

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Rexatilux 10 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 10 mg ranibizumaba*. Ena viala vsebuje 2,3 mg ranibizumaba v 0,23 ml raztopine. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml, ki vsebuje 0,5 mg ranibizumaba, pri odraslih bolnikih.

*Ranibizumab je fragment humaniziranega monoklonskega protitelesa, pridobljen iz celic bakterije *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,005 mg polisorbata 20 na en uporabljen odmerek 0,05 ml, kar ustreza 0,10 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra, brezbarvna do blede rumena vodna raztopina, pH 5,2–5,8, osmolalnost 270 do 375 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rexatilux je indicirano pri odraslih:

- za zdravljenje neovaskularne (vlažne) oblike starostne degeneracije rumene pege (SDM),
- za zdravljenje okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME),
- za zdravljenje proliferativne diabetične retinopatije (PDR),
- za zdravljenje okvare vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica okluzije mrežnične vene (pri okluziji centralne mrežnične vene ali njene veje) (RVO - retinal vein occlusion),
- za zdravljenje okvare vida zaradi neovaskularizacije žilnice (CNV - choroidal neovascularisation).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Rexatilux sme dajati usposobljen oftalmolog, ki ima izkušnje z intravitrealnimi injicijami.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Rexatilux za odrasle je 0,5 mg, kar bolnik prejme z eno intravitrealno injicijo in ustreza injekcijskemu volumnu 0,05 ml. Med injiciranjem dveh odmerkov v isto oko mora preteči najmanj štiri tedne.

Zdravljenje pri odraslih bolnikih se začne z eno injekcijo na mesec, dokler ni dosežena največja ostrina vida in/ali ni več znakov aktivne bolezni, kar pomeni, da se ob nadaljevanju zdravljenja bolnikova ostrina vida in drugi znaki ter simptomi bolezni ne spreminjajo. Pri bolnikih s SDM, DME, PDR in RVO so na začetku lahko potrebne tri ali več zaporedne mesečne aplikacije.

Od te točke dalje naj pogostnost spremljanja in intervale zdravljenja določi zdravnik glede na aktivnost bolezni na osnovi ocene ostrine vida in/ali anatomskih parametrov.

Če po presoji zdravnika vizualni in anatomski parametri nakazujejo, da bolnik od neprekinjenega zdravljenja nima koristi, je treba z zdravljenjem z zdravilom Rexatilux prekiniti.

Spremljanje aktivnosti bolezni lahko vključuje klinični pregled, preiskave vidne funkcije ali slikovne metode (na primer optično koherentno tomografijo ali fluoresceinsko angiografijo).

Če bolniki prejemajo zdravilo po režimu „Zdravi in podaljšaj“, se lahko po doseženi največji ostrini vida in/ali ob odsotnosti znakov aktivne bolezni intervali med odmerki postopoma podaljšujejo, dokler se ponovno ne pojavijo znaki aktivne bolezni oziroma dokler ne pride do ponovnega poslabšanja vida. Pri vlažni obliki SDM je mogoče interval med dvema odmerkoma v enem koraku podaljšati za največ dva tedna, medtem ko ga je pri DME mogoče v enem koraku podaljšati za največ en mesec. Za zdravljenje bolnikov s PDR in RVO se lahko intervali med posameznimi aplikacijami zdravila postopoma podaljšajo, vendar o dolžini teh intervalov ni zadostnih podatkov. Ob ponovnem pojavu aktivne bolezni je treba interval med odmerki temu primerno skrajšati.

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV je treba določiti individualno za vsakega posameznega bolnika glede na aktivnost bolezni. Nekateri bolniki bodo morda potrebovali samo eno injekcijo v prvih 12 mesecih, drugi pa bodo morda potrebovali pogostejše zdravljenje, lahko tudi injiciranje enkrat na mesec. Številni bolniki s CNV zaradi patološke miopije (PM – pathologic myopia) bodo morda potrebovali samo eno ali dve injekciji v prvem letu (glejte poglavje 5.1).

Ranibizumab in laserska fotokoagulacija pri DME in pri makularnem edemu zaradi okluzije veje centralne mrežnične vene

Obstaja nekaj izkušenj z uporabo ranibizumaba sočasno z lasersko fotokoagulacijo (glejte poglavje 5.1). Pri uporabi obeh načinov zdravljenja na isti dan je treba zdravilo Rexatilux aplicirati najmanj 30 minut po laserski fotokoagulaciji. Zdravilo Rexatilux je mogoče aplicirati bolnikom, ki so jim predhodno opravili lasersko fotokoagulacijo.

Ranibizumab in fotodinamična terapija z verteporfinom pri neovaskularizaciji žilnice, do katere pride zaradi patološke miopije

S sočasno uporabo ranibizumaba in verteporfina ni nobenih izkušenj.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Ranibizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Vendar za to skupino niso potrebna posebna opozorila.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Pri starejših prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let in imajo DME, je izkušenj malo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ranibizumaba pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Razpoložljivi podatki za mladoletne bolnike, ki so stari od 12 do 17 let in imajo okvaro vida zaradi CNV, so navedeni v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Viala za enkratno odmerjanje, namenjena samo za intravitrealno uporabo.

Količina zdravila, ki ga vsebuje viala (0,23 ml), je večja od priporočenega odmerka (0,05 ml za odrasle), zato je treba del celotne količine zdravila iz viala pred odmerjanjem zavreči.

Izgled zdravila Rexatilux je treba pred uporabo pregledati glede vsebnosti delcev in spremembe barve.

Za pripravo zdravila Rexatilux glejte poglavje 6.6.

Postopek injiciranja je treba opraviti v aseptičnih pogojih, kar vključuje kirurško dezinfekcijo rok, uporabo sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega instrumenta) ter možnost sterilne paracenteze (če bi bila potrebna). Pred izvedbo intravitrealnega posega je treba pozorno preveriti bolnikovo anamnezo glede preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.4). Pred injiciranjem je treba v skladu z lokalno prakso uporabiti ustrezno anestezijo ter lokalni antibiotik širokega spektra za razkuževanje periokularne kože, vek in očesne površine..

Odrasli

Pri odraslih je treba injekcijsko iglo uvesti 3,5-4,0 mm posteriorno od limbusa v steklovino, usmeriti jo je treba proti središču zrkla, pri tem pa se je treba izogibati horizontalnemu meridianu. Nato se injicira 0,05 ml vsebine. Pri vsakem naslednjem injiciranju je treba uporabiti drugo mesto vboda na beločnici.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z aktivno okularno ali periokularno okužbo ali s sumom na okužbo teh predelov.

Bolniki z aktivnim hudim intraokularnim vnetjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije na intravitrealno injiciranje

Tako kot pri drugih intravitrealnih injicijah je tudi injiciranje ranibizumaba povezano z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, regmatogenim odstopom mrežnice, mrežnično raztrganino in iatrogeno travmatsko katarakto (glejte poglavje 4.8). Pri aplikaciji zdravila Rexatilux je vedno potrebno uporabiti ustrezne aseptične tehnike injiciranja. Razen tega je potrebno bolnike spremljati v tednu po injiciji, da bi lahko v primeru okužbe omogočili čimprejše zdravljenje. Bolnike je treba poučiti, da v primeru simptomov, ki nakazujejo endoftalmitis ali katerega od zgoraj naštetih dogodkov, to takoj sporočijo.

Zvišanje intraokularnega tlaka

Pri odraslih so v 60 minutah po injiciranju ranibizumaba opazili prehodno zvišanje intraokularnega tlaka (IOT). Ugotavljali so tudi vztrajno zvišan intraokularni tlak (glejte poglavje 4.8). Tako intraokularni tlak kot tudi perfuzijo glave vidnega živca je treba spremljati in ustrezno obravnavati.

Bolnike je treba poučiti o simptomih navedenih možnih neželenih učinkov in jim naročiti, naj obvestijo zdravnika v primeru bolečine v očesu ali povečane občutljivosti očesa, vedno bolj izražene rdečine

očesa, zamegljenega ali poslabšanega vida, povečanja števila drobnih delcev v vidnem polju ali povečane občutljivosti na svetlobo (glejte poglavje 4.8).

Obojestransko zdravljenje

Omejeni podatki glede zdravljenja z ranibizumabom na obeh očesih (vključno z zdravljenjem v istem dnevu) ne kažejo na povečano tveganje za sistemske neželene učinke v primerjavi z zdravljenjem samo enega očesa.

Imunogenost

Pri ranibizumabu obstaja možnost imunogenosti. Ker pri bolnikih z DME obstaja možnost povečane sistemske izpostavljenosti zdravilu, pri tej skupini bolnikov ni mogoče izključiti povečanega tveganja za razvoj preobčutljivosti. Bolnikom je treba tudi naročiti, da sporočijo, če se intenzivnost intraokularnega vnetja stopnjuje, kar bi bil lahko klinični znak, ki ga je mogoče pripisati tvorbi intraokularnih protiteles.

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo proti VEGF (vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju)

Ranibizumaba se ne sme aplicirati sočasno z drugimi zdravili, ki delujejo proti VEGF, (sistemskimi ali očesnimi).

Odlog odmerjanja zdravila Rexatilux pri odraslih

Apliciranje odmerka je treba odložiti vsaj do naslednjega dogovorjenega datuma za zdravljenje v naslednjih primerih:

- poslabšanje najboljše korigirane ostrine vida (BCVA - best-corrected visual acuity) za ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjim določanjem ostrine vida;
- intraokularni tlak ≥ 30 mmHg;
- raztrganje mrežnice;
- krvavitev pod mrežnico, ki zajema center fovee, ali če velikost krvavitve obsega ≥ 50 % celotne prizadete površine;
- izvedena ali načrtovana intraokularna operacija v predhodnih ali sledečih 28 dneh.

Raztrganje mrežničnega pigmentnega epitelija

Dejavniki tveganja, ki so povezani z nastankom raztrganja pigmentnega epitelija po uporabi zdravil, ki delujejo proti VEGF pri zdravljenju vlažne oblike SDM in morda tudi drugih oblik CNV, vključujejo obsežen in/ali visok odstotek mrežničnega pigmentnega epitelija. Pri uvajanju ranibizumaba bolnikom z navedenimi dejavniki tveganja za raztrganje mrežničnega pigmentnega epitelija je potrebna previdnost.

Regmatogeni odstop mrežnice ali makularna luknja pri odraslih

Zdravljenje je treba prekiniti pri osebah z regmatogenim odstopom mrežnice ali makularno luknjo 3. ali 4. stopnje.

Skupine bolnikov z omejeno količino podatkov

Izkušenj z zdravljenjem ljudi z DME zaradi sladkorne bolezni tipa 1 je malo. Uporabe ranibizumaba niso proučevali pri bolnikih, ki so predhodno prejeli intravitrealne injekcije, pri bolnikih z aktivnimi sistemskimi okužbami in pri bolnikih, ki imajo sočasne očesne bolezni, kot sta odstop mrežnice ali makularna luknja. Pri sladkornih bolnikih z vrednostjo HbA1c nad 108 mmol/mol (12 %) je izkušenj z uporabo ranibizumaba malo, nobenih izkušenj pa ni pri bolnikih z neurejeno hipertenzijo. Pri zdravljenju takih bolnikov mora zdravnik upoštevati navedeno pomanjkanje podatkov.

Pri bolnikih z okluzijo mrežnične vene (RVO), pri katerih pride do ireverzibilne ishemične okvare vidne funkcije, ni na voljo dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko sklepali o učinkovitosti ranibizumaba.

Za bolnike s patološko miopijo je na voljo le malo podatkov o učinku ranibizumaba pri tistih bolnikih, pri katerih zdravljenje s fotodinamično terapijo z verteporfinom ni bilo uspešno. Pri bolnikih s subfovealnimi in jukstafovealnimi lezijami so dosledno opažali učinek zdravila, pri bolnikih z ekstrafovealnimi lezijami pa ni dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko sklepali o učinkovitosti ranibizumaba pri bolnikih s patološko miopijo.

Sistemske učinki po intravitrealni uporabi

Poročali so o sistemskih neželenih dogodkih, med drugim o krvavitvah zunaj očesa in arterijskih tromboemboličnih dogodkih po intravitrealnem injiciranju zaviralcev VEGF.

O varnosti zdravljenja bolnikov, ki imajo DME, makularni edem pri okluziji mrežnične vene in neovaskularizacije žilnice zaradi patološke miopije, pri tem pa imajo še anamnezo možganske kapi ali tranzitorne ishemične atake, je na voljo le malo podatkov. Pri zdravljenju takih bolnikov je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Rexatilux vsebuje polisorbat.

To zdravilo vsebuje 0,005 mg polisorbata 20 na en uporabljen odmerek 0,05 ml, kar ustreza 0,10 mg/ml. Polisorbat lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Glede skupnega zdravljenja s fotodinamično terapijo (PDT) z verteporfinom in ranibizumabom pri vlažni obliki SDM in patološki miopiji glejte poglavje 5.1.

Glede skupnega zdravljenja z lasersko fotokoagulacijo in ranibizumabom pri DME in okluziji veje centralne mrežnične vene glejte poglavji 4.2 in 5.1.

V kliničnih študijah zdravljenja okvare vida zaradi DME pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab, sočasno zdravljenje s tiazolidindioni ni vplivalo na rezultat ostrine vida ali debeline centralnega fovealnega dela mrežnice.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

O uporabi ranibizumaba v nosečnosti ni na voljo kliničnih podatkov. Študije na opicah javanski makak ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov v nosečnosti ali na razvoj zarodka/plodu (glejte poglavje 5.3). Po aplikaciji v oko je sistemska izpostavljenost ranibizumabu majhna, vendar je zaradi njegovega mehanizma delovanja treba ranibizumab obravnavati kot potencialno teratogen in toksičen za zarodek/plod. Zato se ranibizumaba ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je pričakovana korist večja od možne nevarnosti za plod. Za ženske, ki želijo zanositi in so se zdravile z ranibizumabom, je priporočeno, da po zadnjem odmerku ranibizumaba počakajo najmanj 3 mesece, preden zanosijo.

Dojenje

Zelo omejeni podatki kažejo, da se ranibizumab lahko izloča v materino mleko v majhnih količinah. Učinek ranibizumaba na dojenega novorojenca/otroka ni znan. Kot preventivni ukrep dojenje v obdobju uporabe zdravila Rexatilux ni priporočljivo.

Plodnost

O vplivu na plodnost ni na voljo nobenih podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Postopek zdravljenja lahko povzročičasne motnje vida, ki lahko motijo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih pride do teh znakov, ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler se tečasne motnje vida ne umirijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali po odmerjanju ranibizumaba, je povezana s postopkom intravitrealnega injiciranja.

Neželeni učinki, ki se pojavijo na očeh, o katerih so po injiciranju ranibizumaba najbolj pogosto poročali, so: bolečine v očesu, očesna hiperemija, zvišan intraokularni tlak, vitritis, odstop steklovine, mrežnična krvavitev, motnje vida, motnjave v steklovini, krvavitev veznice, draženje očesa, občutek tujka v očeh, povečano solzenje, bleferitis, suho oko in srbenje očesa.

V okviru neželenih učinkov, ki niso povezani z očmi, so najbolj pogosto poročali o glavobolu, nazofaringitisu in artralgiji.

Med resnejšimi, a manj pogosto poročanimi neželenimi učinki, so endoftalmitis, slepota, odstop mrežnice, mrežnična raztrganina in iatrogena travmatska katarakta (glejte poglavje 4.4).

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, do katerih je prišlo po odmerjanju ranibizumaba v kliničnih študijah.

Tabelarični pregled neželenih učinkov[#]

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Okužbe in infestacije	
<i>zelo pogosti</i>	nazofaringitis
<i>pogosti</i>	okužba sečil*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>pogosti</i>	anemija
Bolezni imunskega sistema	
<i>pogosti</i>	preobčutljivost
Psihiatrične motnje	
<i>pogosti</i>	tesnoba

Bolezni živčevja <i>zelo pogosti</i>	glavobol
Očesne bolezni <i>zelo pogosti</i>	vitritis, odstop steklovine, mrežnična krvavitev, motnje vida, bolečine v očesu, motnjave v steklovini, krvavitev veznice, draženje očesa, občutek tujka v očesu, povečano solzenje, bleferitis, suho oko, očesna hiperemija, srbenje očesa
<i>pogosti</i>	degeneracija mrežnice, bolezen mrežnice, odstop mrežnice, mrežnična raztrganina, odstop mrežničnega pigmentnega epitelija, raztrganje mrežničnega pigmentnega epitelija, zmanjšana ostrina vida, krvavitev v steklovino, bolezen steklovine, uveitis, iritis, iridociklitis, katarakta, subkapsularna katarakta, opacifikacija zadnje lečne ovojnice, točkasti keratitis, abrazija roženice, bleščanje v sprednjem prekatu, zamegljen vid, krvavitev na mestu injiciranja, krvavitev očesa, konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, izcedek iz očesa, fotopsija, fotofobija, nelagodje v očesu, edem veke, bolečine v vekih, hiperemija veznice
<i>občasni</i>	slepota, endoftalmitis, hipopion, hifema, keratopatija, adhezija šarenice, depoziti v roženici, edem roženice, roženične strije, bolečina na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja, nenormalen občutek v očesu, draženje veke
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora <i>pogosti</i>	kašelj
Bolezni prebavil <i>pogosti</i>	navzea
Bolezni kože in podkožja <i>pogosti</i>	alergijske reakcije (izpuščaj, urtikarija, srbenje, rdečina)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva <i>zelo pogosti</i>	artralgija
Preiskave <i>zelo pogosti</i>	zvišan intraokularni tlak

neželeni učinki so bili opredeljeni kot neželeni dogodki (s pogostnostjo najmanj 0,5 odstotne točke bolnikov), do katerih je z večjo pogostnostjo (za najmanj 2 odstotni točki) prišlo pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab 0,5 mg v primerjavi s tistimi, ki so prejeli kontrolno zdravljenje (placebo ali PDT z verteporfinom).

* neželeni učinek so opazili samo v populaciji z DME

Na skupino zdravih vezani neželeni učinki:

V študijah vlažne oblike SDM faze III je bila pogostnost vseh krvavitev zunaj očesa, ki sicer sodijo med neželene dogodke, ki bi lahko bili povezani s sistemskim zaviranjem VEGF (vaskularni endotelijski rastni faktor), nekoliko povečana pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab, vendar pri pojavljanju različnih krvavitev ni bilo doslednega vzorca. Po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF obstaja teoretično tveganje za arterijske tromboembolične dogodke, vključno z možgansko kapjo in miokardnim infarktom. V kliničnih študijah z ranibizumabom so pri bolnikih s SDM, DME, PDR, RVO in CNV opazili nizko stopnjo incidence arterijskih tromboemboličnih dogodkov, vendar večjih razlik med skupinami bolnikov, zdravljenih z ranibizumabom, in kontrolnimi skupinami ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij vlažne oblike SDM in postmarketinških izkušenj so poročali o primerih nehotenega prevelikega odmerjanja. Neželeni učinki pri bolnikih iz teh poročil so bili zvišan intraokularni tlak, prehodna slepota, zmanjšana ostrina vida, edem roženice, bolečine v roženici in bolečine v očesu. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba meriti in uravnati intraokularni tlak in ga po presoji lečečega zdravnika zdraviti, če je to potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije, oznaka ATC: S01LA04

Zdravilo Rexatilux je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Ranibizumab je fragment humaniziranega monoklonskega protitelesa proti humanemu vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju A (VEGF-A). Z visoko afiniteto se veže na izooblike VEGF-A (npr. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ in VEGF₁₆₅) in tako preprečuje vezavo VEGF-A na njegove receptorje VEGFR-1 in VEGFR-2. Vezava VEGF-A na njegove receptorje povzroča proliferacijo endotelijskih celic in neovaskularizacijo, pa tudi povečano žilno permeabilnost, kar vse prispeva k razvoju neovaskularne oblike starostne degeneracije rumene pega, patogene miopije in CNV ali k okvari vida zaradi diabetičnega makularnega edema ali zaradi makularnega edema pri okluziji mrežnične vene pri odraslih.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje vlažne oblike SDM

Pri vlažni obliki SDM so klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba ocenjevali v treh 24-mesečnih randomiziranih, dvojno slepih študijah s placebom ali z aktivnimi kontrolami pri bolnikih z neovaskularno obliko SDM. Skupno so v te študije vključili 1.323 bolnikov (879 aktivnih in 444 kontrol).

V študiji FVF2598g (MARINA) so 716 bolnikov z minimalno klasično ali okultno obliko brez klasičnih lezij randomizirali v razmerju 1 : 1 : 1 tako, da so enkrat na mesec prejeli bodisi injekcije ranibizumaba 0,3 mg, bodisi ranibizumab 0,5 mg ali placebo injekcije.

V študiji FVF2587g (ANCHOR) so 423 bolnikov, ki so imeli predvsem klasične CNV lezije, randomizirali v razmerju 1 : 1 : 1 tako, da so prejeli bodisi ranibizumab 0,3 mg enkrat na mesec, bodisi ranibizumab 0,5 mg enkrat na mesec ali fotodinamično terapijo (PDT) z verteporfinom (ob izhodišču in kasneje vsake 3 mesece, če je fluoresceinska angiografija pokazala vztrajanje ali ponovno povečanje žilne permeabilnosti).

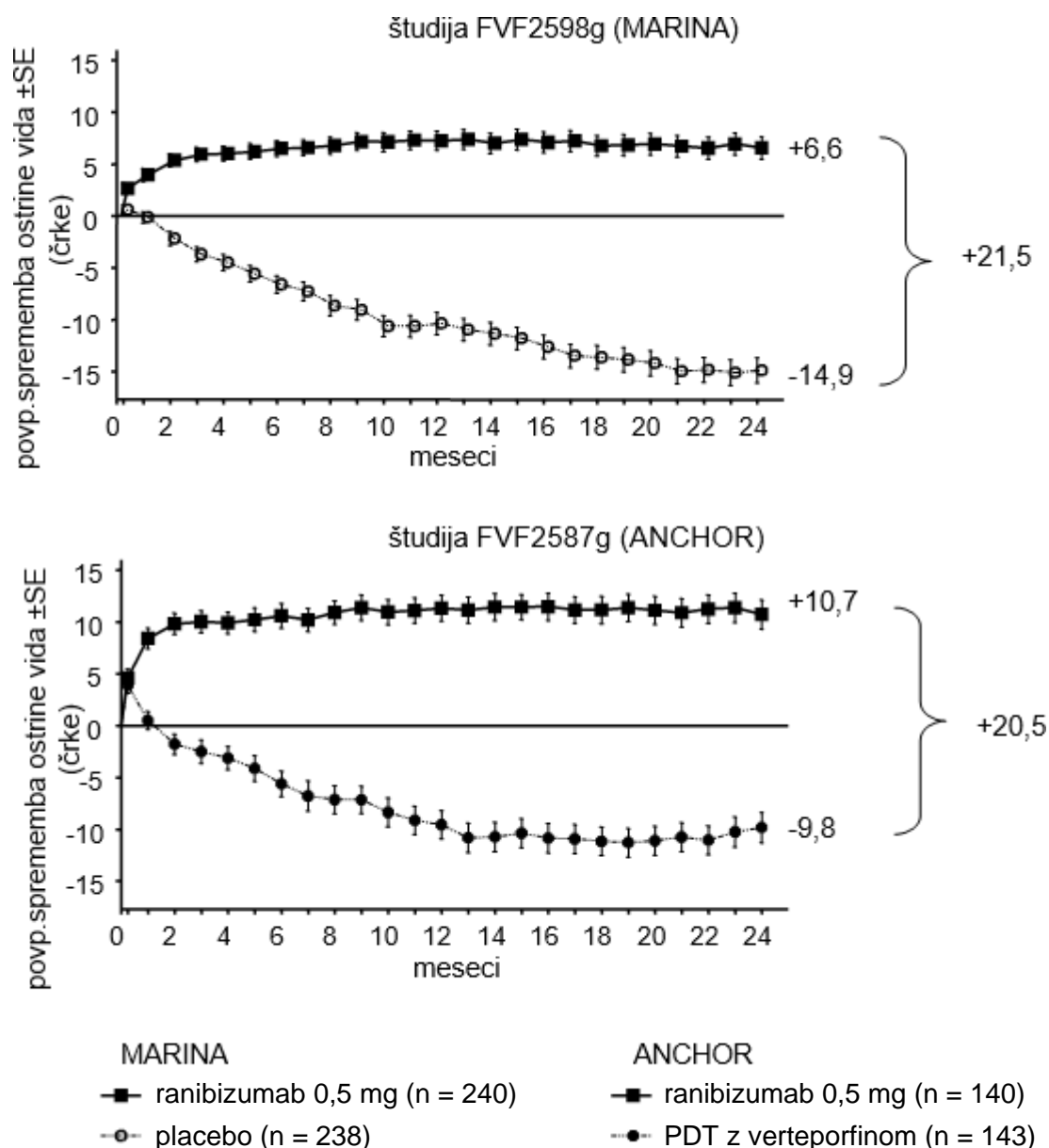
Glavna merila izidov so prikazana v preglednici 1 in na sliki 1.

Preglednica 1 Izid po 12 in po 24 mesecih v študijah FVF2598g (MARINA) in FVF2587g (ANCHOR)

Merilo izida	meseci	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		placebo (n = 238)	ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	PDT z vertepor- finom (n = 143)	ranibizumab 0,5 mg (n = 140)
poslabšanje ostrine vida za < 15 črk (%) ^a (ohranitev vida, primarni cilj opazovanja)	po 12 mesecih	62 %	95 %	64 %	96 %
	po 24 mesecih	53 %	90 %	66 %	90 %
izboljšanje ostrine vida za ≥ 15 črk (%) ^a	po 12 mesecih	5 %	34 %	6 %	40 %
	po 24 mesecih	4 %	33 %	6 %	41 %
povprečna sprememba ostrine vida (črke) (SD) ^a	po 12 mesecih	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	po 24 mesecih	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

Slika 1 Povprečna sprememba ostrine vida v 24 mesecih od izhodišča v študijah FVF2598g (MARINA) in FVF2587g (ANCHOR)



Rezultati obeh študij so pokazali, da lahko nadaljnje zdravljenje z ranibizumabom koristi tudi bolnikom, pri katerih je v prvem letu zdravljenja prišlo do poslabšanja najbolj korigirane ostrine vida (BCVA – best-corrected visual acuity) za ≥ 15 črk.

Pri zdravljenju z ranibizumabom so tako v študiji MARINA kot v študiji ANCHOR opazili statistično značilno izboljšanje funkcij vida kot v kontrolni skupini, pri čemer so svoje funkcije vida ocenjevali bolniki sami s pomočjo vprašalnika National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

V študiji FVF3192g (PIER) so 184 bolnikov s katerokoli obliko neovaskularne SDM randomizirali v razmerju 1 : 1 : 1 tako, da so prejeli bodisi injekcije ranibizumaba 0,3 mg, bodisi injekcije ranibizumaba 0,5 mg ali placebo injekcije najprej enkrat mesečno v treh zaporednih odmerjanjih, kasneje pa en odmerek vsake 3 mesece. Od 14. meseca dalje so bolnikom, ki so prejeli placebo, dovolili prehod na zdravljenje z ranibizumabom, od 19. meseca dalje pa so bolniki lahko pogosteje prejeli zdravljenje. Bolniki, ki so prejeli ranibizumab v študiji PIER, so prejeli v povprečju 10 krogov zdravljenja v celoti.

V povprečju se je ostrina vida pri bolnikih ob enkrat mesečnem odmerjanju zdravila ranibizumab sprva izboljšala, kasneje ob odmerjanju enkrat na tri mesece poslabšala in se po 12 mesecih vrnila na izhodiščno raven; ta učinek je 24 mesecev po začetku študije ostal ohranjen pri večini bolnikov, ki so prejeli ranibizumab (pri 82 %). Podatki omejenega obsega pri bolnikih s placebom, ki so kasneje prejeli ranibizumab, nakazujejo, da je zgodnji začetek zdravljenja lahko povezan z boljšim ohranjanjem ostrine vida.

Podatki dveh študij (MONT BLANC, BPD952A2308 in DENALI, BPD952A2309), ki so ju izvajali po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, so potrdili učinkovitost ranibizumaba, niso pa pokazali, da bi imelo kombinirano zdravljenje z verteporfinom (PDT z zdravilom Visudyne) in ranibizumabom boljši učinek kot ranibizumab v monoterapiji.

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV, do katere pride zaradi patološke miopije

Klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih z okvaro vida zaradi CNV pri patološki miopiji ocenjevali na osnovi 12-mesečnih podatkov iz dvojno prikrite kontrolirane ključne študije F2301 (RADIANCE). V tej študiji so 277 bolnikov randomizirali v razmerju 2 : 2 : 1 v naslednje skupine:

- skupina I (0,5 mg ranibizumaba, režim odmerjanja na podlagi kriterijev „stabilnosti“, ki so bili opredeljeni kot odsotnost spremembe BCVA v primerjavi z ocenami predhodnih dveh mesečnih pregledov);
- skupina II (0,5 mg ranibizumaba, režim odmerjanja na podlagi kriterijev „aktivnosti bolezni“, ki so bili opredeljeni kot okvara vida zaradi prisotnosti intraretinalne ali subretinalne tekočine ali aktivnega prepuščanja tekočine zaradi lezij CNV, ugotovljenih z optično koherentno tomografijo (OCT) in/ali fluoresceinsko angiografijo (FA));
- skupina III (fotodinamična terapija z verteporfinom, vPDT - bolniki so smeli prejeti ranibizumab po koncu 3. meseca).

V 12-mesečnem študijskem obdobju je v skupini II, v kateri so bolniki prejeli zdravilo v skladu s priporočenim režimom (glejte poglavje 4,2), 50,9 % bolnikov potrebovalo 1 ali 2 injekciji, 34,5 % jih je potrebovalo 3 do 5 injekcij, 14,7 % pa jih je potrebovalo 6 do 12 injekcij. 62,9 % bolnikov iz skupine II v drugem 6-mesečnem obdobju v študiji ni več potrebovalo injekcij.

Glavni izidi zdravljenja v študiji RADIANCE so prikazani v preglednici 2 in na sliki 2.

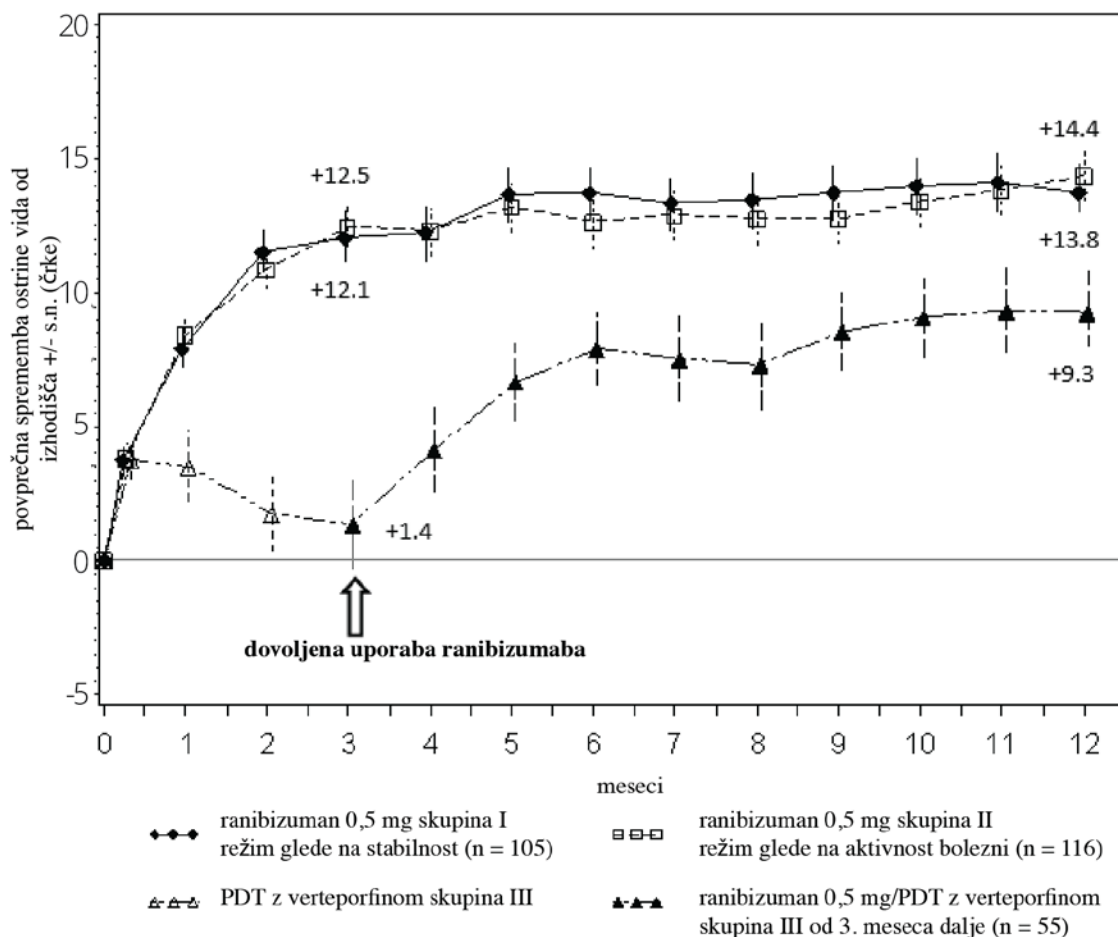
Preglednica 2 Izidi zdravljenja po 3 in 12 mesecih (študija RADIANCE)

	skupina I ranibizumab 0,5 mg „stabilnost vida“ (n = 105)	skupina II ranibizumab 0,5 mg „aktivnost bolezní“ (n = 116)	skupina III vPDT ^b (n = 55)
po 3 mesecih			
povprečna sprememba BCVA v času od konca 1. do konca 3. meseca v primerjavi z izhodiščno ^a (črke)	+10,5	+10,6	+2,2
delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 15 črk ali doseženo BCVA ≥ 84 črk	38,1 %	43,1 %	14,5 %
po 12 mesecih			
število injekcij do konca 12. meseca:			
povprečje	4,6	3,5	NA
mediana	4,0	2,5	NA
povprečna sprememba BCVA v času od konca 1. do konca 12. meseca v primerjavi z izhodiščno (črke)	+12,8	+12,5	NA
delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 15 črk ali doseženo BCVA ≥ 84 črk	53,3 %	51,7 %	NA

^a p < 0,00001 za primerjavo s kontrolno skupino z vPDT

^b primerjalna kontrolna skupina do konca 3. meseca: bolniki, ki so bili randomizirani v skupino z vPDT, so smeli prejeti ranibizumab po koncu 3. meseca (v skupini III je 38 bolnikov prejelo ranibizumab po koncu 3. meseca)

Slika 2 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 12 mesecih (študija RADIANCE)



Izboljšanje ostrine vida je spremljalo tudi zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice.

V primerjavi s fotodinamično terapijo z verteporfinom so pri zdravljenju z ranibizumabom opazili več koristi (razlika z vrednostjo $p < 0,05$), ki jih bolniki opišejo sami s pomočjo vprašalnika NEI VFQ-25, in sicer kot izboljšanje skupne sestavljene ocene in več ocen pri posameznih podlestvicah (za vid v celoti, za dejavnosti, ki so povezane z gledanjem od blizu, za duševno zdravje in odvisnost od drugih).

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV (ki ni povezana s patološko miopijo ali vlažno obliko SDM)

Klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih z okvaro vida zaradi CNV ocenjevali na osnovi 12-mesečnih podatkov iz dvojno prikrite, s placebom kontrolirane ključne študije G2301 (MINERVA). V tej študiji so 178 odraslih bolnikov v razmerju 2 : 1 randomizirali tako, da so prejeli bodisi:

- 0,5 mg ranibizumaba ob izhodišču, nato po individualiziranem režimu odmerjanja na podlagi kriterijev aktivnosti bolezni, opredeljenih z merjenjem ostrine vida in/ali anatomskih parametrov (npr. zmanjšanja ostrine vida, prisotnosti intraretinalne in subretinalne tekočine, krvavitve ali aktivnega prepuščanja tekočine);
- ali injekcije placeba ob izhodišču, nato po individualiziranem režimu odmerjanja na podlagi kriterijev aktivnosti bolezni.

Po koncu 2. meseca so bolniki začeli prejemati odprto zdravljenje z ranibizumabom po potrebi.

Glavni izidi zdravljenja iz študije MINERVA so prikazani v preglednici 3 in na sliki 3. V 12-mesečnem obdobju so opazili izboljšanje vida, ki ga je spremljalo zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice.

V 12-mesečnem obdobju so bolniki v skupini z ranibizumabom prejeli povprečno 5,8 injekcij v primerjavi s povprečno 5,4 injekcijami, ki so jih prejeli tisti bolniki v skupini s placebom, ki so bili primerni za prejetje ranibizumaba od 2. meseca naprej. V skupini s placebom 7 od 59 bolnikov ni prejelo nobene injekcije z ranibizumabom v študijsko oko v 12-mesečnem obdobju.

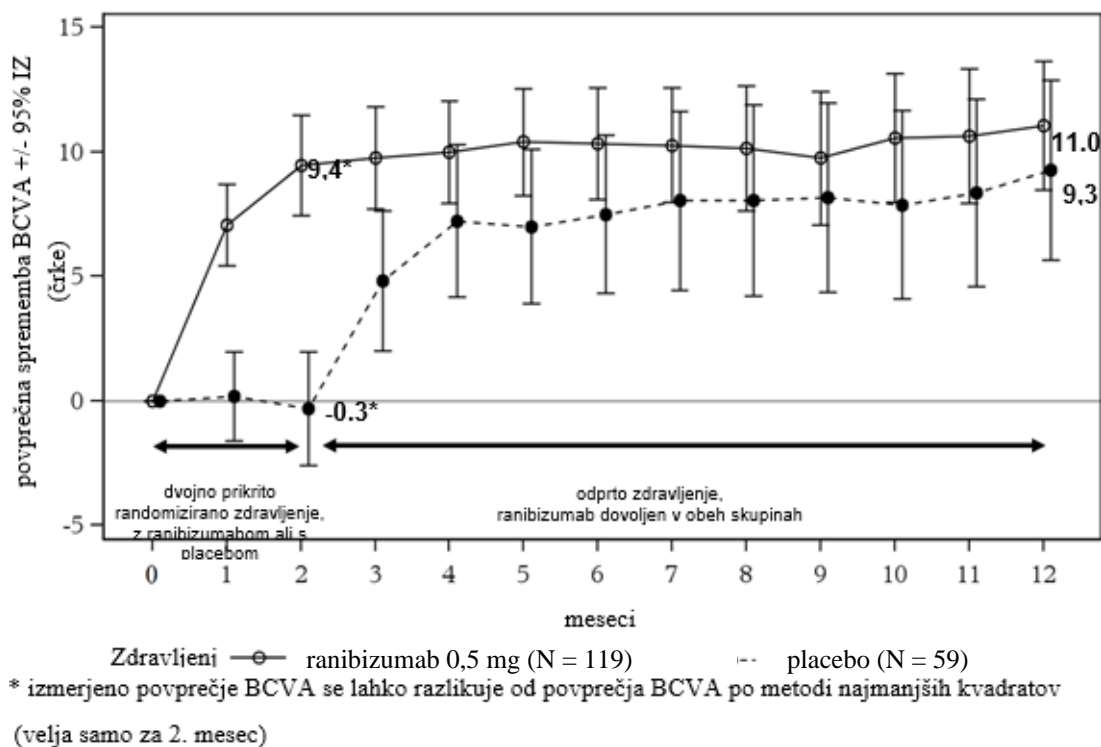
Preglednica 3 Izidi zdravljenja po koncu 2. meseca (študija MINERVA)

	ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	placebo (n = 59)
povprečna sprememba BCVA po 2 mesecih od izhodiščne ^a	9,5 črke	-0,4 črke
delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 15 črk od izhodišča ali z doseženo ostrino vida 84 črk po 2 mesecih	31,4 %	12,3 %
delež bolnikov, pri katerih po 2 mesecih ni prišlo do poslabšanja ostrine vida za > 15 črk od izhodišča	99,2 %	94,7 %
zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice (CSFT ^b) od izhodišča do konca 2. meseca ^a	77 μm	-9,8 μm

^a vrednost za enosmerno primerjavo s kontrolami s placebom: $p < 0,001$

^b CSFT – central retinal subfield thickness

Slika 3 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 12 mesecih (študija MINERVA)



Pri primerjavi uporabe ranibizumaba s kontrolnimi injekcijami placeba so po 2 mesecih opažali enoten učinek zdravljenja tako v celotni zdravljeni skupini kot v podskupinah glede na osnovno etiologijo bolezni:

Preglednica 4 Učinek zdravljenja v celotni zdravljeni skupini in po posameznih podskupinah glede na osnovno etiologijo bolezni

Celotna skupina in podskupine po posamezni osnovni etiologiji	učinek zdravljenja v primerjavi s placebom [črke]	skupno število bolnikov [n] (z zdravlilom in s placebom)
celotna skupina	9,9	178
angioidne strije	14,6	27
retinohoroidopatija kot posledica vnetja	6,5	28
centralna serozna horioretinopatija	5,0	23
idiopatska horioretinopatija	11,4	63
druge etiologije ^a	10,6	37

^a obsega različne etiologije z nizko pogostnostjo nastanka in niso vključene v etiologije pri drugih skupinah

V ključni študiji G2301 (MINERVA) je pet mladoletnih bolnikov, ki so bili stari od 12 do 17 let in so imeli okvaro vida zaradi CNV, prejelo odprto zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba ob izhodišču, nato po individualiziranem režimu odmerjanja, kot pri populaciji odraslih bolnikov. BCVA se je od izhodišča do konca 12. meseca izboljšala pri vseh petih bolnikih, in sicer v okviru od 5 do 38 črk (v povprečju za 16,6 črk). Izboljšanje ostrine vida v obdobju 12 mesecev je spremljala tudi stabilizacija ali zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice. Povprečno število injekcij ranibizumaba, ki so jih bolniki prejeli v 12 mesecih, je bilo 3 (od 2 do 5). V celoti so bolniki zdravljenje z ranibizumabom dobro prenašali.

Zdravljenje okvare vida zaradi DME

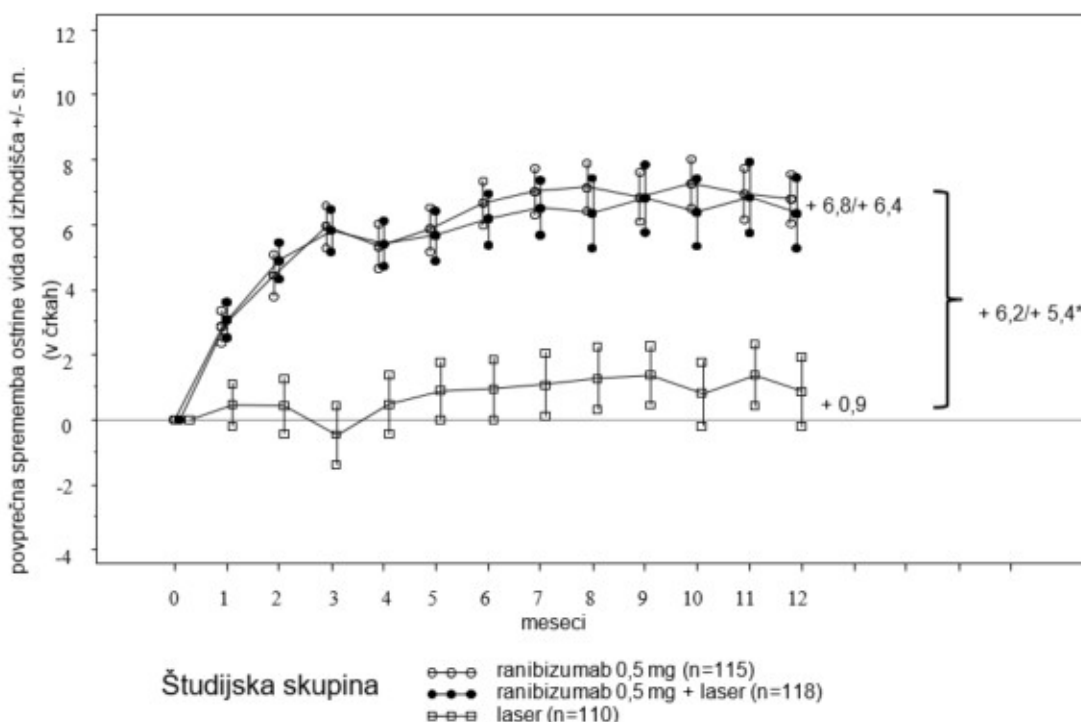
Varnost in učinkovitost ranibizumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, kontroliranih študijah s trajanjem najmanj 12 mesecev. V te študije je bilo skupno vključenih 868 bolnikov (708 bolnikov, ki so prejeli aktivno zdravilo, in 160 bolnikov v kontrolni skupini).

V študiji faze II z oznako D2201 (RESOLVE) je 151 bolnikov prejelo ranibizumab (6 mg/ml, n = 51; 10 mg/ml, n = 51) ali placebo (n = 49) z intravitrealnimi injekcijami enkrat mesečno. Povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. do 12. meseca v primerjavi z izhodiščno vrednostjo je znašala +7,8 ($\pm 7,72$) črk po združenih podatkih bolnikov, ki so prejeli ranibizumab (n = 102), v primerjavi z -0,1 ($\pm 9,77$) črk pri bolnikih, ki so prejeli placebo; povprečna sprememba BCVA od izhodišča do konca 12. meseca pa je znašala 10,3 ($\pm 9,1$) črk v primerjavi z -1,4 ($\pm 14,2$) črk pri bolnikih, ki so prejeli placebo (p < 0,0001 za razliko med obema načinoma zdravljenja).

V študiji faze III z oznako D2301 (RESTORE) so 345 bolnikov randomizirali v razmerju 1 : 1 : 1 tako, da so prejeli bodisi 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji skupaj z zgolj navidezno lasersko fotokoagulacijo, bodisi kombinirano zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba in z lasersko fotokoagulacijo ali zgolj navidezno injiciranje in pravo lasersko fotokoagulacijo. 240 bolnikov, ki so že zaključili 12-mesečno zdravljenje v študiji RESTORE, so vključili v odprto multicentrično 24-mesečno podaljšanje študije (podaljšanje študije RESTORE). Bolniki so prejeli 0,5 mg ranibizumaba po režimu odmerjanja *pro re nata* (PRN, po potrebi) v isto oko kot v osnovni študiji z oznako D2301 (RESTORE).

Glavna merila izidov so prikazana v preglednici 5 (študija RESTORE in podaljšanje te študije) in na sliki 4 (študija RESTORE).

Slika 4 Časovni potek povprečne spremembe ostrine vida od izhodišča v študiji D2301 (RESTORE)



s.n. = standardna napaka povprečja

* razlika po metodi najmanjših kvadratov, p<0,0001/0,0004 pri dvosmernem stratificiranem Cochran-Mantel- Haenszelovem testu

Po 12 mesecih je bil učinek v večini podskupin enak, vendar kaže, da bolnikom, ki so imeli začetno BCVA >73 črk in makularni edem s centralno debelino mrežnice <300 µm, zdravljenje z ranibizumabom ni koristilo tako kot laserska fotokoagulacija.

Preglednica 5 Izidi zdravljenja po 12 mesecih v študiji D2301 (RESTORE) in po 36 mesecih v študiji D2301-E1 (v podaljšanju študije RESTORE)

Merila izida po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo v študiji D2301 (RESTORE)	ranibizumab 0,5 mg n = 115	ranibizumab 0,5 mg + laser n = 118	laser n = 110
povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. meseca do konca 12. meseca ^a (±standardna deviacija)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
povprečna sprememba BCVA po 12 mesecih (±standardna deviacija)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
izboljšanje za ≥ 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk po 12 mesecih (%)	22,6	22,9	8,2
povprečno število injekcij (od začetka do konca 11. meseca)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
Merilo izida po 36 mesecih v študiji D2301-E1 (v podaljšanju študije RESTORE) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo v študiji D2301 (RESTORE)	predhodna uporaba ranibizumaba 0,5 mg n = 83	predhodna uporaba ranibizumaba 0,5 mg + laserja n = 83	predhodna uporaba laserja n = 74
povprečna sprememba BCVA po 24 mesecih (standardna deviacija)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
povprečna sprememba BCVA po 36 mesecih (standardna deviacija)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
izboljšanje za ≥ 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk po 36 mesecih (%)	27,7	30,1	21,6
povprečno število injekcij (od 12. meseca do konca 35. meseca)*	6,8	6,0	6,5

^ap < 0,0001 za primerjavo skupine z ranibizumabom s skupino z laserjem

n v študiji D2301-E1 (v podaljšanju študije RESTORE) je število bolnikov, pri katerih je bila znana tako izhodiščna vrednost v študiji D2301 (RESTORE) (mesec 0) kot vrednost, izmerjena na obisku po 36 mesecih zdravljenja.

* Delež bolnikov, ki v podaljšanju študije niso potrebovali zdravljenja z ranibizumabom, je bil 19 % pri bolnikih, ki so predhodno prejeli ranibizumab, 25 % pri tistih, ki so jih predhodno zdravili z ranibizumabom in laserjem, in 20 % pri tistih, ki so jih predhodno zdravili samo z laserjem.

Pri zdravljenju z ranibizumabom (skupaj z laserjem ali brez) so bile koristi glede večine z vidom povezanih funkcij statistično značilno večje kot v kontrolni skupini, pri čemer so svoje funkcije vida ocenjevali bolniki sami s pomočjo vprašalnika NEI VFQ-25. Pri ostalih podlestvicah tega vprašalnika niso ugotovili razlik med posameznimi načini zdravljenja.

Dolgoročni varnostni profil ranibizumaba, ki so ga opazili v 24-mesečnem podaljšanju študije, se ujema z znanim varnostnim profilom ranibizumaba.

V študiji faze IIIb z oznako D2304 (RETAIN) so 372 bolnikov randomizirali v razmerju 1 : 1 : 1 tako, da so prejeli:

- 0,5 mg ranibizumaba s sočasno lasersko fotokoagulacijo po režimu „Zdravi in podaljšaj“,
- 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji po režimu „Zdravi in podaljšaj“,
- 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji po režimu *pro re nata*.

V vseh skupinah so ranibizumab odmerjali enkrat mesečno, dokler BCVA ni bila stabilna pri najmanj treh zaporednih mesečnih določanjih ostrine vida. Pri režimu „Zdravi in podaljšaj“ so ranibizumab odmerjali v presledkih po 2-3 mesece. V vseh skupinah so bolnikom ponovno uvedli mesečno odmerjanje zdravila, če se jim je poslabšala BCVA zaradi napredovanja DME. Z enkrat mesečnim odmerjanjem zdravila so nadaljevali, dokler niso ponovno dosegli stabilne BCVA.

Pri režimu „Zdravi in podaljšaj“ je bilo število dogovorjenih obiskov po začetnih 3 injekcijah 13, pri režimu odmerjanja „*pro re nata*“ (*po potrebi*) pa 20. Pri obeh režimih odmerjanja „Zdravi in podaljšaj“ je več kot 70 % bolnikov ohranilo svojo BCVA pri povprečni pogostnosti obiskov enkrat na ≥ 2 meseca.

Glavna merila izidov so prikazana v preglednici 6.

Preglednica 6 Izidi v študiji D2304 (RETAIN)

Merilo izida v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	0,5 mg ranibizumaba po režimu „Zdravi in podaljšaj“ + laser n = 117	samo 0,5 mg ranibizumaba po režimu „Zdravi in podaljšaj“ n = 125	0,5 mg ranibizumaba po režimu „ <i>pro re nata</i> “ n = 117
povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. meseca do konca 12. meseca ^a (standardna deviacija)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. meseca do konca 24. meseca ^a (standardna deviacija)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
povprečna sprememba BCVA po 24 mesecih (standardna deviacija)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
izboljšanje za ≥ 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk po 24 mesecih (%)	25,6	28,0	30,8
povprečno število injekcij (od začetka do konca 23. meseca)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001 za oceno neinferiornosti v primerjavi z režimom *pro re nata*

V študijah DME je izboljševanje BCVA v vseh študijskih skupinah spremljalo postopno zmanjševanje povprečne debeline fovealnega dela mrežnice.

Zdravljenje PDR

Klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih s PDR ocenjevali v študiji Protocol S, v kateri so vrednotili zdravljenje z intravitrealnimi injekcijami 0,5 mg ranibizumaba v primerjavi s panretinalno fotokoagulacijo (PRFK). Primarni cilj opazovanja je bila povprečna sprememba vidne ostrine po 2 letih. Poleg tega so ocenjevali spremembe v izraženosti diabetične retinopatije na osnovi slik očesnega ozadja s pomočjo ocene izraženosti diabetične retinopatije (ocene DRSS).

Protocol S je bila multicentrična, randomizirana, aktivno kontrolirana študija faze III z vzporednima skupinama za ugotavljanje neinferiornosti, v katero so vključili 305 bolnikov (394 študijskih oči) s PDR in z DME ali brez njega ob izhodišču. V študiji so primerjali zdravljenje z intravitrealnimi injekcijami 0,5 mg ranibizumaba s standardnim zdravljenjem s PRFK. Skupno 191 oči (48,5 %) je bilo randomiziranih na prejemanje 0,5 mg ranibizumaba, 203 očesa (51,5 %) pa so bila randomizirana na PRFK. Skupno 88 oči (22,3 %) je imelo ob izhodišču DME: 42 (22,0 %) v skupini z ranibizumabom in 46 (22,7 %) v skupini s PRFK.

V tej študiji je bila po 2 letih povprečna sprememba ostrine vida v skupini z ranibizumabom +2,7 črke v primerjavi z -0,7 črke v skupini s PRFK. Razlika po metodi najmanjših kvadratov je znašala 3,5 črke (95-odstotni IZ: [0,2 do 6,7]).

Po 1 letu je do izboljšanja za ≥ 2 stopnji glede na oceno DRSS prišlo pri 41,8 % oči po zdravljenju z ranibizumabom (n = 189) v primerjavi s 14,6 % oči po zdravljenju s PRFK (n = 199). Ocenjena razlika med ranibizumabom in laserskim zdravljenjem je bila 27,4 % (95-odstotni IZ: [18,9, 35,9]).

Preglednica 7 Izboljšanje ali poslabšanje ocene DRSS za ≥ 2 ali ≥ 3 stopnje po 1 letu v študiji Protocol S po metodi prenosa zadnje ocene naprej (LOCF – Last Observation Carried Forward)

Kategorija spremembe od izhodišča	Protocol S		
	ranibizumab 0.5 mg (N = 189)	PRFK (N = 199)	razlika v deležu (%), interval zaupanja (IZ)
izboljšanje za ≥ 2 stopnji			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9, 35,9)
izboljšanje za ≥ 3 stopnje			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9, 32,6)
poslabšanje za ≥ 2 stopnji			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7, -5,2)
poslabšanje ≥ 3 stopnje			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3, -0,5)

DRSS = ocena izraženosti diabetične retinopatije (DRSS - diabetic retinopathy severity score), n = število bolnikov, ki so na obisku ustrezali danemu pogoju, N = skupno število študijskih oči.

V skupini bolnikov, ki so v študiji Protocol S prejeli ranibizumab, je bil po 1 letu delež izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji pri očeh brez DME ob izhodišču (39,9 %) podoben kot pri očeh z DME ob izhodišču (48,8 %).

Rezultati analize podatkov iz študije Protocol S po 2 letih so pokazali, da je do izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji od izhodiščne prišlo pri 42,3 % (n = 80) oči v skupini z ranibizumabom v primerjavi s 23,1 % (n = 46) oči v skupini s panretinalno fotokoagulacijo. V skupini bolnikov, ki so prejeli ranibizumab, so izboljšanje ocene DRSS za ≥ 2 stopnji od izhodiščne opažali pri 58,5 % (n = 24) oči z DME ob izhodišču in pri 37,8 % (n = 56) oči brez DME.

Oceno izraženosti diabetične retinopatije (DRSS - diabetic retinopathy severity score) so določali tudi v treh ločenih aktivno kontroliranih študijah DME faze III (0,5 mg ranibizumaba po režimu odmerjanja „pro re nata“ v primerjavi z laserskim zdravljenjem): v te študije je bilo vključenih skupno 875 bolnikov, od katerih jih je bilo približno 75 % azijskega porekla. V metaanalizi teh študij je med 315 bolniki s stopenjsko oceno DRSS v podskupini, v kateri so imeli bolniki ob izhodišču zmerno močno ali bolj izraženo neproliferativno diabetično retinopatijo, po 12 mesecih prišlo do izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji pri 48,4 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z ranibizumabom (n = 192) v primerjavi s 14,6 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z laserjem (n = 123). Ocenjena razlika med zdravljenjem z ranibizumabom oziroma laserjem je bila 29,9 % (95-odstotni IZ: [20,0; 39,7]). Med 405 bolniki z ocenljivim DRSS z zmerno ali manj izraženo neproliferativno diabetično retinopatijo je prišlo do izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji pri 1,4 % bolnikov v skupini z ranibizumabom in pri 0,9 % bolnikov v skupini z laserskim zdravljenjem.

Zdravljenje okvare vida zaradi makularnega edema kot posledice okluzije mrežnične vene

Klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema pri okluziji mrežnične vene ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, kontroliranih študijah BRAVO in CRUISE, v katere so vključili preiskovance z okluzijo veje centralne mrežnične vene

(n = 397) in preiskovance z okluzijo centralne mrežnične vene (n = 392). V obeh študijah so preiskovanci prejeli bodisi ranibizumab v odmerku 0,3 mg ali 0,5 mg ali pa injekcije placeba. Po 6. mesecu so bolniki v skupini s placebom prešli na zdravljenje z ranibizumabom v odmerku 0,5 mg.

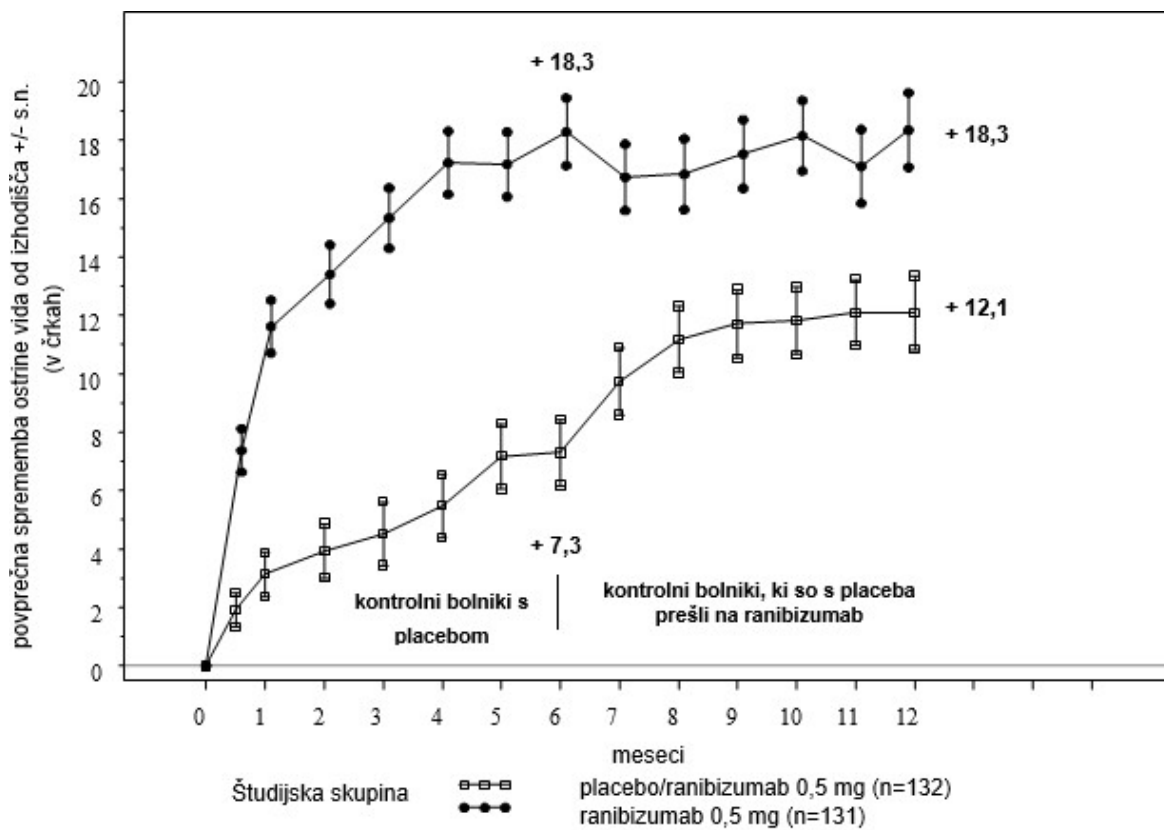
Glavna merila izidov v študijah BRAVO in CRUISE so prikazana v preglednici 8 in na slikah 5 in 6.

Preglednica 8 Izidi zdravljenja po 6 in 12 mesecih (študiji BRAVO in CRUISE)

	študija BRAVO		študija CRUISE	
	placebo/ ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	ranibizumab 0,5 mg (n = 131)	placebo/ ranibizumab 0,5 mg (n = 130)	ranibizumab 0,5 mg (n = 130)
povprečna sprememba ostrine vida po 6 mesecih ^a (v črkah) (standardna deviacija) (primarni cilj opazovanja)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
povprečna sprememba BCVA po 12 mesecih (v črkah) (standardna deviacija)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
izboljšanje za ≥ 15 črk ostrine vida po 6 mesecih ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
izboljšanje za ≥ 15 črk ostrine vida po 12 mesecih (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
delež (%) bolnikov, ki so bili nujno zdravljeni z laserjem v obdobju 12 mesecev	61,4	34,4	NA	NA

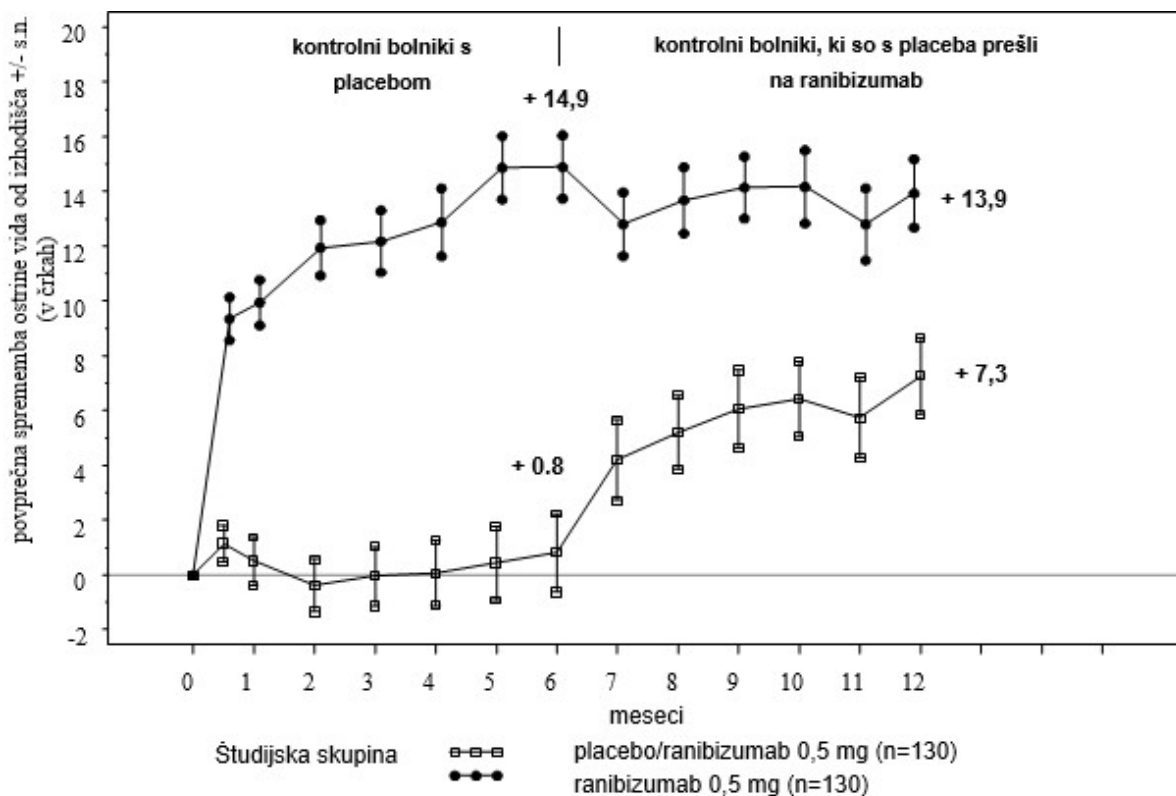
^ap < 0,0001 za obe študiji

Slika 5 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 6 in v 12 mesecih (študija BRAVO)



s.n. = standardna napaka povprečja

Slika 6 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 6 in v 12 mesecih (študija CRUISE)



s.n. = standardna napaka povprečja

V obeh študijah je izboljševanje vida spremljalo stalno in pomembno zmanjševanje makularnega edema, kar so merili z debelino osrednjega dela mrežnice.

Pri bolnikih z okluzijo centralne mrežnične vene (študija CRUISE in podaljšanje študije z nazivom HORIZON): Pri bolnikih, ki so prvih 6 mesecev prejeli placebo, nato pa so prejeli ranibizumab, do 24. meseca ni prišlo do podobnega izboljšanja ostrine vida (izboljšanje za približno 6 črk) v primerjavi z bolniki, ki so že od začetka študije prejeli ranibizumab (izboljšanje za približno 12 črk).

Pri zdravljenju z ranibizumabom so opažali statistično značilno večje koristi na podlestvicah dejavnosti, ki so povezane z gledanjem na blizu in na daleč, kot v kontrolni skupini, pri čemer so svoje funkcije vida ocenjevali bolniki sami s pomočjo vprašalnika NEI VFQ-25.

Dolgoročno (24-mesečno) klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema pri okluziji mrežnične vene ocenjevali v študiji BRIGHTER (pri okluziji veje mrežnične vene, BRVO) in študiji CRYSTAL (pri okluziji centralne mrežnične vene, CRVO). V obeh študijah so preiskovanci prejeli ranibizumab v odmerku 0,5 mg po režimu odmerjanja "pro re nata" (PRN, po potrebi) glede na individualizirane kriterije stabilnosti. Študija BRIGHTER je bila randomizirana, aktivno kontrolirana študija s tremi študijskimi skupinami, v kateri so zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji ali v kombinaciji z dodatno lasersko fotokoagulacijo primerjali z zdravljenjem s samo lasersko fotokoagulacijo. Po 6 mesecih so preiskovanci v skupini z laserjem lahko prejeli 0,5 mg ranibizumaba. Študija CRYSTAL je vključevala eno samo študijsko skupino z 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji.

Glavni izidi meritev v študijah BRIGHTER in CRYSTAL so prikazani v preglednici 9.

Preglednica 9 Izidi zdravljenja po 6 in 24 mesecih (študiji BRIGHTER in CRYSTAL)

	študija BRIGHTER			študija CRYSTAL
	ranibizumab 0,5 mg N = 180	ranibizumab 0,5 mg + laser N = 178	laser* N = 90	ranibizumab 0,5 mg N = 356
povprečna sprememba BCVA po 6 mesecih ^a (črke) (standardna deviacija)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
povprečna sprememba BCVA po 24 mesecih ^b (črke) (standardna deviacija)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
izboljšanje za ≥ 15 črk BCVA po 24 mesecih (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
povprečno število injekcij (standardna deviacija) (od začetka do konca 23. meseca)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a p < 0,0001 za obe primerjavi po 6 mesecih v študiji BRIGHTER: za ranibizumab 0,5 mg v primerjavi z laserjem in za ranibizumab 0,5 mg + laser v primerjavo z laserjem ^b p < 0,0001 za ničelno hipotezo v študiji CRYSTAL, da je povprečna sprememba od izhodišča po 24 mesecih enaka nič * preiskovancem so po 6. mesecu dovolili zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba (24 bolnikov je bilo zdravljenih samo z laserjem)				

V študiji BRIGHTER je bilo zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba z dodatnim laserskim zdravljenjem neinferiorno v primerjavi z zdravljenjem z ranibizumabom v monoterapiji v času od izhodišča do konca 24. meseca (95-odstotni IZ: -2,8, 1,4).

V obeh študijah so po 1 mesecu opazili hitro in statistično značilno zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice glede na izhodišče. Ta učinek je ostal ohranjen do konca 24. meseca.

Učinek zdravljenja z ranibizumabom je bil približno enak ne glede na prisotnost ishemije mrežnice. V študiji BRIGHTER je pri bolnikih s prisotno (N = 46) oziroma odsotno ishemijo (N = 133), zdravljenih z ranibizumabom v monoterapiji, po 24 mesecih prišlo do povprečne spremembe od izhodišča za +15,3 oziroma +15,6 črk. V študiji CRYSTAL je pri bolnikih s prisotno (N = 53) oziroma odsotno ishemijo (N = 300), zdravljenih z ranibizumabom v monoterapiji, prišlo do povprečne spremembe od izhodišča za +15,0 oziroma +11,5 črk.

Učinek v smislu izboljšanja vida so tako v študiji BRIGHTER kot v študiji CRYSTAL opazili pri vseh bolnikih, ki so prejeli 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji, ne glede na trajanje bolezni. V študijah BRIGHTER oziroma CRYSTAL je pri bolnikih s trajanjem bolezni <3 mesece prišlo do izboljšanja ostrine vida za 13,3 oziroma 10,0 črk po 1 mesecu in za 17,7 oziroma 13,2 črk po 24 mesecih. V navedenih dveh študijah je ustrezno izboljšanje ostrine vida pri bolnikih s trajanjem bolezni ≥ 12 mesecev znašalo 8,6 oziroma 8,4 črk. Treba je razmisliti o možnosti začetka zdravljenja takoj po postavitvi diagnoze.

Dolgoročni varnostni profil ranibizumaba, ki so ga opazili v obeh 24-mesečnih študijah, se ujema z znanim varnostnim profilom ranibizumaba.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z ranibizumabom za vse podskupine pediatrične populacije z neovaskularno obliko starostne degeneracije rumene pege (SMD), okvaro vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME), okvaro vida zaradi makularnega edema, ki je posledica okluzije retinalne vene, okvaro vida zaradi neovaskularizacije žilnice in diabetično retinopatijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z neovaskularno obliko SDM so bile po enkrat mesečni intravitrealni aplikaciji ranibizumaba koncentracije ranibizumaba v serumu večinoma nizke. Najvišja koncentracija (C_{max}) je bila večinoma nižja od tiste koncentracije ranibizumaba, ki je potrebna za zaviranje biološke aktivnosti VEGF za 50 % (11-27 ng/ml po oceni testa celične proliferacije *in vitro*). C_{max} je bila sorazmerna odmerku v obsegu odmerkov med 0,05 do 1,0 mg/oko. Koncentracije v serumu pri manjšem številu bolnikov z DME kažejo, da pri takih bolnikih ni mogoče izključiti možnosti za nekoliko višjo sistemsko koncentracijo v primerjavi s tisto, ki so jo opažali pri bolnikih z neovaskularno SDM. Pri bolnikih z okluzijo mrežnične vene so bile koncentracije v serumu podobne oziroma nekoliko višje v primerjavi s tistimi, ki so jih opažali pri bolnikih z neovaskularno SDM.

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike in izločanja ranibizumaba iz seruma pri bolnikih z neovaskularno obliko SDM, zdravljenih z odmerkom 0,5 mg, je povprečen razpolovni čas izločanja ranibizumaba iz steklovine približno 9 dni. Po enkrat mesečni intravitrealni aplikaciji ranibizumaba 0,5 mg/oko, je bila C_{max} ranibizumaba v serumu dosežena približno 1 dan po odmerjanju in se je običajno gibala v obsegu od 0,79 do 2,90 ng/ml. C_{min} pa v obsegu od 0,07 do 0,49 ng/ml. Pričakovane koncentracije ranibizumaba v serumu so približno 90.000-krat manjše od koncentracij ranibizumaba v steklovini.

Bolniki z okvaro ledvic: Formalnih študij za preverjanje farmakokinetike ranibizumaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili. Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z neovaskularno SDM je imelo okvaro ledvic 68 % (136 od 200) bolnikov (46,5 % blago [50-80 ml/min], 20 % zmerno [30-50 ml/min] in 1,5 % hudo [<30 ml/min]). Med bolniki z okluzijo mrežnične vene je imelo okvaro ledvic 48,2 % (253 od 525) bolnikov (36,4 % blago, 9,5 % zmerno in 2,3 % hudo). Sistemski očistek je bil nekoliko nižji, vendar to ni imelo kliničnega pomena.

Okvara jeter: Formalnih študij za preverjanje farmakokinetike ranibizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri obojestranskem intravitrealnem apliciranju ranibizumaba opicam javanski makak v odmerkih med 0,25 mg/oko in 2,0 mg/oko na 2 tedna v obdobju do 26 tednov je prišlo do od velikosti odmerka odvisnih učinkov na očeh.

Intraokularno je prišlo do odmerka odvisnega povečanja vnetja in števila celic v sprednjem prekatu z vrhom 2 dni po injiciranju. Intenzivnost vnetnega odziva se je večinoma zmanjšala z naslednjimi injiciranjmi ali med okrevanjem. V zadnjem segmentu očesa so bili prisotni celična infiltracija in motnjave v steklovini, ki so ravno tako kazali trend odvisnosti od velikosti odmerka in so večinoma vztrajali do konca obdobja zdravljenja. V 26-tedenski študiji je intenzivnost vnetja v steklovini naraščala s številom injekcij. Vendar so se po okrevanju pokazali znaki reverzibilnosti. Narava in časovni potek vnetja zadnjega segmenta očesa kažeta na imunsko posredovan odgovor protiteles, ki je morda klinično nepomemben. Pri nekaterih živalih so opažali razvoj katarakte po sorazmerno dolgem obdobju intenzivnega vnetja, kar nakazuje, da so spremembe v leči nastale sekundarno po hudem vnetju. Po intravitrealnih injekcijah so opažali prehodno, od velikosti odmerka neodvisno zvišanje intraokularnega tlaka.

Mikroskopske spremembe v očesu so bile povezane z vnetjem in niso nakazovale degenerativnih procesov. V nekaterih očeh so opažali granulomatozne vnetne spremembe papile vidnega živca. Te spremembe v zadajšnjem segmentu so se v obdobju okrevanja zmanjšale, v nekaterih primerih pa so povsem izginile.

Po intravitrealnem apliciranju niso odkrili nobenih znakov sistemske toksičnosti. Pri eni od podskupin zdravljenih živali so v serumu in steklovini našli protitelesa proti ranibizumabu.

Podatki o kancerogenosti ali mutagenosti niso na voljo.

Pri brejih opicah intravitrealno zdravljenje z ranibizumabom pri izpostavljenosti, ki je bila 0,9 do 7-krat večja od največje klinične sistemske izpostavljenosti, ni škodljivo vplivalo na razvoj, ni bilo teratogeno in ni vplivalo na maso ali zgradbo posteljice, čeprav bi morali ranibizumab glede na njegovo farmakološko delovanje šteti med potencialno teratogena zdravila in zdravila s škodljivim delovanjem na zarodek oziroma plod.

Odsotnost vpliva ranibizumaba na razvoj zarodka oziroma plodu je verjetno povezana predvsem z nezmožnostjo Fab fragmenta, da prehaja skozi posteljico. Ne glede na to, so opisali primer z visoko koncentracijo ranibizumaba v materinem serumu in prisotnostjo ranibizumaba v plodovem serumu, kar kaže, da so protitelesa proti ranibizumabu delovala kot prenašalni protein (z Fc regijo) za ranibizumab, s čimer so zmanjšala izločanje ranibizumaba iz materinega seruma in omogočili njegov prehod skozi posteljico. Ker so raziskave razvoja zarodka oziroma plodu izvajali na zdravih brejih živalih, bolezen (kot je sladkorna bolezen) pa lahko spremeni permeabilnost posteljice za Fab fragment, je pri interpretaciji rezultatov te študije potrebna previdnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
 α,α -trehaloza dihidrat
polisorbat 20 (E 432)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo je mogoče neodprto vialo shranjevati pri sobni temperaturi (25 °C) največ 30 dni.

Če vialo shranjujete pri sobni temperaturi (25 °C), je ne smete znova shraniti v hladilniku. Če je ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi ali do roka uporabnosti (kar koli je prej), jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje, ki vsebuje vialo in iglo s filtrom

Ena viala (steklo tipa I) z zamaškom (bromobutilna guma), ki vsebuje 0,23 ml sterilne raztopine, in 1 topa igla s filtrom (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pakiranje, ki vsebuje vialo in iglo s filtrom

Viala in igla s filtrom sta namenjeni samo za enkratno uporabo. Ponovna uporaba lahko povzroči okužbo ali druge bolezni/poškodbe. Vse komponente so sterilne. Katere koli komponente, na kateri so vidne poškodbe ali spremembe ovojnine, ne smete uporabiti. Sterilnosti ni mogoče zagotoviti, če pečat na ovojнинi komponente ni nedotaknjen.

Za pripravo in intravitrealno injiciranje so potrebni naslednji medicinski pripomočki za enkratno uporabo:

- 5-mikrometerska igla s filtrom (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, priložena)
- za odrasle bolnike 1-mililitrska sterilna brizga (z merilno oznako 0,05 ml, brizga ni priložena temu pakiranju) in injekcijska igla (30 G x ½", ni priložena temu pakiranju)

Pri pripravi zdravila Rexatilux za intravitrealno aplikacijo **odraslim** upoštevajte naslednja navodila:

1. Pred aspiriranjem zdravila z viala odstranite pokrovček in očistite zamašek na viali (npr. z zložencem, prepojenim s 70-odstotnim alkoholom).
2. 5-mikrometersko iglo s filtrom (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) aseptično namestite na 1-mililitrsko brizgo. Iglo s filtrom potisnite skozi sredino zamaška viala tako daleč, da se dotakne dna viala.
3. Potegnite vso tekočino iz viala tako, da je viala v pokončnem položaju in nekoliko nagnjena, da lažje aspirirate tekočino v celoti.
4. Pri praznjenju viala je treba bat brizge potegniti nazaj tako daleč, da se igla s filtrom povsem izprazni.
5. Iglo s filtrom pustite v viali in z nje odstranite brizgo. Po aspiriranju vsebine viala je treba iglo s filtrom zavreči. Ne sme se je uporabiti za intravitrealno injiciranje.
6. Na brizgo aseptično in trdno namestite injekcijsko iglo (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm).
7. Previdno snemite pokrovček z injekcijske igle, ne da bi pri tem injekcijsko iglo sneli z brizge.
Pozor: Pri odstranjevanju pokrovčka držite injekcijsko iglo za obod igle.
8. Previdno iztisnite zrak in odvečno raztopino ter odmerite vsebino do oznake 0,05 ml na brizgi. Brizga je tako pripravljena za injiciranje.

Pozor: Injekcijske igle ne brišite. Bata ne vlecite nazaj.

Po injiciranju ne nameščajte pokrovčka na iglo in igle ne odstranjujte z brizge. Uporabljeno brizgo skupaj z iglo zavrzite v zabojnik za ostre predmete oziroma v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Španija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2043/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: {DD. mesec LLLL}

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Rexatilux 10 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter vsebuje 10 mg ranibizumaba*. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,165 ml, kar ustreza 1,65 mg ranibizumaba. Volumen, ki ga je mogoče iztisniti iz ene napolnjene injekcijske brizge je 0,1 ml. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml, ki vsebuje 0,5 mg ranibizumaba.

*Ranibizumab je fragment humaniziranega monoklonskega protitelesa, pridobljen iz celic bakterije *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,005 mg polisorbata 20 na en uporabljen odmerek 0,05 ml, kar ustreza 0,10 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra, brezbarvna do blede rumena vodna raztopina, pH 5,2–5,8, osmolalnost 270 do 375 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rexatilux je indicirano pri odraslih:

- za zdravljenje neovaskularne (vlažne) starostne degeneracije rumene pege (SDM),
- za zdravljenje okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME),
- za zdravljenje proliferativne diabetične retinopatije (PDR),
- za zdravljenje okvare vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica okluzije mrežnične vene (pri zapori centralne mrežnične vene ali njene veje) (RVO - retinal vein occlusion),
- za zdravljenje okvare vida zaradi neovaskularizacije žilnice (CNV - choroidal neovascularisation).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Rexatilux sme dajati usposobljen oftalmolog, ki ima izkušnje z intravitrealnimi injekcijami.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Rexatilux pri odraslih je 0,5 mg, kar bolnik prejme z eno intravitrealno injekcijo in ustreza injekcijskemu volumnu 0,05 ml. Med injiciranjem dveh odmerkov v isto oko mora preteči najmanj štiri tedne.

Zdravljenje se začne z eno injekcijo na mesec, dokler ni dosežena največja ostrina vida in/ali ni več znakov aktivne bolezni, kar pomeni, da se ob nadaljevanju zdravljenja bolnikova ostrina vida in drugi znaki ter simptomi bolezni ne spreminjajo. Pri bolnikih s SDM, DME, PDR in RVO so na začetku lahko potrebne tri ali več zaporedne mesečne aplikacije.

Od te točke dalje naj pogostnost spremljanja in intervale zdravljenja določi zdravnik glede na aktivnost bolezni na osnovi ocene ostrine vida in/ali anatomskih parametrov.

Če po presoji zdravnika vizualni in anatomski parametri nakazujejo, da bolnik od neprekinjega zdravljenja nima koristi, je treba z zdravljenjem z zdravilom Rexatilux prekiniti.

Spremljanje aktivnosti bolezni lahko vključuje klinični pregled, preiskave vidne funkcije ali slikovne metode (na primer optično koherentno tomografijo ali fluoresceinsko angiografijo).

Če bolniki prejemajo zdravilo po režimu „Zdravi in podaljšaj“, se lahko po doseženi največji ostrini vida in/ali ob odsotnosti znakov aktivne bolezni intervali med odmerki postopoma podaljšujejo, dokler se ponovno ne pojavijo znaki aktivne bolezni oziroma dokler ne pride do ponovnega poslabšanja vida. Pri vlažni obliki SDM je mogoče interval med dvema odmerkoma v enem koraku podaljšati za največ dva tedna, medtem ko ga je pri DME mogoče v enem koraku podaljšati za največ en mesec. Za zdravljenje bolnikov s PDR in RVO se lahko intervali med posameznimi aplikacijami zdravila postopoma podaljšajo, vendar o dolžini teh intervalov ni zadostnih podatkov. Ob ponovnem pojavu aktivne bolezni, je treba interval med odmerki temu primerno skrajšati.

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV je treba določiti individualno za vsakega posameznega bolnika glede na aktivnost bolezni. Nekateri bolniki bodo morda potrebovali samo eno injekcijo v prvih 12 mesecih, drugi pa bodo morda potrebovali pogostejše zdravljenje, lahko tudi injiciranje enkrat na mesec. Številni bolniki s CNV zaradi patološke miopije (PM - pathologic myopia) bodo morda potrebovali samo eno ali dve injekciji v prvem letu (glejte poglavje 5.1).

Ranibizumab in laserska fotokoagulacija pri DME in pri makularnem edemu zaradi okluzije veje centralne mrežnične vene

Obstaja nekaj izkušenj z uporabo ranibizumaba sočasno z lasersko fotokoagulacijo (glejte poglavje 5.1). Pri uporabi obeh načinov zdravljenja na isti dan je treba zdravilo Rexatilux aplicirati najmanj 30 minut po laserski fotokoagulaciji. Zdravilo Rexatilux je mogoče aplicirati bolnikom, ki so jim predhodno opravili lasersko fotokoagulacijo.

Ranibizumab in fotodinamična terapija z verteporfinom pri neovaskularizaciji žilnice, do katere pride zaradi patološke miopije

S sočasno uporabo ranibizumaba in verteporfina ni nobenih izkušenj.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Ranibizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Vendar za to skupino niso potrebna posebna opozorila.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Pri starejših prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let in imajo DME, je izkušenj malo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ranibizumaba pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Razpoložljivi podatki za mladoletne bolnike, ki so stari od 12 do 17 let in imajo okvaro vida zaradi CNV, so navedeni v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Napolnjena injekcijska brizga za enkratno odmerjanje, namenjena samo za intravitrealno uporabo. Napolnjena injekcijska brizga vsebuje volumen večji od priporočenega odmerka 0,5 mg. Volumen, ki ga je mogoče iztisniti iz napolnjene injekcijske brizge (0,1 ml) se ne sme uporabiti v celoti. Presežni volumen je treba iztisniti pred injiciranjem. Injiciranje celotnega volumna napolnjene injekcijske brizge bi pomenilo preveliko odmerjanje. Zračne mehurčke skupaj s presežno količino zdravila je treba iztisniti iz brizge s počasnim potiskanjem bata, dokler se rob krivine gumijastega tesnila ne poravna s črno odmerni oznako na brizgi (ki ustreza 0,05 ml oziroma 0,5 mg ranibizumaba).

Izgled zdravila Rexatilux je treba pred uporabo pregledati glede vsebnosti delcev in spremembe barve.

Postopek injiciranja je treba opraviti v aseptičnih pogojih, kar vključuje kirurško dezinfekcijo rok, uporabo sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekuluma (ali drugega ustreznega instrumenta) ter možnost sterilne paracenteze (če bi bila potrebna). Pred izvedbo intravitrealnega posega je treba pozorno preveriti bolnikovo anamnezo glede preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.4). Pred injiciranjem je treba v skladu z lokalno prakso uporabiti ustrezno anestezijo ter lokalni antibiotik širokega spektra za razkuževanje periokularne kože, vek in očesne površine. Za pripravo zdravila Rexatilux glejte poglavje 6.6.

Injekcijsko iglo je treba uvesti 3,5-4,0 mm posteriorno od limbusa v steklovino, usmeriti jo je treba proti središču zrkla, pri tem pa se je treba izogibati horizontalnemu meridianu. Nato se injicira 0,05 ml vsebine. Pri vsakem naslednjem injiciranju je treba uporabiti drugo mesto vboda na beločnici. Ena napolnjena injekcijska brizga je namenjena zdravljenju samo enega očesa.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z aktivno okularno ali periokularno okužbo ali s sumom na okužbo teh predelov.

Bolniki z aktivnim hudim intraokularnim vnetjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije na intravitrealno injiciranje

Tako kot pri drugih intravitrealnih injekcijah je tudi injiciranje ranibizumaba povezano z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, regmatogenim odstopom mrežnice, mrežnično raztrganino in iatrogeno travmatsko katarakto (glejte poglavje 4.8). Pri aplikaciji zdravila Rexatilux je vedno potrebno uporabiti ustrezne aseptične tehnike injiciranja. Razen tega je potrebno bolnike spremljati v tednu po injekciji, da bi lahko v primeru okužbe omogočili čimprejšnje zdravljenje. Bolnike je treba poučiti, da v primeru simptomov, ki nakazujejo endoftalmitis ali katerega od zgoraj naštetih dogodkov, to takoj sporočijo.

Zvišanje intraokularnega tlaka

V 60 minutah po injiciranju ranibizumaba so opažali prehodno zvišanje intraokularnega tlaka (IOT). Ugotavljali so tudi vztrajno zvišan intraokularni tlak (glejte poglavje 4.8). Tako intraokularni tlak kot tudi perfuzijo glave vidnega živca je treba spremljati in ustrezno obravnavati.

Bolnike je treba poučiti o simptomih navedenih možnih neželenih učinkov in jim naročiti, naj obvestijo zdravnika v primeru bolečine v očesu ali povečane občutljivosti očesa, vedno bolj izražene rdečine očesa, zamegljenega ali poslabšanega vida, povečanja števila drobnih delcev v vidnem polju ali povečane občutljivosti na svetlobo (glejte poglavje 4.8).

Obojestransko zdravljenje

Omejeni podatki glede zdravljenja z ranibizumabom na obeh očesih (vključno z zdravljenjem v istem dnevu) ne kažejo na povečano tveganje za sistemske neželene učinke v primerjavi z zdravljenjem samo enega očesa.

Imunogenost

Pri ranibizumabu obstaja možnost imunogenosti. Ker pri bolnikih z DME obstaja možnost povečane sistemske izpostavljenosti zdravilu, pri tej skupini bolnikov ni mogoče izključiti povečanega tveganja za razvoj preobčutljivosti. Bolnikom je treba tudi naročiti, da sporočijo, če se intenzivnost intraokularnega vnetja stopnjuje, kar bi bil lahko klinični znak, ki ga je mogoče pripisati tvorbi intraokularnih protiteles.

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo proti VEGF (vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju)

Ranibizumaba se ne sme aplicirati sočasno z drugimi zdravili, ki delujejo proti VEGF, (sistemskimi ali očesnimi).

Odlog odmerjanja zdravila Rexatilux

Apliciranje odmerka je treba odložiti vsaj do naslednjega dogovorjenega datuma za zdravljenje v naslednjih primerih:

- poslabšanje najbolj korigirane ostrine vida (BCVA – best-corrected visual acuity) za ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjim določanjem ostrine vida;
- intraokularni tlak ≥ 30 mmHg;
- raztrganje mrežnice;
- krvavitev pod mrežnico, ki zajema center fovee, ali če velikost krvavitve obsega ≥ 50 % celotne prizadete površine;
- izvedena ali načrtovana intraokularna operacija v predhodnih ali sledečih 28 dneh.

Raztrganje mrežničnega pigmentnega epitelija

Dejavniki tveganja, ki so povezani z nastankom raztrganja pigmentnega epitelija po uporabi zdravil, ki delujejo proti VEGF pri zdravljenju vlažne oblike SDM in morda tudi drugih oblik CNV, vključujejo obsežen in/ali visok odstot mrežničnega pigmentnega epitelija. Pri uvajanju ranibizumaba bolnikom z navedenimi dejavniki tveganja za raztrganje mrežničnega pigmentnega epitelija je potrebna previdnost.

Regmatogeni odstop mrežnice ali makularna luknja

Zdravljenje je treba prekiniti pri osebah z regmatogenim odstopom mrežnice ali makularno luknjo 3. ali 4. stopnje.

Skupine bolnikov z omejeno količino podatkov

Izkušenj z zdravljenjem ljudi z DME zaradi sladkorne bolezni tipa 1 je malo. Uporabe ranibizumaba niso proučevali pri bolnikih, ki so predhodno prejeli intravitrealne injekcije, pri bolnikih z aktivnimi sistemskimi okužbami in pri bolnikih, ki imajo sočasne očesne bolezni, kot sta odstop mrežnice ali makularna luknja. Pri sladkornih bolnikih z vrednostjo HbA1c nad 108 mmol/mol (12 %) je izkušenj z uporabo ranibizumaba malo, nobenih izkušenj pa ni pri bolnikih z neurejeno hipertenzijo. Pri zdravljenju takih bolnikov mora zdravnik upoštevati navedeno pomanjkanje podatkov.

Pri bolnikih z okluzijo mrežnične vene (RVO), pri katerih pride do ireverzibilne ishemične okvare vidne funkcije, ni na voljo dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko sklepali o učinkovitosti ranibizumaba.

Za bolnike s patološko miopijo je na voljo le malo podatkov o učinku ranibizumaba pri tistih bolnikih, pri katerih zdravljenje s fotodinamično terapijo z verteporfinom ni bilo uspešno. Pri bolnikih s subfovealnimi in jukstafovealnimi lezijami so dosledno opažali učinek zdravila, pri bolnikih z ektrafovealnimi lezijami pa ni dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko sklepali o učinkovitosti ranibizumaba pri bolnikih s patološko miopijo.

Sistemski učinki po intravitrealni uporabi

Poročali so o sistemskih neželenih dogodkih, med drugim o krvavitvah zunaj očesa in arterijskih tromboemboličnih dogodkih po intravitrealnem injiciranju zaviralcev VEGF.

O varnosti zdravljenja bolnikov, ki imajo DME, makularni edem pri okluziji mrežnične vene in neovaskularizacije žilnice zaradi patološke miopije, pri tem pa imajo še anamnezo možganske kapi ali tranzitorne ishemične atake, je na voljo le malo podatkov. Pri zdravljenju takih bolnikov je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Rexatilux vsebuje polisorbata.

To zdravilo vsebuje 0,005 mg polisorbata 20 na en uporabljen odmerek 0,05 ml, kar ustreza 0,10 mg/ml. Polisorbata lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Glede skupnega zdravljenja s fotodinamično terapijo (PDT) z verteporfinom in z zdravilom Rexatilux pri vlažni obliki SDM in patološke miopije glejte poglavje 5.1.

Glede skupnega zdravljenja z lasersko fotokoagulacijo in z zdravilom Rexatilux pri DME in okluziji veje centralne mrežnične vene glejte poglavji 4.2 in 5.1.

V kliničnih študijah zdravljenja okvare vida zaradi DME pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab, sočasno zdravljenje s tiazolidindioni ni vplivalo na rezultat ostrine vida ali debeline centralnega fovealnega dela mrežnice.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

O uporabi ranibizumaba v nosečnosti ni na voljo kliničnih podatkov. Študije na opicah javanski makak ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov v nosečnosti ali na razvoj zarodka/plodu (glejte poglavje 5.3). Po aplikaciji v oko je sistemska izpostavljenost ranibizumabu majhna, vendar je zaradi njegovega mehanizma delovanja treba ranibizumab obravnavati kot potencialno teratogen in toksičen za zarodek/plod. Zato se ranibizumaba ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je pričakovana korist večja od možne nevarnosti za plod. Za ženske, ki želijo zanositi in so se zdravile z ranibizumabom, je priporočeno, da po zadnjem odmerku ranibizumaba počakajo najmanj 3 mesece, preden zanosijo.

Dojenje

Zelo omejeni podatki kažejo, da se ranibizumab lahko izloča v materino mleko v majhnih količinah. Učinek ranibizumaba na dojenega novorojenca/otroka ni znan. Kot preventivni ukrep dojenje v obdobju uporabe zdravila Rexatilux ni priporočljivo.

Plodnost

O vplivu na plodnost ni na voljo nobenih podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Postopek zdravljenja lahko povzročičasne motnje vida, ki lahko motijo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih pride do teh znakov, ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler se tečasne motnje vida ne umirijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali po odmerjanju ranibizumaba, je povezana s postopkom intravitrealnega injiciranja.

Neželeni učinki, ki se pojavijo na očeh, o katerih so po injiciranju ranibizumaba najbolj pogosto poročali, so: bolečine v očesu, očesna hiperemija, zvišan intraokularni tlak, vitritis, odstop steklovine, mrežnična krvavitev, motnje vida, motnjave v steklovini, krvavitev veznice, draženje očesa, občutek tujka v očeh, povečano solzenje, bleferitis, suho oko in srbenje očesa.

V okviru neželenih učinkov, ki niso povezani z očmi, so najbolj pogosto poročali o glavobolu, nazofaringitisu in artralgiji.

Med resnejšimi, a manj pogosto poročanimi neželenimi učinki, so endoftalmitis, slepota, odstop mrežnice, mrežnična raztrganina in iatrogena travmatska katarakta (glejte poglavje 4.4).

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, do katerih je prišlo po odmerjanju ranibizumaba v kliničnih študijah.

Tabelarični pregled neželenih učinkov[#]

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Okužbe in infestacije

zelo pogosti

nazofaringitis

pogosti

okužba sečil*

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti

anemija

Bolezni imunskega sistema

pogosti

preobčutljivost

Psihiatrične motnje

pogosti

tesnoba

Bolezni živčevja <i>zelo pogosti</i>	glavobol
Očesne bolezni <i>zelo pogosti</i>	vitritis, odstop steklovine, mrežnična krvavitev, motnje vida, bolečine v očesu, motnjave v steklovini, krvavitev veznice, draženje očesa, občutek tujka v očesu, povečano solzenje, bleferitis, suho oko, očesna hiperemija, srbenje očesa
<i>pogosti</i>	degeneracija mrežnice, bolezen mrežnice, odstop mrežnice, mrežnična raztrganina, odstop mrežničnega pigmentnega epitelija, raztrganje mrežničnega pigmentnega epitelija, zmanjšana ostrina vida, krvavitev v steklovino, bolezen steklovine, uveitis, iritis, iridociklitis, katarakta, subkapsularna katarakta, opacifikacija zadnje lečne ovojnice, točkasti keratitis, abrazija roženice, bleščanje v sprednjem prekatu, zamegljen vid, krvavitev na mestu injiciranja, krvavitev očesa, konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, izcedek iz očesa, fotopsija, fotofobija, nelagodje v očesu, edem veke, bolečine v vekih, hiperemija veznice
<i>občasni</i>	slepota, endoftalmitis, hipopion, hifema, keratopatija, adhezija šarenice, depoziti v roženici, edem roženice, roženične strije, bolečina na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja, nenormalen občutek v očesu, draženje veke
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora <i>pogosti</i>	kašelj
Bolezni prebavil <i>pogosti</i>	navzea
Bolezni kože in podkožja <i>pogosti</i>	alergijske reakcije (izpuščaj, urtikarija, srbenje, rdečina)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva <i>zelo pogosti</i>	artralgija
Preiskave <i>zelo pogosti</i>	zvišan intraokularni tlak

neželeni učinki so bili opredeljeni kot neželeni dogodki (s pogostnostjo najmanj 0,5 odstotne točke bolnikov), do katerih je z večjo pogostnostjo (za najmanj 2 odstotni točki) prišlo pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab 0,5 mg v primerjavi s tistimi, ki so prejeli kontrolno zdravljenje (placebo ali PDT z verteporfinom).

* neželeni učinek so opažali samo v populaciji z DME

Na skupino zdravil vezani neželeni učinki:

V študijah vlažne oblike SDM faze III je bila pogostnost vseh krvavitev zunaj očesa, ki sicer sodijo med neželene dogodke, ki bi lahko bili povezani s sistemskim zaviranjem VEGF (vaskularni endotelijski rastni faktor), nekoliko povečana pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab, vendar pri pojavljanju različnih krvavitev ni bilo doslednega vzorca. Po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF obstaja teoretično tveganje za arterijske trombembolične dogodke, vključno z možgansko kapjo in miokardnim infarktom. V kliničnih študijah z ranibizumabom so pri bolnikih s SDM, DME, PDR, RVO in CNV opažali nizko stopnjo incidence arterijskih trombemboličnih dogodkov, vendar večjih razlik med skupinami bolnikov, zdravljenih z ranibizumabom, in kontrolnimi skupinami ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij vlažne oblike SDM in postmarketinških izkušenj so poročali o primerih nehotenega prevelikega odmerjanja. Neželeni učinki pri bolnikih iz teh poročil so bili zvišan intraokularni tlak, prehodna slepota, zmanjšana ostrina vida, edem roženice, bolečine v roženici in bolečine v očesu. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba meriti in uravnati intraokularni tlak in ga po presoji lečečega zdravnika zdraviti, če je to potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije, oznaka ATC: S01LA04

Zdravilo Rexatilux je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Ranibizumab je fragment humaniziranega monoklonskega protitelesa proti humanemu vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju A (VEGF-A). Z visoko afiniteto se veže na izooblike VEGF-A (npr. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ in VEGF₁₆₅) in tako preprečuje vezavo VEGF-A na njegove receptorje VEGFR-1 in VEGFR-2. Vezava VEGF-A na njegove receptorje povzroča proliferacijo endotelijskih celic in neovaskularizacijo, pa tudi povečano žilno permeabilnost, kar vse prispeva k razvoju neovaskularne oblike starostne degeneracije rumene pege, patogene miopije in CNV ali k okvari vida zaradi diabetičnega makularnega edema ali zaradi makularnega edema pri okluziji mrežnične vene pri odraslih.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje vlažne oblike SDM

Pri vlažni obliki SDM so klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba ocenjevali v treh 24-mesečnih randomiziranih, dvojno slepih študijah s placebom ali z aktivnimi kontrolami pri bolnikih z neovaskularno obliko SDM. Skupno so v te študije vključili 1.323 bolnikov (879 aktivnih in 444 kontrol).

V študiji FVF2598g (MARINA) so 716 bolnikov z minimalno klasično ali okultno obliko brez klasičnih lezij randomizirali v razmerju 1 : 1 : 1 tako, da so enkrat na mesec prejeli bodisi injekcije ranibizumaba 0,3 mg, bodisi ranibizumaba 0,5 mg ali placebo injekcije.

V študiji FVF2587g (ANCHOR) so 423 bolnikov, ki so imeli predvsem klasične CNV lezije, randomizirali v razmerju 1 : 1 : 1 tako, da so prejeli bodisi ranibizumab 0,3 mg enkrat na mesec, bodisi ranibizumab 0,5 mg enkrat na mesec ali fotodinamično terapijo (PDT) z verteporfinom (ob izhodišču in kasneje vsake 3 mesece, če je fluoresceinska angiografija pokazala vztrajanje ali ponovno povečanje žilne permeabilnosti).

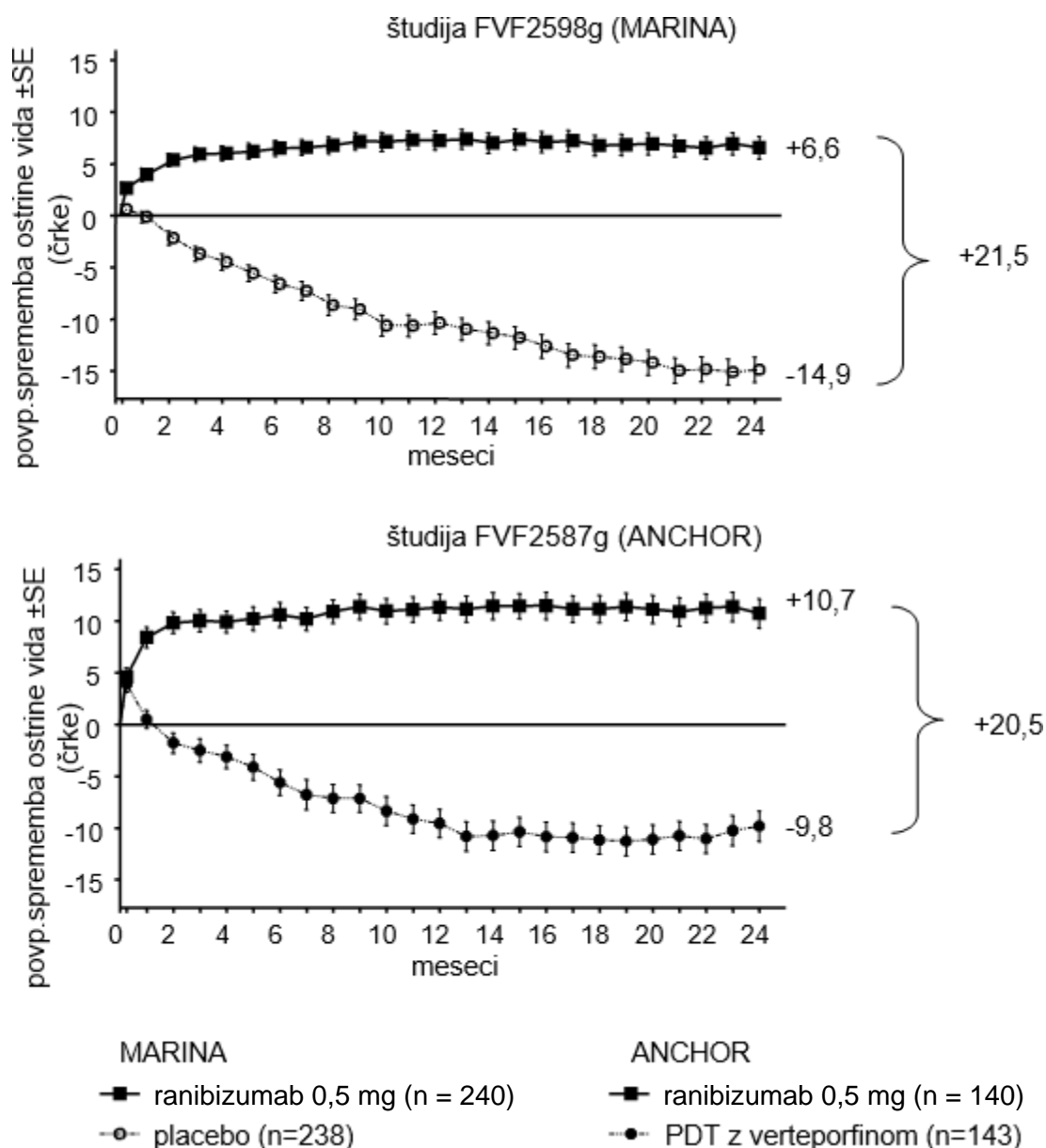
Glavna merila izidov so prikazana v preglednici 1 in na sliki 1.

Preglednica 1 Izid po 12 in po 24 mesecih v študijah FVF2598g (MARINA) in FVF2587g (ANCHOR)

Merilo izida	meseci	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		placebo (n = 238)	ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	PDT z vertepor- finom (n = 143)	ranibizumab 0,5 mg (n = 140)
poslabšanje ostrine vida za < 15 črk (%) ^a (ohranitev vida, primarni cilj opazovanja)	po 12 mesecih	62 %	95 %	64 %	96 %
	po 24 mesecih	53 %	90 %	66 %	90 %
izboljšanje ostrine vida za ≥ 15 črk (%) ^a	po 12 mesecih	5 %	34 %	6 %	40 %
	po 24 mesecih	4 %	33 %	6 %	41 %
povprečna sprememba ostrine vida (črke) (SD) ^a	po 12 mesecih	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	po 24 mesecih	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

Slika 1 Povprečna sprememba ostrine vida v 24 mesecih od izhodišča v študijah FVF2598g (MARINA) in FVF2587g (ANCHOR)



Rezultati obeh študij so pokazali, da lahko nadaljnje zdravljenje z ranibizumabom koristi tudi bolnikom, pri katerih je v prvem letu zdravljenja prišlo do poslabšanja najbolj korigirane ostrine vida (BCVA - best-corrected visual acuity) za ≥ 15 črk.

Pri zdravljenju z ranibizumabom so tako v študiji MARINA kot v študiji ANCHOR opažali statistično značilno izboljšanje funkcij vida kot v kontrolni skupini, pri čemer so svoje funkcije vida ocenjevali bolniki sami s pomočjo vprašalnika National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

V študiji FVF3192g (PIER) so 184 bolnikov s katerokoli obliko neovaskularne SDM randomizirali v razmerju 1 : 1 : 1 tako, da so prejeli bodisi injekcije ranibizumaba 0,3 mg, bodisi injekcije ranibizumaba 0,5 mg ali placebo injekcije najprej enkrat mesečno v treh zaporednih odmerjanjih, kasneje pa en odmerek vsake 3 mesece. Od 14. meseca dalje so bolnikom, ki so prejeli placebo, dovolili prehod na zdravljenje z ranibizumabom, od 19. meseca dalje pa so bolniki lahko pogosteje prejeli zdravilo. Bolniki, ki so prejeli ranibizumab v študiji PIER, so prejeli v povprečju 10 krogov zdravljenja v celoti.

V povprečju se je ostrina vida pri bolnikih ob enkrat mesečnem odmerjanju zdravila ranibizumab sprva izboljšala, kasneje ob odmerjanju enkrat na tri mesece poslabšala in se po 12 mesecih vrnila na izhodiščno raven; ta učinek je 24 mesecev po začetku študije ostal ohranjen pri večini bolnikov, ki so prejeli ranibizumab (pri 82 %). Podatki omejenega obsega pri bolnikih s placebom, ki so kasneje prejeli ranibizumab, nakazujejo, da je zgodnji začetek zdravljenja lahko povezan z boljšim ohranjanjem ostrine vida.

Podatki dveh študij (MONT BLANC, BPD952A2308 in DENALI, BPD952A2309), ki so ju izvajali po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, so potrdili učinkovitost ranibizumaba, niso pa pokazali, da bi imelo kombinirano zdravljenje z verteporfinom (PDT z zdravilom Visudyne) in ranibizumabom boljši učinek kot ranibizumab v monoterapiji.

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV, do katere pride zaradi patološke miopije

Klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih z okvaro vida zaradi CNV pri patološki miopiji ocenjevali na osnovi 12-mesečnih podatkov iz dvojno prikrite kontrolirane ključne študije F2301 (RADIANCE). V tej študiji so 277 bolnikov randomizirali v razmerju 2 : 2 : 1 v naslednje skupine:

- skupina I (0,5 mg ranibizumaba, režima odmerjanja na podlagi kriterijev „stabilnosti“, ki so bili opredeljeni kot odsotnost spremembe BCVA v primerjavi z ocenami predhodnih dveh mesečnih pregledov);
- skupina II (0,5 mg ranibizumaba, režima odmerjanja na podlagi kriterijev „aktivnosti bolezni“, ki so bili opredeljeni kot okvara vida zaradi prisotnosti intraretinalne ali subretinalne tekočine ali aktivnega prepuščanja tekočine zaradi lezij CNV, ugotovljenih z optično koherentno tomografijo (OCT) in/ali fluoresceinsko angiografijo (FA));
- skupina III (fotodinamična terapija z verteporfinom, vPDT - bolniki so smeli prejeti ranibizumab po koncu 3. meseca).

V 12-mesečnem študijskem obdobju je v skupini II, v kateri so bolniki prejeli zdravilo v skladu s priporočenim režimom (glejte poglavje 4,2), 50,9 % bolnikov potrebovalo 1 ali 2 injekciji, 34,5 % jih je potrebovalo 3 do 5 injekcij, 14,7 % pa jih je potrebovalo 6 do 12 injekcij. 62,9 % bolnikov iz skupine II v drugem 6-mesečnem obdobju v študiji ni več potrebovalo injekcij.

Glavni izidi zdravljenja v študiji RADIANCE so prikazani v preglednici 2 in na sliki 2.

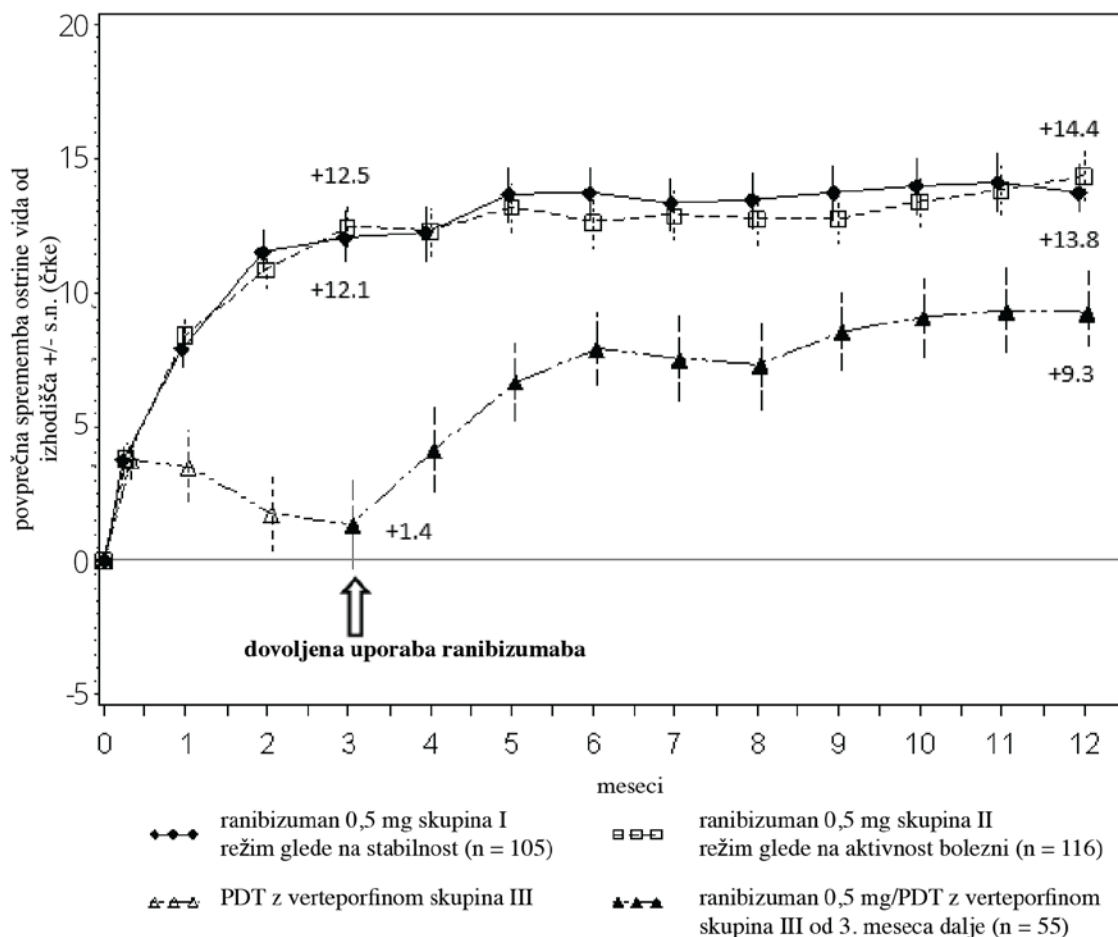
Preglednica 2 Izidi zdravljenja po 3 in 12 mesecih (študija RADIANCE)

	skupina I ranibizumab 0,5 mg „stabilnost vida“ (n = 105)	skupina II ranibizumab 0,5 mg „aktivnost bolezní“ (n = 116)	skupina III vPDT ^b (n = 55)
po 3 mesecih			
povprečna sprememba BCVA v času od konca 1. do konca 3. meseca v primerjavi z izhodiščno ^a (črke)	+10,5	+10,6	+2,2
delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 15 črk ali doseženo BCVA ≥ 84 črk	38,1 %	43,1 %	14,5 %
po 12 mesecih			
število injekcij do konca 12. meseca:			
Povprečje	4,6	3,5	NA
Mediana	4,0	2,5	NA
povprečna sprememba BCVA v času od konca 1. do konca 12. meseca v primerjavi z izhodiščno (črke)	+12,8	+12,5	NA
delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 15 črk ali doseženo BCVA ≥ 84 črk	53,3 %	51,7 %	NA

^a p < 0,00001 za primerjavo s kontrolno skupino z vPDT

^b primerjalna kontrolna skupina do konca 3. meseca: bolniki, ki so bili randomizirani v skupino z vPDT, so smeli prejeti ranibizumab po koncu 3. meseca (v skupini III je 38 bolnikov prejelo ranibizumab po koncu 3. meseca)

Slika 2 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 12 mesecih (študija RADIANCE)



Izboljšanje ostrine vida je spremljalo tudi zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice.

V primerjavi s fotodinamično terapijo z verteporfinom so pri zdravljenju z ranibizumabom opažali več koristi (razlika z vrednostjo $p < 0,05$), ki jih bolniki opišejo sami s pomočjo vprašalnika NEI VFQ-25, in sicer kot izboljšanje skupne sestavljene ocene in več ocen pri posameznih podlestvicah (za vid v celoti, za dejavnosti, ki so povezane z gledanjem od blizu, za duševno zdravje in odvisnost od drugih).

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV (ki ni povezana s patološko miopijoali vlažno obliko SDM)

Klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih z okvaro vida zaradi CNV ocenjevali na osnovi 12-mesečnih podatkov iz dvojno prikrite, s placebom kontrolirane ključne študije G2301 (MINERVA). V tej študiji so 178 odraslih bolnikov v razmerju 2 : 1 randomizirali tako, da so prejeli bodisi:

- 0,5 mg ranibizumaba ob izhodišču, nato po individualiziranem režimu odmerjanja na podlagi kriterijev aktivnosti bolezni, opredeljenih z merjenjem ostrine vida in/ali anatomskih parametrov (npr. zmanjšanja ostrine vida, prisotnosti intraretinalne in subretinalne tekočine, krvavitve ali aktivnega prepuščanja tekočine);
- ali injekcije placeba ob izhodišču, nato po individualiziranem režimu odmerjanja na podlagi kriterijev aktivnosti bolezni.

Po koncu 2. meseca so bolniki začeli prejemati odprto zdravljenje z ranibizumabom po potrebi.

Glavni izidi zdravljenja iz študije MINERVA so prikazani v preglednici 3 in na sliki 3. V 12-mesečnem obdobju so opažali izboljšanje vida, ki ga je spremljalo zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice.

V 12-mesečnem obdobju so bolniki v skupini z ranibizumabom prejeli povprečno 5,8 injekcij v primerjavi s povprečno 5,4 injekcijami, ki so jih prejeli tisti bolniki v skupini s placebom, ki so bili primerni za prejemanje ranibizumaba od 2. meseca naprej. V skupini s placebom 7 od 59 bolnikov ni prejelo nobene injekcije z ranibizumabom v študijsko oko v 12-mesečnem obdobju.

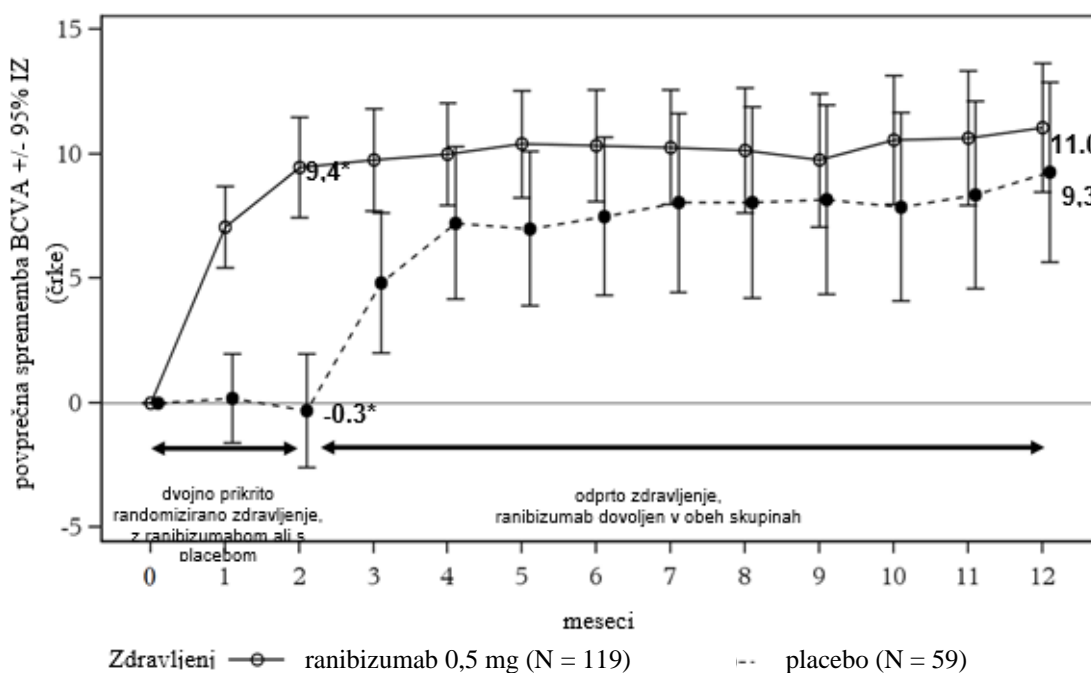
Preglednica 3 Izidi zdravljenja po koncu 2. meseca (študija MINERVA)

	ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	placebo (n = 59)
povprečna sprememba BCVA po 2 mesecih od izhodiščne ^a	9,5 črke	-0,4 črke
delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 15 črk od izhodišča ali z doseženo ostrino vida 84 črk po 2 mesecih	31,4 %	12,3 %
delež bolnikov, pri katerih po 2 mesecih ni prišlo do poslabšanja ostrine vida za > 15 črk od izhodišča	99,2 %	94,7 %
zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice (CSFT ^b) od izhodišča do konca 2. meseca ^a	77 μ m	-9,8 μ m

^a vrednost za enosmerno primerjavo s kontrolami s placebom: $p < 0,001$

^b CSFT – central retinal subfield thickness

Slika 3 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 12 mesecih (študija MINERVA)



* izmerjeno povprečje BCVA se lahko razlikuje od povprečja BCVA po metodi najmanjših kvadratov (velja samo za 2. mesec)

Pri primerjavi uporabe ranibizumaba s kontrolnimi injekcijami placeba so po 2 mesecih opažali enoten učinek zdravljenja tako v celotni zdravljeni skupini kot v podskupinah glede na osnovno etiologijo bolezni:

Preglednica 4 Učinek zdravljenja v celotni zdravljeni skupini in po posameznih podskupinah glede na osnovno etiologijo bolezni

Celotna skupina in podskupine po posamezni osnovni etiologiji	učinek zdravljenja v primerjavi s placebom [črke]	skupno število bolnikov [n] (z zdravilom in s placebom)
celotna skupina	9,9	178
angioidne strije	14,6	27
retinohoroidopatija kot posledica vnetja	6,5	28
centralna serozna horioretinopatija	5,0	23
idiopatska horioretinopatija	11,4	63
druge etiologije ^a	10,6	37

^a obsega različne etiologije z nizko pogostnostjo nastanka in niso vključene v etiologije pri drugih skupinah

V ključni študiji G2301 (MINERVA) je pet mladoletnih bolnikov, ki so bili stari od 12 do 17 let in so imeli okvaro vida zaradi CNV, prejelo odprto zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba ob izhodišču, nato po individualiziranem režimu odmerjanja, kot pri populaciji odraslih bolnikov. BCVA se je od izhodišča do konca 12. meseca izboljšala pri vseh petih bolnikih, in sicer v okviru od 5 do 38 črk (v povprečju za 16,6 črk). Izboljšanje ostrine vida v obdobju 12 mesecev je spremljala tudi stabilizacija ali zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice. Povprečno število injekcij ranibizumaba, ki so jih bolniki prejeli v 12 mesecih, je bilo 3 (od 2 do 5). V celoti so bolniki zdravljenje z ranibizumabom dobro prenašali.

Zdravljenje okvare vida zaradi DME

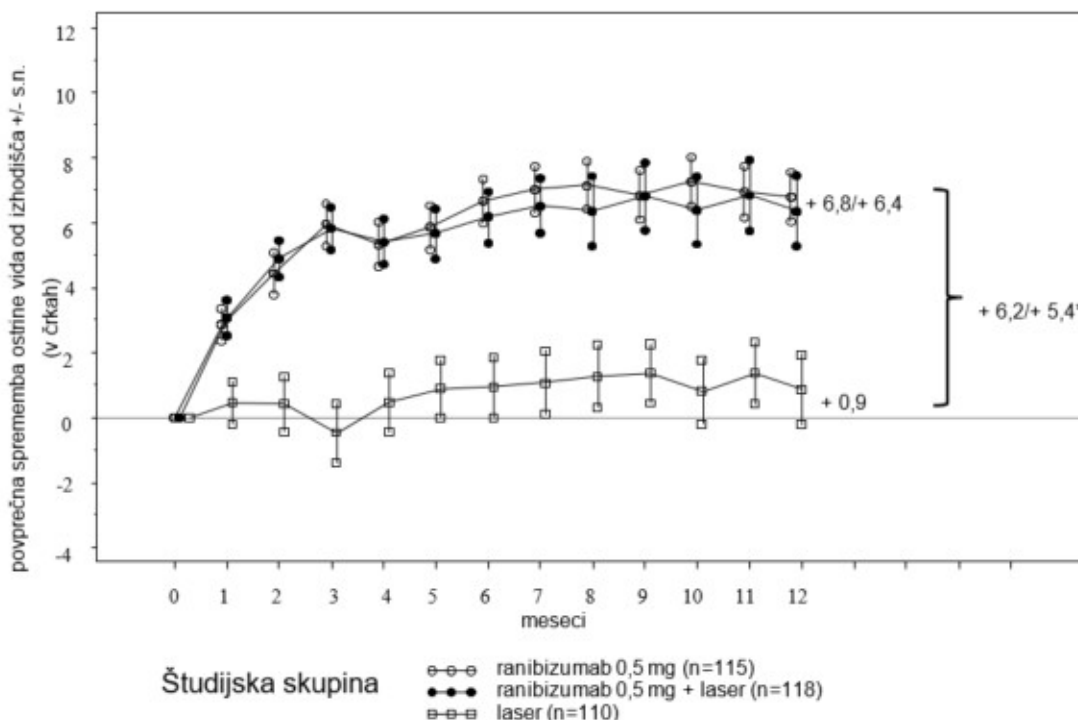
Varnost in učinkovitost ranibizumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, kontroliranih študijah s trajanjem najmanj 12 mesecev. V te študije je bilo skupno vključenih 868 bolnikov (708 bolnikov, ki so prejeli aktivno zdravilo, in 160 bolnikov v kontrolni skupini).

V študiji faze II z oznako D2201 (RESOLVE) je 151 bolnikov prejelo ranibizumab (6 mg/ml, n = 51; 10 mg/ml, n = 51) ali placebo (n = 49) z intravitrealnimi injekcijami enkrat mesečno. Povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. do 12. meseca v primerjavi z izhodiščno vrednostjo je znašala +7,8 ($\pm 7,72$) črk po združenih podatkih bolnikov, ki so prejeli ranibizumab (n = 102), v primerjavi z -0,1 ($\pm 9,77$) črk pri bolnikih, ki so prejeli placebo; povprečna sprememba BCVA od izhodišča do konca 12. meseca pa je znašala 10,3 ($\pm 9,1$) črk v primerjavi z -1,4 ($\pm 14,2$) črk pri bolnikih, ki so prejeli placebo (p < 0,0001 za razliko med obema načinoma zdravljenja).

V študiji faze III z oznako D2301 (RESTORE) so 345 bolnikov randomizirali v razmerju 1 : 1 : 1 tako, da so prejeli bodisi 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji skupaj z zgolj navidezno lasersko fotokoagulacijo, bodisi kombinirano zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba in z lasersko fotokoagulacijo ali zgolj navidezno injiciranje in pravo lasersko fotokoagulacijo. 240 bolnikov, ki so že zaključili 12-mesečno zdravljenje v študiji RESTORE, so vključili v odprto multicentrično 24-mesečno podaljšanje študije (podaljšanje študije RESTORE). Bolniki so prejeli 0,5 mg ranibizumaba po režimu odmerjanja *pro re nata* (PRN, po potrebi) v isto oko kot v osnovni študiji z oznako D2301 (RESTORE).

Glavna merila izidov so prikazana v preglednici 5 (študija RESTORE in podaljšanje te študije) in na sliki 4 (študija RESTORE).

Slika 4 Časovni potek povprečne spremembe ostrine vida od izhodišča v študiji D2301 (RESTORE)



s.n. = standardna napaka povprečja

* razlika po metodi najmanjših kvadratov, p<0,0001/0,0004 pri dvosmernem stratificiranem Cochran-Mantel- Haenszelovem testu

Po 12 mesecih je bil učinek v večini podskupin enak, vendar kaže, da bolnikom, ki so imeli začetno BCVA >73 črk in makularni edem s centralno debelino mrežnice <300 µm, zdravljenje z ranibizumabom ni koristilo tako kot laserska fotokoagulacija.

Preglednica 5 Izidi zdravljenja po 12 mesecih v študiji D2301 (RESTORE) in po 36 mesecih v študiji D2301-E1 (v podaljšanju študije RESTORE)

Merila izida po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo v študiji D2301 (RESTORE)	ranibizumab 0,5 mg n = 115	ranibizumab 0,5 mg + laser n = 118	laser n = 110
povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. meseca do konca 12. meseca ^a (± standardna deviacija)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
povprečna sprememba BCVA po 12 mesecih (± standardna deviacija)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
izboljšanje za ≥ 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk po 12 mesecih (%)	22,6	22,9	8,2
povprečno število injekcij (od začetka do konca 11. meseca)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
Merilo izida po 36 mesecih v študiji D2301-E1 (v podaljšanju študije RESTORE) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo v študiji D2301 (RESTORE)	predhodna uporaba ranibizumaba 0,5 mg n = 83	predhodna uporaba ranibizumaba 0,5 mg + laserja n = 83	predhodna uporaba laserja n = 74
povprečna sprememba BCVA po 24 mesecih (standardna deviacija)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
povprečna sprememba BCVA po 36 mesecih (standardna deviacija)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
izboljšanje za ≥ 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk po 36 mesecih (%)	27,7	30,1	21,6
povprečno število injekcij (od 12. meseca do konca 35. meseca)*	6,8	6,0	6,5

^ap < 0,0001 za primerjavo skupine z ranibizumabom s skupino z laserjem

n v študiji D2301-E1 (v podaljšanju študije RESTORE) je število bolnikov, pri katerih je bila znana tako izhodiščna vrednost v študiji D2301 (RESTORE) (mesec 0) kot vrednost, izmerjena na obisku po 36 mesecih zdravljenja.

* Delež bolnikov, ki v podaljšanju študije niso potrebovali zdravljenja z ranibizumabom, je bil 19 % pri bolnikih, ki so predhodno prejeli ranibizumab, 25 % pri tistih, ki so jih predhodno zdravili z ranibizumabom in laserjem, in 20 % pri tistih, ki so jih predhodno zdravili samo z laserjem.

Pri zdravljenju z ranibizumabom (skupaj z laserjem ali brez) so bile koristi glede večine z vidom povezanih funkcij statistično značilno večje kot v kontrolni skupini, pri čemer so svoje funkcije vida ocenjevali bolniki sami s pomočjo vprašalnika NEI VFQ-25. Pri ostalih podlestvicah tega vprašalnika niso ugotovili razlik med posameznimi načini zdravljenja.

Dolgoročni varnostni profil ranibizumaba, ki so ga opažali v 24-mesečnem podaljšanju študije, se ujema z znanim varnostnim profilom ranibizumaba.

V študiji faze IIIb z oznako D2304 (RETAIN) so 372 bolnikov randomizirali v razmerju 1 : 1 : 1 tako, da so prejeli:

- 0,5 mg ranibizumaba s sočasno lasersko fotokoagulacijo po režimu „Zdravi in podaljšaj“,
- 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji po režimu „Zdravi in podaljšaj“,
- 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji po režimu *pro re nata*.

V vseh skupinah so ranibizumab odmerjali enkrat mesečno, dokler BCVA ni bila stabilna pri najmanj treh zaporednih mesečnih določanjih ostrine vida. Pri režimu „Zdravi in podaljšaj“ so ranibizumab odmerjali v presledkih po 2-3 mesece. V vseh skupinah so bolnikom ponovno uvedli mesečno odmerjanje zdravila, če se jim je poslabšala BCVA zaradi napredovanja DME. Z enkrat mesečnim odmerjanjem zdravila so nadaljevali, dokler niso ponovno dosegli stabilne BCVA.

Pri režimu „Zdravi in podaljšaj“ je bilo število dogovorjenih obiskov po začetnih 3 injekcijah 13, pri režimu odmerjanja „*pro re nata*“ (po potrebi) pa 20. Pri obeh režimih odmerjanja „Zdravi in podaljšaj“ je več kot 70 % bolnikov ohranilo svojo BCVA pri povprečni pogostnosti obiskov enkrat na ≥ 2 meseca.

Glavna merila izidov so prikazana v preglednici 6.

Preglednica 6 Izidi v študiji D2304 (RETAIN)

Merilo izida v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	0,5 mg ranibizumaba po režimu „Zdravi in podaljšaj“ + laser n = 117	samo 0,5 mg ranibizumaba po režimu „Zdravi in podaljšaj“ n = 125	0,5 mg ranibizumaba po režimu „ <i>pro re nata</i> “ n = 117
povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. meseca do konca 12. meseca ^a (standardna deviacija)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
povprečna sprememba srednje vrednosti BCVA od 1. meseca do konca 24. meseca ^a (standardna deviacija)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
povprečna sprememba BCVA po 24 mesecih (standardna deviacija)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
izboljšanje za ≥ 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk po 24 mesecih (%)	25,6	28,0	30,8
povprečno število injekcij (od začetka do konca 23. meseca)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001 za oceno neinferiornosti v primerjavi z režimom *pro re nata*

V študijah DME je izboljševanje BCVA v vseh študijskih skupinah spremljalo postopno zmanjševanje povprečne debeline fovealnega dela mrežnice.

Zdravljenje PDR

Klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih s PDR ocenjevali v študiji Protocol S, v kateri so vrednotili zdravljenje z intravitrealnimi injekcijami 0,5 mg ranibizumaba v primerjavi s panretinalno fotokoagulacijo (PRFK). Primarni cilj opazovanja je bila povprečna sprememba vidne ostrine po 2 letih. Poleg tega so ocenjevali spremembe v izraženosti diabetične retinopatije na osnovi slik očesnega ozadja s pomočjo ocene izraženosti diabetične retinopatije (ocene DRSS).

Protocol S je bila multicentrična, randomizirana, aktivno kontrolirana študija faze III z vzporednima skupinama za ugotavljanje neinferiornosti, v katero so vključili 305 bolnikov (394 študijskih oči) s PDR in z DME ali brez njega ob izhodišču. V študiji so primerjali zdravljenje z intravitrealnimi injekcijami 0,5 mg ranibizumaba s standardnim zdravljenjem s PRFK. Skupno 191 oči (48,5 %) je bilo randomiziranih na prejemanje 0,5 mg ranibizumaba, 203 očesa (51,5 %) pa so bila randomizirana na

PRFK. Skupno 88 oči (22,3 %) je imelo ob izhodišču DME: 42 (22,0 %) v skupini z ranibizumabom in 46 (22,7 %) v skupini s PRFK.

V tej študiji je bila po 2 letih povprečna sprememba ostrine vida v skupini z ranibizumabom +2,7 črke v primerjavi z -0,7 črke v skupini s PRFK. Razlika po metodi najmanjših kvadratov je znašala 3,5 črke (95-odstotni IZ: [0,2 do 6,7]).

Po 1 letu je do izboljšanja za ≥ 2 stopnji glede na oceno DRSS prišlo pri 41,8 % oči po zdravljenju z ranibizumabom (n = 189) v primerjavi s 14,6 % oči po zdravljenju s PRFK (n = 199). Ocenjena razlika med ranibizumabom in laserskim zdravljenjem je bila 27,4 % (95-odstotni IZ: [18,9, 35,9]).

Preglednica 7 Izboljšanje ali poslabšanje ocene DRSS za ≥ 2 ali ≥ 3 stopnje po 1 letu v študiji Protocol S po metodi prenosa zadnje ocene naprej (LOCF – Last Observation Carried Forward)

Kategorija spremembe od izhodišča	Protocol S		
	ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	PRFK (N = 199)	razlika v deležu (%), interval zaupanja (IZ)
izboljšanje za ≥ 2 stopnji			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9, 35,9)
izboljšanje za ≥ 3 stopnje			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9, 32,6)
poslabšanje za ≥ 2 stopnji			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7, -5,2)
poslabšanje ≥ 3 stopnje			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3, -0,5)

DRSS = ocena izraženosti diabetične retinopatije (DRSS - diabetic retinopathy severity score), n = število bolnikov, ki so na obisku ustrezali danemu pogoju, N = skupno število študijskih oči

V skupini bolnikov, ki so v študiji Protocol S prejeli ranibizumab, je bil po 1 letu delež izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji pri očeh brez DME ob izhodišču (39,9 %) podoben kot pri očeh z DME ob izhodišču (48,8 %).

Rezultati analize podatkov iz študije Protocol S po 2 letih so pokazali, da je do izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji od izhodiščne prišlo pri 42,3 % (n = 80) oči v skupini z ranibizumabom v primerjavi s 23,1 % (n = 46) oči v skupini s panretinalno fotokoagulacijo. V skupini bolnikov, ki so prejeli ranibizumab, so izboljšanje ocene DRSS za ≥ 2 stopnji od izhodiščne opažali pri 58,5 % (n = 24) oči z DME ob izhodišču in pri 37,8 % (n = 56) oči brez DME.

Oceno izraženosti diabetične retinopatije (DRSS – diabetic retinopathy severity score) so določali tudi v treh ločenih aktivno kontroliranih študijah DME faze III (0,5 mg ranibizumaba po režimu odmerjanja *pro re nata* v primerjavi z laserskim zdravljenjem): v te študije je bilo vključenih skupno 875 bolnikov, od katerih jih je bilo približno 75 % azijskega porekla. V metaanalizi teh študij je med 315 bolniki z ocenljivim DRSS v podskupini, v kateri so imeli bolniki ob izhodišču zmerno močno ali bolj izraženo neproliferativno diabetično retinopatijo, po 12 mesecih prišlo do izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji pri 48,4 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z ranibizumabom (n = 192) v primerjavi s 14,6 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z laserjem (n = 123). Ocenjena razlika med zdravljenjem z ranibizumabom oziroma laserjem je bila 29,9 % (95-odstotni IZ: [20,0; 39,7]). Med 405 bolniki s stopenjsko oceno DRSS z zmerno ali manj izraženo neproliferativno diabetično retinopatijo je prišlo do izboljšanja ocene DRSS za ≥ 2 stopnji pri 1,4 % bolnikov v skupini z ranibizumabom in pri 0,9 % bolnikov v skupini z laserskim zdravljenjem.

Zdravljenje okvare vida zaradi makularnega edema kot posledice okluzije mrežnične vene

Klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema pri okluziji mrežnične vene ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, kontroliranih študijah BRAVO in CRUISE, v katere so vključili preiskovance z okluzijo veje centralne mrežnične vene (n = 397) in preiskovance z okluzijo centralne mrežnične vene (n = 392). V obeh študijah so preiskovanci prejeli bodisi ranibizumab v odmerku 0,3 mg ali 0,5 mg ali pa injekcije placeba. Po 6. mesecu so bolniki v skupini s placebom prešli na zdravljenje z ranibizumabom v odmerku 0,5 mg.

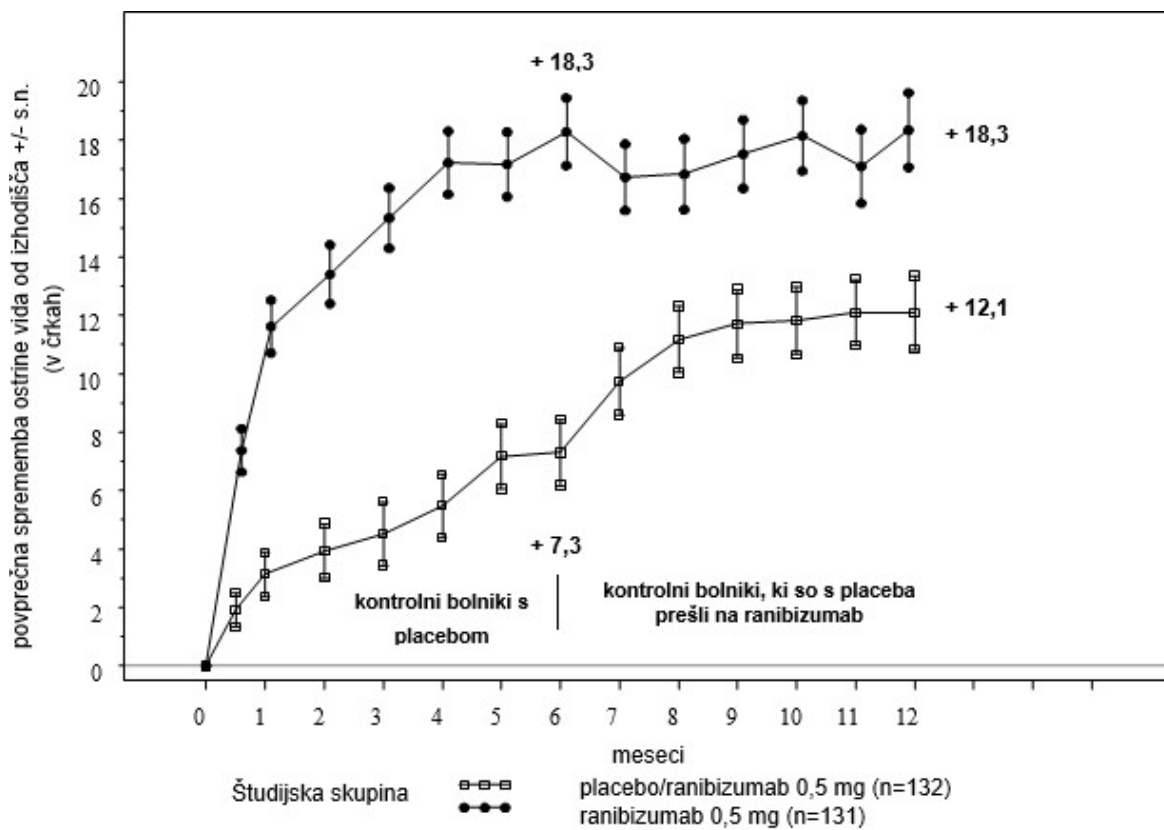
Glavna merila izidov v študijah BRAVO in CRUISE so prikazana v preglednici 8 in na slikah 5 in 6.

Preglednica 8 Izidi zdravljenja po 6 in 12 mesecih (študiji BRAVO in CRUISE)

	študija BRAVO		študija CRUISE	
	placebo/ranibizu mab 0,5 mg (n = 132)	ranibizumab 0,5 mg (n = 131)	placebo/ ranibizumab 0,5 mg (n = 130)	ranibizumab 0,5 mg (n = 130)
povprečna sprememba ostrine vida po 6 mesecih ^a (v črkah) (standardna deviacija) (primarni cilj opazovanja)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
povprečna sprememba BCVA po 12 mesecih (v črkah) (standardna deviacija)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
izboljšanje za ≥ 15 črk ostrine vida po 6 mesecih ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
izboljšanje za ≥ 15 črk ostrine vida po 12 mesecih (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
dlež (%) bolnikov, ki so bili nujno zdravljeni z laserjem v obdobju 12 mesecev	61,4	34,4	NA	NA

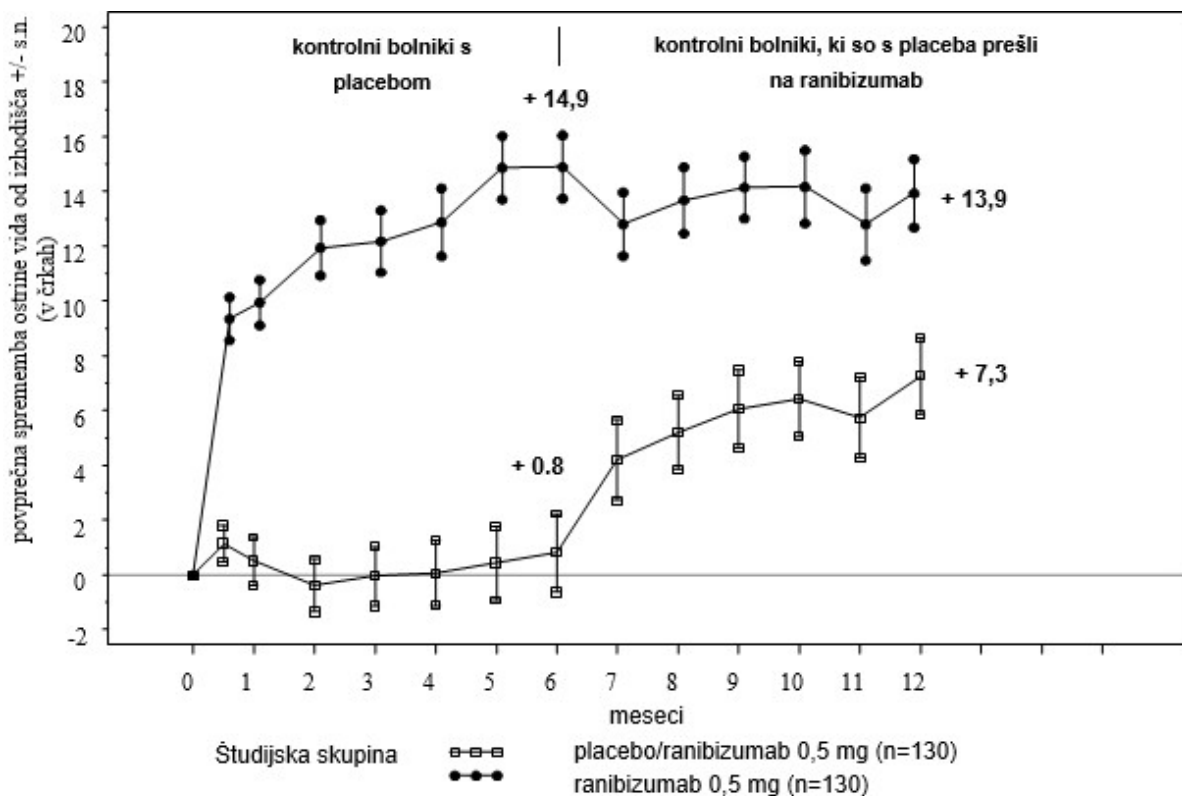
^ap < 0,0001 za obe študiji

Slika 5 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 6 in v 12 mesecih (študija BRAVO)



s.n. = standardna napaka povprečja

Slika 6 Časovni potek povprečne spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti v 6 in v 12 mesecih (študija CRUISE)



s.n. = standardna napaka povprečja

V obeh študijah je izboljševanje vida spremljalo stalno in pomembno zmanjševanje makularnega edema, kar so merili z debelino osrednjega dela mrežnice.

Pri bolnikih z okluzijo centralne mrežnične vene (študija CRUISE in podaljšanje študije z nazivom HORIZON): Pri bolnikih, ki so prvih 6 mesecev prejeli placebo, nato pa so prejeli ranibizumab, do 24. meseca ni prišlo do podobnega izboljšanja ostrine vida (izboljšanje za približno 6 črk) v primerjavi z bolniki, ki so že od začetka študije prejeli ranibizumab (izboljšanje za približno 12 črk).

Pri zdravljenju z ranibizumabom so opazili statistično značilno večje koristi na podlestvicah dejavnosti, ki so povezane z gledanjem na blizu in na daleč, kot v kontrolni skupini, pri čemer so svoje funkcije vida ocenjevali bolniki sami s pomočjo vprašalnika NEI VFQ-25.

Dolgoročno (24-mesečno) klinično varnost in učinkovitost ranibizumaba so pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema pri okluziji mrežnične vene ocenjevali v študiji BRIGHTER (pri okluziji veje mrežnične vene, BRVO) in študiji CRYSTAL (pri okluziji centralne mrežnične vene, CRVO). V obeh študijah so preiskovanci prejeli ranibizumab v odmerku 0,5 mg po režimu odmerjanja "pro re nata" (PRN, po potrebi) glede na individualizirane kriterije stabilnosti. Študija BRIGHTER je bila randomizirana, aktivno kontrolirana študija s tremi študijskimi skupinami, v kateri so zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji ali v kombinaciji z dodatno lasersko fotokoagulacijo primerjali z zdravljenjem s samo lasersko fotokoagulacijo. Po 6 mesecih so preiskovanci v skupini z laserjem lahko prejeli 0,5 mg ranibizumaba. Študija CRYSTAL je vključevala eno samo študijsko skupino z 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji.

Glavni izidi meritev v študijah BRIGHTER in CRYSTAL so prikazani v preglednici 9.

Preglednica 9 Izidi zdravljenja po 6 in 24 mesecih (študiji BRIGHTER in CRYSTAL)

	študija BRIGHTER			Študija CRYSTAL
	ranibizumab 0,5 mg	ranibizumab 0,5 mg	laser* N = 90	ranibizumab 0,5 mg N = 356
povprečna sprememba BCVA po 6 mesecih ^a (črke) (standardna deviacija)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
povprečna sprememba BCVA po 24 mesecih ^b (črke) (standardna deviacija)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
izboljšanje za ≥ 15 črk BCVA po 24 mesecih (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
povprečno število injekcij (standardna deviacija) (od začetka do konca 23. meseca)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a p < 0,0001 za obe primerjavi po 6 mesecih v študiji BRIGHTER: za ranibizumab 0,5 mg v primerjavi z laserjem in za ranibizumab 0,5 mg + laser v primerjavo z laserjem				
^b p < 0,0001 za ničelno hipotezo v študiji CRYSTAL, da je povprečna sprememba od izhodišča po 24 mesecih enaka nič				
* preiskovancem so po 6. mesecu dovolili zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba (24 bolnikov je bilo zdravljenih samo z laserjem)				

V študiji BRIGHTER je bilo zdravljenje z 0,5 mg ranibizumaba z dodatnim laserskim zdravljenjem neinferiorno v primerjavi z zdravljenjem z ranibizumabom v monoterapiji v času od izhodišča do konca 24. meseca (95-odstotni IZ: -2,8, 1,4).

V obeh študijah so po 1 mesecu opazili hitro in statistično značilno zmanjšanje debeline centralnega dela mrežnice glede na izhodišče. Ta učinek je ostal ohranjen do konca 24. meseca.

Učinek zdravljenja z ranibizumabom je bil približno enak ne glede na prisotnost ishemije mrežnice. V študiji BRIGHTER je pri bolnikih s prisotno (N = 46) oziroma odsotno ishemijo (N = 133), zdravljenih z ranibizumabom v monoterapiji, po 24 mesecih prišlo do povprečne spremembe od izhodišča za +15,3 oziroma +15,6 črk. V študiji CRYSTAL je pri bolnikih s prisotno (N = 53) oziroma odsotno ishemijo (N = 300), zdravljenih z ranibizumabom v monoterapiji, prišlo do povprečne spremembe od izhodišča za +15,0 oziroma +11,5 črk.

Učinek v smislu izboljšanja vida so tako v študiji BRIGHTER kot v študiji CRYSTAL opazili pri vseh bolnikih, ki so prejeli 0,5 mg ranibizumaba v monoterapiji, ne glede na trajanje bolezni. V študijah BRIGHTER oziroma CRYSTAL je pri bolnikih s trajanjem bolezni <3 mesece prišlo do izboljšanja ostrine vida za 13,3 oziroma 10,0 črk po 1 mesecu in za 17,7 oziroma 13,2 črk po 24 mesecih. V navedenih dveh študijah je ustrezno izboljšanje ostrine vida pri bolnikih s trajanjem bolezni ≥ 12 mesecev znašalo 8,6 oziroma 8,4 črk. Treba je razmisliti o možnosti začetka zdravljenja takoj po postavitvi diagnoze.

Dolgoročni varnostni profil ranibizumaba, ki so ga opazili v obeh 24-mesečnih študijah, se ujema z znanim varnostnim profilom ranibizumaba.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ranibizumaba 0,5 mg v napolnjeni injekcijski brizgi pri pediatričnih bolnikih nista bili raziskani.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z ranibizumabom za vse podskupine pediatrične populacije glede neovaskularne oblike SDM, okvare vida zaradi DME, okvare vida zaradi makularnega edema pri okluziji mrežnične vene in pri okvari vida zaradi neovaskularizacije žilnice in diabetične retinopatije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z neovaskularno obliko SDM so bile po enkrat mesečni intravitrealni aplikaciji ranibizumaba koncentracije ranibizumaba v serumu večinoma nizke. Najvišja koncentracija (C_{\max}) je bila večinoma nižja od tiste koncentracije ranibizumaba, ki je potrebna za zaviranje biološke aktivnosti VEGF za 50 % (11-27 ng/ml po oceni testa celične proliferacije *in vitro*). C_{\max} je bila sorazmerna odmerku v obsegu odmerkov med 0,05 do 1,0 mg/oko. Koncentracije v serumu pri manjšem številu bolnikov z DME kažejo, da pri takih bolnikih ni mogoče izključiti možnosti za nekoliko višjo sistemsko koncentracijo v primerjavi s tisto, ki so jo opažali pri bolnikih z neovaskularno SDM. Pri bolnikih z okluzijo mrežnične vene so bile koncentracije v serumu podobne oziroma nekoliko višje v primerjavi s tistimi, ki so jih opažali pri bolnikih z neovaskularno SDM.

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike in izločanja ranibizumaba iz seruma pri bolnikih z neovaskularno obliko SDM, zdravljenih z odmerkom 0,5 mg, je povprečen razpolovni čas izločanja ranibizumaba iz steklovine približno 9 dni. Po enkrat mesečni intravitrealni aplikaciji ranibizumaba 0,5 mg/oko, je bila C_{\max} ranibizumaba v serumu dosežena približno 1 dan po odmerjanju in se je običajno gibala v obsegu od 0,79 do 2,90 ng/ml. C_{\min} pa v obsegu od 0,07 do 0,49 ng/ml. Pričakovane koncentracije ranibizumaba v serumu so približno 90.000-krat manjše od koncentracij ranibizumaba v steklovini.

Bolniki z okvaro ledvic: Formalnih študij za preverjanje farmakokinetike ranibizumaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili. Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z neovaskularno SDM je imelo okvaro ledvic 68 % (136 od 200) bolnikov (46,5 % blago [50-80 ml/min], 20 % zmerno [30-50 ml/min] in 1,5 % hudo [<30 ml/min]). Med bolniki z okluzijo mrežnične vene je imelo okvaro ledvic 48,2 % (253 od 525) bolnikov (36,4 % blago, 9,5 % zmerno in 2,3 % hudo). Sistemski očistek je bil nekoliko nižji, vendar to ni imelo kliničnega pomena.

Okvara jeter: Formalnih študij za preverjanje farmakokinetike ranibizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri obojestranskem intravitrealnem apliciranju ranibizumaba opicam javanski makak v odmerkih med 0,25 mg/oko in 2,0 mg/oko na 2 tedna v obdobju do 26 tednov je prišlo do od velikosti odmerka odvisnih učinkov na oči.

Intraokularno je prišlo do od odmerka odvisnega povečanja vnetja in števila celic v sprednjem prekatu z vrhom 2 dni po injiciranju. Intenzivnost vnetnega odziva se je večinoma zmanjšala z naslednjimi injiciranjmi ali med okrevanjem. V zadnjem segmentu očesa so bili prisotni celična infiltracija in motnjave v steklovini, ki so ravno tako kazali trend odvisnosti od velikosti odmerka in so večinoma vztrajali do konca obdobja zdravljenja. V 26-tedenski študiji je intenzivnost vnetja v steklovini naraščala s številom injekcij. Vendar so se po okrevanju pokazali znaki reverzibilnosti.

Narava in časovni poteke vnetja zadnjega segmenta očesa kažeta na imunsko posredovan odgovor protiteles, ki je morda klinično nepomemben. Pri nekaterih živalih so opažali razvoj katarakte po sorazmerno dolgem obdobju intenzivnega vnetja, kar nakazuje, da so spremembe v leči nastale

sekundarno po hudem vnetju. Po intravitrealnih injekcijah so opažali prehodno, od velikosti odmerka neodvisno zvišanje intraokularnega tlaka.

Mikroskopske spremembe v očesu so bile povezane z vnetjem in niso nakazovale degenerativnih procesov. V nekaterih očeh so opažali granulomatozne vnetne spremembe papile vidnega živca. Te spremembe v zadajšnjem segmentu so se v obdobju okrevanja zmanjšale, v nekaterih primerih pa so povsem izginile.

Po intravitrealnem apliciranju niso odkrili nobenih znakov sistemske toksičnosti. Pri eni od podskupin zdravljenih živali so v serumu in steklovini našli protitelesa proti ranibizumabu.

Podatki o kancerogenosti ali mutagenosti niso na voljo.

Pri brejih opicah intravitrealno zdravljenje z ranibizumabom pri izpostavljenosti, ki je bila 0,9 do 7-krat večja od največje klinične sistemske izpostavljenosti, ni škodljivo vplivalo na razvoj, ni bilo teratogeno in ni vplivalo na maso ali zgradbo posteljice, čeprav bi morali ranibizumab glede na njegovo farmakološko delovanje šteti med potencialno teratogena zdravila in zdravila s škodljivim delovanjem na zarodek oziroma plod.

Odsotnost vpliva ranibizumaba na razvoj zarodka oziroma plodu je verjetno povezana predvsem z nezmožnostjo Fab fragmenta, da prehaja skozi posteljice. Ne glede na to, so opisali primer z visoko koncentracijo ranibizumaba v materinem serumu in prisotnostjo ranibizumaba v plodovem serumu, kar kaže, da so protitelesa proti ranibizumabu delovala kot prenašalni protein (z Fc regijo) za ranibizumab, s čimer so zmanjšala izločanje ranibizumaba iz materinega seruma in omogoči njegov prehod skozi posteljico. Ker so raziskave razvoja zarodka oziroma plodu izvajali na zdravih brejih živalih, bolezen (kot je sladkorna bolezen) pa lahko spremeni permeabilnost posteljice za Fab fragment, je pri interpretaciji rezultatov te študije potrebna previdnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
 α,α -trehaloza dihidrat
polisorbitat 20 (E 432)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v neprodušno zaprtem pretisnem omotu v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo je mogoče neodprt pretisni omot shranjevati pri sobni temperaturi (25 °C) največ 30 dni.

Če napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujete pri sobni temperaturi (25 °C), je ne smete znova shraniti v hladilniku. Če je ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi ali do roka uporabnosti (kar koli je prej), jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,165 ml sterilne raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z bromobutilnim gumijastim batnim zamaškom, s pokrovčkom brizge, ki ga sestavljata bela, trda, zaščitena zaporka z varovalom pred nedovoljenim odpiranjem in siv pokrovček konice brizge iz bromobutilne gume, ter z nastavkom Luer lock. Napolnjena injekcijska brizga ima potisni bat in oporo za prste, pakirana pa je v neprodušno zaprt pretisni omot.

Pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo.

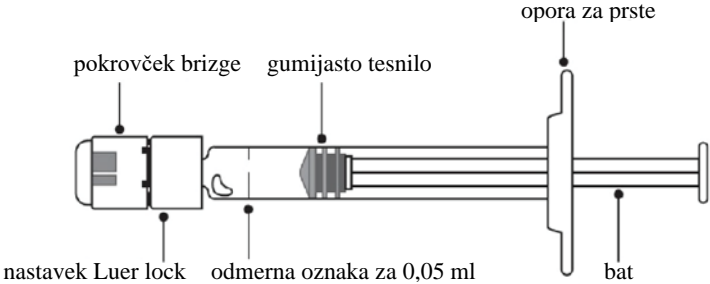
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom


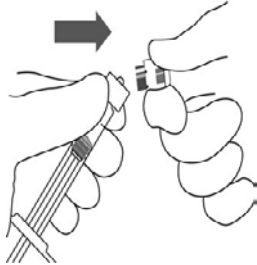
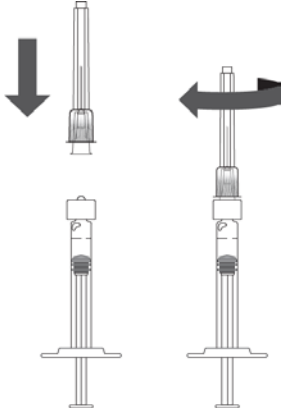
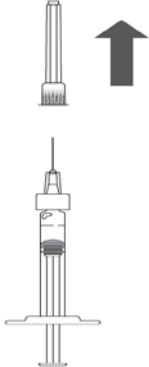
Napolnjena injekcijska brizga je namenjena samo za enkratno uporabo. Napolnjena injekcijska brizga je sterilna. Če je ovojnina poškodovana, zdravila ne uporabljajte. Sterilnosti napolnjene injekcijske brizge ni mogoče zagotoviti, če pretisni omot ne ostane neprodušno zaprt. Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti, če je raztopina spremenjene barve, motna ali vsebuje delce..

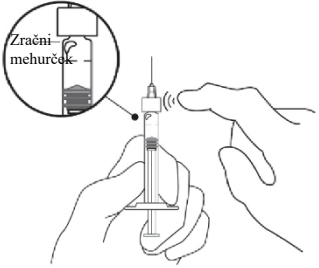
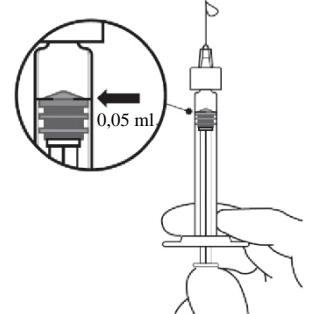
Napolnjena injekcijska brizga vsebuje več kot priporočeni odmerek 0,5 mg. Volumen, ki ga je mogoče izvleči iz napolnjene injekcijske brizge (0,1 ml), ni namenjen uporabi v celoti. Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem. Injiciranje celotnega volumna napolnjene injekcijske brizge lahko povzroči preveliko odmerjanje. Zračne mehurčke je skupaj s presežno količino zdravila treba odstraniti iz brizge s počasnim potiskanjem potisnega bata, dokler se rob krivine gumijastega tesnila ne poravnava s črno odmerno oznako na brizgi (ki ustreza 0,05 ml oziroma 0,5 mg ranibizumaba).

Za intravitrealno injiciranje je treba uporabiti sterilno injekcijsko iglo 30 G x ½”.

Pri pripravi zdravila Rexatilux za intravitrealno aplikacijo upoštevajte navodila za uporabo:

<p>Uvod</p>	<p>Pred uporabo napolnjene injekcijske brizge natančno preberite celotna navodila. Napolnjena injekcijska brizga je namenjena samo za enkratno uporabo. Napolnjena injekcijska brizga je sterilna. Če je ovojnina poškodovana, zdravila ne uporabljajte. Odpiranje zatesnjenega pladnja in vse nadaljnje korake je treba izvajati v aseptičnih pogojih. Opozorilo: Nastaviti morate odmerek 0,05 ml.</p>
<p>Opis napolnjene injekcijske brizge</p>	 <p style="text-align: center;">Slika 1</p>
<p>Pripravite potrebno</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prepričajte se, da pakiranje vsebuje: <ul style="list-style-type: none"> • sterilno napolnjeno injekcijsko brizgo v zatesnjenem pladnju. 2. Odlepите prekrivno folijo pladnja z brizgo in iz njega z aseptično tehniko previdno vzemite brizgo.

<p>Preglejte brizgo</p>	<p>3. Prepričajte se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • da pokrovček brizge ni odlomljen od nastavka Luer lock, • da brizga ni poškodovana, • da je raztopina videti bistra in brezbarvna do blede rumena ter ne vsebuje nobenih delcev. <p>4. Če karkoli od zgoraj navedenega ne drži, zavržite napolnjeno injekcijsko brizgo in vzemite novo.</p>	
<p>Odstranite pokrovček z brizge</p>	<p>5. Odlopite pokrovček z brizge (pri tem ga ne vrtite in ne zvijajte) (glejte sliko 2).</p> <p>6. Zavržite pokrovček brizge (glejte sliko 3).</p>	 <p>Slika 2</p>  <p>Slika 3</p>
<p>Namestite iglo</p>	<p>7. Na brizgo čvrsto namestite sterilno injekcijsko iglo 30 G x 1/2", tako da jo trdno privijete na nastavek Luer lock (glejte sliko 4).</p> <p>8. Previdno odstranite pokrovček igle, in sicer tako, da ga potegnete naravnost z igle (glejte sliko 5).</p> <p>Opozorilo: Pri tem se igle ne smete dotakniti s strani.</p>	 <p>Slika 4</p>  <p>Slika 5</p>

<p>Odstranite zračne mehurčke</p>	<p>9. Brizgo držite obrnjeno navzgor. 10. Če so v brizgi zračni mehurčki, s prstom rahlo potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo proti vrhu (glejte sliko 6).</p>	 <p style="text-align: center;">Slika 6</p>
<p>Nastavite odmerek</p>	<p>11. Brizgo držite v višini oči in previdno potiskajte bat, dokler se rob krivine gumijastega tesnila ne poravna z odmerno oznako (glejte sliko 7). S tem boste iztisnili zrak in odvečno raztopino ter nastavili ustrezen odmerek 0,05 ml. Opozorilo: Bat je pritrjen na gumijasto tesnilo. Bata ne povlecite nazaj, zato da v brizgo ne morete potegniti zraka.</p>	 <p style="text-align: center;">Slika 7</p>
<p>Injicirajte</p>	<p>Injiciranje morate izvajati v aseptičnih pogojih.</p> <p>12. Injekcijsko iglo je treba uvesti 3,5-4,0 mm posteriorno od limbusa v steklovini, se pri tem izogniti horizontalnemu meridianu in jo usmeriti proti središču zrkla.</p> <p>13. Injicirajte počasi, dokler gumijasto tesnilo ne doseže vrha brizge, s čimer odmerite volumen 0,05 ml.</p> <p>14. Pri naslednjih injiciranjih je treba uporabiti drugo mesto vboda na beločnici.</p> <p>15. Po injiciranju ne nameščajte pokrovčka na iglo in igle ne odstranjujte z brizge. Uporabljeno brizgo skupaj z iglo zavržite v zabojnik za ostre predmete oziroma v skladu z lokalnimi predpisi.</p>	

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Španija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2043/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: {DD. mesec LLLL}

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot no 423/P/A.
Sarkhej-Bavla Highway,
Village Moraiya, Taluka Sanand,
Ahmedabad – 382213
Gujarat,
INDIJA

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Kymos S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Španija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede končne različice izobraževalnega gradiva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora po usklajevanju in dogovoru s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Rexatilux trži, zagotoviti, da bo v času prihoda zdravila na trg in po njem vsem oftalmološkim klinikam, kjer se pričakuje uporaba zdravila Rexatilux, priskrbel najnovejši paket izobraževalnega gradiva za bolnika.

Paket izobraževalnega gradiva za bolnika morata sestavljati vodnik za bolnika in zvočnia posnetek vodnika, ki vsebujeta sledeče ključne vsebine:

- navodilo za uporabo;
- kako se pripraviti na zdravljenje z zdravilom Rexatilux;
- kaj sledi zdravljenju z zdravilom Rexatilux;
- ključni znaki in simptomi resnih neželenih učinkov, med drugim zvišanega intraokularnega tlaka, intraokularnega vnetja, odstopa mrežnice, raztrganine mrežnice in infekcijskega endoftalmitisa;
- v katerih primerih je treba poiskati urgentno zdravstveno pomoč.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA

VIALO + IGLO S FILTROM

1. IME ZDRAVILA

Rexatilux 10 mg/ml raztopina za injiciranje
ranibizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 10 mg ranibizumaba. Viala vsebuje 2,3 mg ranibizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: L-histidin, α,α -trehalozo dihidrat, polisorbitat 20, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid, vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1x 0,23-mililitrska viala, 1 igla s filtrom.
Enkratni odmerek za odrasle: 0,5 mg/0,05 ml. Presežni volumen je treba predhodno iztisniti.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravitrealna uporaba
Viala in igla s filtrom sta namenjeni samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Igla s filtrom ni namenjena injiciranju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,

08039, Barcelona,

Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2043/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA

VIALO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rexatilux 10 mg/ml raztopina za injiciranje
ranibizumab
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,3 mg/0,23 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA

NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Rexatilux 10 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ranibizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,165 ml raztopine vsebuje 1,65 mg ranibizumaba (10 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: L-histidin, α,α -trehalozo dihidrat, polisorbitat 20, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid, vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z 0,165 ml za enkratni odmerek 0,5 mg/0,05 ml
Pred injiciranjem je treba iztisniti presežni volumen.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo. Po odprtju zatesnjenega pladnja nadaljujte postopek v aseptičnih pogojih. Nastavite odmerek z volumnom 0,05 ml. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravitrealna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zatesnjenem pladnju v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,

08039, Barcelona,

Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2043/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

**PRETISNI OMOT
ZA**

NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rexatilux 10 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ranibizumab
intravitrealna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

{Ime}

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

0,165 ml

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA

NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rexatilux 10 mg/ml raztopina za injiciranje
ranibizumab
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOMENOT

0,165 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo pri odraslih

Rexatilux 10 mg/ml raztopina za injiciranje ranibizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

ODRASLI

Preden prejmete to zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rexatilux in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Rexatilux
3. Kako boste prejeli zdravilo Rexatilux
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rexatilux
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rexatilux in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rexatilux je raztopina, ki jo injiciramo v oko. Rexatilux sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci neovaskularizacije. Vsebuje učinkovino, ki jo imenujemo ranibizumab.

Za kaj se uporablja zdravilo Rexatilux

Zdravilo Rexatilux se uporablja pri odraslih za zdravljenje nekaterih boleznih oči, pri katerih pride do okvare vida.

Do teh boleznih pride zaradi poškodbe mrežnice (na svetlobo občutljive plasti v zadnjem delu očesa). Okvaro mrežnice lahko povzroča:

- rast nenormalnih prepustnih krvnih žil. Ta pojav opazimo pri boleznih, kot sta starostna degeneracija rumene pege (SDM) in proliferativna diabetična retinopatija (PDR, bolezen, ki jo povzroča sladkorna bolezen). Lahko je povezan tudi z neovaskularizacijo žilnice (CNV), do katere pride zaradi patološke miopije, angioidnih strij, centralne serozne horioretinopatije ali vnetne neovaskularizacije žilnice;
- makularni edem (oteklina na centralnem delu mrežnice). Do takega otekanja lahko pride zaradi sladkorne bolezni (bolezen imenujemo diabetični makularni edem (DME)) ali zaradi okluzije mrežničnih ven (bolezen imenujemo okluzija mrežnične vene).

Kako zdravilo Rexatilux deluje

Zdravilo Rexatilux specifično prepozna in se veže na beljakovino, ki jo imenujemo človeški žilni endotelijski rastni faktor A (VEGF-A) in je prisotna v očesu. Kadar je beljakovina VEGF-A preveč, povzroča rast nenormalnih krvnih žil in otekanje v očesu, kar lahko povzroči okvaro vida pri boleznih, kot so starostna degeneracija rumene pege, diabetični makularni edem, proliferativna diabetična retinopatija, okluzija mrežnične vene, patološka miopija in neovaskularizacija žilnice. Zdravilo Rexatilux se veže na beljakovino VEGF-A in s tem zavre njeno delovanje ter prepreči opisano nenormalno rast žil in otekanje.

Pri navedenih boleznih lahko zdravilo Rexatilux prispeva k stabilizaciji in v veliko primerih k izboljšanju vida.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Rexatilux

Zdravila Rexatilux ne smete dobiti

- če ste alergični na ranibizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate okužbo v očesu ali okoli njega,
- če imate bolečine ali rdečino očesa (hudo intraokularno vnetje).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Rexatilux, se posvetujte z zdravnikom.

- Zdravilo Rexatilux se daje v oko v obliki injekcij. Včasih pride po zdravljenju z zdravilom Rexatilux do okužbe notranjega dela očesa, bolečine ali rdečine (vnetja), odstopa ali raztrganine ene od plasti na zadnji strani očesa (odstop ali raztrganina mrežnice in odstop ali raztrganina pigmentnega epitelija mrežnice), ali do zamotnitve leče (sive mreže). Tako okužbo ali odstop mrežnice je pomembno odkriti in zdraviti čimprej. Zdravnika obvestite takoj, če opazite znake, kot so bolečina ali zelo neprijeten občutek v očesu, vedno bolj pordelo oko, zamegljen ali manj oster vid, večje število pikic (mušic) pred očmi in zvečana občutljivost na svetlobo.
- Pri nekaterih bolnikih lahko pride do povišanja očesnega tlaka za kratek čas takoj po injiciranju. Tega morda ne boste opazili, zato vam bo po vsakem injiciranju zdravnik izmeril očesni tlak.
- Zdravniku povejte, če ste imeli že kdaj prej katero od očesnih bolezni ali zdravljenjsa oči oziroma ste imeli kdaj možgansko kap ali prehodne znake možganske kapi (šibkost ali ohromelost udov ali obraza, oteženo govorjenje ali razumevanje). Te podatke mora zdravnik upoštevati pri presoji, ali je zdravilo Rexatilux primerno za vas.

Za več podatkov o neželenih učinkih, do katerih lahko pride pri zdravljenju z zdravilom Rexatilux, glejte poglavje 4 (»Možni neželeni učinki«).

Otroci in mladostniki (stari manj kot 18 let)

Uporabe zdravila Rexatilux pri otrocih in mladostnikih niso dokazali in zato ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Rexatilux

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Ženske, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj tri mesece po zadnji injekciji zdravila Rexatilux.
- Z uporabo zdravila Rexatilux v nosečnosti ni nobenih izkušenj. Zdravila Rexatilux se pri nosečnicah ne sme uporabljati, razen če možne koristi presegajo možna tveganja za nerojenega otroka. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se o tem pogovorite z zdravnikom pred zdravljenjem z zdravilom Rexatilux.
- Majhne količine zdravila Rexatilux lahko prehajajo v materino mleko, zato uporaba zdravila Rexatilux v obdobju dojenja ni priporočljiva. Pred zdravljenjem z zdravilom Rexatilux se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po zdravljenju z zdravilom Rexatilux lahko pride dočasna zameglitve vida. Če se to zgodi, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler te težave ne minejo.

Zdravilo Rexatilux vsebuje polisorbata.

To zdravilo vsebuje 0,005 mg polisorbata 20 na en uporabljen odmerek 0,05 ml, kar ustreza 0,10 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite zdravnika, če imate kakršne koli znane alergije.

3. Kako boste prejeli zdravilo Rexatilux

Zdravilo Rexatilux vam bo očesni zdravnik dal v oko v obliki posamezne injekcije ob uporabi lokalne anestezije. Običajni odmerek pri injiciranju je 0,05 ml (kar vsebuje 0,5 mg zdravilne učinkovine). Med dvema odmerkoma, injiciranima v isto oko, mora preteči najmanj 4 tedne. Vsa injiciranja bo opravil očesni zdravnik.

Pred injiciranjem bo zdravnik vaše oko pazljivo izpral, da bi preprečil okužbo. Zdravnik vam bo dal tudi lokalni anestetik, da bi zmanjšal oziroma preprečil bolečino, ki bi jo lahko čutili pri injiciranju.

Zdravljenje se začne z eno injekcijo zdravila Rexatilux na mesec. Zdravnik vam bo pregledoval oči in njihovo stanje. Glede na vaš odziv na zdravljenje se bo odločil, ali potrebujete nadaljnje zdravljenje in kdaj ga potrebujete.

Podrobna navodila za uporabo so opisana na koncu teh navodil pod naslovom „Kako pripraviti in dati zdravilo Rexatilux odraslim“.

Starostniki (stari 65 let ali več)

Zdravilo Rexatilux se lahko uporablja pri ljudeh, starih 65 let ali več, brez prilagajanja odmerka.

Praden prekinete zdravljenje z zdravilom Rexatilux

Če razmišljate o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rexatilux s, pojdite na naslednji pregled, in se o tem posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval in določil, kako dolgo naj bi trajalo zdravljenje z zdravilom Rexatilux.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki, povezani z dajanjem zdravila Rexatilux so posledica bodisi zdravila bodisi postopka injiciranja in večinoma prizadenejo oko.

Spodaj so navedeni najbolj resni neželeni učinki:

Pogosti resni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov): odstop ali raztrganje plasti na očesnem ozadju (odstop ali raztrganina mrežnice), ki povzroča bliskanje in motnjave, ki napredujejo do začasne izgube vida, ali zamotnitev leče (siva mrena ali katarakta).

Občasni resni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov): slepota, okužba zrkla (endoftalmitis) z vnetjem v notranjosti očesa.

Simptomi, do katerih lahko pride, so bolečina ali zelo neprijeten občutek v očesu, vedno bolj pordelo oko, zamegljen ali poslabšan vid, povečano število drobnih delcev v vidnem polju in povečana občutljivost na svetlobo. **Če pride do katerega od navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika.**

Neželeni učinki, o katerih so najbolj pogosto poročali, so navedeni spodaj:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Neželeni učinki, ki se pojavijo na očeh, vključujejo: vnetje očesa, krvavitev v očesno ozadje (krvavitev mrežnice), motnje vida, bolečine v očesu, majhne delce ali pikice v vidnem polju (motnjave), krvavo oko, draženje očesa, občutek tujka v očesu, povečano solzenje, vnetje ali okužbo na robu veke, suho oko, rdečino ali srbenje v očesu in zvišan očesni tlak.

Neželeni učinki, ki niso povezani z očmi, vključujejo: boleče grlo oziroma žrelo, zamašen nos, izcedek iz nosu, glavobol in bolečine v sklepih.

Spodaj so navedeni drugi neželeni učinki, do katerih lahko pride po odmerjanju zdravila Rexatilux:

Pogosti neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se pojavijo na očeh, vključujejo: zmanjšano ostrino vida, otekanje dela očesa (žilnice, roženice), vnetje roženice (sprednjega dela očesa), majhne razjede na površini očesa, zamegljen vid, krvavitev na mestu injiciranja, krvavitev v oko, izcedek iz očesa s srbenjem, rdečino in otekanje veznice (konjunktivitis), preveliko občutljivost za svetlobo, neprijeten občutek v očesu, otekanje veke in bolečine v vekli.

Neželeni učinki, ki niso povezani z očmi, vključujejo: okužbo sečil, nizko število rdečih krvnih celic (s simptomi, kot so utrujenost, zadihanost, omotičnost, bledica), tesnobo, kašelj, slabost, alergijske reakcije, na primer izpuščaj, koprivnico, srbenje in rdečino kože.

Občasni neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se pojavijo na očeh, vključujejo: vnetje in krvavitev v sprednjem delu očesa, absces na očesu, spremembe v osrednjem delu očesne površine, bolečino ali draženje na mestu injiciranja, nenormalni občutek v očesu in draženje veke.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rexatilux

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki na viali poleg oznak Uporabno do/EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Pred uporabo je mogoče neodprto vialo shranjevati pri sobni temperaturi (25 °C) največ 30 dni. Če vialo shranjujete pri sobni temperaturi (25 °C), je ne smete znova shraniti v hladilniku. Če je ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi ali do roka uporabnosti (kar koli je prej), jo morate zavreči.
- Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Poškodovanega pakiranja zdravila Rexatilux ne uporabljajte.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rexatilux

- Učinkovina je ranibizumab. Vsak ml vsebuje 10 mg ranibizumaba. Ena viala vsebuje 2,3 mg ranibizumaba v 0,23 ml raztopine. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml, ki vsebuje 0,5 mg ranibizumaba.
- Druge sestavine zdravila so L-histidin, α,α -trehaloza dihidrat, polisorbit 20, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

Izgled zdravila Rexatiluxin vsebina pakiranja

Zdravilo Rexatilux je raztopina za injiciranje v viali (0,23 ml). Raztopina je bistra, brezbarvna do blede rumena vodna raztopina.

Pakiranje, ki vsebuje vialo in iglo s filtrom

Pakiranje vsebuje eno stekleno vialo ranibizumaba s bromobutilnim gumijastim zamaškom in eno topo iglo s filtrom (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometrov) za odvzem vsebine viala. Vse komponente so namenjene enkratni uporabi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Španija

Proizvajalec

Kymos S.L.

Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

AT/BE/BG/CY/CZ/DK/EE/FI/FR/HR/HU/IE/IT/LT/LV/LU/MT/NL/NO/PL/PT/RO/SE/SI/SK

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

Tel: +34 93 301 7351

DE

AxioNovo GmbH

Phone: +49 521 988 35 0

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

ES

Meiji Pharma Spain, S.A.

Tel: +34 91 887 09 80

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

NASLEDNJE INFORMACIJE SO NAMENJENE SAMO ZDRAVSTVENEMU OSEBJU:

Glejte tudi poglavje 3 „Kako boste prejeli zdravilo Rexatilux“.

Kako pripraviti in aplicirati zdravilo Rexatilux odraslim

Viala za enkratno odmerjanje, namenjena samo za intravitrealno uporabo

Zdravilo Rexatilux sme dajati usposobljen oftalmolog, ki ima izkušnje z intravitrealnimi injekcijami.

Pri bolnikih z vlažno obliko SDM, neovaskularizacijo žilnice, proliferativno diabetično retinopatijo ali z okvaro vida zaradi DME, makularnega edema zaradi okluzije mrežnične vene je priporočeni odmerek zdravila Rexatilux 0,5 mg, kar bolnik prejme z eno intravitrealno injekcijo in ustreza injekcijskemu volumnu 0,05 ml. Med injiciranjem dveh odmerkov v isto oko mora preteči najmanj štiri tedne.

Zdravljenje se začne z eno injekcijo na mesec, dokler ni dosežena največja ostrina vida in/ali ni več znakov aktivne bolezni, kar pomeni, da se ob nadaljevanju zdravljenja bolnikova ostrina vida in drugi znaki ter simptomi bolezni ne spreminjajo. Pri bolnikih s SDM, DME, PDR in RVO so na začetku lahko potrebne tri ali več zaporedne mesečne aplikacije.

Od te točke dalje naj pogostnost spremljanja in intervale zdravljenja določi zdravnik glede na aktivnost bolezni na osnovi ocene ostrine vida in/ali anatomskih parametrov.

Če po presoji zdravnika vizualni in anatomske parametri nakazujejo, da bolnik od neprekinjenega zdravljenja nima koristi, je treba z zdravljenjem z zdravilo Rexatilux prekiniti.

Spremljanje aktivnosti bolezni lahko vključuje klinični pregled, preiskave vidne funkcije ali slikovne metode (na primer optično koherentno tomografijo ali fluoresceinsko angiografijo).

Če bolniki prejemajo zdravilo po režimu „Zdravi in podaljšaj“, se lahko po doseženi največji ostrini vida in/ali ob odsotnosti znakov aktivne bolezni, intervali med odmerki postopoma podaljšujejo, dokler se ponovno ne pojavijo znaki aktivne bolezni oziroma dokler ne pride do ponovnega poslabšanja vida. Pri vlažni obliki SDM je mogoče interval med dvema odmerkoma v enem koraku podaljšati za največ dva tedna, medtem ko ga je pri DME mogoče v enem koraku podaljšati za največ en mesec. Za zdravljenje bolnikov s PDR in RVO se lahko intervali med posameznimi aplikacijami zdravila postopoma podaljšajo, vendar o dolžini teh intervalov ni zadostnih podatkov. Ob ponovnem pojavu aktivne bolezni, je treba interval med odmerki temu primerno skrajšati.

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV je treba določiti individualno za vsakega posameznega bolnika glede na aktivnost bolezni. Nekateri bolniki bodo morda potrebovali samo eno injekcijo v prvih 12 mesecih, drugi pa bodo morda potrebovali pogostejše zdravljenje, lahko tudi injiciranje enkrat na mesec. Številni bolniki s CNV zaradi patološke miopije bodo morda potrebovali samo eno ali dve injekciji v prvem letu.

Ranibizumab in laserska fotokoagulacija pri DME in pri makularnem edemu zaradi okluzije veje centralne mrežnične vene

Obstaja nekaj izkušenj z uporabo ranibizumaba sočasno z lasersko fotokoagulacijo. Pri uporabi obeh načinov zdravljenja na isti dan je treba zdravilo Rexatilux aplicirati najmanj 30 minut po laserski fotokoagulaciji. Zdravilo Rexatilux je mogoče aplicirati bolnikom, ki so jim predhodno opravili lasersko fotokoagulacijo.

Ranibizumab in fotodinamična terapija z verteporfinom pri neovaskularizaciji žilnice, do katere pride zaradi patološke miopije

S sočasno uporabo ranibizumaba in verteporfina ni nobenih izkušenj.

Izgled zdravila Rexatilux je treba pred uporabo pregledati glede vsebnosti delcev in spremembe barve.

Postopek injiciranja je treba opraviti v aseptičnih pogojih, kar vključuje kirurško dezinfekcijo rok, uporabo sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega instrumenta) ter možnost sterilne paracenteze (če bi bila potrebna). Pred izvedbo intravitrealnega posega je treba pozorno preveriti bolnikovo anamnezo glede preobčutljivostnih reakcij. Pred injiciranjem je treba v skladu z lokalno prakso uporabiti ustrezno anestezijo ter lokalni antibiotik širokega spektra za razkuževanje periokularne kože, vek in očesne površine.

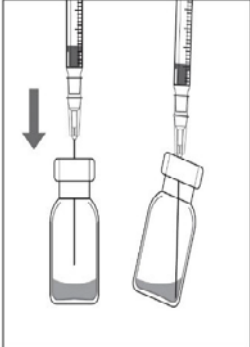
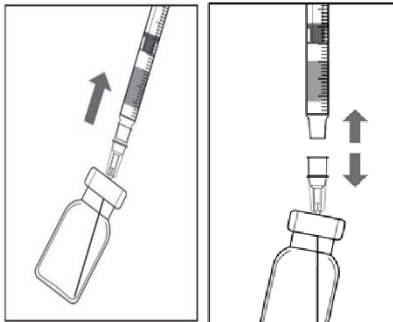
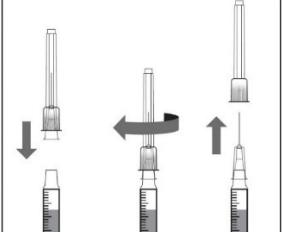

Pakiranje, ki vsebuje vialo in iglo s filtrom

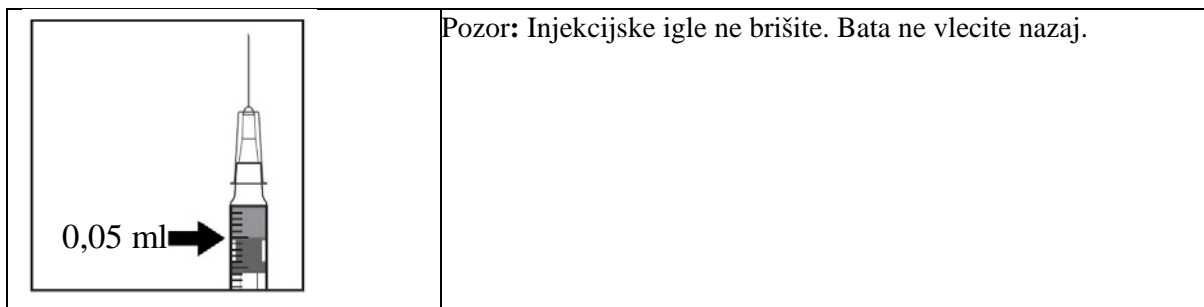
Vse komponente so sterilne in namenjene samo za enkratno uporabo. Katere koli komponente, na kateri so vidne poškodbe ali spremembe ovojnine, ne smete uporabiti. Sterilnosti ni mogoče zagotoviti, če pečat na obojnini komponente ni nedotaknjen. Ponovna uporaba lahko povzroči okužbo ali druge bolezni/poškodbe.

Za pripravo in intravitrealno injiciranje so potrebni naslednji medicinski pripomočki za enkratno uporabo:

- 5-mikrometerska igla s filtrom (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, priložena)
- 1-mililitrska sterilna brizga (z merilno oznako 0,05 ml, brizga ni priložena pakiranju zdravila Rexatilux)
- injekcijska igla (30 G x ½", ni priložena pakiranju zdravila Rexatilux).

Pri pripravi zdravila Rexatilux za intravitrealno aplikacijo odraslim upoštevajte naslednja navodila:

	<p>1. Pred aspiriranjem zdravila z vialo odstranite pokrovček in očistite zamašek na viali (npr. z zložencem, prepojenim s 70-odstotnim alkoholom).</p> <p>2. 5-mikrometersko iglo s filtrom (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) aseptično namestite na 1-mililitrsko brizgo. Iglo s filtrom potisnite skozi sredino zamaška viala tako daleč, da se dotakne dna viala.</p>
	<p>3. Potegnite vso tekočino iz viala tako, da je viala v pokončnem položaju in nekoliko nagnjena, da lažje aspirirate tekočino v celoti.</p> <p>4. Pri praznjenju viala je treba bat brizge potegniti nazaj tako daleč, da se igla s filtrom povsem izprazni.</p>
	<p>5. Iglo s filtrom pustite v viali in z nje odstranite brizgo. Po aspiriranju vsebine viala je treba iglo s filtrom zavreči. Ne sme se je uporabiti za intravitrealno injiciranje.</p> <p>6. Na brizgo aseptično in trdno namestite injekcijsko iglo (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm).</p>
	<p>7. Previdno snemite pokrovček z injekcijske igle, ne da bi pri tem iglo sneli z brizge.</p> <p>Pozor: Pri odstranjevanju pokrovčka držite injekcijsko iglo za obod igle.</p> <p>8. Iz brizge previdno iztisnite zrak in odvečno raztopino ter odmerite vsebino do oznake 0,05 ml na brizgi. Brizga je tako pripravljena za injiciranje.</p>



Injekcijsko iglo je treba uvesti 3,5-4,0 mm posteriorno od limbusa v steklovino, usmeriti jo je treba proti središču zrkla, pri tem pa se je treba izogniti horizontalnemu meridianu. Nato se injicira 0,05 ml vsebine. Pri naslednjih injiciranjih je treba uporabiti drugo mesto vboda na beločnici.

Po injiciranju ne nameščajte pokrovčka na iglo in igle ne odstranjajte z brizge. Uporabljeno brizgo skupaj z iglo zavržite v zabojnik za ostre predmete oziroma v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo za odrasle bolnike

Rexatilux 10 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ranibizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rexatilux in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Rexatilux
3. Kako boste prejeli zdravilo Rexatilux
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rexatilux
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rexatilux in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rexatilux

Zdravilo Rexatilux je raztopina, ki jo injiciramo v oko. Rexatilux sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci neovaskularizacije. Vsebuje učinkovino, ki jo imenujemo ranibizumab.

Za kaj se uporablja zdravilo Rexatilux

Zdravilo Rexatilux se uporablja pri odraslih za zdravljenje nekaterih boleznih oči, pri katerih pride do okvare vida.

Do teh boleznih pride zaradi poškodbe mrežnice (na svetlobo občutljive plasti v zadnjem delu očesa). Okvaro mrežnice lahko povzroča:

- rast nenormalnih prepustnih krvnih žil. Ta pojav opazimo pri boleznih, kot sta starostna degeneracija rumene pege (SDM) in proliferativna diabetična retinopatija (PDR, bolezen, ki jo povzroča sladkorna bolezen). Lahko je povezan tudi z neovaskularizacijo žilnice (CNV), do katere pride zaradi patološke miopije, angioidnih strij, centralne serozne horioretinopatije ali vnetne neovaskularizacije žilnice;
- makularni edem (oteklina na centralnem delu mrežnice). Do takega otekanja lahko pride zaradi sladkorne bolezni (bolezen imenujemo diabetični makularni edem (DME)) ali zaradi okluzije mrežničnih ven (bolezen imenujemo okluzija mrežnične vene).

Kako zdravilo Rexatilux deluje

Zdravilo Rexatilux specifično prepozna in se veže na beljakovino, ki jo imenujemo človeški žilni endotelijski rastni faktor A (VEGF-A) in je prisotna v očesu. Kadar je beljakovina VEGF-A preveč, povzroča rast nenormalnih krvnih žil in otekanje v očesu, kar lahko povzroči okvaro vida pri boleznih, kot so starostna degeneracija rumene pege, diabetični makularni edem, proliferativna diabetična retinopatija, okluzija mrežnične vene, patološka miopija in neovaskularizacija žilnice. Zdravilo Rexatilux se veže na beljakovino VEGF-A in s tem zavre njeno delovanje ter prepreči opisano nenormalno rast žil in otekanje.

Pri navedenih boleznih lahko zdravilo Rexatilux prispeva k stabilizaciji in v veliko primerih k izboljšanju vida.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Rexatilux

Zdravila Rexatilux ne smete dobiti

- če ste alergični na ranibizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate okužbo v očesu ali okoli njega,
- če imate bolečine ali rdečino očesa (hudo intraokularno vnetje).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Rexatilux, se posvetujte z zdravnikom.

- Zdravilo Rexatilux se daje v oko v obliki injekcij. Včasih pride po zdravljenju z zdravilom Rexatilux do okužbe notranjega dela očesa, bolečine ali rdečine (vnetja), odstopa ali raztrganine ene od plasti na zadnji strani očesa (odstop ali raztrganina mrežnice in odstop ali raztrganina pigmentnega epitelija mrežnice), ali do zamotnitve leče (sive mreže). Tako okužbo ali odstop mrežnice je pomembno odkriti in zdraviti čimprej. Zdravnika obvestite takoj, če opazite znake, kot so bolečina ali zelo neprijeten občutek v očesu, vedno bolj pordelo oko, zamegljen ali manj oster vid, večje število pikic (mušic) pred očmi in zvečana občutljivost na svetlobo.
- Pri nekaterih bolnikih lahko pride do povišanja očesnega tlaka za kratek čas takoj po injiciranju. Tega morda ne boste opazili, zato vam po vsakem injiciranju zdravnik izmeril očesni tlak.
- Zdravniku povejte, če ste imeli že kdaj prej katero od očesnih bolezni ali zdravljenje oči oziroma ste imeli kdaj možgansko kap ali prehodne znake možganske kapi (šibkost ali ohromelost udov ali obraza, oteženo govorjenje ali razumevanje). Te podatke mora zdravnik upoštevati pri presoji, ali je zdravilo Rexatilux primerno za vas.

Za več podatkov o neželenih učinkih, do katerih lahko pride pri zdravljenju z zdravilom Rexatilux, glejte poglavje 4 („Možni neželeni učinki“).

Otroci in mladostniki (stari manj kot 18 let)

Uporabe zdravila Rexatilux pri otrocih in mladostnikih niso dokazali in zato ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Rexatilux

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Ženske, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj tri mesece po zadnji injekciji zdravila Rexatilux.
- Z uporabo zdravila Rexatilux v nosečnosti ni nobenih izkušenj. Zdravila Rexatilux se pri nosečnicah ne sme uporabljati, razen če možne koristi presegajo možna tveganja za nerojenega otroka. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se o tem pogovorite z zdravnikom pred zdravljenjem z zdravilom Rexatilux.
- Majhne količine zdravila Rexatilux lahko prehajajo v materino mleko, zato uporaba zdravila Rexatilux v obdobju dojenja ni priporočljiva. Pred zdravljenjem z zdravilom Rexatilux se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po zdravljenju z zdravilom Rexatilux lahko pride do začasne zameglitve vida. Če se to zgodi, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler te težave ne minejo.

Zdravilo Rexatilux vsebuje polisorbata.

To zdravilo vsebuje 0,005 mg polisorbata 20 na en uporabljen odmerek 0,05 ml, kar ustreza 0,10 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite zdravnika, če imate kakršne koli znane alergije.

3. Kako boste prejeli zdravilo Rexatilux

Zdravilo Rexatilux vam bo očesni zdravnik dal v oko v obliki posamezne injekcije ob uporabi lokalne anestezije. Običajni odmerek pri injiciranju je 0,05 ml (kar vsebuje 0,5 mg zdravilne učinkovine). Napolnjena injekcijska brizga vsebuje volumen večji od priporočenega odmerka 0,5 mg. Volumen, ki ga je mogoče iztisniti, ni namenjen uporabi v celoti. Presežni volumen je treba iztisniti pred injiciranjem. Injiciranje celotnega volumna napolnjene injekcijske brizge bi pomenilo preveliko odmerjanje.

Med dvema odmerkoma, injiciranima v isto oko, mora preteči najmanj 4 tedne. Vsa injiciranja bo opravil očesni zdravnik.

Pred injiciranjem bo zdravnik vaše oko pazljivo izpral, da bi preprečil okužbo. Zdravnik vam bo dal tudi lokalni anestetik, da bi zmanjšal oziroma preprečil bolečino, ki bi jo lahko čutili pri injiciranju.

Zdravljenje se začne z eno injekcijo zdravila Rexatilux na mesec. Zdravnik vam bo pregledoval oči in njihovo stanje. Glede na vaš odziv na zdravljenje se bo odločil, ali potrebujete nadaljnje zdravljenje in kdaj ga potrebujete.

Podrobna navodila za uporabo so opisana na koncu teh navodil pod naslovom „Kako pripraviti in dati zdravilo Rexatilux“.

Starostniki (stari 65 let ali več)

Zdravilo Rexatilux se lahko uporablja pri ljudeh, starih 65 let ali več, brez prilagajanja odmerka.

Praden prekinete zdravljenje z zdravilom Rexatilux

Če razmišljate o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rexatilux, pojdite na naslednji pregled, in se o tem posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval in določil, kako dolgo naj bi trajalo zdravljenje z zdravilom Rexatilux.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki, povezani z dajanjem zdravila Rexatilux so posledica bodisi zdravila bodisi postopka injiciranja in večinoma prizadenejo oko.

Spodaj so navedeni najbolj resni neželeni učinki:

Pogosti resni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov): odstop ali raztrganje plasti na očesnem ozadju (odstop ali raztrganina mrežnice), ki povzroča bliskanje in motnjave, ki napredujejo dočasne izgube vida, ali zamotnitev leče (siva mrena ali katarakta).

Občasni resni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov): slepota, okužba zrkla (endoftalmitis) z vnetjem v notranjosti očesa.

Simptomi, do katerih lahko pride, so bolečina ali zelo neprijeten občutek v očesu, vedno bolj pordelo oko, zamegljen ali poslabšan vid, povečano število drobnih delcev v vidnem polju in povečana občutljivost na svetlobo. **Če pride do katerega od navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika.**

Neželeni učinki, o katerih so najbolj pogosto poročali, so navedeni spodaj:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Neželeni učinki, ki se pojavijo na očeh, vključujejo: vnetje očesa, krvavitev v očesno ozadje (krvavitev mrežnice), motnje vida, bolečine v očesu, majhne delce ali pikice v vidnem polju (motnjave), krvavo

oko, draženje očesa, občutek tujka v očesu, povečano solzenje, vnetje ali okužbo na robu veke, suho oko, rdečino ali srbenje v očesu in zvišan očesni tlak.

Neželeni učinki, ki niso povezani z očmi, vključujejo: boleče grlo oziroma žrelo, zamašen nos, izcedek iz nosu, glavobol in bolečine v sklepih.

Spodaj so navedeni drugi neželeni učinki, do katerih lahko pride po odmerjanju zdravila Rexatilux:

Pogosti neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se pojavijo na očeh, vključujejo: zmanjšano ostrino vida, otekanje dela očesa (žilnice, roženice), vnetje roženice (sprednjega dela očesa), majhne razjede na površini očesa, zamegljen vid, krvavitev na mestu injiciranja, krvavitev v oko, izcedek iz očesa s srbenjem, rdečino in otekanje veznice (konjunktivitis), preveliko občutljivost za svetlobo, neprijeten občutek v očesu, otekanje veke in bolečine v vekci.

Neželeni učinki, ki niso povezani z očmi, vključujejo: okužbo sečil, nizko število rdečih krvnih celic (s simptomi, kot so utrujenost, zadihanost, omotičnost, bledica), tesnoba, kašelj, slabost, alergijske reakcije, na primer izpuščaji, koprivnico, srbenje in rdečino kože.

Občasni neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se pojavijo na očeh, vključujejo: vnetje in krvavitev v sprednjem delu očesa, absces na očesu, spremembe v osrednjem delu očesne površine, bolečino ali draženje na mestu injiciranja, nenormalni občutek v očesu in draženje veke.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rexatilux

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznak Uporabno do/EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Pred uporabo je mogoče neodprt pretisni omot shranjevati pri sobni temperaturi (25 °C) največ 30 dni. Če napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujete pri sobni temperaturi (25 °C), je ne smete znova shraniti v hladilniku. Če je ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi ali do roka uporabnosti (kar koli je prej), jo morate zavreči.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Poškodovanega pakiranja zdravila Rexatilux ne uporabljajte.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rexatilux

- Učinkovina je ranibizumab. Vsak ml vsebuje 10 mg ranibizumaba. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,165 ml, kar ustreza 1,65 mg ranibizumaba. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml, ki vsebuje 0,5 mg ranibizumaba.
- Druge sestavine zdravila so L-histidin, α,α -trehaloza dihidrat, polisorbit 20, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injicije.

Izgled zdravila Rexatilux in vsebina pakiranja

Zdravilo Rexatilux je raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi. Napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,165 ml bistre, brezbarvne do blede rumene vodne raztopine. Vsebina napolnjene injekcijske brizge presega priporočeni odmerek 0,5 mg. Volumen, ki ga je mogoče izvleči, ni namenjen

uporabi v celoti. Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem. Injiciranje celotnega volumna napolnjene injekcijske brizge lahko povzroči preveliko odmerjanje.

Pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo. Napolnjena injekcijska brizga je namenjena enkratni uporabi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Španija

Proizvajalec

Kymos S.L.

Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

AT/BE/BG/CY/CZ/DK/EE/FI/FR/HR/HU/IE/IT/LT/LV/LU/MT/NL/NO/PL/PT/RO/SE/SI/SK

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

Tel: +34 93 301 7351

DE

AxioNovo GmbH

Phone: +49 521 988 35 0

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

ES

Meiji Pharma Spain, S.A.

Tel: +34 91 887 09 80

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Glejte tudi poglavje 3 „Kako boste prejeli zdravilo Rexatilux“.

Kako pripraviti in aplicirati zdravilo Rexatilux

Napolnjena injekcijska brizga za enkratno odmerjanje, namenjena samo za intravitrealno uporabo

Zdravilo Rexatilux sme dajati usposobljen oftalmolog, ki ima izkušnje z intravitrealnimi injekcijami.

Pri bolnikih z vlažno obliko SDM, neovaskularizacijo žilnice, proliferativno diabetično retinopatijo ali z okvaro vida zaradi DME, makularnega edema zaradi okluzije mrežnične vene je priporočeni odmerek zdravila Rexatilux 0,5 mg, kar bolnik prejme z eno intravitrealno injekcijo in ustreza injekcijskemu volumnu 0,05 ml. Med injiciranjem dveh odmerkov v isto oko mora preteči najmanj štiri tedne.

Zdravljenje se začne z eno injekcijo na mesec, dokler ni dosežena največja ostrina vida in/ali ni več znakov aktivne bolezni, kar pomeni, da se ob nadaljevanju zdravljenja bolnikova ostrina vida in drugi znaki ter simptomi bolezni ne spreminjajo. Pri bolnikih s SDM, DME, PDR in RVO so na začetku lahko potrebne tri ali več zaporedne mesečne aplikacije.

Od te točke dalje naj pogostnost spremljanja in intervale zdravljenja določi zdravnik glede na aktivnost bolezni na osnovi ocene ostrine vida in/ali anatomskih parametrov.

Če po presoji zdravnika vizualni in anatomski parametri nakazujejo, da bolnik od neprekinjenega zdravljenja nima koristi, je treba z zdravljenjem z zdravilo Rexatilux prekiniti.

Spremljanje aktivnosti bolezni lahko vključuje klinični pregled, preiskave vidne funkcije ali slikovne metode (na primer optično koherentno tomografijo ali fluoresceinsko angiografijo).

Če bolniki prejemajo zdravilo po režimu „Zdravi in podaljšaj“, se lahko po doseženi največji ostrini vida in/ali ob odsotnosti aktivne bolezni, intervali med odmerki postopoma podaljšujejo, dokler se ponovno ne pojavijo znaki aktivne bolezni oziroma dokler ne pride do ponovnega poslabšanja vida. Pri vlažni obliki SDM je mogoče interval med dvema odmerkoma v enem koraku podaljšati za največ dva tedna, medtem ko ga je pri DME mogoče v enem koraku podaljšati za največ en mesec. Za zdravljenje bolnikov s PDR in RVO se lahko intervali med posameznimi aplikacijami zdravila postopoma podaljšajo, vendar o dolžini teh intervalov ni zadostnih podatkov. Ob ponovnem pojavu bolezni, je treba interval med odmerki temu primerno skrajšati.

Zdravljenje okvare vida zaradi CNV je treba določiti individualno za vsakega posameznega bolnika glede na aktivnost bolezni. Nekateri bolniki bodo morda potrebovali samo eno injekcijo v prvih 12 mesecih, drugi pa bodo morda potrebovali pogostejše zdravljenje, lahko tudi injiciranje enkrat na mesec. Številni bolniki s CNV zaradi patološke miopije bodo morda potrebovali samo eno ali dve injekciji v prvem letu.

Ranibizumab in laserska fotokoagulacija pri DME in pri makularnem edemu zaradi okluzije veje centralne mrežnične vene

Obstaja nekaj izkušenj z uporabo ranibizumaba sočasno z lasersko fotokoagulacijo. Pri uporabi obeh načinov zdravljenja na isti dan je treba zdravilo Rexatilux aplicirati najmanj 30 minut po laserski fotokoagulaciji. Zdravilo Rexatilux je mogoče aplicirati bolnikom, ki so jim predhodno opravili lasersko fotokoagulacijo.

Ranibizumab in fotodinamična terapija z verteporfinom pri neovaskularizaciji žilnice, do katere pride zaradi patološke miopije

S sočasno uporabo ranibizumaba in verteporfina ni nobenih izkušenj.

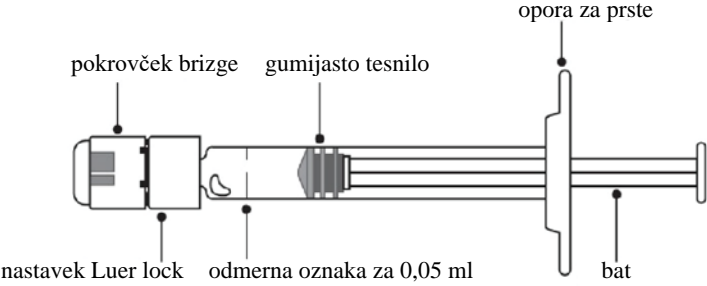
Izgled zdravila Rexatilux je treba pred uporabo pregledati glede vsebnosti delcev in spremembe barve.


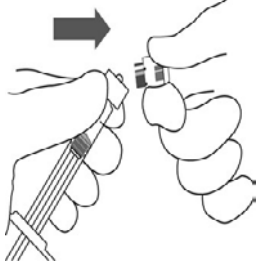
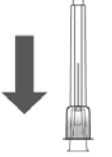
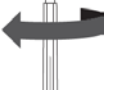
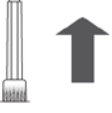
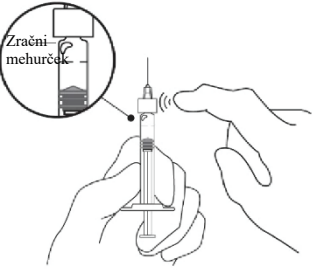
Postopek injiciranja je treba opraviti v aseptičnih pogojih, kar vključuje kirurško dezinfekcijo rok, uporabo sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega instrumenta) ter možnost sterilne paracenteze (če bi bila potrebna). Pred izvedbo intravitrealnega posega je treba pozorno preveriti bolnikovo anamnezo glede preobčutljivostnih reakcij. Pred iniciranjem je treba v skladu z lokalno prakso uporabiti ustrezno anestezijo ter lokalni antibiotik širokega spektra za razkuževanje periokularne kože, vek in očesne površine. Napolnjena injekcijska brizga je namenjena samo za enkratno uporabo. Napolnjena injekcijska brizga je sterilna. Če je ovojnina poškodovana, zdravila ne uporabljajte. Sterilnosti napolnjene injekcijske brizge ni mogoče zagotoviti, če pretisni omot ne ostane neprodušno zaprt. Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti, če je raztopina spremenjene barve, motna ali vsebuje delce.

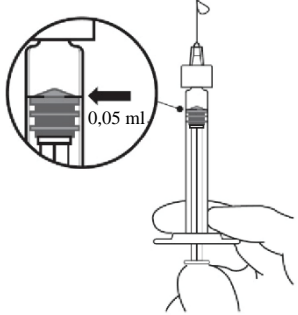
Napolnjena injekcijska brizga vsebuje več kot priporočeni odmerek 0,5 mg. Volumen, ki ga je mogoče izvleči iz napolnjene injekcijske brizge (0,1 ml), ni namenjen uporabi v celoti. Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem. Injiciranje celotnega volumna napolnjene injekcijske brizge lahko povzroči preveliko odmerjanje. Zračne mehurčke je skupaj s presežno količino zdravila treba odstraniti iz brizge s počasnim potiskanjem potisnega bata, dokler se rob krivine gumijastega tesnila ne poravnava s črno odmerno oznako na brizgi (ki ustreza 0,05 ml oziroma 0,5 mg ranibizumaba).

Za intravitrealno injiciranje je treba uporabiti sterilno injekcijsko iglo 30 G x 1/2".

Pri pripravi zdravila Rexatilux za intravitrealno aplikacijo upoštevajte naslednja navodila:

<p>Uvod</p>	<p>Pred uporabo napolnjene injekcijske brizge natančno preberite celotna navodila. Napolnjena injekcijska brizga je namenjena samo za enkratno uporabo. Napolnjena injekcijska brizga je sterilna. Če je ovojnina poškodovana, zdravila ne uporabljajte. Odpiranje pretisnega omota in vse nadaljnje korake je treba izvajati v aseptičnih pogojih. Opozorilo: Nastaviti morate odmerek 0,05 ml.</p>	
<p>Opis napolnjene injekcijske brizge</p>	 <p style="text-align: center;">Slika 1</p>	
<p>Pripravite potrebno</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prepričajte se, da pakiranje vsebuje: <ul style="list-style-type: none"> • sterilno napolnjeno injekcijsko brizgo v neprodušno zaprtem pretisnem omotu. 2. Odlepите prekrivno folijo pretisnega omota z brizgo in iz njega z aseptično tehniko previdno vzemite brizgo. 	
<p>Preglejte brizgo</p>	<ol style="list-style-type: none"> 3. Prepričajte se: <ul style="list-style-type: none"> • da pokrovček brizge ni odlomljen od nastavka Luer lock, • da brizga ni poškodovana, • da je raztopina videti bistra in brezbarvna do blede rumena ter ne vsebuje nobenih delcev. 4. Če karkoli od zgoraj navedenega ne drži, zavrzite napolnjeno injekcijsko brizgo in vzemite novo. 	

<p>Odstranite pokrovček z brizge</p>	<p>5. Odlomite pokrovček z brizge (pri tem ga ne vrtite in ne zvijajte) (glejte sliko 2).</p> <p>6. Zavrzite pokrovček brizge (glejte sliko 3).</p>	 <p>Slika 2</p>  <p>Slika 3</p>
<p>Namestite iglo</p>	<p>7. Na brizgo čvrsto namestite sterilno injekcijsko iglo 30 G x 1/2", tako da jo trdno privijete na nastavek Luer lock (glejte sliko 4).</p> <p>8. Previdno odstranite pokrovček igle, in sicer tako, da ga potegnete naravnost z igle (glejte sliko 5).</p> <p>Opozorilo: Pri tem se igle ne smete dotakniti s strani.</p>	  <p>Slika 4</p>  <p>Slika 5</p>
<p>Odstranite zračne mehurčke</p>	<p>9. Brizgo držite obrnjeno navzgor.</p> <p>10. Če so v brizgi zračni mehurčki, s prstom rahlo potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo proti vrhu (glejte sliko 6).</p>	 <p>Slika 6</p>

<p>Nastavite odmerek</p>	<p>11. Brizgo držite v višini oči in previdno potiskajte bat, dokler se rob krivine gumijastega tesnila ne poravna z odmerni oznako (glejte sliko 7). S tem boste iztisnili zrak in odvečno raztopino ter nastavili ustrezen odmerek 0,05 ml.</p> <p>Opozorilo: Bat je pritrjen na gumijasto tesnilo. Bata ne povlecite nazaj, zato da v brizgo ne morete potegniti zraka.</p>	 <p>Slika 7</p>
<p>Injicirajte</p>	<p>Injiciranje morate izvajati v aseptičnih pogojih.</p> <p>12. Injekcijsko iglo je treba uvesti 3,5-4,0 mm posteriorno od limbusa v steklovino, se pri tem izogniti horizontalnemu meridianu in jo usmeriti proti središču zrkla.</p> <p>13. Injicirajte počasi, dokler gumijasto tesnilo ne doseže vrha brizge, s čimer odmerite volumen 0,05 ml.</p> <p>14. Pri naslednjih injiciranjih je treba uporabiti drugo mesto vboda na beločnici.</p> <p>15. Po injiciranju ne nameščajte pokroščka na iglo in igle ne odstranjujte z brizge. Uporabljeno brizgo skupaj z iglo zavržite v zabojnik za ostre predmete oziroma v skladu z lokalnimi predpisi.</p>	