ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ranluspec 10 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL contiene 10 mg di ranibizumab*. Ogni flaconcino contiene 2,3 mg di ranibizumab in 0,23 mL di soluzione. Questo fornisce una quantità utile alla somministrazione di una dose singola di 0,05 mL contenente 0,5 mg di ranibizumab a pazienti adulti.

*Ranibizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto nelle cellule di *Escherichia coli* mediante tecnologia da DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL contiene 0,1 mg di polisorbato 20.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa, da limpida a leggermente opalescente, da incolore a brunastro pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ranluspec è indicato negli adulti per:
- Il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD)
- Il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME)
- Il trattamento della retinopatia diabetica proliferante (PDR)
- Il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale)
- Il trattamento della diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale (CNV)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ranluspec deve essere somministrato da un oculista qualificato, esperto in iniezioni intravitreali.

Posologia

La dose raccomandata di ranibizumab negli adulti è 0,5 mg somministrata mediante singola iniezione intravitreale. Questa corrisponde ad un volume iniettato di 0,05 mL. L'intervallo tra due dosi iniettate nello stesso occhio deve essere almeno di quattro settimane.

Il trattamento negli adulti è iniziato con un'iniezione al mese fino a che è ottenuta la massima acuità

visiva e/o non ci sono segni di attività della patologia, quali variazioni nell'acuità visiva e alterazioni di altri segni e sintomi della patologia durante il trattamento continuativo. Nei pazienti con AMD essudativa, DME, PDR e RVO, può essere necessario iniziare la terapia con tre o più iniezioni mensili consecutive.

Pertanto, gli intervalli di monitoraggio e di trattamento devono essere decisi dal medico e devono essere basati sull'attività della patologia, come accertato mediante valutazione dell'acuità visiva e/o dei parametri anatomici.

Se, secondo l'opinione del medico, i parametri anatomici e visivi indicano che il paziente non trae beneficio dal trattamento continuativo, Ranluspec deve essere interrotto.

Il monitoraggio dell'attività della patologia può comprendere esame clinico, valutazioni funzionali o tecniche di imaging (ad esempio tomografia a coerenza ottica o angiografia con fluoresceina).

Se i pazienti sono in trattamento secondo un regime "treat-and-extend", al raggiungimento della massima acuità visiva e/o in assenza di segni di attività della patologia, gli intervalli di trattamento possono essere gradualmente estesi fino a che non si ripresentino i segni della patologia o si evidenzi un peggioramento della funzione visiva. L'intervallo di trattamento deve essere gradualmente esteso di al massimo due settimane in pazienti con AMD essudativa, e può essere esteso fino ad un mese nei pazienti con DME. Gli intervalli di trattamento possono essere gradualmente estesi anche nel trattamento dell'RVO e della PDR, tuttavia non ci sono dati sufficienti per stabilire la durata di questi intervalli. Al reinsorgere dell'attività di malattia, l'intervallo di trattamento deve essere ridotto di conseguenza.

Il trattamento della diminuzione visiva causata da CNV deve essere determinato individualmente per ogni paziente sulla base dell'attività della patologia. Alcuni pazienti possono necessitare solo di un'iniezione durante i primi 12 mesi, altri possono aver bisogno di un trattamento più frequente, anche di un'iniezione mensile. Per la CNV secondaria a miopia patologica (PM), molti pazienti possono necessitare solo di una o due iniezioni durante il primo anno (vedere paragrafo 5.1).

Ranibizumab e fotocoagulazione laser nel DME e nell'edema maculare secondario a BRVO
Vi è una certa esperienza di somministrazione di ranibizumab in concomitanza con fotocoagulazione laser (vedere paragrafo 5.1). Quando somministrato nello stesso giorno, ranibizumab deve essere somministrato almeno 30 minuti dopo la fotocoagulazione laser. Ranibizumab può essere somministrato in pazienti che hanno ricevuto precedentemente la fotocoagulazione laser.

Ranibizumab e terapia fotodinamica con verteporfina nella CNV secondaria a PM
Non ci sono esperienze sulla somministrazione di ranibizumab in associazione a verteporfina.

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica
Ranibizumab non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica. Tuttavia, non sono necessarie speciali considerazioni per questa popolazione.

Insufficienza renale
Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Anziani
Non è richiesto un aggiustamento della dose negli anziani. C'è un'esperienza limitata in pazienti con DME di età superiore a 75 anni.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Ranluspec nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state stabilite. I dati disponibili in pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con

compromissione visiva dovuta a CNV sono descritti nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Flaconcini monouso solo per uso intravitreo.

Poiché il volume contenuto nel flaconcino (0,23 mL) è maggiore della dose raccomandata (0,05 mL per gli adulti), una parte del volume contenuto nel flaconcino deve essere eliminato prima della somministrazione.

Prima della somministrazione Ranluspec deve essere controllato visivamente per evidenziare la presenza di particelle e alterazioni cromatiche.

La procedura per l'iniezione deve essere effettuata in condizioni asettiche, che includono la disinfezione chirurgica delle mani, guanti sterili, un telino sterile e un blefarostato sterile (o equivalente) e la possibilità di effettuare una paracentesi sterile (se necessaria). Prima di effettuare la procedura intravitreale si deve valutare attentamente l'anamnesi del paziente per quanto riguarda le reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Prima dell'iniezione devono essere somministrati un'anestesia adeguata ed un antimicrobico topico ad ampio spettro per disinfettare la superficie perioculare, oculare e palpebrale, come da pratica clinica.

Negli adulti l'ago per l'iniezione deve essere inserito 3,5 - 4,0 mm posteriormente al limbus in camera vitreale, evitando il meridiano orizzontale e dirigendo l'ago verso il centro del globo oculare. Iniettare il volume d'iniezione di 0,05 ml; cambiare la sede sclerale per le iniezioni successive.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Pazienti con infezioni oculari o perioculari in atto o sospette.
Pazienti con gravi infiammazioni intraoculari in atto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'iniezione intravitreale

Le iniezioni intravitreali, comprese quelle con ranibizumab, sono state associate ad endoftalmite, infiammazione intraoculare, distacco regmatogeno della retina, lacerazione retinica e cataratta traumatica iatrogena (vedere paragrafo 4.8). Per la somministrazione di ranibizumab devono sempre essere usate idonee tecniche di iniezione in asepsi. Inoltre, i pazienti devono essere controllati nella settimana successiva all'iniezione per consentire un rapido trattamento nel caso si verifichi un'infezione. I pazienti devono essere istruiti sul modo in cui riportare senza indugio ogni sintomo indicativo di endoftalmite o uno qualsiasi degli eventi sopra riportati.

Aumenti della pressione intraoculare

Negli adulti entro 60 minuti dall'iniezione di ranibizumab sono stati osservati transitori aumenti della pressione intraoculare (IOP). Sono stati osservati anche aumenti prolungati della IOP (vedere paragrafo 4.8). La pressione intraoculare e la perfusione della testa del nervo ottico devono essere controllate e trattate in modo appropriato.

I pazienti devono essere informati sui sintomi di queste potenziali reazioni avverse ed istruiti ad informare il medico se manifestano segni come dolore oculare o aumento del fastidio, peggioramento dell'arrossamento oculare, offuscamento o diminuzione della visione, un aumentato numero di corpi mobili vitreali, o un'aumentata sensibilità alla luce (vedere paragrafo 4.8).

Trattamento bilaterale

Dati limitati sull'uso bilaterale di ranibizumab (che includono la somministrazione nello stesso giorno) non evidenziano un aumento del rischio di eventi avversi sistemici rispetto al trattamento unilaterale.

Immunogenicità

Con ranibizumab esiste un potenziale di immunogenicità. Poichè esiste la possibilità di un aumento dell'esposizione sistemica nei soggetti con DME, non può essere escluso un aumento del rischio di sviluppo di ipersensibilità in questa popolazione di pazienti. I pazienti devono inoltre essere istruiti sul modo in cui riportare se un'infiammazione intraoculare si aggrava perché può essere un sintomo clinico attribuibile alla formazione di anticorpi intraoculari.

Uso concomitante con altri anti-VEGF (fattore di crescita vascolare endoteliale)

Ranibizumab non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri medicinali (sistemici o oculari) anti-VEGF.

Interruzione di ranibizumab negli adulti

La dose non deve essere somministrata e il trattamento non deve essere ripreso prima del successivo trattamento programmato nel caso di:

- una diminuzione della migliore acuità visiva corretta (BCVA) ≥ 30 lettere rispetto all'ultima valutazione di acuità visiva;
- una pressione intraoculare ≥ 30 mmHg;
- una lacerazione retinica;
- un'emorragia sottoretinica estesa al centro della fovea, o se l'estensione dell'emorragia è ≥ 50% dell'area totale della lesione;
- intervento chirurgico intraoculare effettuato o pianificato entro i precedenti o i successivi 28 giorni.

Lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico

I fattori di rischio associati con l'insorgenza di una lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico dopo terapia con anti-VEGF per l'AMD essudativa e potenzialmente anche altre forme di CNV, includono un ampio e/o elevato distacco dell'epitelio pigmentato retinico. Quando si inizia la terapia con ranibizumab, deve essere usata cautela nei pazienti con questi fattori di rischio per la lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico.

Distacco regmatogeno della retina o fori maculari negli adulti

Il trattamento deve essere interrotto nei soggetti con distacco regmatogeno della retina o fori maculari allo stadio 3 o 4.

Popolazioni con dati limitati

C'è solo una limitata esperienza nel trattamento di soggetti con DME secondario a diabete di tipo I. Ranibizumab non è stato studiato in pazienti che avevano precedentemente ricevuto iniezioni intravitreali, in pazienti con infezioni sistemiche attive, o in pazienti con concomitanti patologie oculari quali distacco di retina o foro maculare. C'è una limitata esperienza sul trattamento con ranibizumab in pazienti diabetici con HbAlc superiore a 108 mmol/mol (12%) e non c'è esperienza in

pazienti con ipertensione non controllata. La mancanza di informazione deve essere considerata dal medico quando tratta questi pazienti.

Ci sono dati insufficienti per stabilire l'effetto di ranibizumab nei pazienti con RVO che presentano perdita della funzione visiva con ischemia irreversibile.

Nei pazienti affetti da PM, ci sono dati limitati circa l'effetto di ranibizumab in pazienti precedentemente sottoposti a trattamento con terapia fotodinamica con verteporfina (vPDT) senza successo. Inoltre, mentre è stato osservato un effetto consistente nei soggetti con lesioni subfoveali e iuxtafoveali, ci sono dati insufficienti sull'effetto di ranibizumab in soggetti affetti da PM con lesioni extrafoveali.

Effetti sistemici in seguito a somministrazione intravitreale

Sono stati riportati eventi avversi sistemici comprendenti emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito a iniezione intravitreale di inibitori del VEGF.

Ci sono dati limitati sulla sicurezza del trattamento del DME, dell'edema maculare causato da RVO e CNV secondaria a PM in pazienti con anamnesi positiva per ictus o attacchi ischemici transitori. Bisogna usare particolare cautela quando si trattano tali pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Ranluspec contiene polisorbato 20.
Questo medicinale contiene 0,005 mg di polisorbato 20 per ogni dose somministrata di 0,05 mL, equivalente a 0,1 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi convenzionali d'interazione.

Per l'uso combinato della vPDT con ranibizumab nell'AMD essudativa e PM, vedere paragrafo 5.1.

Per l'uso combinato della fotocoagulazione laser e ranibizumab nel trattamento del DME e della BRVO, vedere paragrafi 4.2. e 5.1.

Negli studi clinici per il trattamento della diminuzione visiva causata da DME, il risultato in merito ad acuità visiva o spessore retinico del sottocampo centrale (CSFT) nei pazienti trattati con ranibizumab non è stato influenzato dal trattamento concomitante con i tiazolidindioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Gravidanza

Per ranibizumab non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte. Studi su scimmie cynomolgus non hanno mostrato effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la gravidanza o lo sviluppo embrionale/fetale (vedere paragrafo 5.3). Dopo somministrazione oculare l'esposizione sistemica al ranibizumab è bassa, ma, a causa del meccanismo d'azione, ranibizumab deve essere considerato come potenzialmente teratogeno e embrio-/fetotossico. Pertanto, ranibizumab non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici attesi non superino i potenziali rischi per il feto. Alle donne che pianificano una gravidanza e sono state trattate con ranibizumab si raccomanda di aspettare almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di ranibizumab prima di concepire un bambino.

Allattamento

Sulla base di dati molto limitati, ranibizumab può essere escreto nel latte materno a bassi livelli. L'effetto di ranibizumab su un neonato/bambino allattato al seno non è noto. A scopo precauzionale, non è raccomandato l'allattamento con latte materno durante l'uso di ranibizumab.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La procedura di trattamento può indurre transitori disturbi visivi che possono influenzare la capacità di guidare o usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano questi sintomi non devono guidare o usare macchinari fino a quando non cessano questi transitori disturbi visivi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La maggior parte delle reazioni avverse riportate in seguito alla somministrazione di ranibizumab sono correlate alla procedura di iniezione intravitreale.

Le reazioni avverse oculari più frequentemente riportate in seguito all'iniezione di ranibizumab sono: dolore oculare, iperemia oculare, aumento della pressione intraoculare, vitreite, distacco vitreale, emorragia retinica, disturbo visivo, mosche volanti nel vitreo (corpi mobili vitreali), emorragia della congiuntiva, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, lacrimazione aumentata, blefarite, occhio secco e prurito oculare.

Le reazioni avverse non oculari più frequentemente riportate sono cefalea, nasofaringite e artralgia.

Reazioni avverse meno frequentemente riportate, ma più gravi, includono endoftalmiti, cecità, distacco retinico, lacerazione retinica e cataratta traumatica iatrogena (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse segnalate dopo la somministrazione di ranibizumab negli studi clinici sono riassunte nella tabella seguente.

Tabella delle reazioni avverse[#]

Le reazioni avverse sono elencate secondo classificazione per sistemi e organi e per frequenza usando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni
Molto comune Nasofaringite
Comune Infezione del tratto urinario*

Patologie del sistema emolinfopoietico
Comune Anemia

Disturbi del sistema immunitario
Comune Ipersensibilità

Disturbi psichiatrici
Comune Ansia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune	Cefalea

Patologie dell'occhio

Molto comune	Vitrite, distacco vitreale, emorragia retinica, disturbo visivo, dolore oculare, mosche volanti nel vitreo, emorragia della congiuntiva, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi, lacrimazione aumentata, blefarite, occhio secco, iperemia oculare, prurito oculare.
Comune	Degenerazione retinica, disturbo retinico, distacco retinico, lacerazione retinica, distacco dell'epitelio pigmentato retinico, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico, acuità visiva ridotta, emorragia vitreale, disturbo del corpo vitreo, uveite, irite, iridociclite, cataratta, cataratta sottocapsulare, opacizzazione della capsula posteriore, cheratite puntata, abrasione corneale, flare della camera anteriore, visione offuscata, emorragia nella sede di iniezione, emorragia dell'occhio, congiuntivite, congiuntivite allergica, secrezione oculare, fotopsia, fotofobia, fastidio oculare, edema delle palpebre, dolore della palpebra, iperemia congiuntivale.
Non comune	Cecità, endoftalmite, ipopion, ifema, cheratopatia, aderenze dell'iride, depositi corneali, edema corneale, strie corneali, dolore nel sito d'iniezione, irritazione nel sito d'iniezione, sensibilità oculare anormale, irritazione della palpebra.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune	Tosse

Patologie gastrointestinali

Comune	Nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune	Reazioni allergiche (eruzione cutanea, orticaria, prurito, eritema)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune	Artralgia

Esami diagnostici

Molto comune	Aumento della pressione intraoculare

[#]Le reazioni avverse erano definite come eventi avversi (in almeno lo 0,5% dei pazienti) che si sono verificati con un tasso più alto (almeno 2%) in pazienti che ricevevano il trattamento con ranibizumab 0,5 mg rispetto a quelli che ricevevano il trattamento di controllo (sham o PDT verteporfina).
* osservata solo nella popolazione con DME

<u>Reazioni avverse correlate alla categoria di farmaci</u>

Negli studi di fase III sull'AMD essudativa, la frequenza totale di emorragie non oculari, un evento avverso potenzialmente correlato agli inibitori VEGF (fattore di crescita dei vasi endoteliali), era lievemente aumentato nei pazienti trattati con ranibizumab. Tuttavia, non c'è stato uno schema conforme tra le differenti emorragie. C'è un rischio teorico di eventi tromboembolici arteriosi, comprendenti ictus ed infarto del miocardio, conseguenti all'uso intravitreo di inibitori VEGF. Negli studi clinici con ranibizumab in pazienti con AMD, DME, PDR, RVO e CNV è stata osservata una bassa incidenza di eventi tromboembolici arteriosi e non si sono osservate grandi differenze tra i gruppi trattati con ranibizumab confrontati con il controllo.

<u>Segnalazione delle reazioni avverse sospette</u>
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il

sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici sull'AMD essudativa e dai dati post-marketing sono stati riportati casi di sovradosaggio accidentale. Le reazioni avverse più frequentemente associate a questi casi sono state incremento della pressione intraoculare, cecità transiente, riduzione dell'acuità visiva, edema corneale, dolore corneale e dolore oculare. Se si verifica un sovradosaggio, si deve controllare e trattare la pressione intraoculare, se ritenuto necessario dal medico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, agenti anti-neovascolarizzazione, codice ATC: S01LA04

Ranluspec è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu/en.

Meccanismo d'azione

Ranibizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A). Esso si lega con un'elevata affinità alle isoforme del VEGF-A (per es. VEGF110, VEGF121 e VEGF165), prevenendo così il legame del VEGF-A ai suoi recettori VEGFR-1 e VEGFR-2. Il legame del VEGF-A ai suoi recettori porta a proliferazione delle cellule endoteliali e neovascolarizzazione, e ad un aumento della permeabilità vasale, che si ritiene contribuiscano alla progressione della forma neovascolare della degenerazione maculare senile, miopia patologica e CNV o diminuzione della visione causata o dall'edema maculare diabetico o dall'edema maculare secondario ad RVO in adulti.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'AMD essudativa

Per l'AMD essudativa la sicurezza e l'efficacia clinica di ranibizumab sono state valutate in tre studi randomizzati, in doppio cieco, verso trattamento sham (finto)- o controllo attivo della durata di 24 mesi in pazienti con AMD neovascolare. In questi studi è stato arruolato un totale di 1 323 pazienti (879 trattati e 444 controlli).

Nello studio FVF2598g (MARINA), 716 pazienti con lesioni da neovascolarizzazione coroideale (CNV) minimamente classica o occulta senza componente classica sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere mensilmente ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg, o trattamento sham.

Nello studio FVF2587g (ANCHOR), 423 pazienti con CNV prevalentemente classica sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere mensilmente ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg o terapia fotodinamica (PDT) con verteporfina (al basale e successivamente ogni 3 mesi se la fluorangiografia evidenziava una persistenza o ripresa della permeabilità (leakage) vascolare).

I risultati chiave sono riassunti nella Tabella 1 e nella Figura 1.

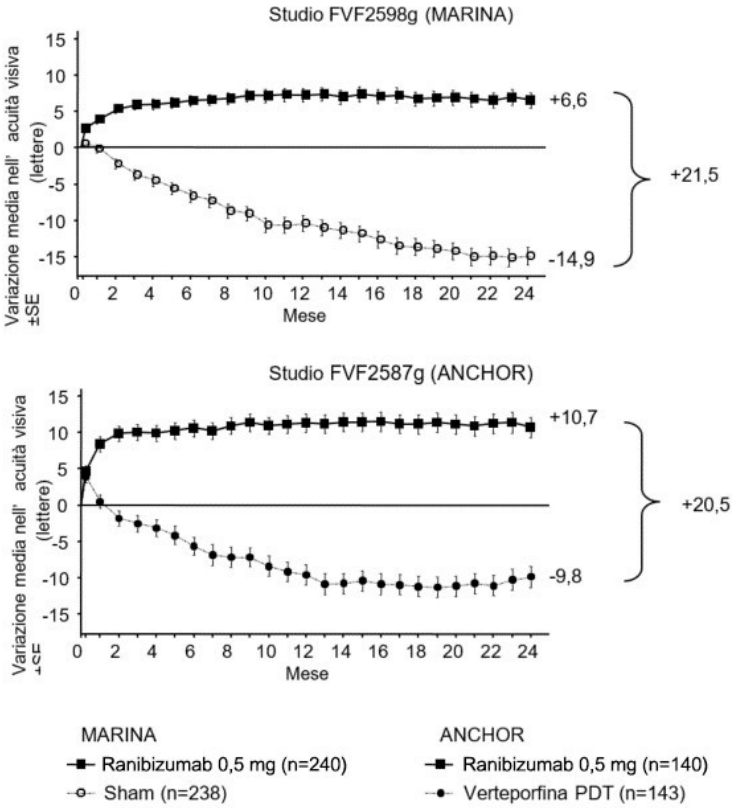
Tabella 1 Risultati al Mese 12 e al Mese 24 nello studio FVF2598g (MARINA) e FVF2587g (ANCHOR)

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Misura del risultato	Mese	Sham	Ranibizumab	PDT con	Ranibizumab

		(n = 238)	0,5 mg (n = 240)	verteporfina (n = 143)	0,5 mg (n = 140)
Perdita di < 15 lettere nell'acuità visiva (%)[a] (mantenimento della visione, endpoint primario)	Mese 12	62%	95%	64%	96%
	Mese 24	53%	90%	66%	90%
Aumento di ≥ 15 lettere nell'acuità visiva (%)[a]	Mese 12	5%	34%	6%	40%
	Mese 24	4%	33%	6%	41%
Variazione media nell'acuità visiva (lettere) (SD)[a]	Mese 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mese 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

[a] p< 0,01

Figura 1 Variazione media nell'acuità visiva rispetto ai valori iniziali al Mese 24 nello studio FVF2598g (MARINA) e nello studio FVF2587g (ANCHOR)



I risultati di entrambe le sperimentazioni hanno mostrato che il trattamento continuato con ranibizumab può essere di beneficio anche nei pazienti che avevano perso ≥ 15 lettere della migliore acuità visiva corretta (BCVA) nel primo anno di trattamento.

Sia nello studio MARINA che nello studio ANCHOR miglioramenti della funzionalità visiva misurati con il punteggio del National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) statisticamente significativi rispetto al gruppo di controllo sono stati riportati dai pazienti in trattamento con ranibizumab.

Nello studio FVF3192g (PIER), 184 pazienti con tutte le isoforme di AMD neovascolare sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg o trattamento sham una volta al mese per 3 dosi consecutive, seguite da una dose somministrata una volta ogni 3 mesi. Dal Mese 14 dello studio, i pazienti trattati con un'iniezione sham sono stati ammessi al

trattamento con ranibizumab e dal Mese 19, si potevano effettuare trattamenti più frequenti. I pazienti trattati con ranibizumab nello studio PIER hanno ricevuto una media di 10 trattamenti in totale.

Dopo un iniziale aumento nell'acuità visiva (conseguente alla dose mensile), in media, l'acuità visiva dei pazienti è diminuita con la somministrazione trimestrale, ritornando ai valori iniziali al Mese 12 e questo effetto è stato mantenuto nella maggior parte dei pazienti trattati con ranibizumab (82%) al Mese 24. Dati limitati, derivati da soggetti trattati inizialmente con iniezioni sham e successivamente con ranibizumab, hanno suggerito che un inizio precoce del trattamento può essere associato ad una migliore conservazione dell'acuità visiva.

I dati da due studi (MONT BLANC, BPD952A2308 e DENALI, BPD952A2309), condotti dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, hanno confermato l'efficacia di ranibizumab ma non hanno dimostrato effetti addizionali della somministrazione combinata di verteporfina (Visudyne PDT) e ranibizumab rispetto al ranibizumab in monoterapia.

Trattamento della diminuzione visiva dovuta a CNV secondaria a PM

La sicurezza e l'efficacia clinica di ranibizumab in pazienti affetti da diminuzione visiva dovuta a CNV nella PM sono state valutate sulla base dei dati a 12-mesi dello studio registrativo F2301 (RADIANCE), in doppio cieco, controllato. In questo studio 277 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:2:1 in uno dei seguenti bracci:

- Gruppo I (ranibizumab 0,5 mg, regime di trattamento determinato da criteri di "stabilità" definiti come non cambiamento nella BCVA rispetto alle valutazioni dei due mesi precedenti).
- Gruppo II (ranibizumab 0,5 mg, regime di trattamento determinato da criteri di "attività di patologia" definiti come diminuzione visiva attribuibile a fluido intra-o sottoretinico o leakage attivo causato da lesioni da CNV come evidenziato con tomografia a coerenza ottica e/o angiografia con fluoresceina).
- Gruppo III (pazienti trattati con vPDT – con possibilità di trattamento con ranibizumab a partire dal Mese 3).

Tra i pazienti appartenenti al Gruppo II, che rispecchia la posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2), il 50,9% dei pazienti sono stati sottoposti a trattamento con un numero da 1 a 2 iniezioni, il 34,5% da 3 a 5 iniezioni e il 14,7% da 6 a 12 iniezioni nel corso dei 12-mesi di studio. Il 62,9% dei pazienti del Gruppo II non ha richiesto iniezioni durante i secondi 6 mesi dello studio.

I risultati chiave da RADIANCE sono riassunti nella Tabella 2 e nella Figura 2.

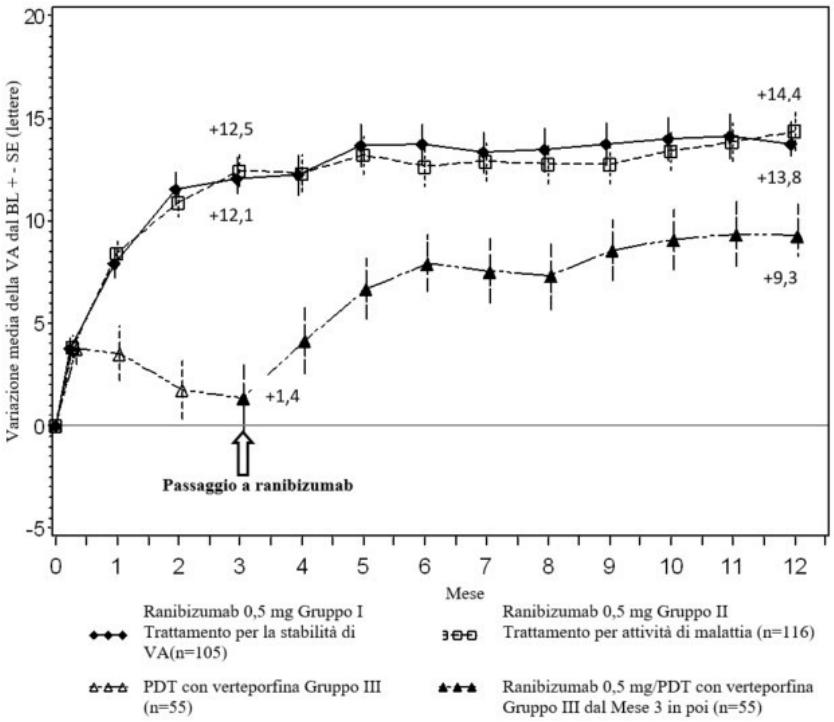
Tabella 2 Risultati al Mese 3 e 12 (RADIANCE)

	Gruppo I Ranibizumab 0,5 mg "stabilità della visione" (n = 105)	**Gruppo II Ranibizumab 0,5 mg "attività patologica" (n = 116)**	**Gruppo III vPDT[b] (n = 55)**
Mese 3			
Variazione media nella BCVA rispetto al baseline dal Mese 1 al Mese 3[a] (lettere)	+10,5	+10,6	+2,2
Percentuale di pazienti che hanno guadagnato:			
≥ 15 lettere, o raggiunto ≥ 84 lettere nella BCVA	38,1%	43,1%	14,5%
Mese 12			
Numero di iniezioni fino al Mese 12:			
Media	4,6	3,5	N/A
Mediana	4,0	2,5	N/A

Variazione media nella BCVA rispetto al baseline dal Mese 1 al Mese 12 (lettere)	+12,8	+12,5	N/A
Percentuale di pazienti che hanno guadagnato:			
≥ 15 lettere, o raggiunto ≥ 84 lettere nella BCVA	53,3%	51,7%	N/A

[a] p< 0,00001 confronto con vPDT come controllo
[b] Controllo comparativo fino al Mese 3. Pazienti randomizzati a ricevere vPDT erano ammessi al trattamento con ranibizumab al Mese 3 (nel Gruppo III, 38 pazienti hanno ricevuto ranibizumab al Mese 3)

Figura 2 Variazione media nel tempo nella BCVA dal baseline fino al Mese 12 (RADIANCE)



Il miglioramento della visione è stato accompagnato da una riduzione nello spessore retinico centrale.

Rispetto al gruppo trattato con vPDT, i pazienti nei gruppi trattati con ranibizumab hanno riportato dei benefici (valore di p < 0,05) sia in termini di miglioramento nel punteggio composito sia nei diversi sottogruppi (visione generale, attività da vicino, salute mentale e indipendenza) del NEI VFQ-25.

Trattamento della diminuzione visiva dovuta a CNV (altre tipologie non secondarie a PM e a AMD essudativa)

La sicurezza e l'efficacia clinica di ranibizumab in pazienti con diminuzione visiva dovuta a CNV sono state validate sulla base dei dati a 12-mesi dello studio pilota G2301 (MINERVA) in doppio cieco e controllato con trattamento sham. In questo studio 178 pazienti adulti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere:

- ranibizumab 0,5 mg al basale, seguito da un trattamento con un regime individualizzato determinato dall'attività di patologia e stabilito dall'acuità visiva e/o parametri anatomici (ad esempio compromissione dell'AV, fluido intra/sub retinico, emorragia o leakage);
- iniezione sham al basale, seguito da un trattamento da un trattamento con un regime individualizzato determinato dall'attività di patologia.

Al Mese 2, tutti i pazienti avevano ricevuto il trattamento con ranibizumab in aperto come necessario.

I risultati chiave da MINERVA sono riassunti nella Tabella 3 e nella Figura 3. E' stato osservato un miglioramento della visione accompagnato da una riduzione dello spessore del sottocampo centrale

nel periodo di 12-mesi.

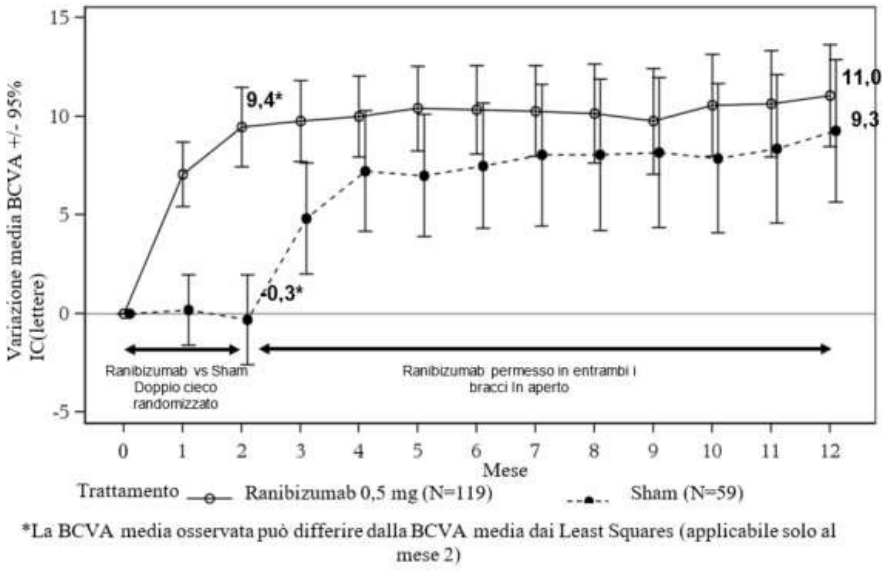
Il numero medio di iniezioni dato nei 12 mesi è stato di 5,8 nel braccio ranibizumab rispetto a 5,4 nei pazienti del braccio con trattamento sham che erano idonei a ricevere ranibizumab dal Mese 2 in poi. Nel braccio con trattamento sham 7 su 59 pazienti non hanno ricevuto alcun trattamento con ranibizumab nell'occhio in studio durante il periodo di 12-mesi.

Tabella 3 Risultati al Mese 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	**Sham (n = 59)**
Variazione media nella BCVA rispetto al baseline al Mese 2 [a]	9,5 lettere	-0,4 lettere
Pazienti che hanno guadagnato ≥ 15 lettere dal baseline o raggiunto 84 lettere al Mese 2	31,4%	12,3%
Pazienti che non hanno perso > 15 lettere dal baseline al Mese 2	99,2%	94,7%
Riduzione nel CSFT[b] dal baseline al Mese 2[a]	77 µm	-9,8 µm

[a] Unilaterale p< 0,001 confronto con controllo sham
[b] CSFT – spessore retinico sottocampo centrale

Figura 3 Variazione media nella BCVA dal baseline fino al Mese 12 (MINERVA)



Dal confronto ranibizumab rispetto al controllo con trattamento sham al Mese 2, è stato osservato un effetto del trattamento sull'eziologia consistente sia in generale sia dal baseline in tutti i sottogruppi:

Tabella 4 Effetto del trattamento nella popolazione generale di studio e nei sottogruppi definiti dalle caratteristiche eziologiche al basale

Popolazione generale e per caratteristiche eziologiche basali	**Effetto del trattamento su sham [lettere]**	**Numero pazienti [n] (trattamento +sham)**
Generale	9,9	178
Strie angioidi	14,6	27
Retinocoroidopatia post-infiammatoria r	6,5	28
Corioretinopatia sierosa centrale	5,0	23
Corioretinopatia idiopatica	11	63
Eziologie varie[a]	10,6	37

[a] comprende diverse eziologie con bassa frequenza di insorgenza non incluse negli altri sottogruppi

Nello studio registrativo G2301 (Minerva), cinque pazienti adolescenti di età compresa tra 12 a 17 anni con diminuzione visiva secondaria a CNV hanno ricevuto un trattamento in aperto con ranibizumab 0,5 mg al baseline seguito da un regime di trattamento individualizzato come per la popolazione adulta. La BCVA era migliorata dal baseline al Mese 12 in tutti e cinque i pazienti, passando da 5 a 38 lettere (media di 16,6 lettere). Il miglioramento della visione era accompagnato da una stabilizzazione o riduzione dello spessore del sottocampo centrale nel periodo di 12 mesi. Il numero medio di iniezioni di ranibizumab somministrate nell'occhio in studio nel corso di 12 mesi è stato di 3 (variava da 2 a 5).
Complessivamente, il trattamento con ranibizumab è stato ben tollerato.

Trattamento della diminuzione visiva dovuta a DME

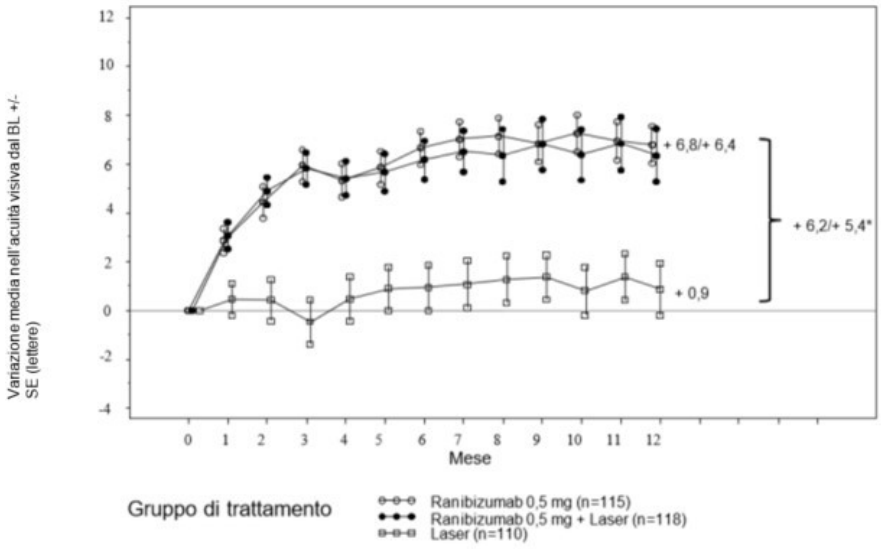
La sicurezza e l'efficacia di ranibizumab sono state valutate in tre studi randomizzati e controllati della durata di almeno 12 mesi. Sono stati arruolati in questi studi un totale di 868 pazienti (708 in trattamento attivo e 160 controlli).

Nello studio di fase II D2201 (RESOLVE), 151 pazienti sono stati trattati con ranibizumab (6 mg/mL, n = 51, 10 mg/mL, n = 51) o trattamento sham (n = 49) con un'iniezione intravitreale al mese. Rispetto al basale, la variazione di BCVA media dal Mese 1 al Mese 12 è stata di 7,8 (±7,72) lettere nei pazienti trattati con ranibizumab (n = 102), rispetto a 0,1 (±9,77) lettere per i pazienti sottoposti a trattamento sham; la variazione media in BCVA dal basale al Mese 12 è stata rispettivamente di 10,3 (±9,1) lettere rispetto a -1,4 (± 14,2) lettere (p < 0,0001 per la differenza di trattamento).

Nello studio di fase III D2301 (RESTORE), 345 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere ranibizumab 0,5 mg come monoterapia e fotocoagulazione laser sham, o una combinazione di 0,5 mg di ranibizumab e fotocoagulazione laser, oppure un'iniezione sham e fotocoagulazione laser. 240 pazienti, che avevano precedentemente completato i 12 mesi dello studio RESTORE sono stati arruolati, in aperto, per l'estensione a 24 mesi dello studio multicentrico (estensione RESTORE). I pazienti sono stati trattati con ranibizumab 0,5 mg secondo uno schema *pro re nata* (PRN) nello stesso occhio selezionato -nello studio D2301 RESTORE.

I risultati chiave sono riassunti nella Tabella 5 (RESTORE ed estensione-RESTORE) e nella Figura 4 (RESTORE).

Figura 4 Variazione media nell'acuità visiva rispetto al baseline nel corso dello studio D2301 (RESTORE)



BL =baseline; SE=errore standard
* Differenze nelle medie elevate al quadrato, p< 0,0001/0,0004 basate sul test Cochran-Mantel-Haenszel a due stratificazioni

L'effetto a 12 mesi è stato coerente nella maggior parte dei sottogruppi. Tuttavia, i soggetti che mostravano un valore basale di BCVA > 73 lettere e edema maculare con spessore retinico centrale < 300 µm, non hanno tratto beneficio dal trattamento con ranibizumab, se confrontato con la fotocoagulazione laser.

Tabella 5 Risultati al Mese 12 nello studio D2301 (RESTORE) e al Mese 36 nello studio D2301-E1 (estensione-RESTORE)

Risultati delle misure al Mese 12 rispetto al baseline nello studio D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n = 118	Laser n = 110
Media delle variazioni medie nella BCVA dal Mese 1 al Mese 12[a] (±SD)	6,1 (6,4)[a]	5,9 (7,9)[a]	0,8 (8,6)
Variazione media nella BCVA al Mese 12 (±SD)	6,8 (8,3)[a]	6,4 (11,8)[a]	0,9 (11,4)
Incremento di ≥ 15 lettere o BCVA ≥ 84 lettere al Mese 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Numero medio di iniezioni (Mesi 0-11)	7,0	6,8	7,3 (sham)
Risultati delle misure al Mese 36 rispetto al baseline dello studio D2301 (RESTORE) nello studio D2301-E1 (Estensione RESTORE)	Trattamento precedente ranibizumab 0,5 mg n = 83	Trattamento precedente ranibizumab 0,5 mg + laser n = 83	Trattamento precedente laser n = 74
Variazione media nella BCVA al Mese 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Variazione media nella BCVA al Mese 36 (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Incremento di ≥ 15 lettere o BCVA ≥ 84 lettere al Mese 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Numero medio di iniezioni (Mesi 12-35)*	6,8	6,0	6,5

[a]p< 0,0001 per il confronto tra i bracci ranibizumab vs. il braccio laser.
n in D2301-E1 (estensione-RESTORE) è il numero di pazienti con un valore sia al baseline (Mese 0) del D2301 (RESTORE) sia alla visita al Mese 36.
* Le percentuali di pazienti che non hanno necessitato di alcun trattamento con ranibizumab durante il periodo dell'estensione sono state rispettivamente il 19%, 25% e 20% nei gruppi trattati in precedenza rispettivamente con ranibizumab, ranibizumab combinato a laser e laser monoterapia.

I pazienti in trattamento con ranibizumab (con o senza laser) hanno riportato miglioramenti per le maggior parte delle funzioni correlate alla visione (misurati con il punteggio del National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25) statisticamente significativi rispetto al gruppo di controllo. Per altre sottoclassi di questo questionario non possono essere stabilite differenze dovute al trattamento.

Il profilo di sicurezza a lungo termine di ranibizumab osservato nell'estensione dello studio a 24 mesi è coerente con il profilo di sicurezza noto di ranibizumab.

Nello studio di fase IIIb D2304 (RETAIN), 372 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere:

- ranibizumab 0,5 mg con concomitante fotocoagulazione laser in regime "treat-and-extend" (TE),
- ranibizumab 0,5 mg in monoterapia in regime TE,
- ranibizumab 0,5 mg in monoterapia in regime PRN.

In tutti i gruppi, ranibizumab è stato somministrato mensilmente fino a raggiungere una BCVA stabile per almeno tre valutazioni mensili consecutive. Sulla base del regime TE, ranibizumab era

somministrato ad intervalli di trattamento di 2 - 3 mesi. In tutti i gruppi, il trattamento mensile è stato ripreso in seguito ad una riduzione nella BCVA a causa della progressione del DME e continuato fino a raggiungere di nuovo una BCVA stabile.

Il numero di visite e trattamenti programmati dopo le 3 iniezioni iniziali, è stato rispettivamente di 13 e 20 per il regime TE e per il PRN. Con entrambi i regimi TE, oltre il 70% dei pazienti sono riusciti a mantenere la loro BCVA con una frequenza media di visite ≥ 2 mesi.

I risultati chiave sono riassunti nella Tabella 6.

Tabella 6 Risultati nello studio D2304 (RETAIN)

Risultato della misure rispetto al baseline	Ranibizumab 0,5 mg + laser TE n = 117	Ranibizumab 0,5 mg TE in monoterapia n = 125	Ranibizumab 0,5 mg PNR n = 117
Media delle variazioni medie nella BCVA dal Mese 1 al Mese 12 (SD)	5,9 (5,5)[a]	6,1 (5,7)[a]	6,2 (6,0)
Media delle variazioni medie nella BCVA dal Mese 1 al Mese 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Variazione media nella BCVA al Mese 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Incremento di ≥ 15 lettere o BCVA ≥ 84 lettere al Mese 24(%)	25,6	28,0	30,8
Numero medio di iniezioni (Mesi 0-23)	12,4	12,8	10,7

[a]p< 0,0001 per la valutazione di non inferiorità al PRN

Negli studi per il DME, il miglioramento nella BCVA è stato accompagnato da una riduzione nel tempo del CSFT medio in tutti i gruppi di trattamento.

Trattamento della PDR

La sicurezza e l'efficacia clinica di ranibizumab in pazienti con PDR sono state accertate nello studio Protocol S che ha valutato il trattamento con ranibizumab 0,5 mg somministrato mediante iniezioni intravitreali comparato a fotocoagulazione panretinica (PRP). L'endpoint primario era la variazione media dell'acuità visiva all'anno 2. Inoltre, la variazione della gravità della retinopatia diabetica (DR) è stata valutata in base alle fotografie del fundus utilizzando il punteggio di gravità DR (DRSS).

Protocol S è uno studio di non inferiorità di fase III multicentrico, randomizzato, con controllo-attivo, in parallelo nel quale sono stati arruolati 305 pazienti (394 occhi in studio) con PDR, con o senza DME al basale. Lo studio ha comparato ranibizumab 0,5 mg somministrato mediante iniezioni intravitreali al trattamento standard PRP. Un totale di 191 occhi (48,5%) sono stati randomizzati a ricevere ranibizumab 0,5 mg e 203 occhi (51,5%) sono stati randomizzati alla PRP. Un totale di 88 occhi (22,3%) presentavano DME al basale: rispettivamente 42 (22,0%) occhi nel gruppo ranibizumab e 46 (22,7%) nel gruppo PRP.

In questo studio, la variazione media dell'acuità visiva all'anno 2 era di +2,7 lettere nel gruppo ranibizumab rispetto a -0,7 lettere nel gruppo PRP. La differenza nella media dei minimi quadrati era di 3,5 lettere (95% CI: [0,2 to 6,7]).

All'anno 1, il 41,8% degli occhi andavano incontro a un miglioramento di ≥ 2-livelli del DRSS quando trattati con ranibizumab (n = 189) comparati al 14,6% degli occhi trattati con PRP (n = 199). La differenza stimata tra ranibizumab e il laser è stata 27,4% (95% CI: [18,9, 35,9]).

Tabella 7 miglioramento o peggioramento del DRSS ≥ 2 o ≥ 3 livelli all'anno 1 nel Protocol S (metodo LOCF)

Categoria di cambiamento rispetto al basale	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	**PRP (N = 199)**	**Differenza in proporzione (%), IC**
≥ 2-livelli di miglioramento			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3- livelli di miglioramento			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2- livelli di peggioramento			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3- livelli di peggioramento			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = punteggio di gravità della retinopatia diabetica, n = numero di pazienti che soddisfano le condizioni alla visita, N = totale numero di occhi in studio.			

All'anno 1 nel gruppo trattato con ranibizumab nel Protocol S, un miglioramento di ≥ 2 -livelli del DRSS persisteva negli occhi senza DME (39,9%) e con DME al basale (48,8%).

Un'analisi dei dati all'anno 2 dal Protocol S ha dimostrato che il 42,3% (n = 80) degli occhi nel gruppo trattato con ranibizumab aveva un miglioramento ≥ 2 -livelli del DRSS rispetto al basale contro il 23,1% (n = 46) di occhi nel gruppo trattato con PRP. Nel gruppo trattato con ranibizumab un miglioramento di ≥ 2 -livelli del DRSS rispetto al basale è stato osservato nel 58,5% (n = 24) degli occhi con DME al basale e nel 37,8% (n = 56) degli occhi senza DME.

Il punteggio di gravità della retinopatia diabetica (DRSS) è stato anche valutato in tre distinti studi di fase III con controllo attivo per la DME (ranibizumab 0,5 mg PRN vs laser) in cui sono stati reclutati in totale 875 pazienti, di cui approssimativamente il 75% erano di origine asiatica. In una metanalisi di questi studi, il 48,4% di 315 pazienti con punteggio DRSS valutabile nel sottogruppo di pazienti con retinopatia diabetica moderatamente severa non proliferativa (NPDR) o peggiore al basale ha avuto un miglioramento al Mese 12 di ≥ 2-livelli del DRSS quando trattato con ranibizumab (n = 192) rispetto al 14,6% dei pazienti trattati con il laser (n = 123). La differenza stimata tra ranibizumab e laser era pari al 29,9% (95% CI: [20,0, 39,7]). Nei 405 pazienti con DRSS valutabile come NPDR moderato o migliore, un miglioramento di ≥ 2-livelli del DRSS è stato osservato nel 1,4% e 0,9% nei gruppi ranibizumab e laser, rispettivamente.

Trattamento della diminuzione visiva causata da edema maculare secondario ad RVO

La sicurezza clinica e l'efficacia di ranibizumab in pazienti con diminuzione visiva causata da edema maculare secondario ad RVO sono state valutate in studi randomizzati in doppio cieco, controllati: BRAVO e CRUISE che hanno reclutato pazienti rispettivamente con BRVO (n = 397) e CRVO (n = 392). In entrambi gli studi, i pazienti hanno ricevuto o 0,3 mg o 0,5 mg di ranibizumab o iniezioni sham.

Dopo 6 mesi, i pazienti del braccio di controllo con trattamento sham passavano i nel gruppo trattato con ranibizumab 0,5 mg.

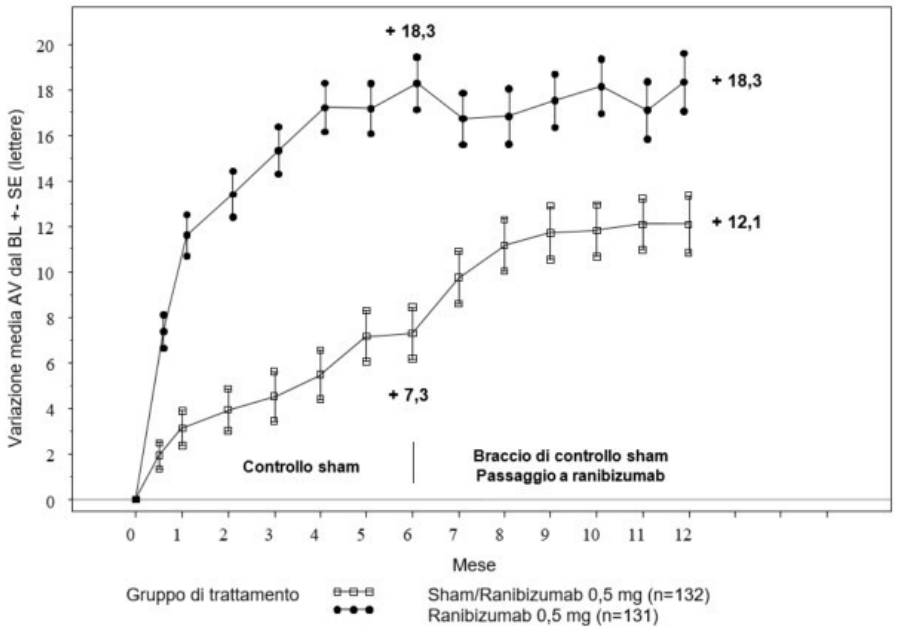
I risultati chiave degli studi BRAVO e CRUISE sono riportati nella Tabella 8 e nelle Figure 5 e 6.

Tabella 8 Risultati al Mese 6 e 12 (BRAVO e CRUISE)

	BRAVO		**CRUISE**	
	Sham/ Ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)**	**Sham/ Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**
Variazione media dell'acuità visiva al Mese 6 (lettere) (SD) (endpoint primario)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Variazione media nella BCVA al Mese 12 (lettere) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Guadagno di ≥ 15 lettere nell'acuità visiva al Mese 6[a] (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Guadagno di ≥ 15 lettere nell'acuità visiva al Mese 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Percentuale (%) di pazienti che hanno ricevuto il trattamento laser di soccorso nei 12 mesi	61,4	34,4	NA	NA

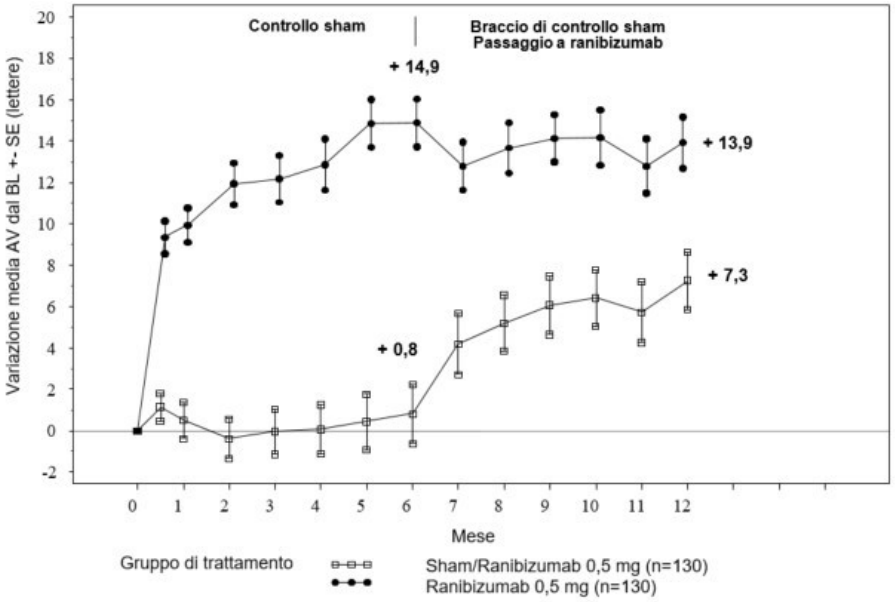
[a]p< 0,0001 per entrambi gli studi

Figura 5 Variazione media dal baseline nella BCVA nel corso del tempo al Mese 6 e Mese 12 (BRAVO)



BL=baseline; SE=errore standard

Figura 6 Variazione media dal baseline BCVA nel periodo oltre il Mese 6 e il Mese 12 (CRUISE)



BL=baseline; SE=errore standard

In entrambi gli studi, il miglioramento visivo è stato accompagnato da una continua e significativa riduzione nell'edema maculare misurato in termini di spessore retinico centrale.

Nei pazienti con CRVO (studio CRUISE ed estensione dello studio HORIZON): i pazienti trattati nei primi 6 mesi con iniezioni sham e che successivamente avevano ricevuto ranibizumab non hanno mostrato guadagni nella AV (~6 lettere) al Mese 24 rispetto a quelli dei pazienti che erano stati trattati con ranibizumab dall'inizio dello studio (~12 lettere).

Nel sottogruppo relativo alle attività svolte da vicino e da lontano, miglioramenti statisticamente significativi della funzionalità visiva sono stati riportati dai pazienti in trattamento con ranibizumab (misurati con il punteggio del National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25) rispetto al gruppo di controllo.

La sicurezza clinica e l'efficacia di ranibizumab nel lungo termine (24 mesi) in pazienti con diminuzione visiva causata da edema maculare secondario ad RVO sono state valutate negli studi BRIGHTER (BRVO) e CRYSTAL (CRVO). In entrambi gli studi, i soggetti hanno ricevuto ranibizumab 0,5 mg con un regime di dosaggio PRN basato su criteri di stabilizzazione individualizzati. BRIGHTER è uno studio a 3 bracci randomizzato controllato che ha confrontato ranibizumab 0,5 mg somministrato in monoterapia o in combinazione con la fotocoagulazione laser, verso la sola fotocoagulazione laser. Dopo 6 mesi, i soggetti nel braccio laser potevano ricevere ranibizumab 0,5 mg. CRYSTAL è uno studio a braccio singolo con ranibizumab 0,5 mg in monoterapia.

I risultati principali da BRIGHTER e CRYSTAL sono riportati nella Tabella 9.

Tabella 9 Risultati ai Mesi 6 e 24 (BRIGHTER e CRYSTAL)

	BRIGHTER			**CRYSTAL**
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser N = 178	Laser* N = 90	Ranibizumab 0,5 mg N = 356
Variazione media nella BCVA al Mese 6[a]	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)

(lettere) (SD)				
Variazione media nella BCVA al Mese 24[b] (lettere) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Guadagno ≥ 15 lettere nella BCVA al Mese 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Numero medio di iniezioni (SD) (Mesi 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)

[a] p< 0,0001 per entrambi i confronti in BRIGHTER al Mese 6: ranibizumab 0,5 mg vs Laser e ranibizumab 0,5 mg + Laser vs Laser.
[b] p< 0,0001 per l'ipotesi nulla in CRYSTAL che la variazione media al Mese 24 dal basale è zero.
* A partire dal Mese 6 è stato permesso il trattamento con ranibizumab 0,5 mg (24 pazienti sono stati trattati con il solo laser).

Nello studio BRIGHTER, ranibizumab 0,5 mg in aggiunta alla terapia laser ha dimostrato la non inferiorità rispetto a ranibizumab in monoterapia dal basale al Mese 24 (95% IC -2,8, 1,4).

In entrambi gli studi, al Mese 1 è stata osservata una diminuzione rapida e statisticamente significativa dello spessore del sottocampo centrale della retina rispetto al basale. Questo effetto è stato mantenuto fino al Mese 24.

L'effetto benefico del trattamento con ranibizumab era simile a prescindere dalla presenza di ischemia retinica. Nello studio BRIGHTER, i pazienti con ischemia presente (N = 46) o assente (N = 133) e trattati con ranibizumab in monoterapia, al Mese 24, hanno avuto una variazione media dal basale rispettivamente di +15,3 e +15,6 lettere. Nello studio CRYSTAL, i pazienti con ischemia presente (N = 53) o assente (N = 300) e trattati con ranibizumab in monoterapia hanno avuto una variazione media dal basale rispettivamente di +15,0 e +11,5 lettere.

L'effetto benefico in termini di miglioramento visivo è stato osservato in tutti i pazienti trattati con ranibizumab 0,5 mg in monoterapia, indipendentemente dalla durata della malattia sia nello studio BRIGHTER che nel CRYSTAL. Nei pazienti con una durata della malattia < 3 mesi, al Mese 1 è stato osservato un aumento della acuità visiva di 13,3 e 10,0 lettere e al Mese 24 di 17,7 e 13,2 lettere rispettivamente nello studio BRIGHTER e CRYSTAL. Il guadagno di acuità visiva corrispondente in pazienti con durata della malattia ≥ 12 mesi era di 8,6 e 8,4 lettere nei rispettivi studi. L'inizio del trattamento deve essere considerato al momento della diagnosi.

Il profilo di sicurezza a lungo termine di ranibizumab osservato negli studi di 24 mesi è coerente con il profilo di sicurezza noto di ranibizumab.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente ranibizumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'AMD neovascolare, la diminuzione visiva dovuta a DME, la diminuzione visiva dovuta ad edema maculare secondario a RVO, la diminuzione visiva dovuta a CNV e retinopatia diabetica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione intravitreale mensile di ranibizumab a pazienti con AMD neovascolare, le concentrazioni sieriche di ranibizumab erano generalmente basse, con livelli massimi (C_{max}) generalmente inferiori alla concentrazione di ranibizumab necessaria a inibire del 50% l'attività biologica del VEGF (11-27 ng/mL, valutata in un test *in vitro* di proliferazione cellulare). La C_{max} era

proporzionale alla dose per tutto l'intervallo di dosi da 0,05 a 1,0 mg/occhio. In un numero limitato di pazienti con DME le concentrazioni sieriche rilevate indicano che un'esposizione sistemica lievemente superiore non può essere esclusa rispetto a quelle osservate nei pazienti con AMD neovascolare. Le concentrazioni sieriche di ranibizumab in pazienti con RVO erano simili o leggermente superiori rispetto a quelle osservate in pazienti affetti da AMD neovascolare.

In base all'analisi della farmacocinetica di popolazione ed alla scomparsa di ranibizumab dal siero per i pazienti con AMD neovascolare trattati con la dose 0,5 mg, l'emivita media di eliminazione dal vitreo di ranibizumab è di circa 9 giorni. Si prevede che, al momento della somministrazione intravitreale mensile di ranibizumab 0,5 mg/occhio, la C_{max} sierica di ranibizumab, raggiunta 1 giorno circa dopo la dose, oscilli generalmente tra 0,79 e 2,90 ng/mL, mentre si prevede che la C_{min} oscilli generalmente tra 0,07 e 0,49 ng/mL. Si stima che le concentrazioni sieriche di ranibizumab siano circa 90.000 volte inferiori rispetto a quelle vitreali.

Insufficienza renale

Pazienti con insufficienza renale: non sono stati effettuati studi convenzionali per esaminare la farmacocinetica di ranibizumab nei pazienti con insufficienza renale. In un'analisi della farmacocinetica di popolazione in pazienti con AMD neovascolare, il 68% (136 su 200) dei pazienti avevano un'insufficienza renale (46,5% lieve [50-80 mL/min], 20% moderata [30-50 mL/min] e 15% severa [<30 mL/min]). Nei pazienti con RVO, il 48,2% (253 di 525) aveva un'insufficienza renale (36,4% lieve, 9,5% moderata e 2,3% severea). La clearance sistemica era leggermente inferiore, ma ciò non era clinicamente significativo.

Pazienti con insufficienza epatica: non sono stati effettuati studi convenzionali per esaminare la farmacocinetica di ranibizumab nei pazienti con insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione intravitreale bilaterale di ranibizumab a scimmie cynomolgus a dosi tra 0,25 mg/occhio e 2,0 mg/occhio una volta ogni 2 settimane per periodi fino a 26 settimane ha prodotto effetti oculari dose-dipendenti.

A livello intraoculare, si sono verificati aumenti dose-dipendenti di flare e cellule nella camera anteriore, con un picco 2 giorni dopo l'iniezione. La gravità della risposta infiammatoria diminuisce generalmente con le iniezioni seguenti o durante il periodo di recupero. Nel segmento posteriore si sono verificati infiltrazioni cellulari e mosche volanti nel vitreo, che pure tendevano ad essere dose-dipendenti e generalmente persistevano fino alla fine del periodo di trattamento. Nello studio di 26 settimane, la gravità dell'infiammazione del vitreo aumentava con il numero delle iniezioni. Tuttavia, è stata osservata una reversibilità dopo il periodo di recupero. La natura e la durata dell'infiammazione del segmento posteriore è indicativa di una risposta anticorpale immuno-mediata, che può essere clinicamente irrilevante. In alcuni animali si è osservata la formazione di cataratta dopo un periodo relativamente lungo di intensa infiammazione, suggerendo che le modificazioni del cristallino erano secondarie ad una severa infiammazione. In seguito ad iniezioni intravitreali è stato osservato un aumento transitorio della pressione intraoculare dopo la somministrazione, indipendentemente dalla dose.

Modificazioni oculari microscopiche sono state correlate all'infiammazione e non hanno indicato processi degenerativi. Modificazioni infiammatorie granulomatose sono state notate nel disco ottico di alcuni occhi. Queste modificazioni del segmento posteriore diminuivano, ed in alcuni casi si risolvevano, durante il periodo di recupero.

Non si sono rilevati segni di tossicità sistemica in seguito a somministrazione intravitreale. In un sottoinsieme di animali trattati sono stati trovati anticorpi al ranibizumab sierici e vitrei.

Non sono disponibili dati di carcinogenicità o mutagenicità.

Nelle scimmie gravide, l'iniezione intravitreale di ranibizumab che ha portato ad un'esposizione sistemica massima 0,9 - 7 volte la peggiore esposizione clinica non ha provocato tossicità per lo sviluppo o teratogenicità, e non ha avuto effetti sul peso o sulla struttura della placenta, anche se, in base al suo effetto farmacologico il ranibizumab deve essere considerato potenzialmente teratogeno ed embrio/fetotossico.

L'assenza di effetti mediati di ranibizumab sullo sviluppo embrio/fetale, è plausibilmente legata principalmente all'incapacità del frammento Fab di attraversare la placenta. Tuttavia è stato descritto un caso con alti livelli sierici materni di ranibizumab e di presenza di ranibizumab nel siero fetale, suggerendo che l'anticorpo anti-ranibizumab ha agito come proteina (contenente la regione FC) che trasporta il ranibizumab, facendone così diminuire l'eliminazione dal siero materno e consentendone il trasferimento alla placenta. Poiché gli accertamenti sullo sviluppo embrio/fetale sono stati condotti su animali sani in gravidanza ed alcune malattie (come il diabete) possono modificare la permeabilità placentare verso un frammento Fab, lo studio deve essere interpretato con cautela.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

α,α-Trealosio diidrato
Istidina cloridrato
Monoidrato Istidina
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente (25 °C) per un massimo di 24 ore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<u>Confezione contenente un flaconcino</u>

Un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma clorobutilica), contenente 0,23 mL di soluzione sterile.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<u>Confezione contenente un flaconcino</u>

Il flaconcino è monouso. Dopo l'iniezione il prodotto non utilizzato deve essere gettato. Ogni flaconcino che mostra segni di danneggiamento o manomissione non deve essere utilizzato. La sterilità non può essere garantita se il sigillo della confezione non è intatto.

Per la preparazione e l'iniezione intravitreale sono necessari i dispositivi medici monouso sotto riportati:
un ago filtro da 5 µm (18G)
una siringa sterile da 1 mL (con un segno a 0,05 mL) e un ago da iniezione (30G × ½ pollici), per pazienti adulti
Questi dispositivi non sono inclusi in questa confezione.

Per preparare Ranluspec per l'iniezione intravitreale **negli adulti**, si prega di seguire le seguenti istruzioni:

Prima del prelievo, rimuovere il tappo del flaconcino e pulire il setto del flaconcino (ad esempio con una salvietta imbevuta di alcol al 70%).

Montare su una siringa da 1 mL un ago filtro da 5 µm (18G × 1½ pollici, 1,2 mm × 40 mm) in asepsi. Inserire l'ago filtro spuntato al centro del tappo fino a che non tocchi il fondo del flaconcino.

Prelevare tutto il liquido dal flaconcino tenendolo in posizione verticale, leggermente inclinato per facilitare il completo prelievo.

Assicurarsi che lo stantuffo della siringa sia tirato sufficientemente indietro quando si svuota il flaconcino in modo da svuotare completamente l'ago filtro.

Lasciare l'ago filtro spuntato nel flaconcino e staccare la siringa da questo.Eliminare l'ago filtro dopo aver prelevato il contenuto del flaconcino e non utilizzarlo per l'iniezione intravitreale.

Montare saldamente ed in asepsi un ago per iniezione (30G × ½ pollici, 0,3 mm × 13 mm) sulla siringa.

Rimuovere attentamente il cappuccio dall'ago per iniezione senza disconnettere l'ago per iniezione dalla siringa.

Nota: Tenere la base dell'ago per iniezione mentre si rimuove il cappuccio.

Espellere attentamente l'aria e la soluzione in eccesso e aggiustare la dose a 0,05 mL contrassegnati sulla siringa. La siringa è pronta per l'iniezione.

Nota: Non pulire l'ago per iniezione. Non tirare indietro lo stantuffo.

Dopo l'iniezione, non ricoprire l'ago o staccarlo dalla siringa. Smaltire la siringa usata insieme con l'ago in un apposito contenitore o in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/2012/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10.2.2026
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ranluspec 10 mg/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL contiene 10 mg di ranibizumab*. Una siringa preriempita contiene 0,165 mL, equivalenti a 1,65 mg di ranibizumab. Il volume estraibile da una siringa preriempita è 0,1 mL. Questo consente di avere una quantità utilizzabile per una dose singola di 0,05 mL pari a 0,5 mg di ranibizumab.

*Ranibizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto nelle cellule di *Escherichia coli* mediante tecnologia da DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL contiene 0,1 mg di polisorbato 20.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa da limpida a leggermente opalescente, da incolore a brunastro pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ranluspec è indicato negli adulti per:
- Il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD)
- Il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME)
- Il trattamento della retinopatia diabetica proliferante (PDR)
- Il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale)
- Il trattamento della diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale (CNV)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ranluspec deve essere somministrato da un oculista qualificato, esperto in iniezioni intravitreali.

Posologia

La dose raccomandata di ranibizumab è 0,5 mg somministrata mediante singola iniezione intravitreale. Questa corrisponde ad un volume iniettato di 0,05 mL. L'intervallo tra due dosi iniettate nello stesso occhio deve essere almeno di quattro settimane.

Il trattamento negli adulti è iniziato con un'iniezione al mese fino a che è ottenuta la massima acuità

visiva e/o non ci sono segni di attività della patologia, quali variazioni nell'acuità visiva e alterazioni di altri segni e sintomi della patologia durante il trattamento continuativo. Nei pazienti con AMD essudativa, DME, PDR e RVO, può essere necessario iniziare la terapia con tre o più iniezioni mensili consecutive.

Pertanto, gli intervalli di monitoraggio e di trattamento devono essere decisi dal medico e devono essere basati sull'attività della patologia, come accertato mediante valutazione dell'acuità visiva e/o dei parametri anatomici.

Se, secondo l'opinione del medico, i parametri anatomici e visivi indicano che il paziente non trae beneficio dal trattamento continuativo, questo medicinale deve essere interrotto.

Il monitoraggio dell'attività della patologia può comprendere esame clinico, valutazioni funzionali o tecniche di imaging (ad esempio tomografia a coerenza ottica o angiografia con fluoresceina).

Se i pazienti sono in trattamento secondo un regime "treat-and-extend", al raggiungimento della massima acuità visiva e/o in assenza di segni di attività della patologia, gli intervalli di trattamento possono essere gradualmente estesi fino a che non si ripresentino i segni della patologia o si evidenzi un peggioramento della funzione visiva. L'intervallo di trattamento deve essere gradualmente esteso di al massimo due settimane in pazienti con AMD essudativa, e può essere esteso fino ad un mese nei pazienti con DME. Gli intervalli di trattamento possono essere gradualmente estesi anche nel trattamento dell'RVO e della PDR, tuttavia non ci sono dati sufficienti per stabilire la durata di questi intervalli. Al reinsorgere dell'attività di malattia, l'intervallo di trattamento deve essere ridotto di conseguenza.

Il trattamento della diminuzione visiva causata da CNV deve essere determinato individualmente per ogni paziente sulla base dell'attività della patologia. Alcuni pazienti possono necessitare solo di un'iniezione durante i primi 12 mesi, altri possono aver bisogno di un trattamento più frequente, anche di un'iniezione mensile. Per la CNV secondaria a miopia patologica (PM), molti pazienti possono necessitare solo di una o due iniezioni durante il primo anno (vedere paragrafo 5.1).

Ranibizumab e fotocoagulazione laser nel DME e nell'edema maculare secondario a BRVO
Vi è una certa esperienza di somministrazione di ranibizumab in concomitanza con fotocoagulazione laser (vedere paragrafo 5.1). Quando somministrato nello stesso giorno, ranibizumab deve essere somministrato almeno 30 minuti dopo la fotocoagulazione laser. Ranibizumab può essere somministrato in pazienti che hanno ricevuto precedentemente la fotocoagulazione laser.

Ranibizumab e terapia fotodinamica con verteporfina nella CNV secondaria a PM
Non ci sono esperienze sulla somministrazione di ranibizumab in associazione a verteporfina.

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica
Ranibizumab non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica. Tuttavia, non sono necessarie speciali considerazioni per questa popolazione.

Insufficienza renale
Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Anziani
Non è richiesto un aggiustamento della dose negli anziani. C'è un'esperienza limitata in pazienti con DME di età superiore a 75 anni.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Ranluspec nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state stabilite. I dati disponibili in pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con

compromissione visiva dovuta a CNV sono descritti nel paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

Siringa preriempita monouso solo per uso intravitreo. La siringa preriempita contiene un volume maggiore della dose raccomandata di 0,5 mg. Il volume estraibile dalla siringa preriempita (0,1 mL) non deve essere usato completamente. Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione. L'iniezione dell'intero volume della siringa preriempita può provocare sovradosaggio. Per espellere le bolle d'aria e il medicinale in eccesso, spingere lentamente lo stantuffo fino ad allineare il bordo inferiore della cupola del tappo di gomma con la linea nera di misurazione sulla siringa (equivalente ad un volume di 0,05 mL, cioè, 0,5 mg di ranibizumab).

Prima della somministrazione Ranluspec deve essere controllato visivamente per evidenziare la presenza di particelle e alterazioni cromatiche.

La procedura per l'iniezione deve essere effettuata in condizioni asettiche, che includono la disinfezione chirurgica delle mani, guanti sterili, un telino sterile e un blefarostato sterile (o equivalente) e la possibilità di effettuare una paracentesi sterile (se necessaria). Prima di effettuare la procedura intravitreale si deve valutare attentamente l'anamnesi del paziente per quanto riguarda le reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Prima dell'iniezione devono essere somministrati un'anestesia adeguata ed un antimicrobico topico ad ampio spettro per disinfettare la superficie perioculare, oculare e palpebrale, come da pratica clinica.

L'ago per l'iniezione deve essere inserito 3,5 - 4,0 mm posteriormente al limbus in camera vitreale, evitando il meridiano orizzontale e dirigendo l'ago verso il centro del globo oculare. Iniettare il volume d'iniezione di 0,05 mL; cambiare la sede sclerale per le iniezioni successive. Ciascuna siringa preriempita deve essere usata esclusivamente per il trattamento di un singolo occhio.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Pazienti con infezioni oculari o perioculari in atto o sospette.
Pazienti con gravi infiammazioni intraoculari in atto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'iniezione intravitreale

Le iniezioni intravitreali, comprese quelle con ranibizumab, sono state associate ad endoftalmite, infiammazione intraoculare, distacco regmatogeno della retina, lacerazione retinica e cataratta traumatica iatrogena (vedere paragrafo 4.8). Per la somministrazione di ranibizumab devono sempre essere usate idonee tecniche di iniezione in asepsi. Inoltre, i pazienti devono essere controllati nella settimana successiva all'iniezione per consentire un rapido trattamento nel caso si verifichi un'infezione. I pazienti devono essere istruiti sul modo in cui riportare senza indugio ogni sintomo indicativo di endoftalmite o uno qualsiasi degli eventi sopra riportati.

Aumenti della pressione intraoculare

Entro 60 minuti dall'iniezione di ranibizumab sono stati osservati transitori aumenti della pressione intraoculare (IOP). Sono stati osservati anche aumenti prolungati della IOP (vedere paragrafo 4.8). La

pressione intraoculare e la perfusione della testa del nervo ottico devono essere controllate e trattate in modo appropriato.

I pazienti devono essere informati sui sintomi di queste potenziali reazioni avverse ed istruiti ad informare il medico se manifestano segni come dolore oculare o aumento del fastidio, peggioramento dell'arrossamento oculare, offuscamento o diminuzione della visione, un aumentato numero di corpi mobili vitreali, o un'aumentata sensibilità alla luce (vedere paragrafo 4.8).

Trattamento bilaterale

Dati limitati sull'uso bilaterale di ranibizumab (che includono la somministrazione nello stesso giorno) non evidenziano un aumento del rischio di eventi avversi sistemici rispetto al trattamento unilaterale.

Immunogenicità

Con ranibizumab esiste un potenziale di immunogenicità. Poichè esiste la possibilità di un aumento dell'esposizione sistemica nei soggetti con DME, non può essere escluso un aumento del rischio di sviluppo di ipersensibilità in questa popolazione di pazienti. I pazienti devono inoltre essere istruiti sul modo in cui riportare se un'infiammazione intraoculare si aggrava perché può essere un sintomo clinico attribuibile alla formazione di anticorpi intraoculari.

Uso concomitante con altri anti-VEGF (fattore di crescita vascolare endoteliale)

Ranibizumab non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri medicinali (sistemici o oculari) anti-VEGF.

Interruzione di ranibizumab

La dose non deve essere somministrata e il trattamento non deve essere ripreso prima del successivo trattamento programmato nel caso di:

- una diminuzione della migliore acuità visiva corretta (BCVA) ≥ 30 lettere rispetto all'ultima valutazione di acuità visiva;
- una pressione intraoculare ≥ 30 mmHg;
- una lacerazione retinica;
- un'emorragia sottoretinica estesa al centro della fovea, o se l'estensione dell'emorragia è ≥ 50% dell'area totale della lesione;
- intervento chirurgico intraoculare effettuato o pianificato entro i precedenti o i successivi 28 giorni.

Lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico

I fattori di rischio associati con l'insorgenza di una lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico dopo terapia con anti-VEGF per l'AMD essudativa e potenzialmente anche altre forme di CNV, includono un ampio e/o elevato distacco dell'epitelio pigmentato retinico. Quando si inizia la terapia con ranibizumab, deve essere usata cautela nei pazienti con questi fattori di rischio per la lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico.

Distacco regmatogeno della retina o fori maculari

Il trattamento deve essere interrotto nei soggetti con distacco regmatogeno della retina o fori maculari allo stadio 3 o 4.

Popolazioni con dati limitati

C'è solo una limitata esperienza nel trattamento di soggetti con DME secondario a diabete di tipo I. Ranibizumab non è stato studiato in pazienti che avevano precedentemente ricevuto iniezioni intravitreali, in pazienti con infezioni sistemiche attive, o in pazienti con concomitanti patologie

oculari quali distacco di retina o foro maculare. C'è una limitata esperienza sul trattamento con ranibizumab in pazienti diabetici con HbAlc superiore a 108 mmol/mol (12%) e non c'è esperienza in pazienti con ipertensione non controllata. La mancanza di informazione deve essere considerata dal medico quando tratta questi pazienti.

Ci sono dati insufficienti per stabilire l'effetto di ranibizumab nei pazienti con RVO che presentano perdita della funzione visiva con ischemia irreversibile.

Nei pazienti affetti da PM, ci sono dati limitati circa l'effetto di ranibizumab in pazienti precedentemente sottoposti a trattamento con terapia fotodinamica con verteporfina (vPDT) senza successo. Inoltre, mentre è stato osservato un effetto consistente nei soggetti con lesioni subfoveali e iuxtafoveali, ci sono dati insufficienti sull'effetto di ranibizumab in soggetti affetti da PM con lesioni extrafoveali.

Effetti sistemici in seguito a somministrazione intravitreale

Sono stati riportati eventi avversi sistemici comprendenti emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito a iniezione intravitreale di inibitori del VEGF.

Ci sono dati limitati sulla sicurezza del trattamento del DME, dell'edema maculare causato da RVO e CNV secondaria a PM in pazienti con anamnesi positiva per ictus o attacchi ischemici transitori. Bisogna usare particolare cautela quando si trattano tali pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Ranluspec contiene polisorbato 20.
Questo medicinale contiene 0,005 mg di polisorbato 20 per ogni dose somministrata da 0,05 mL, equivalente a 0,1 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi convenzionali d'interazione.

Per l'uso combinato della vPDT con ranibizumab nell'AMD essudativa e PM, vedere paragrafo 5.1.

Per l'uso combinato della fotocoagulazione laser e ranibizumab nel trattamento del DME e della BRVO, vedere paragrafi 4.2. e 5.1.

Negli studi clinici per il trattamento della diminuzione visiva causata da DME, il risultato in merito ad acuità visiva o spessore retinico del sottocampo centrale (CSFT) nei pazienti trattati con ranibizumab non è stato influenzato dal trattamento concomitante con i tiazolidindioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Gravidanza

Per ranibizumab non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte. Studi su scimmie cynomolgus non hanno mostrato effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la gravidanza o lo sviluppo embrionale/fetale (vedere paragrafo 5.3). Dopo somministrazione oculare l'esposizione sistemica al ranibizumab è bassa, ma, a causa del meccanismo d'azione, ranibizumab deve essere considerato come potenzialmente teratogeno e embrio-/fetotossico. Pertanto, ranibizumab non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici attesi non superino i potenziali rischi per il feto. Alle donne che pianificano una gravidanza e sono state trattate con ranibizumab si raccomanda di aspettare almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di ranibizumab prima di concepire un bambino.

Allattamento

Sulla base di dati molto limitati, ranibizumab può essere escreto nel latte materno a bassi livelli. L'effetto di ranibizumab su un neonato/bambino allattato al seno non è noto. A scopo precauzionale, non è raccomandato l'allattamento con latte materno durante l'uso di ranibizumab.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La procedura di trattamento può indurre transitori disturbi visivi che possono influenzare la capacità di guidare o usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano questi sintomi non devono guidare o usare macchinari fino a quando non cessano questi transitori disturbi visivi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La maggior parte delle reazioni avverse riportate in seguito alla somministrazione di ranibizumab sono correlate alla procedura di iniezione intravitreale.

Le reazioni avverse oculari più frequentemente riportate in seguito all'iniezione di ranibizumab sono: dolore oculare, iperemia oculare, aumento della pressione intraoculare, vitreite, distacco vitreale, emorragia retinica, disturbo visivo, mosche volanti nel vitreo (corpi mobili vitreali), emorragia della congiuntiva, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo nell'occhio, lacrimazione aumentata, blefarite, occhio secco e prurito oculare.

Le reazioni avverse non oculari più frequentemente riportate sono cefalea, nasofaringite e artralgia.

Reazioni avverse meno frequentemente riportate, ma più gravi, includono endoftalmiti, cecità, distacco retinico, lacerazione retinica e cataratta traumatica iatrogena (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse segnalate dopo la somministrazione di ranibizumab negli studi clinici sono riassunte nella tabella seguente.

Tabella delle reazioni avverse[#]

Le reazioni avverse sono elencate secondo classificazione per sistemi e organi e per frequenza usando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Nasofaringite
Comune	Infezione del tratto urinario*
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	
Comune	Ansia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune	Cefalea

Patologie dell'occhio

Molto comune	Vitrite, distacco vitreale, emorragia retinica, disturbo visivo, dolore oculare, mosche volanti nel vitreo, emorragia della congiuntiva, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi, lacrimazione aumentata, blefarite, occhio secco, iperemia oculare, prurito oculare.
Comune	Degenerazione retinica, disturbo retinico, distacco retinico, lacerazione retinica, distacco dell'epitelio pigmentato retinico, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico, acuità visiva ridotta, emorragia vitreale, disturbo del corpo vitreo, uveite, irite, iridociclite, cataratta, cataratta sottocapsulare, opacizzazione della capsula posteriore, cheratite puntata, abrasione corneale, flare della camera anteriore, visione offuscata, emorragia nella sede di iniezione, emorragia dell'occhio, congiuntivite, congiuntivite allergica, secrezione oculare, fotopsia, fotofobia, fastidio oculare, edema delle palpebre, dolore della palpebra, iperemia congiuntivale.
Non comune	Cecità, endoftalmite, ipopion, ifema, cheratopatia, aderenze dell'iride, depositi corneali, edema corneale, strie corneali, dolore nel sito d'iniezione, irritazione nel sito d'iniezione, sensibilità oculare anormale, irritazione della palpebra.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune	Tosse

Patologie gastrointestinali

Comune	Nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune	Reazioni allergiche (eruzione cutanea, orticaria, prurito, eritema)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune	Artralgia

Esami diagnostici

Molto comune	Aumento della pressione intraoculare

[#]Le reazioni avverse erano definite come eventi avversi (in almeno lo 0,5% dei pazienti) che si sono verificati con un tasso più alto (almeno 2%) in pazienti che ricevevano il trattamento con ranibizumab 0,5 mg rispetto a quelli che ricevevano il trattamento di controllo (sham o PDT verteporfina).
* osservata solo nella popolazione con DME

Reazioni avverse correlate alla categoria di farmaci

Negli studi di fase III sull'AMD essudativa, la frequenza totale di emorragie non oculari, un evento avverso potenzialmente correlato agli inibitori VEGF (fattore di crescita dei vasi endoteliali), era lievemente aumentato nei pazienti trattati con ranibizumab. Tuttavia, non c'è stato uno schema conforme tra le differenti emorragie. C'è un rischio teorico di eventi tromboembolici arteriosi, comprendenti ictus ed infarto del miocardio, conseguenti all'uso intravitreo di inibitori VEGF. Negli studi clinici con ranibizumab in pazienti con AMD, DME, PDR, RVO e CNV è stata osservata una bassa incidenza di eventi tromboembolici arteriosi e non si sono osservate grandi differenze tra i gruppi trattati con ranibizumab confrontati con il controllo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale

è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici sull'AMD essudativa e dai dati post-marketing sono stati riportati casi di sovradosaggio accidentale. Le reazioni avverse più frequentemente associate a questi casi sono state incremento della pressione intraoculare, cecità transiente, riduzione dell'acuità visiva, edema corneale, dolore corneale e dolore oculare. Se si verifica un sovradosaggio, si deve controllare e trattare la pressione intraoculare, se ritenuto necessario dal medico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, agenti anti-neovascolarizzazione, codice ATC: S01LA04

Ranluspec è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu/en.

Meccanismo d'azione

Ranibizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A). Esso si lega con un'elevata affinità alle isoforme del VEGF-A (per es. VEGF110, VEGF121 e VEGF165), prevenendo così il legame del VEGF-A ai suoi recettori VEGFR-1 e VEGFR-2. Il legame del VEGF-A ai suoi recettori porta a proliferazione delle cellule endoteliali e neovascolarizzazione, e ad un aumento della permeabilità vasale, che si ritiene contribuiscano alla progressione della forma neovascolare della degenerazione maculare senile, miopia patologica e CNV o diminuzione della visione causata o dall'edema maculare diabetico o dall'edema maculare secondario ad RVO in adulti.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'AMD essudativa

Per l'AMD essudativa la sicurezza e l'efficacia clinica di ranibizumab sono state valutate in tre studi randomizzati, in doppio cieco, verso trattamento sham (finto)- o controllo attivo della durata di 24 mesi in pazienti con AMD neovascolare. In questi studi è stato arruolato un totale di 1 323 pazienti (879 trattati e 444 controlli).

Nello studio FVF2598g (MARINA), 716 pazienti con lesioni da neovascolarizzazione coroideale (CNV) minimamente classica o occulta senza componente classica sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere mensilmente ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg, o trattamento sham.

Nello studio FVF2587g (ANCHOR), 423 pazienti con CNV prevalentemente classica sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere mensilmente ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg o terapia fotodinamica (PDT) con verteporfina (al basale e successivamente ogni 3 mesi se la fluorangiografia evidenziava una persistenza o ripresa della permeabilità (leakage) vascolare).

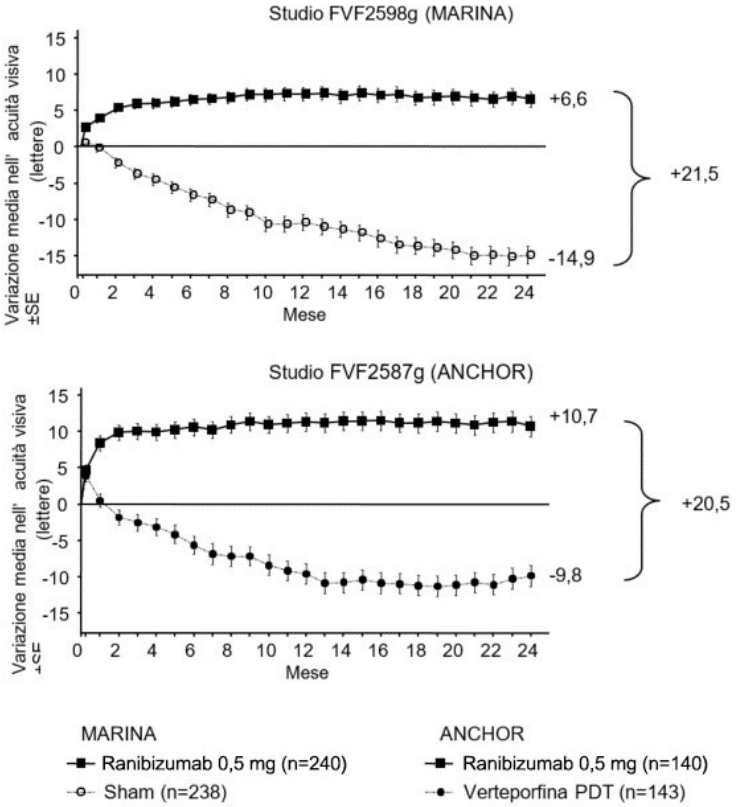
I risultati chiave sono riassunti nella Tabella 1 e nella Figura 1.

Tabella 1 Risultati al Mese 12 e al Mese 24 nello studio FVF2598g (MARINA) e FVF2587g (ANCHOR)

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Misura del risultato	Mese	Sham (n = 238)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	PDT con verteporfina (n = 143)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 140)
Perdita di < 15 lettere nell'acuità visiva (%)[a] (mantenimento della visione, endpoint primario)	Mese 12	62%	95%	64%	96%
	Mese 24	53%	90%	66%	90%
Aumento di ≥ 15 lettere nell'acuità visiva (%)[a]	Mese 12	5%	34%	6%	40%
	Mese 24	4%	33%	6%	41%
Variazione media nell'acuità visiva (lettere) (SD)[a]	Mese 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mese 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

[a] p< 0,01

Figura 1 Variazione media nell'acuità visiva rispetto ai valori iniziali al Mese 24 nello studio FVF2598g (MARINA) e nello studio FVF2587g (ANCHOR)



I risultati di entrambi gli studi hanno mostrato che il trattamento continuato con ranibizumab può essere di beneficio anche nei pazienti che avevano perso ≥ 15 lettere della migliore acuità visiva corretta (BCVA) nel primo anno di trattamento.

Sia nello studio MARINA che nello studio ANCHOR miglioramenti della funzionalità visiva misurati con il punteggio del National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) statisticamente significativi rispetto al gruppo di controllo sono stati riportati dai pazienti in trattamento con ranibizumab.

Nello studio FVF3192g (PIER), 184 pazienti con tutte le isoforme di AMD neovascolare sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg o trattamento sham una volta al mese per 3 dosi consecutive, seguite da una dose somministrata una volta ogni 3 mesi. Dal Mese 14 dello studio, i pazienti trattati con un'iniezione sham sono stati ammessi al trattamento con ranibizumab e dal Mese 19, si potevano effettuare trattamenti più frequenti. I pazienti trattati con ranibizumab nello studio PIER hanno ricevuto una media di 10 trattamenti in totale.

Dopo un iniziale aumento nell'acuità visiva (conseguente alla dose mensile), in media, l'acuità visiva dei pazienti è diminuita con la somministrazione trimestrale, ritornando ai valori iniziali al Mese 12 e questo effetto è stato mantenuto nella maggior parte dei pazienti trattati con ranibizumab (82%) al Mese 24. Dati limitati, derivati da soggetti trattati inizialmente con iniezioni sham e successivamente con ranibizumab, hanno suggerito che un inizio precoce del trattamento può essere associato ad una migliore conservazione dell'acuità visiva.

I dati da due studi (MONT BLANC, BPD952A2308 e DENALI, BPD952A2309), condotti dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, hanno confermato l'efficacia di ranibizumab ma non hanno dimostrato effetti addizionali della somministrazione combinata di verteporfina (Visudyne PDT) e ranibizumab rispetto al ranibizumab in monoterapia.

Trattamento della diminuzione visiva dovuta a CNV secondaria a PM

La sicurezza e l'efficacia clinica di ranibizumab in pazienti affetti da diminuzione visiva dovuta a CNV nella PM sono state valutate sulla base dei dati a 12-mesi dello studio registrativo F2301 (RADIANCE), in doppio cieco, controllato. In questo studio 277 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:2:1 in uno dei seguenti bracci:

- Gruppo I (ranibizumab 0,5 mg, regime di trattamento determinato da criteri di "stabilità" definiti come non cambiamento nella BCVA rispetto alle valutazioni dei due mesi precedenti).
- Gruppo II (ranibizumab 0,5 mg, regime di trattamento determinato da criteri di "attività di patologia" definiti come diminuzione visiva attribuibile a fluido intra-o sottoretinico o leakage attivo causato da lesioni da CNV come evidenziato con tomografia a coerenza ottica e/o angiografia con fluoresceina).
- Gruppo III (pazienti trattati con vPDT – con possibilità di trattamento con ranibizumab a partire dal Mese 3).

Tra i pazienti appartenenti al Gruppo II, che rispecchia la posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2), il 50,9% dei pazienti sono stati sottoposti a trattamento con un numero da 1 a 2 iniezioni, il 34,5% da 3 a 5 iniezioni e il 14,7% da 6 a 12 iniezioni nel corso dei 12-mesi di studio. Il 62,9% dei pazienti del Gruppo II non ha richiesto iniezioni durante i secondi 6 mesi dello studio.

I risultati chiave da RADIANCE sono riassunti nella Tabella 2 e nella Figura 2.

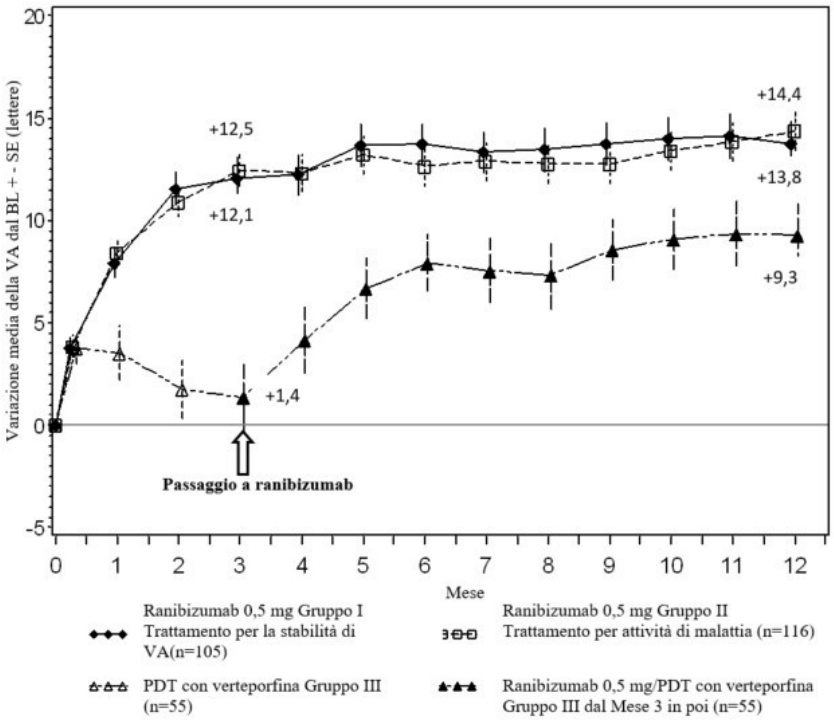
Tabella 2 Risultati al Mese 3 e 12 (RADIANCE)

	Gruppo I Ranibizumab 0,5 mg "stabilità della visione" (n = 105)	**Gruppo II Ranibizumab 0,5 mg "attività patologica" (n = 116)**	**Gruppo III vPDT[b] (n = 55)**
Mese 3			
Variazione media nella BCVA rispetto al baseline dal Mese 1 al Mese 3[a] (lettere)	+10,5	+10,6	+2,2
Percentuale di pazienti che hanno guadagnato:			
≥ 15 lettere, o raggiunto ≥ 84 lettere nella	38,1%	43,1%	14,5%

BCVA			
Mese 12			
Numero di iniezioni fino al Mese 12:			
Media	4,6	3,5	N/A
Mediana	4,0	2,5	N/A
Variazione media nella BCVA rispetto al baseline dal Mese 1 al Mese 12 (lettere)	+12,8	+12,5	N/A
Percentuale di pazienti che hanno guadagnato:			
≥ 15 lettere, o raggiunto ≥ 84 lettere nella BCVA	53,3%	51,7%	N/A

[a] p< 0,00001 confronto con vPDT come controllo
[b] Controllo comparativo fino al Mese 3. Pazienti randomizzati a ricevere vPDT erano ammessi al trattamento con ranibizumab al Mese 3 (nel Gruppo III, 38 pazienti hanno ricevuto ranibizumab al Mese 3)

Figura 2 Variazione media nel tempo nella BCVA dal baseline fino al Mese 12 (RADIANCE)



Il miglioramento della visione è stato accompagnato da una riduzione nello spessore retinico centrale.

Rispetto al gruppo trattato con vPDT, i pazienti nei gruppi trattati con ranibizumab hanno riportato dei benefici (valore di p < 0,05) sia in termini di miglioramento nel punteggio composito sia nei diversi sottogruppi (visione generale, attività da vicino, salute mentale e indipendenza) del NEI VFQ-25.

Trattamento della diminuzione visiva dovuta a CNV (altre tipologie non secondarie a PM e a AMD essudativa)

La sicurezza e l'efficacia clinica di ranibizumab in pazienti con diminuzione visiva dovuta a CNV sono state validate sulla base dei dati a 12-mesi dello studio pilota G2301 (MINERVA) in doppio cieco e controllato con trattamento sham. In questo studio 178 pazienti adulti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere:

- ranibizumab 0,5 mg al basale, seguito da un trattamento con un regime individualizzato determinato dall'attività di patologia e stabilito dall'acuità visiva e/o parametri anatomici (ad esempio compromissione dell' acuità visiva, fluido intra/sub retinico, emorragia o leakage);
- iniezione sham al basale, seguito da un trattamento da un trattamento con un regime

individualizzato determinato dall'attività di patologia.
Al Mese 2, tutti i pazienti avevano ricevuto il trattamento con ranibizumab in aperto come necessario.

I risultati chiave da MINERVA sono riassunti nella Tabella 3 e nella Figura 3. E' stato osservato un miglioramento della visione accompagnato da una riduzione dello spessore del sottocampo centrale nel periodo di 12-mesi.

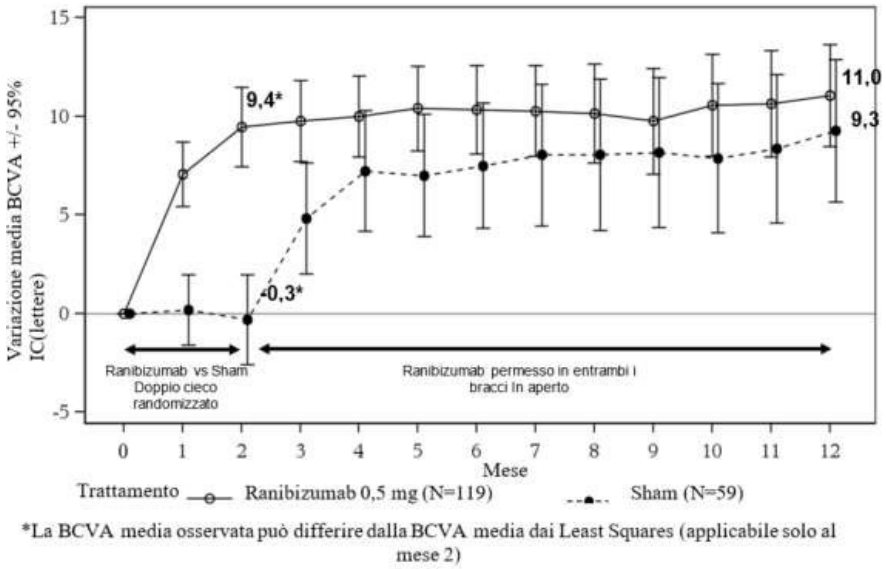
Il numero medio di iniezioni dato nei 12 mesi è stato di 5,8 nel braccio ranibizumab rispetto a 5,4 nei pazienti del braccio con trattamento sham che erano idonei a ricevere ranibizumab dal Mese 2 in poi. Nel braccio con trattamento sham 7 su 59 pazienti non hanno ricevuto alcun trattamento con ranibizumab nell'occhio in studio durante il periodo di 12-mesi.

Tabella 3 Risultati al Mese 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	**Sham (n = 59)**
Variazione media nella BCVA rispetto al baseline al Mese 2 [a]	9,5 lettere	-0,4 lettere
Pazienti che hanno guadagnato ≥ 15 lettere dal baseline o raggiunto 84 lettere al Mese 2	31,4%	12,3%
Pazienti che non hanno perso > 15 lettere dal baseline al Mese 2	99,2%	94,7%
Riduzione nel CSFT[b] dal baseline al Mese 2[a]	77 µm	-9,8 µm

[a] Unilaterale p< 0,001 confronto con controllo sham
[b] CSFT – spessore retinico sottocampo centrale

Figura 3 Variazione media nella BCVA dal baseline fino al Mese 12 (MINERVA)



Dal confronto ranibizumab rispetto al controllo con trattamento sham al Mese 2, è stato osservato un effetto del trattamento sull'eziologia consistente sia in generale sia dal baseline in tutti i sottogruppi:

Tabella 4 Effetto del trattamento nella popolazione generale di studio e nei sottogruppi definiti dalle caratteristiche eziologiche al basale

Popolazione generale e per caratteristiche eziologiche basali	**Effetto del trattamento su sham [lettere]**	**Numero pazienti [n] (trattamento +sham)**
Generale	9,9	178
Strie angioidi	14,6	27
Retinocoroidopatia post-infiammatoria r	6,5	28

Corioretinopatia sierosa centrale	5,0	23
Corioretinopatia idiopatica	11	63
Eziologie varie[a]	10,6	37

[a] comprende diverse eziologie con bassa frequenza di insorgenza non incluse negli altri sottogruppi

Nello studio registrativo G2301 (Minerva), cinque pazienti adolescenti di età compresa tra 12 a 17 anni con diminuzione visiva secondaria a CNV hanno ricevuto un trattamento in aperto con ranibizumab 0,5 mg al baseline seguito da un regime di trattamento individualizzato come per la popolazione adulta. La BCVA era migliorata dal baseline al Mese 12 in tutti e cinque i pazienti, passando da 5 a 38 lettere (media di 16,6 lettere). Il miglioramento della visione era accompagnato da una stabilizzazione o riduzione dello spessore del sottocampo centrale nel periodo di 12 mesi. Il numero medio di iniezioni di ranibizumab somministrate nell'occhio in studio nel corso di 12 mesi è stato di 3 (variava da 2 a 5).
Complessivamente, il trattamento con ranibizumab è stato ben tollerato.

Trattamento della diminuzione visiva dovuta a DME

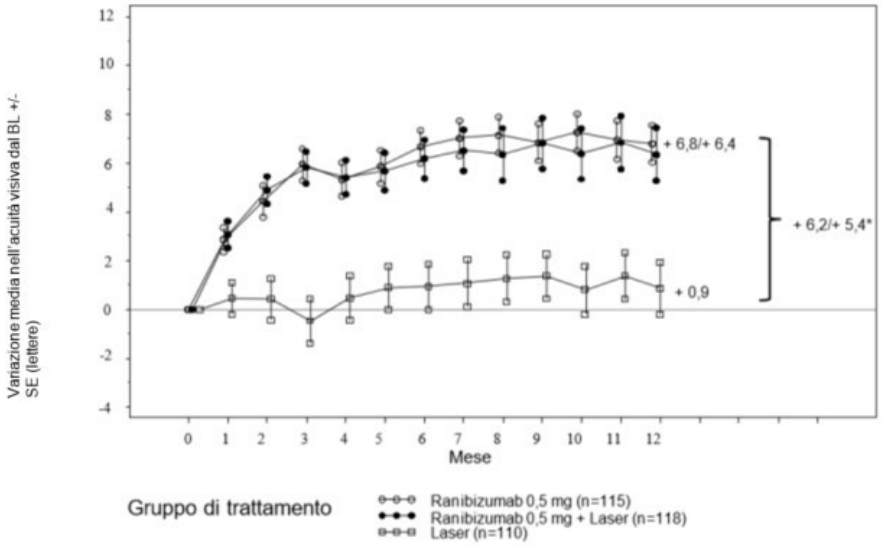
La sicurezza e l'efficacia di ranibizumab sono state valutate in tre studi randomizzati e controllati della durata di almeno 12 mesi. Sono stati arruolati in questi studi un totale di 868 pazienti (708 in trattamento attivo e 160 controlli).

Nello studio di fase II D2201 (RESOLVE), 151 pazienti sono stati trattati con ranibizumab (6 mg/mL, n = 51, 10 mg/mL, n = 51) o trattamento sham (n = 49) con un'iniezione intravitreale al mese. Rispetto al basale, la variazione di BCVA media dal Mese 1 al Mese 12 è stata di 7,8 (±7,72) lettere nei pazienti trattati con ranibizumab (n = 102), rispetto a 0,1 (±9,77) lettere per i pazienti sottoposti a trattamento sham; la variazione media in BCVA dal basale al Mese 12 è stata rispettivamente di 10,3 (±9,1) lettere rispetto a -1,4 (± 14,2) lettere ($p < 0,0001$ per la differenza di trattamento).

Nello studio di fase III D2301 (RESTORE), 345 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere ranibizumab 0,5 mg come monoterapia e fotocoagulazione laser sham, o una combinazione di 0,5 mg di ranibizumab e fotocoagulazione laser, oppure un'iniezione sham e fotocoagulazione laser. 240 pazienti, che avevano precedentemente completato i 12 mesi dello studio RESTORE sono stati arruolati, in aperto, per l'estensione a 24 mesi dello studio multicentrico (estensione RESTORE). I pazienti sono stati trattati con ranibizumab 0,5 mg secondo uno schema *pro re nata* (PRN) nello stesso occhio selezionato -nello studio D2301 RESTORE.

I risultati chiave sono riassunti nella Tabella 5 (RESTORE ed estensione-RESTORE) e nella Figura 4 (RESTORE).

Figura 4 Variazione media nell'acuità visiva rispetto al baseline nel corso dello studio D2301 (RESTORE)



BL =baseline; SE=errore standard
* Differenze nelle medie elevate al quadrato, p< 0,0001/0,0004 basate sul test Cochran-Mantel-Haenszel a due stratificazioni

L'effetto a 12 mesi è stato coerente nella maggior parte dei sottogruppi. Tuttavia, i soggetti che mostravano un valore basale di BCVA > 73 lettere e edema maculare con spessore retinico centrale < 300 µm, non hanno tratto beneficio dal trattamento con ranibizumab, se confrontato con la fotocoagulazione laser.

Tabella 5 Risultati al Mese 12 nello studio D2301 (RESTORE) e al Mese 36 nello studio D2301-E1 (estensione-RESTORE)

Risultati delle misure al Mese 12 rispetto al baseline nello studio D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n = 118	Laser n = 110
Media delle variazioni medie nella BCVA dal Mese 1 al Mese 12[a] (±SD)	6,1 (6,4)[a]	5,9 (7,9)[a]	0,8 (8,6)
Variazione media nella BCVA al Mese 12 (±SD)	6,8 (8,3)[a]	6,4 (11,8)[a]	0,9 (11,4)
Incremento di ≥ 15 lettere o BCVA ≥ 84 lettere al Mese 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Numero medio di iniezioni (Mesi 0-11)	7,0	6,8	7,3 (sham)
Risultati delle misure al Mese 36 rispetto al baseline dello studio D2301 (RESTORE) nello studio D2301-E1 (Estensione RESTORE)	Trattamento precedente ranibizumab 0,5 mg n = 83	Trattamento precedente ranibizumab 0,5 mg + laser n = 83	Trattamento precedente laser n = 74
Variazione media nella BCVA al Mese 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Variazione media nella BCVA al Mese 36 (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Incremento di ≥ 15 lettere o BCVA ≥ 84 lettere al Mese 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Numero medio di iniezioni (Mesi 12-35)*	6,8	6,0	6,5

[a]p< 0,0001 per il confronto tra i bracci ranibizumab vs. il braccio laser.

n in D2301-E1 (estensione-RESTORE) è il numero di pazienti con un valore sia al baseline (Mese 0) del D2301 (RESTORE) sia alla visita al Mese 36.
* Le percentuali di pazienti che non hanno necessitato di alcun trattamento con ranibizumab durante il periodo dell'estensione sono state rispettivamente il 19%, 25% e 20% nei gruppi trattati in precedenza rispettivamente con ranibizumab, ranibizumab combinato a laser e laser monoterapia.

I pazienti in trattamento con ranibizumab (con o senza laser) hanno riportato miglioramenti per le maggior parte delle funzioni correlate alla visione (misurati con il punteggio del National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25) statisticamente significativi rispetto al gruppo di controllo. Per altre sottoclassi di questo questionario non possono essere stabilite differenze dovute al trattamento.

Il profilo di sicurezza a lungo termine di ranibizumab osservato nell'estensione dello studio a 24 mesi è coerente con il profilo di sicurezza noto di ranibizumab.

Nello studio di fase IIIb D2304 (RETAIN), 372 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere:
- ranibizumab 0,5 mg con concomitante fotocoagulazione laser in regime "treat-and-extend" (TE),
- ranibizumab 0,5 mg in monoterapia in regime TE,
- ranibizumab 0,5 mg in monoterapia in regime PRN.

In tutti i gruppi, ranibizumab è stato somministrato mensilmente fino a raggiungere una BCVA stabile per almeno tre valutazioni mensili consecutive. Sulla base del regime TE, ranibizumab era somministrato ad intervalli di trattamento di 2 - 3 mesi. In tutti i gruppi, il trattamento mensile è stato ripreso in seguito ad una riduzione nella BCVA a causa della progressione del DME e continuato fino a raggiungere di nuovo una BCVA stabile.

Il numero di visite e trattamenti programmati dopo le 3 iniezioni iniziali, è stato rispettivamente di 13 e 20 per il regime TE e per il PRN. Con entrambi i regimi TE, oltre il 70% dei pazienti sono riusciti a mantenere la loro BCVA con una frequenza media di visite ≥ 2 mesi.

I risultati chiave sono riassunti nella Tabella 6.

Tabella 6 Risultati nello studio D2304 (RETAIN)

Risultato della misure rispetto al baseline	Ranibizumab 0,5 mg + laser TE n = 117	Ranibizumab 0,5 mg TE in monoterapia n = 125	Ranibizumab 0,5 mg PNR n = 117
Media delle variazioni medie nella BCVA dal Mese 1 al Mese 12 (SD)	5,9 (5,5)[a]	6,1 (5,7)[a]	6,2 (6,0)
Media delle variazioni medie nella BCVA dal Mese 1 al Mese 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Variazione media nella BCVA al Mese 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Incremento di ≥ 15 lettere o BCVA ≥ 84 lettere al Mese 24(%)	25,6	28,0	30,8
Numero medio di iniezioni (Mesi 0-23)	12,4	12,8	10,7

[a]p< 0,0001 per la valutazione di non inferiorità al PRN

Negli studi per il DME, il miglioramento nella BCVA è stato accompagnato da una riduzione nel tempo del CSFT medio in tutti i gruppi di trattamento.

Trattamento della PDR

La sicurezza e l'efficacia clinica di ranibizumab in pazienti con PDR sono state accertate nello studio Protocol S che ha valutato il trattamento con ranibizumab 0,5 mg somministrato mediante iniezioni intravitreali comparato a fotocoagulazione panretinica (PRP). L'endpoint primario era la variazione media dell'acuità visiva all'anno 2. Inoltre, la variazione della gravità della retinopatia diabetica (DR) è stata valutata in base alle fotografie del fundus utilizzando il punteggio di gravità DR (DRSS).

Protocol S è uno studio di non inferiorità di fase III multicentrico, randomizzato, con controllo-attivo, in parallelo nel quale sono stati arruolati 305 pazienti (394 occhi in studio) con PDR, con o senza DME al basale. Lo studio ha comparato ranibizumab 0,5 mg somministrato mediante iniezioni intravitreali al trattamento standard PRP. Un totale di 191 occhi (48,5%) sono stati randomizzati a ricevere ranibizumab 0,5 mg e 203 occhi (51,5%) sono stati randomizzati alla PRP. Un totale di 88 occhi (22,3%) presentavano DME al basale: rispettivamente 42 (22,0%) occhi nel gruppo ranibizumab e 46 (22,7%) nel gruppo PRP.

In questo studio, la variazione media dell'acuità visiva all'anno 2 era di +2,7 lettere nel gruppo ranibizumab rispetto a -0,7 lettere nel gruppo PRP. La differenza nella media dei minimi quadrati era di 3,5 lettere (95% CI: [0,2 to 6,7]).

All'anno 1, il 41,8% degli occhi andavano incontro a un miglioramento di ≥ 2-livelli del DRSS quando trattati con ranibizumab (n = 189) comparati al 14,6% degli occhi trattati con PRP (n = 199). La differenza stimata tra ranibizumab e il laser è stata 27,4% (95% CI: [18,9, 35,9]).

Tabella 7 miglioramento o peggioramento del DRSS ≥ 2 o ≥ 3 livelli all'anno 1 nel Protocol S (metodo LOCF)

Categoria di cambiamento rispetto al basale	**Protocol S**		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	**PRP (N = 199)**	**Differenza in proporzione (%), IC**
≥ 2-livelli di miglioramento			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3- livelli di miglioramento			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2- livelli di peggioramento			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3- livelli di peggioramento			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = punteggio di gravità della retinopatia diabetica, n = numero di pazienti che soddisfano le condizioni alla visita, N = totale numero di occhi in studio.			

All'anno 1 nel gruppo trattato con ranibizumab nel Protocol S, un miglioramento di ≥ 2 -livelli del DRSS persisteva negli occhi senza DME (39,9%) e con DME al basale (48,8%).

Un'analisi dei dati all'anno 2 dal Protocol S ha dimostrato che il 42,3% (n = 80) degli occhi nel gruppo trattato con ranibizumab aveva un miglioramento ≥ 2 -livelli del DRSS rispetto al basale contro il 23,1% (n = 46) di occhi nel gruppo trattato con PRP. Nel gruppo trattato con ranibizumab un

miglioramento di ≥ 2 -livelli del DRSS rispetto al basale è stato osservato nel 58,5% (n = 24) degli occhi con DME al basale e nel 37,8% (n = 56) degli occhi senza DME.

Il punteggio di gravità della retinopatia diabetica (DRSS) è stato anche valutato in tre distinti studi di fase III con controllo attivo per la DME (ranibizumab 0,5 mg PRN vs laser) in cui sono stati reclutati in totale 875 pazienti, di cui approssimativamente il 75% erano di origine asiatica. In una metanalisi di questi studi, il 48,4% di 315 pazienti con punteggio DRSS valutabile nel sottogruppo di pazienti con retinopatia diabetica moderatamente severa non proliferativa (NPDR) o peggiore al basale ha avuto un miglioramento al Mese 12 di ≥ 2-livelli del DRSS quando trattato con ranibizumab (n = 192) rispetto al 14,6% dei pazienti trattati con il laser (n = 123). La differenza stimata tra ranibizumab e laser era pari al 29,9% (95% CI: [20,0, 39,7]). Nei 405 pazienti con DRSS valutabile come NPDR moderato o migliore, un miglioramento di ≥ 2-livelli del DRSS è stato osservato nel 1,4% e 0,9% nei gruppi ranibizumab e laser, rispettivamente.

Trattamento della diminuzione visiva causata da edema maculare secondario ad RVO

La sicurezza clinica e l'efficacia di ranibizumab in pazienti con diminuzione visiva causata da edema maculare secondario ad RVO sono state valutate in studi randomizzati in doppio cieco, controllati, BRAVO e CRUISE che hanno reclutato pazienti rispettivamente con BRVO (n = 397) e CRVO (n = 392). In entrambi gli studi, i pazienti hanno ricevuto o 0,3 mg o 0,5 mg di ranibizumab o iniezioni sham.

Dopo 6 mesi, i pazienti del braccio di controllo con trattamento sham passavano i nel gruppo trattato con ranibizumab 0,5 mg.

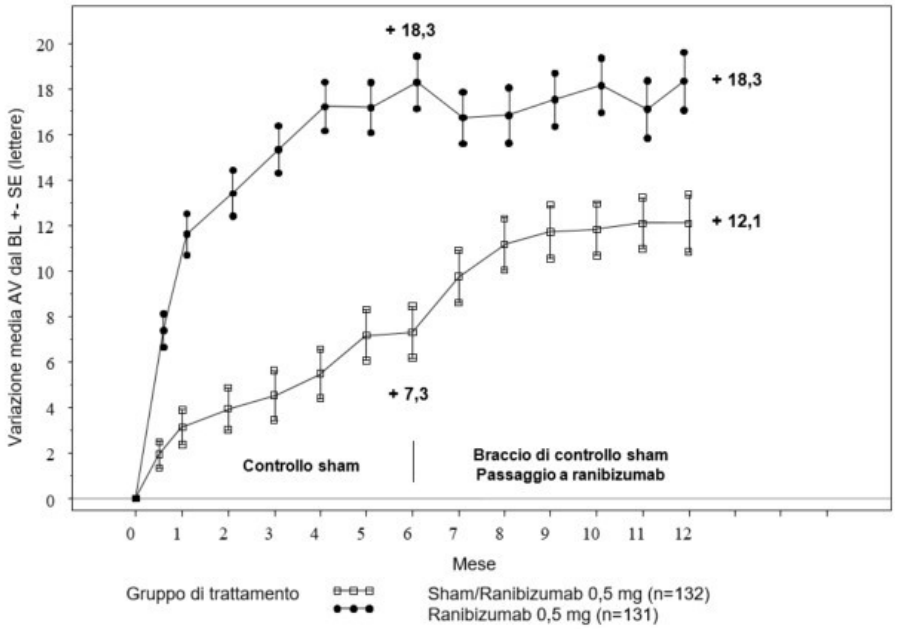
I risultati chiave degli studi BRAVO e CRUISE sono riportati nella Tabella 8 e nelle Figure 5 e 6.

Tabella 8 Risultati al Mese 6 e 12 (BRAVO e CRUISE)

	BRAVO		**CRUISE**	
	Sham/ Ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)**	**Sham/ Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**
Variazione media dell'acuità visiva al Mese 6 (lettere) (SD) (endpoint primario)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Variazione media nella BCVA al Mese 12 (lettere) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Guadagno di ≥ 15 lettere nell'acuità visiva al Mese 6[a] (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Guadagno di ≥ 15 lettere nell'acuità visiva al Mese 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Percentuale (%) di pazienti che hanno ricevuto il trattamento laser di soccorso nei 12 mesi	61,4	34,4	NA	NA

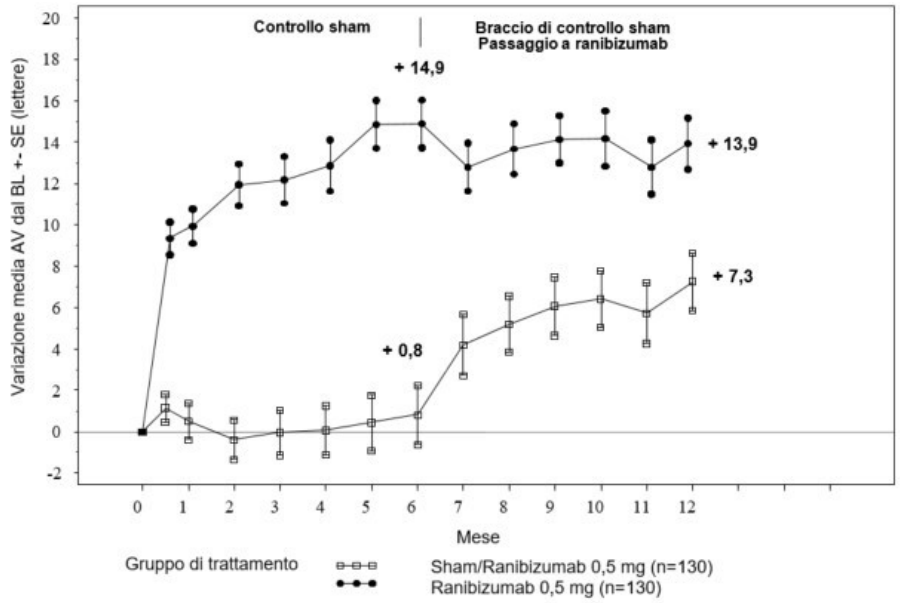
[a]p< 0,0001 per entrambi gli studi

Figura 5 Variazione media dal baseline nella BCVA nel corso del tempo al Mese 6 e Mese 12 (BRAVO)



BL=baseline; SE=errore standard

Figura 6 Variazione media dal baseline BCVA nel periodo oltre il Mese 6 e il Mese 12 (CRUISE)



BL=baseline; SE=errore standard

In entrambi gli studi, il miglioramento visivo è stato accompagnato da una continua e significativa riduzione nell'edema maculare misurato in termini di spessore retinico centrale.

Nei pazienti con CRVO (studio CRUISE ed estensione dello studio HORIZON): i pazienti trattati nei primi 6 mesi con iniezioni sham e che successivamente avevano ricevuto ranibizumab non hanno mostrato guadagni nella acuità visiva (~6 lettere) al Mese 24 rispetto a quelli dei pazienti che erano stati trattati con ranibizumab dall'inizio dello studio (~12 lettere).

Nel sottogruppo relativo alle attività svolte da vicino e da lontano, miglioramenti statisticamente

significativi della funzionalità visiva sono stati riportati dai pazienti in trattamento con ranibizumab (misurati con il punteggio del National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25) rispetto al gruppo di controllo.

La sicurezza clinica e l'efficacia di ranibizumab nel lungo termine (24 mesi) in pazienti con diminuzione visiva causata da edema maculare secondario ad RVO sono state valutate negli studi BRIGHTER (BRVO) e CRYSTAL (CRVO). In entrambi gli studi, i soggetti hanno ricevuto ranibizumab 0,5 mg con un regime di dosaggio PRN basato su criteri di stabilizzazione individualizzati. BRIGHTER è uno studio a 3 bracci randomizzato controllato che ha confrontato ranibizumab 0,5 mg somministrato in monoterapia o in combinazione con la fotocoagulazione laser, verso la sola fotocoagulazione laser. Dopo 6 mesi, i soggetti nel braccio laser potevano ricevere ranibizumab 0,5 mg. CRYSTAL è uno studio a braccio singolo con ranibizumab 0,5 mg in monoterapia.

I risultati principali da BRIGHTER e CRYSTAL sono riportati nella Tabella 9.

Tabella 9 Risultati ai Mesi 6 e 24 (BRIGHTER e CRYSTAL)

	BRIGHTER			**CRYSTAL**
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser N = 178	Laser* N = 90	Ranibizumab 0,5 mg N = 356
Variazione media nella BCVA al Mese 6[a] (lettere) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Variazione media nella BCVA al Mese 24[b] (lettere) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Guadagno ≥ 15 lettere nella BCVA al Mese 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Numero medio di iniezioni (SD) (Mesi 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)

[a] p< 0,0001 per entrambi i confronti in BRIGHTER al Mese 6: ranibizumab 0,5 mg vs Laser e ranibizumab 0,5 mg + Laser vs Laser.
[b] p< 0,0001 per l'ipotesi nulla in CRYSTAL che la variazione media al Mese 24 dal basale è zero.
* A partire dal Mese 6 è stato permesso il trattamento con ranibizumab 0,5 mg (24 pazienti sono stati trattati con il solo laser).

Nello studio BRIGHTER, ranibizumab 0,5 mg in aggiunta alla terapia laser ha dimostrato la non inferiorità rispetto a ranibizumab in monoterapia dal basale al Mese 24 (95% IC -2,8, 1,4).

In entrambi gli studi, al Mese 1 è stata osservata una diminuzione rapida e statisticamente significativa dello spessore del sottocampo centrale della retina rispetto al basale. Questo effetto è stato mantenuto fino al Mese 24.

L'effetto benefico del trattamento con ranibizumab era simile a prescindere dalla presenza di ischemia retinica. Nello studio BRIGHTER, i pazienti con ischemia presente (N = 46) o assente (N = 133) e trattati con ranibizumab in monoterapia, al Mese 24, hanno avuto una variazione media dal basale rispettivamente di +15,3 e +15,6 lettere. Nello studio CRYSTAL, i pazienti con ischemia presente (N = 53) o assente (N = 300) e trattati con ranibizumab in monoterapia hanno avuto una variazione media dal basale rispettivamente di +15,0 e +11,5 lettere.

L'effetto benefico in termini di miglioramento visivo è stato osservato in tutti i pazienti trattati con

ranibizumab 0,5 mg in monoterapia, indipendentemente dalla durata della malattia sia nello studio BRIGHTER che nel CRYSTAL. Nei pazienti con una durata della malattia < 3 mesi, al Mese 1 è stato osservato un aumento della acuità visiva di 13,3 e 10,0 lettere e al Mese 24 di 17,7 e 13,2 lettere rispettivamente nello studio BRIGHTER e CRYSTAL. Il guadagno di acuità visiva corrispondente in pazienti con durata della malattia ≥ 12 mesi era di 8,6 e 8,4 lettere nei rispettivi studi. L'inizio del trattamento deve essere considerato al momento della diagnosi.

Il profilo di sicurezza a lungo termine di ranibizumab osservato negli studi di 24 mesi è coerente con il profilo di sicurezza noto di ranibizumab.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ranibizumab 0,5 mg in siringa preriempita non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente ranibizumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'AMD neovascolare, la diminuzione visiva dovuta a DME, la diminuzione visiva dovuta ad edema maculare secondario a RVO, la diminuzione visiva dovuta a CNV e retinopatia diabetica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione intravitreale mensile di ranibizumab a pazienti con AMD neovascolare, le concentrazioni sieriche di ranibizumab erano generalmente basse, con livelli massimi (C_{max}) generalmente inferiori alla concentrazione di ranibizumab necessaria a inibire del 50% l'attività biologica del VEGF (11-27 ng/mL, valutata in un test *in vitro* di proliferazione cellulare). La C_{max} era proporzionale alla dose per tutto l'intervallo di dosi da 0,05 a 1,0 mg/occhio. In un numero limitato di pazienti con DME le concentrazioni sieriche rilevate indicano che un'esposizione sistemica lievemente superiore non può essere esclusa rispetto a quelle osservate nei pazienti con AMD neovascolare. Le concentrazioni sieriche di ranibizumab in pazienti con RVO erano simili o leggermente superiori rispetto a quelle osservate in pazienti affetti da AMD neovascolare.

In base all'analisi della farmacocinetica di popolazione ed alla scomparsa di ranibizumab dal siero per i pazienti con AMD neovascolare trattati con la dose 0,5 mg, l'emivita media di eliminazione dal vitreo di ranibizumab è di circa 9 giorni. Si prevede che, al momento della somministrazione intravitreale mensile di ranibizumab 0,5 mg/occhio, la C_{max} sierica di ranibizumab, raggiunta 1 giorno circa dopo la dose, oscilli generalmente tra 0,79 e 2,90 ng/mL, mentre si prevede che la C_{min} oscilli generalmente tra 0,07 e 0,49 ng/mL. Si stima che le concentrazioni sieriche di ranibizumab siano circa 90.000 volte inferiori rispetto a quelle vitreali.

Pazienti con insufficienza renale: non sono stati effettuati studi convenzionali per esaminare la farmacocinetica di ranibizumab nei pazienti con insufficienza renale. In un'analisi della farmacocinetica di popolazione in pazienti con AMD neovascolare, il 68% (136 su 200) dei pazienti avevano un'insufficienza renale (46,5% lieve [50-80 mL/min], 20% moderata [30-50 mL/min] e 15% severa [<30 mL/min]). Nei pazienti con RVO, il 48,2% (253 di 525) aveva un'insufficienza renale (36,4% lieve, 9,5% moderata e 2,3% severea). La clearance sistemica era leggermente inferiore, ma ciò non era clinicamente significativo.

Pazienti con insufficienza epatica: non sono stati effettuati studi convenzionali per esaminare la farmacocinetica di ranibizumab nei pazienti con insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione intravitreale bilaterale di ranibizumab a scimmie cynomolgus a dosi tra 0,25 mg/occhio e 2,0 mg/occhio una volta ogni 2 settimane per periodi fino a 26 settimane ha prodotto effetti oculari dose-dipendenti.

A livello intraoculare, si sono verificati aumenti dose-dipendenti di flare e cellule nella camera anteriore, con un picco 2 giorni dopo l'iniezione. La gravità della risposta infiammatoria diminuisce generalmente con le iniezioni seguenti o durante il periodo di recupero. Nel segmento posteriore si sono verificati infiltrazioni cellulari e mosche volanti nel vitreo, che pure tendevano ad essere dose-dipendenti e generalmente persistevano fino alla fine del periodo di trattamento. Nello studio di 26 settimane, la gravità dell'infiammazione del vitreo aumentava con il numero delle iniezioni. Tuttavia, è stata osservata una reversibilità dopo il periodo di recupero. La natura e la durata dell'infiammazione del segmento posteriore è indicativa di una risposta anticorpale immuno-mediata, che può essere clinicamente irrilevante. In alcuni animali si è osservata la formazione di cataratta dopo un periodo relativamente lungo di intensa infiammazione, suggerendo che le modificazioni del cristallino erano secondarie ad una severa infiammazione. In seguito ad iniezioni intravitreali è stato osservato un aumento transitorio della pressione intraoculare dopo la somministrazione, indipendentemente dalla dose.

Modificazioni oculari microscopiche sono state correlate all'infiammazione e non hanno indicato processi degenerativi. Modificazioni infiammatorie granulomatose sono state notate nel disco ottico di alcuni occhi. Queste modificazioni del segmento posteriore diminuivano, ed in alcuni casi si risolvevano, durante il periodo di recupero.

Non si sono rilevati segni di tossicità sistemica in seguito a somministrazione intravitreale. In un sottoinsieme di animali trattati sono stati trovati anticorpi al ranibizumab sierici e vitrei.

Non sono disponibili dati di carcinogenicità o mutagenicità.

Nelle scimmie gravide, l'iniezione intravitreale di ranibizumab che ha portato ad un'esposizione sistemica massima 0,9 - 7 volte la peggiore esposizione clinica non ha provocato tossicità per lo sviluppo o teratogenicità, e non ha avuto effetti sul peso o sulla struttura della placenta, anche se, in base al suo effetto farmacologico il ranibizumab deve essere considerato potenzialmente teratogeno ed embrio/fetotossico.

L'assenza di effetti mediati di ranibizumab sullo sviluppo embrio/fetale, è plausibilmente legata principalmente all'incapacità del frammento Fab di attraversare la placenta. Tuttavia è stato descritto un caso con alti livelli sierici materni di ranibizumab e di presenza di ranibizumab nel siero fetale, suggerendo che l'anticorpo anti-ranibizumab ha agito come proteina (contenente la regione FC) che trasporta il ranibizumab, facendone così diminuire l'eliminazione dal siero materno e consentendone il trasferimento alla placenta. Poiché gli accertamenti sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti su animali sani in gravidanza ed alcune malattie (come il diabete) possono modificare la permeabilità placentare verso un frammento Fab, lo studio deve essere interpretato con cautela.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

α,α-Trealosio diidrato
Istidina cloridrato
Monoidrato Istidina
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nel suo vassoio sigillato nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.
Prima dell'uso, il vassoio sigillato può essere conservato a temperatura ambiente (25 °C) per un massimo di 24 ore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,165 mL di soluzione sterile in siringa preriempita (copolimero olefinico ciclico), con stantuffo con guarnizione di gomma clorobutilica a tenuta con i-coating™ (rivestimento in resina siliconica) e protezione per la siringa, che consiste in una guarnizione rigida traslucida, antimanomissione, con un cappuccio in gomma clorobutilica all'estremità che include un adattatore Luer lock. La siringa preriempita ha uno stantuffo ed un facilitatore per la presa ed è confezionata in un vassoio sigillato.

La confezione contiene una sola siringa preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

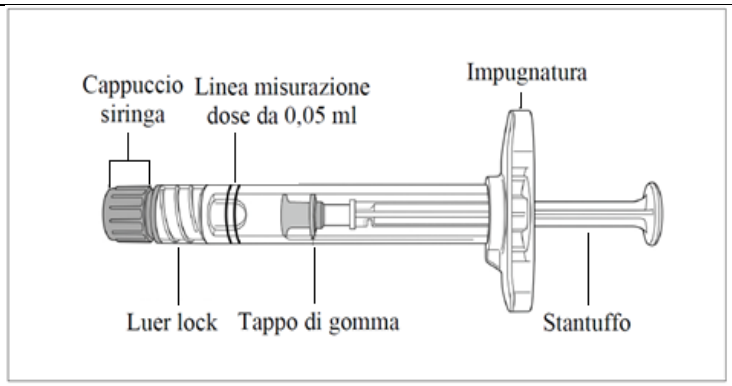
La siringa preriempita è esclusivamente monouso. La siringa preriempita è sterile. Non usare il prodotto se la confezione risulta danneggiata. La sterilità della siringa preriempita non può essere garantita se il vassoio non è intatto. Non usare la siringa preriempita se la soluzione è scolorita, torbida, o contiene particelle.

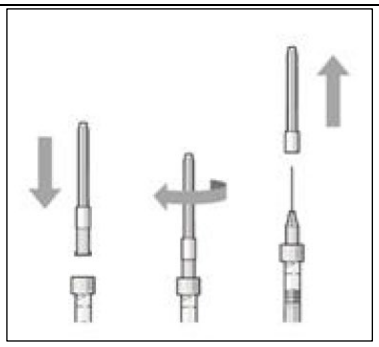
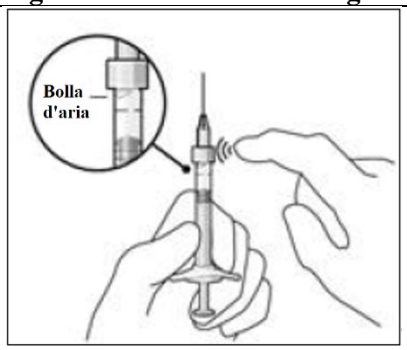
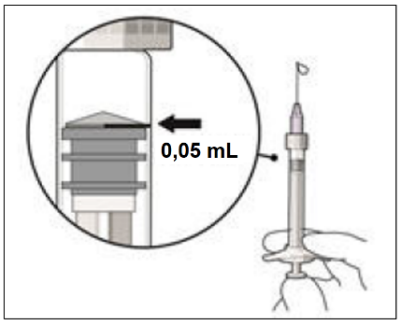
La siringa preriempita contiene un volume maggiore della dose raccomandata di 0,5 mg. Il volume estraibile dalla siringa preriempita (0,1 mL) non deve essere usato completamente. Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione. L'iniezione dell'intero volume della siringa preriempita può provocare sovradosaggio. Per espellere le bolle d'aria e il medicinale in eccesso, spingere delicatamente lo stantuffo per allineare il bordo inferiore della cupola del tappo di gomma con la linea nera di misurazione sulla siringa (equivalente a 0,05 mL, cioè, 0,5 mg di ranibizumab).

Per l'iniezione intravitreale, deve essere usato un ago sterile per iniezione da 30G x ½″.

Per preparare Ranluspec per l'iniezione intravitreale, si prega di seguire le istruzioni per l'uso:

Introduzione	1. La siringa preriempita è sterile ed è esclusivamente monouso. Non usare il prodotto se la confezione risulta danneggiata o manomessa. 2. Per preparare Ranluspec per la somministrazione intravitreale, seguire queste istruzioni per l'uso. Leggere attentamente tutte le istruzioni prima di usare la siringa preriempita. 3. L'apertura del vassoio sigillato e tutte le seguenti operazioni devono essere eseguite in asepsi. 4. Per l'iniezione intravitreale, usare un ago per iniezione sterile da 30 gauge × ½ pollici (non fornito) **Nota: la dose deve essere impostata a 0,05 mL.**

Descrizione della siringa preriempita	 **Figura 1 Illustrazione della siringa preriempita di Ranluspec**	
Passaggio 1	**PREPARAZIONE:** Assicurarsi che la confezione contengauna siringa preriempita sterile in vassoio sigillato. Sollevare il coperchio del vassoio della siringa e, in asepsi, rimuovere la siringa.	
Passaggio 2	**ISPEZIONE DELLA SIRINGA**: 1. RANIBIZUMAB deve essere da limpido a leggermente opalescente, da incolore a brunastro pallido. **2. Non usare la siringa preriempita se:** - Il cappuccio della siringa è staccato dall'adattatore Luer lock. - La siringa è danneggiata. - Sono visibili particolato, torbidezza o scolorimento. 3. Se una delle condizioni sopra non si verifica, gettare la siringa preriempita e usarne una nuova. **Nota: per evitare di compromettere la sterilità del prodotto, non tirare indietro lo stantuffo**	 **Figura 2 Siringa preriempita con Ranluspec 0,5 mg con impugnatura bianca**
Passaggio 3	**RIMOZIONE DEL CAPPUCCIO DELLA SIRINGA:** Rimuovere il cappuccio della siringa con un movimento di rotazione in senso antiorario (vedere Figura 3). **Nota: il cappuccio della siringa può essere aperto dopo che l'utilizzatore è pronto per eseguire l'iniezione. Una volta aperto il cappuccio della siringa, non rimetterlo sull'ago. La siringa deve essere smaltita se l'utilizzatore non è pronto a effettuare l'iniezione.**	 **Figura 3 Rimozione del cappuccio di chiusura filettato**

Passaggio 4	**INSERIMENTO DELL'AGO:** 1. Inserire con forza un ago per iniezione sterile da 30G x ½ pollici sulla siringa avvitandolo strettamente sul Luer lock (vedere Figura 4). 2. Rimuovere attentamente il cappuccio dell'ago tirandolo. **Nota: non pulire mai l'ago.**	 **Figura 4 Inserimento dell'ago**
Passaggio 5	**ESPULSIONE DELLE BOLLE D'ARIA** 1. Tenere la siringa con l'ago rivolto verso l'alto. 2. Se ci sono delle bolle d'aria, picchiettare delicatamente la siringa con il dito fino a farle salire in superficie (vedere Figura 5).	 **Figura 5 Rimozione delle bolle d'aria**
Passaggio 6	**ESPULSIONE DELL'ARIA E IMPOSTAZIONE DELLA DOSE** 1. Tenere la siringa a livello degli occhi e spingere delicatamente lo stantuffo finché il **bordo inferiore della cupola del tappo di gomma** sia allineato con la linea di misurazione della dose da 0,05 mL (vedere Figura 6). **Nota: lo stantuffo è <u>fissato</u> al tappo in gomma; per evitare l'intrappolamento dell'aria, non tirare indietro lo stantuffo.**	 **Figura 6 Impostazione della dose**
Passaggio 7	**INIEZIONE:** 1. La procedura di iniezione deve essere effettuata in asepsi. 2. Inserire l'ago per iniezione 3,5-4,0 mm posteriormente al limbus, in camera vitreale, evitando il meridiano orizzontale e dirigendo l'ago verso il centro del globo oculare. 3. Iniettare lentamente fino a che la cupola del tappo di gomma arrivi sul fondo della siringa per raggiungere il volume iniettato di 0,05 mL. 4. Dopo l'iniezione, **non** ricoprire l'ago o staccarlo dalla siringa. Smaltire la siringa usata insieme con l'ago in un apposito contenitore o in conformità alla normativa locale vigente.	

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/2012/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10.2.2026
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.