alții pot avea nevoie de administrarea cu o frecvență mai mare a tratamentului, care să includă o injecție lunară. Pentru NVC secundară miopiei patologice (MP), este posibil ca mulți pacienți să necesite numai una sau două injecții în primul an de tratament.

#### *Ximluci și fotocoagularea cu laser la pacienții cu EMD și edem macular secundar OVR*

Există o oarecare experiență privind Ximluci administrat concomitent cu fotocoagularea cu laser. Când se administrează în aceeași zi, Ximluci trebuie administrat cu cel puțin 30 minute după fotocoagularea cu laser. Ximluci poate fi, de asemenea, administrat pacienților cărora li s-a administrat anterior fotocoagularea cu laser.



*Ximluci și terapia fotodinamică cu verteporfină în tratamentul NVC secundară MP*  
Nu există experiență privind administrarea concomitentă a Ximluci și verteporfină.

Ximluci trebuie inspectat vizual înainte de administrare pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare.

Procedura de injectare trebuie să aibă loc în condiții aseptice, ceea ce presupune utilizarea unui dezinfectant chirurgical pentru mâini, utilizarea de mănuși sterile, a unui câmp steril și a unui specul de pleoape steril (sau un echivalent) și disponibilitatea de a efectua o paracenteză sterilă (dacă este cazul). Antecedentele medicale ale pacientului privind reacțiile de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenție înainte de efectuarea procedurii intravitroase. Înainte de injectare trebuie să se administreze un anesteziec adecvat și un bactericid topic cu spectru larg pentru a se dezinfecta tegumentul periocular, pleoapele și suprafața oculară, în conformitate cu practica locală.

#### Ambalaj conținând numai flaconul

Flaconul este exclusiv de unică folosință. Orice cantitate neutilizată din produs trebuie eliminată după administrare. Nu trebuie utilizat niciun flacon care arată semne de deteriorare sau deschidere. Sterilitatea nu poate fi garantată dacă sigiliul ambalajului nu este intact.

Pentru pregătire și injectare intravitroasă, sunt necesare următoarele dispozitive medicale de unică folosință:

- un ac steril cu filtru de 5  $\mu\text{m}$  (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm)
- o seringă sterilă de 1 ml (incluzând un marcaj de 0,05 ml)
- un ac pentru injectare (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

Aceste dispozitive medicale nu sunt incluse în ambalajul Ximluci.

#### Ambalaj conținând flacon + ac cu filtru

Toate componentele sunt sterile și exclusiv de unică folosință. Nu trebuie utilizată nicio componentă cu ambalaj care arată semne de deteriorare sau deschidere. Sterilitatea nu poate fi garantată dacă sigiliul ambalajului componenteii nu este intact. Reutilizarea poate conduce la infectare și/sau alte boli/leziuni.

Pentru pregătire și injectare intravitroasă, sunt necesare următoarele dispozitive medicale de unică folosință:

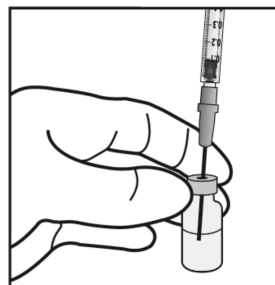
- un ac steril cu filtru de 5  $\mu\text{m}$  (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, furnizat)
- o seringă sterilă de 1 ml (incluzând un marcaj de 0,05 ml, nu este inclusă în ambalajul Ximluci)
- un ac pentru injectare (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm; nu este inclus în ambalajul Ximluci)

La pregătirea Ximluci pentru administrare intravitroasă la adulți, vă rugăm să urmați următoarele instrucțiuni:

1. Înainte de aspirare, se scoate capacul flaconului și se curăță septumul flaconului (de exemplu, cu un tampon cu alcool 70%).

2. Asamblați un ac cu filtru de 5  $\mu\text{m}$  (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) la o seringă de 1 ml, folosind o tehnică aseptică. Împingeți acul bont cu filtru în centrul dopului flaconului până când acul atinge baza flaconului.

3. Aspirați toată cantitatea de lichid din flacon, menținând flaconul în poziție dreaptă, ușor înclinat, pentru a ușura extragerea completă.



4. Asigurați-vă că pistonul este tras înapoi suficient atunci când goliți flaconul, pentru a goli complet acul cu filtru.

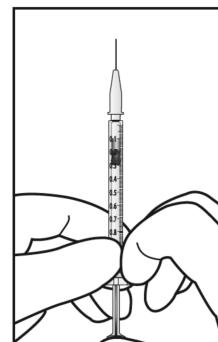
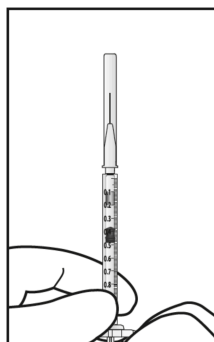


5. Lăsați acul bont cu filtru în flacon și desprindeți seringă de ac. Acul bont cu filtru trebuie înlăturat după extragerea conținutului flaconului și nu trebuie folosit pentru injectarea intravitroasă.

6. Atașați ferm un ac pentru injecție (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) la seringă, în condiții de asepsie.

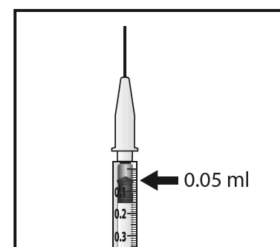
7. Înlăturați cu atenție capacul de la acul pentru injecție fără a desprinde acul pentru injecție de seringă.

Notă: țineți de partea inferioară a acului pentru injecție când înlăturați capacul.



8. Eliminați cu atenție aerul din seringă, împreună cu surplusul de soluție, și ajustați doza la marcajul de 0,05 ml de pe seringă. Seringa este acum gata pentru injecție.

Notă: Nu curățați acul pentru injecție. Nu trageți înapoi pistonul.



Pentru injecție, acul trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, evitându-se meridianul orizontal și țintind spre centrul globului ocular. Apoi se administrează volumul de injectat de 0,05 ml; pentru următoarele injecții trebuie utilizată o zonă sclerală diferită.

După injecție, nu se pune la loc capacul pe ac și nu se detașează de pe seringă. Se elimină seringă utilizată împreună cu acul într-un recipient pentru deșeurile medicale ascuțite sau în conformitate cu cerințele locale.