

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Byooviz 10 mg/ml süstelahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 10 mg ranibizumabi\* (*ranibizumabum*). Üks viaal sisaldab 2,3 mg ranibizumabi 0,23 ml lahuses. See kogus võimaldab manustada täiskasvanutele üksikannusena 0,05 ml, mis sisaldab 0,5 mg ranibizumabi.

\*Ranibizumab on inimesele omaseks muudetud monoklonaalse antikeha fragment, mis on toodetud *Escherichia coli* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge, värvitu kuni kahvatukollane vesilahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Byooviz on näidustatud täiskasvanutele:

- Maakula neovaskulaarse (märja) seniildegeneratsiooni raviks.
- Diabeetilisest maakula ödeemist tingitud nägemiskahjustuse raviks.
- Proliferatiivse diabeetilise retinopaatia raviks.
- Võrkkesta veeni oklusioonist tingitud maakula ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemise ravi [haruveeni oklusioon või tsentraalveeni oklusioon].
- Soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustuse raviks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Byoovizit peab manustama vastava väljaõppe saanud silmaarst, kellel on klaaskehasisese süstimise kogemus.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Byoovize soovituslik annus täiskasvanutel on 0,5 mg ühekordse intravitreaalse süstena. Sellele vastab 0,05 ml süstelahust. Intervall kahe samasse silma tehtava süste vahel peab olema vähemalt 4 nädalat.

Ravi täiskasvanutel alustatakse ühe süstega kuus kuni maksimaalse nägemisteravuse saavutamiseni ja/või puuduvad haiguse aktiveerumise nähud, st patsiendi nägemisteravus ega haiguse teised sümptomid ja nähud ei muutu käimasoleva ravi ajal. Märja maakula neovaskulaarse seniildegeneratsiooni (*age-related macular degeneration, AMD*), diabeetilise maakula ödeemi (*diabetic macular oedema, DME*), proliferatiivse diabeetilise retinopaatia (*proliferative diabetic retinopathy, PDR*) ja võrkkesta veeni

oklusiooni (*retinal vein occlusion*, RVO) korral võib olla vajalik kolm või enam järjestikust igakuist süstet.

Seejärel tuleb arstil määrata jälgimise ja raviintervallid lähtuvalt haiguse aktiivsusest, mida hinnatakse nägemisteravuse ja/või anotoomiliste parameetrite järgi.

Ravi Byoovizega tuleb katkestada, kui arsti arvamusel ei viita nägemisteravus ega anotoomilised parameetrid patsiendi paranemisele.

Nägemisteravuse jälgimise alla võivad kuuluda kliiniline läbivaatus, funktsionaalne testimine või kuvamistehnoloogiad (nt optiline koherents-tomograafia või fluorestseini-tomograafia).

Kui patsienti ravitakse vastavalt ravi-ja-pikenda režiimile, maksimaalse nägemisteravuse saavutamisel ja/või haiguse aktiveerumise nähtude puudumisel, võib järk-järgult pikendada raviintervalle kuni haiguse aktiveerumise nähtude või nägemiskahjustuse taastekkeni. Raviintervalli ei tohi märja AMD korral pikendada rohkem kui kaks nädalat korraga ning DME korral võib pikendada kuni üks kuu korraga. PDR ja RVO korral võib samuti raviintervalle järk-järgult pikendada, kuid nende intervallide pikkuste määramiseks ei ole piisavalt andmeid. Kui haigus aktiveerub uuesti, tuleb vastavalt lühendada intervalle.

Soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustuse ravi tuleb igale patsiendile individuaalselt määrata vastavalt haiguse aktiivsusele. Mõned patsiendid võivad esimese 12 kuu jooksul vajada vaid ühte süstet, mõned võivad vajada sagedasemat ravi, ka igakuiseid süsteid. Patoloogilisest müoopiast (PM) tingitud soonkesta neovaskularisatsiooniga patsiendid võivad esimese aasta jooksul vajada vaid ühte või kahte süstet (vt lõik 5.1).

#### *Ranibizumab ja laserfotokoagulatsioon DME ja maakula turse korral pärast BRVO-d*

Ranibizumabi manustamise kohta koos laserfotokoagulatsiooniga on teatud määral kogemusi (vt lõik 5.1). Kui ravi teostatakse samal päeval, tuleb ranibizumab manustada vähemalt 30 minutit pärast laserfotokoagulatsiooni. Ranibizumabi tohib manustada patsientidele, kes eelnevalt on saanud laserfotokoagulatsiooni.

#### *Ranibizumabi ja verteporfiini fotodünaamiline ravi (photodynamic treatment – PDT) PM-st tingitud sekundaarse CNV korral*

Ranibizumabi ja verteporfiini koosmanustamise kogemus puudub.

#### Patsientide erirühmad

##### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole ranibizumabi kasutamist uuritud. Siiski ei ole nendel patsientidel vaja kasutada erilisi meetmeid.

##### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

##### *Eakad*

Eakatel ei ole vaja annust muuta. Üle 75-aastastel DME-ga patsientidel on ravimi kasutamiskogemus piiratud.

##### *Lapsed*

Ranibizumabi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustusega noorukite kohta vanuses 12 kuni 17 aastat on esitatud lõigus 5.1, kuid soovitusi annustamise kohta ei saa anda.

#### Manustamisviis

Ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaal ainult intravitreaalseks manustamiseks.

Ravimi maht viaal (0,23 ml) on suurem kui soovitatav annus (0,05 ml täiskasvanutel), seetõttu

tuleb viaali alles jäänud ravim enne manustamist ära visata.

Byoovizt tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes.

Teavet Byoovize ettevalmistamise kohta vt lõik 6.6.

Süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes, mis hõlmab kirurgilist käte desinfitseerimist, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalaupееgli (või samaväärse) kasutamist ja steriilse paratsenteesi kättesaadavust (vajadusel). Enne ravimi klaaskehasse süstimist tuleb hoolikalt hinnata patsiendi meditsiinilist anamneesi ülitundlikkusreaktsioonide suhtes (vt lõik 4.4). Enne süstimist tuleb teha piisav anesteesia ja manustada paikset laia toimespektriga mikrobiitsiidi silmaümbruse naha, silmalau ja silma pinna desinfitseerimiseks vastavalt kohalikule praktikale.

#### *Täiskasvanud*

Täiskasvanutel tuleb süstlanõel viia klaaskeha sisse 3,5...4,0 mm tagapool limbust, eemal horisontaalsest meridiaanist ja hoides suunda silmamuna keskosa poole. Seejärel süstitakse 0,05 ml lahust; järgnevat süstide puhul tuleb kasutada erinevat süstekohta.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Aktiivne või kahtlustatav silma- või silmaümbruse infektsioon.

Aktiivne raske silmasisene põletik.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Intravitreaalse süstimisega seotud reaktsioonid

Klaaskehasiseseid süsteid (sh ranibizumabiga) on seostatud endoftalmiidi, silmasisese põletiku, võrkkesta regmatogeense irdumise, võrkkestarebendi ja iatogeense traumaatilise katarakti tekkega (vt lõik 4.8). Ranibizumabi manustamisel peab alati kasutama kohast aseptilist süstetehnikat. Lisaks tuleb patsiente jälgida süstimisele järgneva nädala jooksul, et infektsiooni korral oleks võimalik rakendada varajast ravi. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid otsekohe endoftalmiidile või ükskõik millisele ülaltoodud tüsistusele viitavast sümptomist.

#### Silmasisese rõhu tõus

Täiskasvanutel on mööduvat silmasisese rõhu (IOP) tõusu täheldatud 60 minuti jooksul pärast ranibizumabi süstimist. Samuti on tuvastatud püsivat IOP tõusu (vt lõik 4.8). Jälgida tuleb nii silmasisest rõhku kui nägemisnärviga pea verevarustust ning vajadusel alustada sobivat ravi.

Patsientidele tuleb jagada teavet võimalike kõrvaltoimete sümptomite kohta ning juhendada neid arstiga ühendust võtma, kui nähtudena ilmnevad silmavalu või suurenenud ebamugavustunne silmades, silmade punetuse süvenemine, hägune või halvenenud nägemine, väikeste osakeste suurenenud hulk nägemisväljas või valgustundlikkuse suurenemine (vt lõik 4.8).

#### Mõlema silma üheaegne ravi

Piiratud andmed mõlema silma üheaegse ravi (sealhulgas manustamine samal päeval) kohta ranibizumabiga ei viita süsteemsete kõrvaltoimete riski suurenemisele võrreldes ühe silma raviga.

## Immunogeensus

Ranibizumabiga ravimisel esineb immunogeensususe võimalus. Kuna DME-ga patsientidel esineb võimalus suurenenud süsteemseks ekspositsiooniks, ei saa välistada suuremat ülitundlikkuse tekkeriski antud patsientide populatsioonis. Patsiente tuleb ka juhendada, et nad teataksid silmasisese põletiku süvenemisest, mis võib olla silmasisese antikehade moodustumise kliiniline tunnus.

## Samaaegne ravi teiste VEGF (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) ravimitega

Ranibizumabi ei tohi manustada koos teiste VEGF vastaste (süsteemselt või okulaarselt manustatavate) ravimitega.

## Ranibizumabi manustamata jätmise täiskasvanutel

Annus tuleb jätta manustamata ning ravi ei tohi uuesti alustada enne järgmist plaanilist ravikorda järgmistel juhtudel:

- parima korrigeeritud nägemisteravuse langus  $\geq 30$  tähte võrreldes viimase nägemisteravuse mõõtmisega;
- silmasisene rõhk  $\geq 30$  mmHg;
- võrkkesta rebend;
- subretinaalne hemorraagia, mis haarab võrkkesta-tsentraallohu, või kui verevalumi suurus on  $\geq 50\%$  kogu kahjustusalast;
- eelneva 28 päeva jooksul tehtud või järgneva 28 päeva jooksul planeeritud silmaoperatsioon.

## Võrkkesta pigmentepiteeli rebend

Riskifaktorite hulka, mida seostatakse võrkkesta pigmentepiteeli rebendi tekkega pärast VEGF vastast ravi märja AMD korral ning tõenäoliselt ka pärast teiste soonkesta neovaskularisatsiooni vormide ravi, kuuluvad ulatuslik ja/või kõrge võrkkesta pigmentepiteeli irdumine. Ravi alustamisel ranibizumabiga tuleb nende võrkkesta pigmentepiteeli rebendi riskifaktoritega patsientide puhul olla ettevaatlik.

## Regmatogeenne võrkkesta irdumine või kollatähni defektid täiskasvanutel

Ravi tuleb lõpetada patsientidel, kellel on regmatogeenne võrkkesta irdumine või 3. või 4. astme kollatähni defektid.

## Piiratud andmetega patsientide rühmad

I tüüpi diabeedist tingitud DME-ga patsientide ravi kohta on kogemused piiratud. Ranibizumabi ei ole uuritud patsientidel, kes on eelnevalt saanud klaaskehasiseseid süsteid, aktiivsete süsteemsete infektsioonidega patsientidel või patsientidel, kellel on kaasvalt silmakahjustused nagu võrkkesta irdumine või auk kollatähnis (*macular hole*). Kogemused on piiratud ranibizumabiga ravi kasutamise kohta ka diabeediga patsientidel, kellel on HbA1c rohkem kui 108 mmol/l (12%) ja puuduvad täiesti patsientidel, kellel on kontrollimata hüpertensioon. Selliste patsientide ravimisel peab arst seda teabe puudumist arvestama.

Puuduvad piisavad andmed, et teha järeldus ranibizumabi toime kohta RVO-ga patsientidel, kellel esinevad pöördumatu isheemilise nägemisfunktsiooni kaotuse nähud.

Andmed on piiratud ranibizumabi toime kohta PM-ga patsientidel, kellel ei ole varasemalt õnnestunud vertepofiini fotodünaamilise teraapiaga (vPDT) ravimine. Kuigi subfoveaalse ja jukstafoveaalse kahjustusega patsientidel on täheldatud ühesugust toimet, puuduvad piisavad andmed, et teha järeldus ranibizumabi toime kohta ekstrafoveaalse kahjustusega PM-ga patsientidel.

## Intravitreaalse süstimise järgsed süsteemsed toimed

Süsteemsete kõrvaltoimetena kirjeldati pärast VEGF inhibiitorite intravitreaalset süstimist mitteokulaarseid hemorraagiaid ja arteriaalseid trombembooliaid.

Ohutusandmete hulk on piiratud selliste DME-ga, RVO tagajärjel tekkinud maakula ödeemiga ja PM- st tingitud sekundaarse CNV-ga patsientide ravi kohta, kellel on anamneesis insult või transitoorsed isheemilised atakid. Patsientide puhul, kellel on esinenud insult või transitoorne isheemiline atakk, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.8).

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole ametlikult uuritud.

Märja AMD ja PM-i raviks ranibizumabi manustamise kohta koos fotodünaamilise raviga (PDT) verteporfiiniga vt lõik 5.1.

Laserfotokoagulatsiooni ja ranibizumabi kasutamise kohta täiendava ravina DME ja BRVO korral, vt lõigud 4.2 ja 5.1.

Kliinilistes uuringutes DME-st tingitud nägemiskahjustusega patsientidel ravi ranibizumabiga koos tiasolidiindioonidega ei mõjutanud nägemisteravust ega tsentraalset reetina paksust (*central retinal subfield thickness - CSFT*).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Rasedus

Ranibizumabi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. *Cynomolgus*-ahvidel läbi viidud loomkatsed ei näita otsesest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele või embrüonaalsele/loote arengule (vt lõik 5.3). Pärast silmasisest manustamist on ranibizumabi süsteemne ekspositsioon madal, kuid toimemehhanismi tõttu tuleb ranibizumab lugeda potentsiaalse teratogeense ja embrüo-/fetotoksilise toimega ravimiks. Seetõttu tohib ranibizumabi raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravist loodetav kasu ületab võimalikud ohud lootele. Naistel, kes soovivad rasestuda ja kes on saanud ravi ranibizumabiga, soovitakse pärast viimast ranibizumabi annust ja enne rasestumist oodata vähemalt 3 kuud.

##### Imetamine

Piiratud andmete põhjal võib ranibizumabi vähesel määral erituda rinnapiima. Ranibizumabi mõju rinnapiima saavale vastsündinule/imikule on teadmata. Ettevaatusabinõuna ei soovitata ravi ajal ranibizumabiga last rinnaga toita.

##### Fertiilsus

Fertiilsuse kohta andmed puuduvad.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Raviprotseduur võib põhjustada mööduvaid nägemishäireid, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8). Patsiendid, kellel need nähud tekivad, ei tohi juhtida autot ega töötada masinatega kuni nägemishäirete möödumiseni.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Enamik ranibizumabi manustamise järgselt teatatud kõrvaltoimetest on seotud intravitreaalse süstimisega

protseduuriga.

Kõige sagedamini teatatud ranibizumabi süsti järgsed silma kõrvaltoimed on: silmavalu, silma hüperemia, silmasisese rõhu tõus, vitreiid, klaaskeha irdumine, võrkkesta hemorraagia, nägemishäired, klaaskeha hõljumid, konjunktiivi hemorraagia, silmaärritus, võõrkeha tunne silmas, suurenenud pisaravool, blefariit, kuiv silm ja silma sügelus.

Kõige sagedamini teatatud mitte silma kõrvaltoimed on peavalu, nasofarüingiit ja artralgia.

Harvem teatatud, kuid tõsisemate kõrvaltoimete hulka kuuluvad endoftalmiid, pimedus, võrkkesta irdumine, võrkkestarebend ja iatrogenne traumaatiline katarakt (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringustes ranibizumabi manustamise järgselt täheldatud kõrvaltoimed on esitatud tabeli kujul allpool.

#### Kõrvaltoimete tabel<sup>#</sup>

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi, kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

#### Infektsioonid ja infestatsioonid

<i>Väga sage</i>	Nasofarüingiit
<i>Sage</i>	Kuseteede infektsioon*

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

<i>Sage</i>	Aneemia
-------------	---------

#### Immuunsüsteemi häired

<i>Sage</i>	Ülitundlikkus
-------------	---------------

#### Psühhiaatrilised häired

<i>Sage</i>	Ärevus
-------------	--------

#### Närvisüsteemi häired

<i>Väga sage</i>	Peavalu
------------------	---------

#### Silma kahjustused

<i>Väga sage</i>	Vitreiid, klaaskeha irdumine, võrkkesta hemorraagia, nägemishäired, silmavalu, klaaskeha hõljumid, konjunktiivi hemorraagia, silmaärritus, võõrkeha tunne silmas, suurenenud pisaravool, blefariit, kuiv silm, silma hüperemia, silma sügelus.
<i>Sage</i>	Võrkkesta degeneratsioon, võrkkesta kahjustus, võrkkesta irdumine, võrkkestarebend, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine, võrkkesta pigmentepiteeli rebend, nägemisteravuse langus, klaaskeha hemorraagia, klaaskeha kahjustus, uveiid, iriid, iridotsükliit, katarakt, läätse tagumise kapsli katarakt, läätse tagumise kapsli läbipaistmatus, punktkeratiit, sarvkesta abrasioon, eeskambri põletik, ähmane nägemine, verevalum süstekohal, silma verevalum, konjunktiiviit, allergiline konjunktiiviit, silmarähm, fotopsia, fotofoobia, ebamugavustunne silmas, silmalau turse, silmalau valu, konjunktiivi hüperemia.
<i>Aeg-ajalt</i>	Pimedus, endoftalmiid, hüpopüon, hüfeem, keratopaatia, vikerkesta adhesioon, sarvkesta sade, sarvkesta turse, sarvkesta striiad, valu süstekohal, ärritus süstekohal, ebanormaalne silmade tundlikkus, silmalau ärritus.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired <i>Sage</i>	Köha
Seedetrakti häired <i>Sage</i>	Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused <i>Sage</i>	Allergilised reaktsioonid (lööve, urtikaaria, kihelus, erüteem)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused <i>Väga sage</i>	Artralgia
Uuringud <i>Väga sage</i>	Silmasisese rõhu tõus

# Kõrvaltoimeid defineeriti kui kõrvalnähtusid (vähemalt 0,5 protsendipunktil patsientidest), mis esinesid suuremal määral (vähemalt 2 protsendipunkti) patsientidel, kes said ravi ranibizumabiga 0,5 mg kui neil, kes said võrdlusravi (platseebo või verteporfiini fotodünaamiline ravi).

\* täheldatud üksnes DME-ga patsientidel

#### Ravimrühmale iseloomulikud kõrvaltoimed

Ranibizumabi-ravi saanud patsientidel oli märja AMD-ga kolmanda faasi uuringutes mitteokulaarse hemorraagia üldine sagedus vähesel määral suurenenud, kõrvaltoime on potentsiaalselt seotud süsteemse VEGF (vaskulaarse endoteeli kasvufaktor) inhibitsiooniga. Siiski ei leitud kindlat seost erinevate hemorraagiatega vahel. Pärast VEGF inhibiitorite klaaskehasisest manustamist esineb teoreetiline oht arteriaalsete trombemboolsete tüsistuste, sealhulgas ajuinsuldi ja müokardiinfarkti tekkeks. Ranibizumabi kliinilistes uuringutes AMD, DME, PDR, RVO ja CNV patsientidel täheldati arteriaalsete trombemboolsete tüsistuste väikest esinemissagedust ning puudusid suured erinevused ranibizumabiga ravi saanud ja kontrollrühmade vahel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Märja AMD-ga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes andmetes on kirjeldatud tahtmatu üleannustamise juhte. Kõrvalnähtude seoses kirjeldatud juhtudega olid silmasisese rõhu tõus ja mööduv pimedus, nägemisteravuse langus, sarvkesta ödeem, sarvkesta valu ja silmavalu. Üleannustamise korral tuleb kontrollida silmasisest rõhku ning alustada ravi juhul, kui raviarst seda vajalikuks peab.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Oftalmoloogias kasutatavad ained, neovaskularisatsioonivastased ained, ATC-kood: S01LA04

Byooviz on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.



## Toimemehhanism

Ranibizumab on inimesele omaseks muudetud rekombinantse monoklonaalse antikeha fragment, mis on suunatud inimese vaskulaarse endoteeli kasvufaktori A (VEGF-A) vastu. See seondub suure afiinsusega VEGF-A isovormidega (nt VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> ja VEGF<sub>165</sub>), takistades seeläbi VEGF-A seondumist retseptoritega VEGFR-1 ja VEGFR-2. VEGF-A seondumine nimetatud retseptoritega viib endoteelirakkude proliferatsiooni ja neovaskularisatsiooni tekkeni, samuti veresoonte permeaabluse suurenemiseni, mis kõik arvatakse soodustavat maakula seniildegeneratsiooni neovaskulaarse vormi progresseerumist, patoloogilist müoopiat ja CNV või diabeetilise maakula ödeemi või RVO tõttu tekkinud maakula ödeemi põhjustatud nägemiskahjustust täiskasvanutel.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

### Märja AMD ravi

Märja AMD korral on ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust hinnatud kolmes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo- või aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus neovaskulaarse AMD-ga patsientidel kestvusega 24 kuud. Nendes uuringutesse kaasati kokku 1323 patsienti (879 aktiivse ravi grupis ja 444 kontrollgrupis).

Uuringus FVF2598g (MARINA) randomiseeriti minimaalselt klassikalise või varjatud, mitte-klassikalise kahjustusega 716 patsienti vahekorras 1:1:1, kellele manustati igakuiselt süstena 0,3 mg Byoovizt, 0,5 mg ranibizumab i või platseebot.

Uuringus FVF2587g (ANCHOR) randomiseeriti valdavalt klassikalise CNV kahjustusega 423 patsienti vahekorras 1:1:1, kellele manustati igakuiselt 0,3 mg ranibizumabi, igakuiselt 0,5 mg ranibizumabi või tehti fotodünaamilist ravi verteporfiiniga (uuringu alguses ja seejärel iga 3 kuu tagant, kui fluorestseinnangiograafia näitas veresoonte kõrgeenenud permeaabluse püsivust või taasteket).

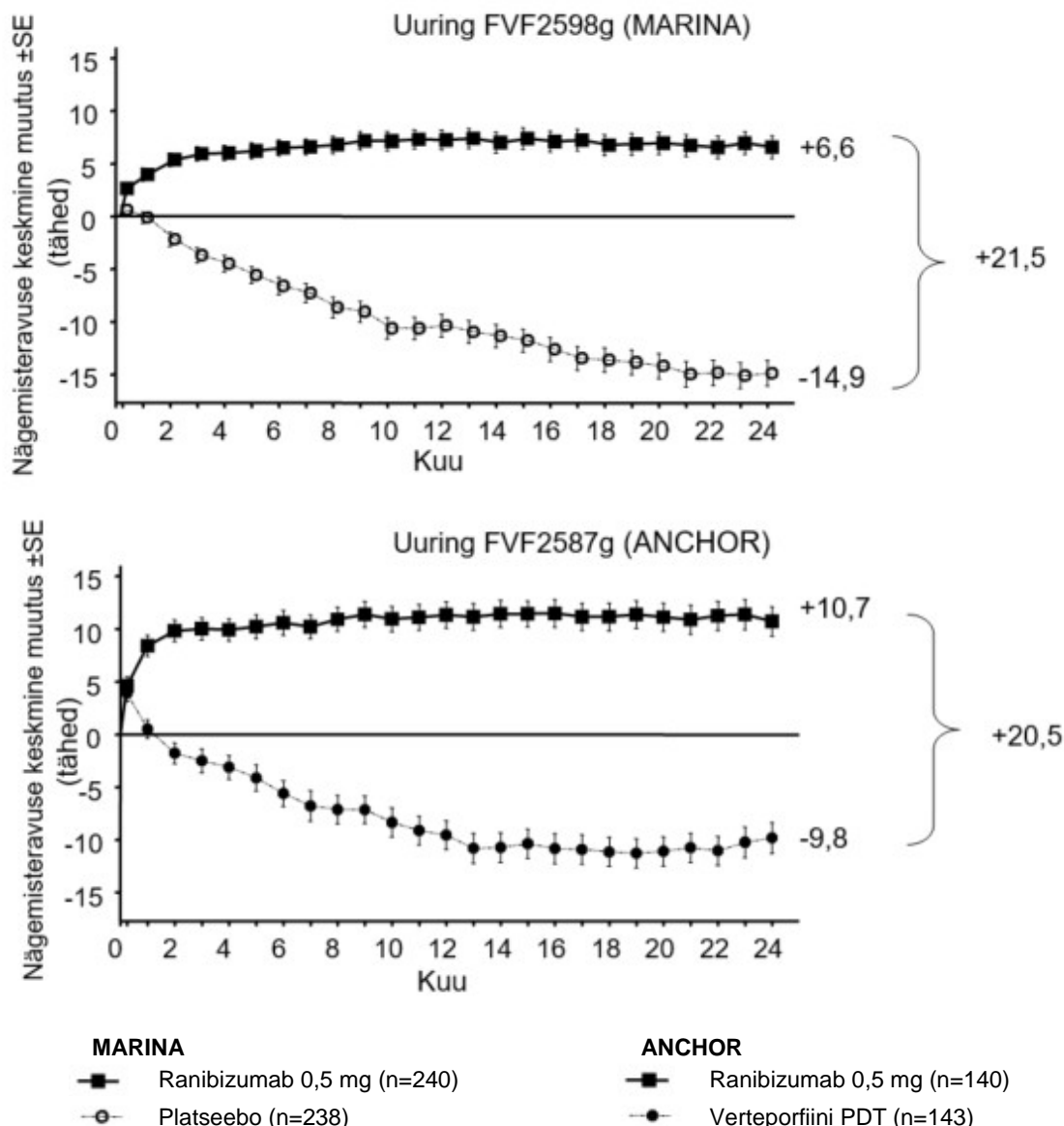
Olulised lõpptulemused on summeeritud tabelis 1 ja joonisel 1.

**Tabel 1 12. kuu ja 24. kuu tulemused uuringutes FVF2598g (MARINA) ja FVF2587g (ANCHOR)**

Näitaja	Kuu	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Platseebo (n=238)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	Verteporfiini PDT (n=143)	Ranibizumab 0,5 mg (n=140)
Nägemisteravuse langus <15 tähe võrra (%) <sup>a</sup> (nägemise säilitamine, esmane tulemusnäitaja)	Kuu 12	62%	95%	64%	96%
	Kuu 24	53%	90%	66%	90%
Nägemisteravuse paranemine ≥15 tähe võrra (%) <sup>a</sup>	Kuu 12	5%	34%	6%	40%
	Kuu 24	4%	33%	6%	41%
Nägemisteravuse keskmine muutus (tähed) (SD) <sup>a</sup>	Kuu 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Kuu 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

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

**Joonis 1 Nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest 24. kuuni uuringus FVF2598g (MARINA) ja uuringus FVF2587g (ANCHOR)**



Mõlema katse tulemused näitavad, et pidev ravi ranibizumabiga võib samuti olla kasulik patsientidele, kellel on parim kontrollitud nägemisteravus (*best-corrected visual acuity*, BCVA) langenud esimesel raviaastal 15 tähe võrra.

Nii MARINA kui ka ANCHOR uuringus täheldati Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustiku (VFQ-25) skooride järgi patsientide raporteeritud nägemisfunktsiooni statistiliselt olulist paranemist võrreldes ranibizumab-ravi kontrollrühmaga.

Uuringus FVF3192g (PIER) randomiseeriti vahekorras 1:1:1 kõikide vormidega neovaskulaarse AMD-ga 184 patsienti, kes said 0,3 mg ranibizumabi, 0,5 mg ranibizumabi või platseebot üks kord kuus 3 järjestikusel kuul, millele järgnes annuse manustamine iga 3 kuu järel. Alates uuringu 14. kuust oli platseebot saanud patsientidel lubatud üle minna ranibizumabile ning alates 19. kuust oli võimalik sagedasem ravi. PIER uuringus said ranibizumabiga ravitud patsiendid kokku 10 ravikuuri.

Pärast esialgset nägemisteravuse paranemist (pärast igakuist annustamist) langes kord kvartalis manustamisel patsientide nägemisteravus, 12. kuuks nägemisteravuse algväärtus taastus ja see toime

püsis enamikul ranibizumabiga ravi saanud patsientidest (82%) 24. kuul. Piiratud andmed platseeborühma patsientidelt, kes läksid üle ranibizumabile, näitasid, et ravi varajane alustamine võib olla seotud nägemisteravuse parema säilimisega.

Andmed kahest müügiloa saamise järgselt tehtud uuringust (MONT BLANC, BPD952A2308 ja DENALI, BPD952A2309) kinnitasid ranibizumabi ravitoimet, kuid ei näidanud lisaefekti verteporfiini (Visudyne PDT) ja ranibizumabi kombineeritud manustamisel võrrelduna ranibizumabi monoteeraapiaga.

Patoloogilisest müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustuse ravi

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust PM-st tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustusega patsientidel on hinnatud 12 kuud kestnud topeltpimedas kontrolliga keskses uuringus F2301 (RADIANCE). Selles uuringus randomiseeriti 277 patsienti vahekorras 2:2:1 järgmistesse rühmadesse:

- 1. rühm (ranibizumab 0,5 mg, annustamisrežiim lähtuvalt „stabiilsuse” kriteeriumist, mille korral puuduvad parimas kontrollitud nägemisteravuses (BCVA) muutused võrreldes kahe igakuise eelneva nägemisteravuse kontrolliga).
- 2. rühm (ranibizumab 0,5 mg, annustamisrežiim lähtuvalt „haiguse aktiivsuse” kriteeriumist, mille korral on nägemise halvenemine intra- või subretinaalse vedeliku tõttu või soonkesta neovaskularisatsioonist tingitud aktiivse lekkimise tõttu, mida hinnatakse optilise koherents-tomograafia või fluorestseini-tomograafiaga).
- 3. rühm (vertepofiini fotodünaamilise teraapiaga (vPDT) ravitud patsiendid –pärast 3. kuud lubati kasutada ravi ranibizumabiga).

2. rühmas, mis on soovitatav annustamine (vt lõik 4.2), vajasisid 50,9% patsientidest 1 kuni 2 süstet, 34,5% vajasisid 3 kuni 5 süstet ja 14,7% vajasisid 6 kuni 12 süstet 12-kuulise uuringuperioodi jooksul. 62,9% 2. rühma patsientidest ei vajanud süsteid uuringuperioodi viimasel 6 kuul.

Uuringu RADIANCE olulisemad tulemused on kokku võetud tabelis 2 ja joonisel 2.

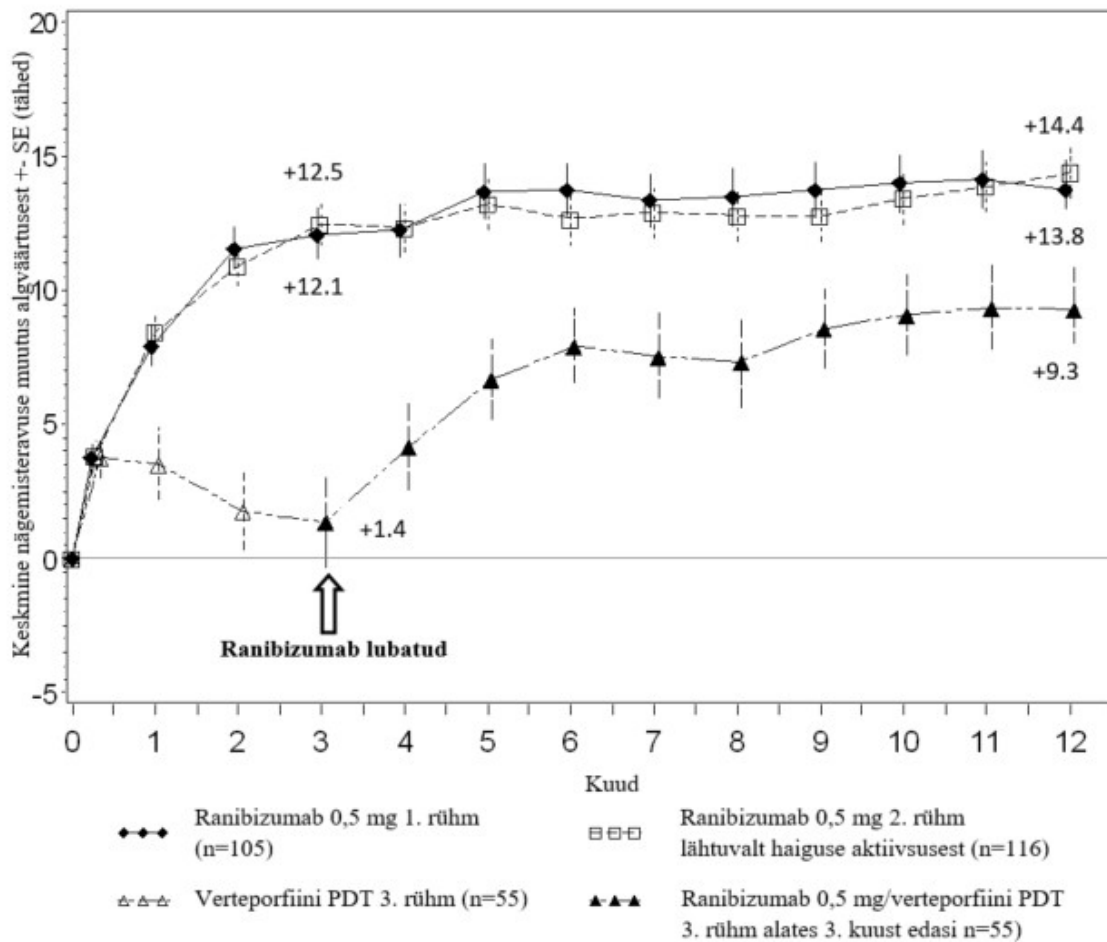
**Tabel 2 3. kuu ja 12. kuu tulemused (uuring RADIANCE)**

	<b>1. rühm Ranibizumab 0,5 mg „nägemise stabiilsus” (n=105)</b>	<b>2. rühm Ranibizumab 0,5 mg „haiguse aktiivsus” (n=116)</b>	<b>3. rühm vPDT<sup>b</sup> (n=55)</b>
<b>3. kuu</b>			
Keskmine BCVA muutus 1. kuust 3. kuuni võrreldes algväärtusega <sup>a</sup> (tähed)	+10,5	+10,6	+2,2
Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus paranes: ≥15 tähe või saavutasid ≥84 tähe BCVA-s	38,1%	43,1%	14,5%
<b>12. kuu</b>			
Süstete arv kuni 12. kuuni:			
Keskmine	4,6	3,5	N/A
Mediaan	4,0	2,5	N/A
Keskmine BCVA muutus 1. kuust 12. kuuni võrreldes algväärtusega (tähed)	+12,8	+12,5	N/A
Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus paranes: ≥15 tähe või saavutasid ≥84 tähe BCVA-s	53,3%	51,7%	N/A

<sup>a</sup> p<0,00001 võrreldes vPDT kontrolliga

<sup>b</sup> Võrdlev kontroll kuni 3. kuuni. Patsientidel, kes olid randomiseeritud vPDT rühma, lubati saada ravi ranibizumabiga pärast 3. kuud (3. rühmas said 38 patsienti ravi ranibizumabiga pärast 3. kuud)

**Joonis 2 Parima kontrollitud nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest 12 kuu jooksul (uuring RADIANCE)**



Nägemise paranemisega kaasnes tsentraalse võrkkesta paksuse vähenemine.

Patsientide kirjeldatud kasusid vaadeldi ranibizumabiga ravitavas rühmas võrreldes vertepofiini fotodünaamilise teraapiaga (p-väärtus <0,05) arvestades Riikliku Silmainstituudi (NEI) nägemisfunktsiooni küsimustiku (VFQ-25) kombineeritud punktisummat ja erinevaid alaskaalasisid (üldine nägemine, lähiaktiivsus, vaimne seisund ja nägemisspetsiifiline sõltuvus).

Soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustuse ravi (välja arvatud patoloogilisest müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon ja märg AMD)

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustusega patsientidel hinnati 12 kuu andmete põhjal, mis saadi topeltpimedast kontrolliga keskest uuringus G2301 (MINERVA). Selles uuringus randomiseeriti 178 täiskasvanud patsienti vahekorras 2:1 järgmistesse rühmadesse:

- uuringu alguses 0,5 mg ranibizumabi, seejärel individuaalne annustamisrežiim vastavalt haiguse aktiivsusele hinnatuna visuaalse nägemisteravuse ja/või anotoomiliste parameetrite (nt nägemisteravuse langus, intra-/subretinaalne vedelik, veritsus või leke) järgi;
- uuringu alguses platseebosüste, seejärel individuaalne annustamisrežiim vastavalt haiguse aktiivsusele.

Alates 2. kuust said kõik patsiendid vastavalt vajadusele ranibizumabravi avatud uuringus.

Uuringu MINERVA olulisemad tulemused on kokku võetud tabelis 3 ja joonisel 3. Nägemise paranemisega kaasnes 12 kuu jooksul ka tsentraalse võrkkesta paksuse vähenemine.

Keskmine 12 kuu jooksul kasutatud süstete arv oli ranibizumabi rühmas 5,8 süstet patsiendi kohta ning 5,4 platseeborühma patsientide kohta, kes viidi pärast 2. kuud üle ranibizumabiga ravile. Kogu

12-kuud kestnud silmauuringu käigus ei saanud platseeborühmas ranibizumabravi 7 patsienti 59-st.

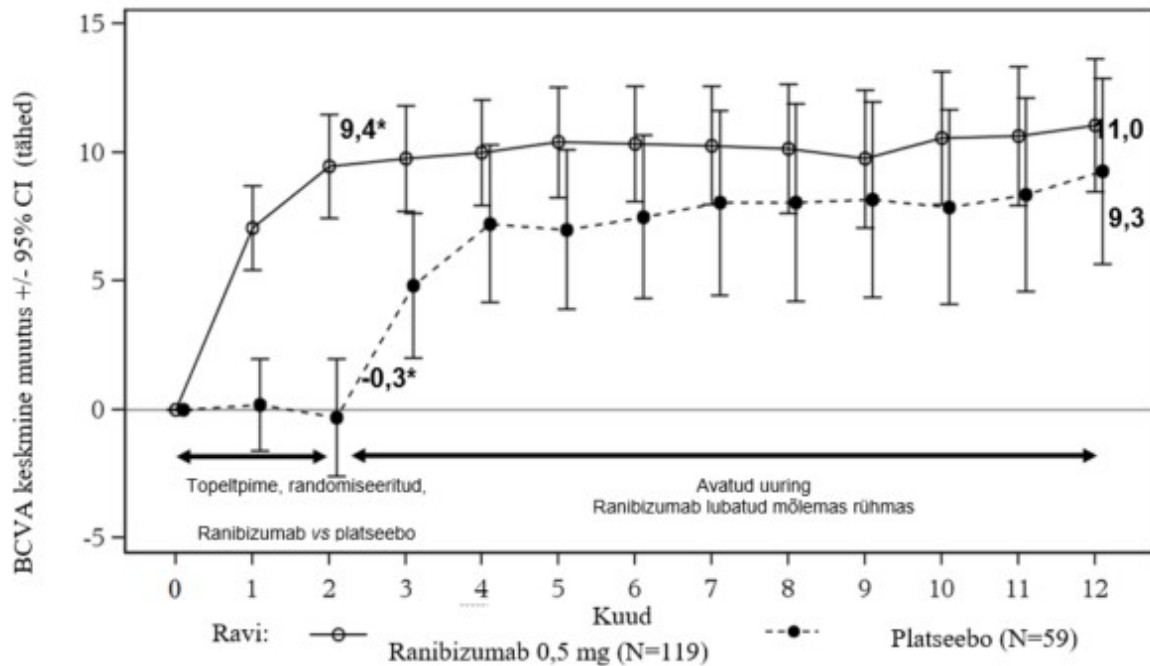
**Tabel 3 2. kuu tulemused (uuringu MINERVA)**

	<b>Ranibizumab 0,5 mg (n=119)</b>	<b>Platseebo (n=59)</b>
Keskmine parima kontrollitud nägemisteravuse muutus uuringu algusest 2. kuuni <sup>a</sup>	9,5 tähte	-0,4 tähte
Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus paranes $\geq 15$ tähe või saavutasid $\geq 84$ tähe võrreldes algväärtust ja 2. kuud	31,4%	12,3%
Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus ei halvenenud $\geq 15$ tähe võrreldes algväärtust ja 2. kuud	99,2%	94,7%
CSFT <sup>b</sup> vähenemine võrreldes algväärtust ja 2. kuud <sup>a</sup>	77 $\mu\text{m}$	-9,8 $\mu\text{m}$

<sup>a</sup> Ühepoolne  $p < 0,001$  võrdlus platseebokontrolliga

<sup>b</sup> CSFT - Tsentraalne võrkkesta paksus

**Joonis 3 BCVA keskmine muutus algväärtusest 12 kuu jooksul (MINERVA)**



\* Tähtedatud keskmine BCVA võib erineda BCVA vähimruutude keskmisest (kehtib ainult 2. kuu kohta)

Võrreldes 2. kuul ranibizumabi platseeboga täheldati püsivat ravitoimet nii üldises paranemises kui ka võrreldes algväärtusega ning seda kõikide etioloogiatega alarühmades:

**Tabel 4 Üldine ravitoime ja ravitoime erinevates alarühmades**

Üldine ja vastavalt alarühma etioloogiale	Ravi paremus võrreldes platseeboga [tähed]	Patsientide arv [n] (ravi +platseebo)
Üldine	9,9	178
Angioidjutid	14,6	27
Põletikujärgne retinokorioidopaatia	6,5	28
Tsentraalne seroosne korioretinopaatia	5,0	23
Idiopaatiline korioretinopaatia	11,4	63
Erineva etioloogiaga <sup>a</sup>	10,6	37

<sup>a</sup> hõlmab erinevaid väikese esinemissagedusega etioloogiad, mis ei liigitu teistesse alarühmadesse

Keskse uuringu G2301 (MINERVA) avatud uuringuosas said viis soonkesta neovaskularisatsioonist tingitud nägemiskahjustusega noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat ravi algselt 0,5 mg ranibizumabiga ning seejärel kohandati annust individuaalselt nagu täiskasvanute puhul. 12 kuu jooksul paranes parim kontrollitud nägemisteravus võrreldes algväärtusega kõigil viiel patsiendil ning oli vahemikus 5 kuni 38 tähte (keskmise 16,6 tähte). Nägemise paranemisega kaasnes 12 kuu jooksul ka tsentraalse võrkkesta paksuse vähenemine. Keskmise 12 kuu jooksul kasutatud ranibizumabi süstete arv oli 3 (vahemik 2 kuni 5). Üldiselt oli ranibizumabravi hästi talutav.

#### DME-st tingitud nägemiskahjustuse ravi

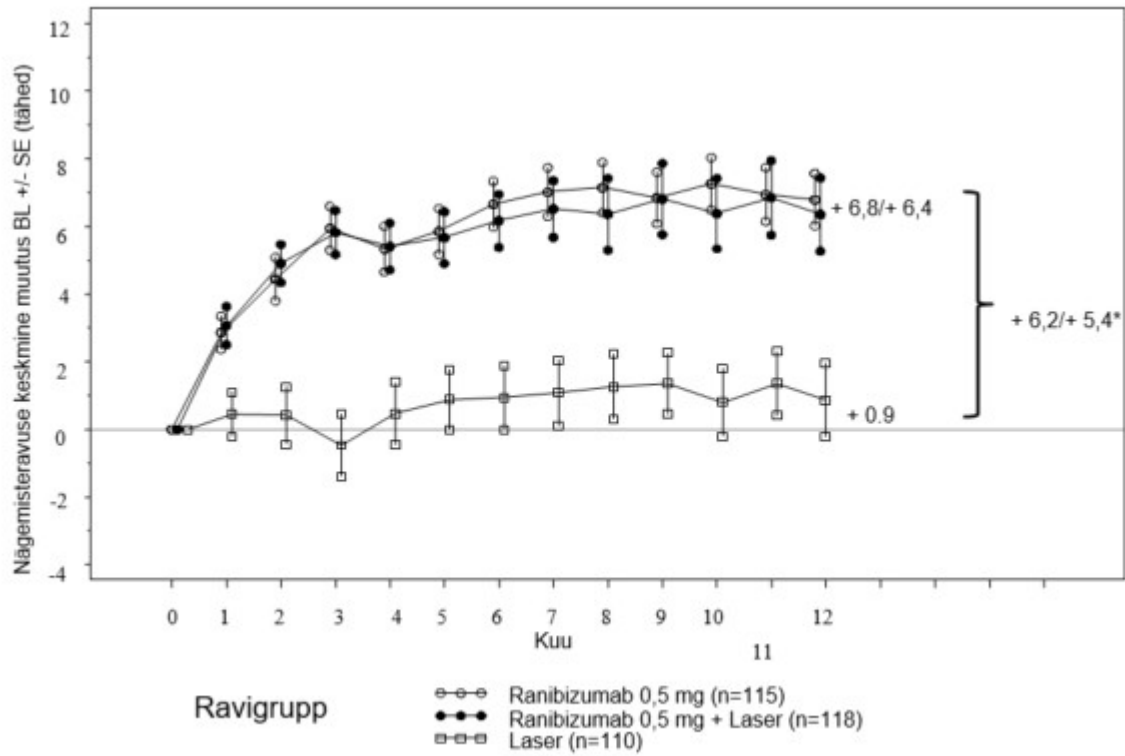
Ranibizumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud kolmes vähemalt 12 kuud kestnud randomiseeritud aktiivse võrdlusravimiga uuringus. Nendes uuringutesse kaasati kokku 868 patsienti (708 aktiivse ravimi ja 160 kontrollrühma).

I faasi uuringus D2201 (RESOLVE) sai 151 patsienti ravi ranibizumabiga (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) või platseeboga (n=49) üks kord kuus klaaskehasiseste süstetena. Koondatud andmed ranibizumabiga ravi saanud patsientide (n=102) kohta näitas, et võrreldes algväärtusega oli keskmine BCVA muutus 1. kuust 12. kuuni +7,8 (±7,72) tähte, platseeborühmas -0,1 (±9,77) tähte ning võrreldes algväärtusega oli keskmine BCVA muutus 12. kuul 10,3 (±9,1) tähte ja vastavalt platseeborühmas -1,4 (±14,2) tähte (ravi erinevuse p<0,0001).

I faasi uuringus D2301 (RESTORE) randomiseeriti 345 patsienti vahekorras 1:1:1 rühmadesse, kes said 0,5 mg ranibizumabi monoterapiiana koos platseebo-laserfotokoagulatsiooniga, 0,5 mg ranibizumabi koos laserfotokoagulatsiooniga või platseebosüstet koos laserfotokoagulatsiooniga. 240 patsienti, kes eelnevalt olid lõpetanud 12-kuulise RESTORE uuringu, kaasati avatud mitmekeskuselisse 24-kuulisesse jätku-uuringusse (RESTORE extension). Patsiente raviti 0,5 mg ranibizumabiga *pro re nata* (PRN) süstides sama silma, mida raviti põhiuuringus D2301 (RESTORE).

Olulised lõpptulemused on kokku võetud tabelis 5 (RESTORE ja jätku-uuring) ja joonisel 4 (RESTORE).

Joonis 4 Nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest aja jooksul uuringus D2301 (RESTORE)



BL=algväärtus; SE=keskmise standardviga

\* Vähimruutkeskmiste erinevus,  $p \leq 0,0001/0,0004$ , kahepoolse stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli testi järgi

12 kuu tulemused olid sarnased enamikus alarühmades. Samas näis, et uuritavad, kellel oli BCVA algväärtus  $>73$  tähte ning maakula turse ja tsentraalse võrkkesta paksus  $<300 \mu\text{m}$ , ei saanud ravist ranibizumabiga kasu, võrreldes laserfotokoagulatsiooniga.



**Tabel 5 12. kuu tulemused uuringus D2301 (RESTORE) ja 36. kuu tulemused uuringus D2301-E1 (RESTORE Extension)**

12. kuu tulemusnäitajad võrreldes algväärtusega uuringus D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=118	Laser n=110
BCVA keskmiste muutuste keskmine 1. kuust 12. <sup>a</sup> kuuni ( $\pm$ SD)	6,1 (6,4) <sup>a</sup>	5,9 (7,9) <sup>a</sup>	0,8 (8,6)
Keskmine BCVA muutus 12. kuul ( $\pm$ SD)	6,8 (8,3) <sup>a</sup>	6,4 (11,8) <sup>a</sup>	0,9 (11,4)
Paranemine $\geq$ 15 tähe võrra või BCVA $\geq$ 84 tähe võrra 12. kuul (%)	22,6	22,9	8,2
Keskmine süstete arv (kuud 0...11)	7,0	6,8	7,3 (platseebo)
36. kuu tulemusnäitajad uuringus D2301-E1 (RESTORE Extension) võrreldes algväärtusega uuringus D2301 (RESTORE)	Eelnevalt ranibizumab 0,5 mg n=83	Eelnevalt ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Eelnevalt laserravi n=74
BCVA keskmine muutus 24. kuul (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
BCVA keskmine muutus 36. kuul (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Paranemine $\geq$ 15 tähe võrra või BCVA $\geq$ 84 tähe võrra 36. kuul (%)	27,7	30,1	21,6
Keskmine süstete arv (kuud 12...35)*	6,8	6,0	6,5

<sup>a</sup>p<0,0001 ranibizumabi rühm *versus* laseri rühm.

n on uuringus D2301-E1 (RESTORE Extension) patsientide arv väärtusega nii uuringus D2301 (RESTORE) algväärtusel (0. kuul) kui ka 36. kuu visiidil.

\* Patsientide osakaal, kes ei vajanud ravi ranibizumabiga uuringu jätkufaasis oli vastavalt 19%, 25% ja 20% rühmades „Eelnevalt ranibizumab“, „Eelnevalt ranibizumab + laser“ ja „Eelnevalt laser“.

Võrreldes kontrollrühmaga täheldati ravi korral ranibizumabiga (laseriga koos või ilma) Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustiku (VFQ-25) skooride järgi patsientide raporteeritud enamike nägemisega seotud funktsioonide statistiliselt olulist paranemist. Selle küsimustiku teiste alaskaalade osas ei olnud võimalik ravierinevusi kindlaks teha.

24-kuulises ranibizumabi jätku-uuringus täheldati ranibizumabi pikaajalist ohutusprofiili, mis on kooskõlas teadaoleva ranibizumabi ohutusprofiiliga.

Uuringu D2304 (RETAIN) III faasis randomiseeriti 372 patsienti vahekorras 1:1:1 saamaks kas:

- ranibizumab 0,5 mg koos kaasuva laserfotokoagulatsiooniga ravi-ja-pikenda (TE) raviskeemil,
- ranibizumab 0,5 mg monoteeraapia TE-raviskeemil,
- ranibizumab 0,5 mg monoteeraapia PRN-raviskeemil.

Ranibizumabi manustati kõigis rühmades kuni BCVA oli stabiilne vähemalt kolmel järjestikusel kuul. TE-puhul manustati ranibizumabi 2...3-kuuliste intervallidega. Kõigis rühmades taasalustati igakuist ravi DME-st tingitud BCVA väärtuse langedes ja jätkati seni, kuni BCVA väärtus stabiliseerus.

Pärast 3 esimest süstet oli nõutud plaaniliste visiitide arv 13 ja 20, vastavalt TE- ja PRN-raviskeemi korral. Mõlema TE raviskeemi puhul säilitas rohkem kui 70% patsientidest BCVA keskmise visiidisagedusega  $\geq$ 2 kuud.

Olulised lõpptulemused on summeeritud tabelis 6.

**Tabel 6 Tulemused uuringus D2304 (RETAIN)**

Lõpptulemuse võrdlus algväärtusega	TE ranibizumab 0,5 mg + laser n=117	TE ainult ranibizumab 0,5 mg n=125	PRN ranibizumab 0,5 mg n=117
Keskmine BCVA muutus 1. kuust 12. kuuni (SD)	5,9 (5,5) <sup>a</sup>	6,1 (5,7) <sup>a</sup>	6,2 (6,0)
Keskmine BCVA muutus 1. kuust 24. kuuni (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Keskmine BCVA muutus 24. kuul (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Paranemine $\geq 15$ tähe võrra või BCVA $\geq 84$ tähe võrra 24. kuul (%)	25,6	28,0	30,8
Keskmine süstete arv (kuud 0...23)	12,4	12,8	10,7

<sup>a</sup>p<0,0001 samaväärsuse hindamine RRN-raviskeemiga

DME uuringutes kaasnes BCVA paranemisega keskmise CSFT vähenemine aja jooksul kõigis ravirühmades.

#### PDR ravi

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust proliferatiivset diabeetilist retinopaatiat põdevatel patsientidel hinnati Protocol S uuringus, milles võrreldi ravi 0,5 mg ranibizumabi süstituna klaaskehasiseselt panretinaalse fotokoagulatsiooniga (PRP). Esmane tulemusnäitaja oli keskmine nägemisteravuse muutus 2. aastal. Lisaks hinnati diabeetilise retinopaatia (*diabetic retinopathy*, DR) arengu muutust silmapõhja fotodelt, kasutades diabeetilise retinopaatia raskusastet (*diabetic retinopathy severity score*, DRSS).

Protocol S oli mitmekeskuseline randomiseeritud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga paralleelse hindamise ja samaväärsuse hindamisega III faasi uuring, millesse kaasati 305 patsienti (394 uuritavat silma) PDR diagnoosiga, koos või ilma DME-ta uuringu alguses. Uuringus võrreldi 0,5 mg ranibizumabi klaaskehasiseste süstetena PRP standardraviga. 0,5 mg ranibizumabi ravirühma randomiseeriti kokku 191 silma (48,5%) ja PRP rühma 203 silma (51,5%). Kokku 88 silmal (22,3%) oli uuringu alguses DME: 42 (22,0%) silmal ranibizumabi rühmas ning 46 (22,7%) silmal PRP rühmas.

Selles uuringus oli keskmine nägemisteravuse muutus 2. aastal +2,7 tähte ranibizumabi rühmas võrreldes -0,7 tähte PRP rühmas. Vähimruutkeskmiste muutus oli 3,5 tähte (95% CI: [0,2...6,7]).

Uuringu 1. aastal toimus  $\geq 2$ -astmeline paranemine DRSS tulemusel 41,8% silmadel, mida oli ravitud ranibizumabiga (n=189) võrreldes 14,6% silmadega, mida raviti PRP-ga (n=199). Hinnatud erinevus ranibizumabiga ravi ja laserravi vahel oli 27,4% (95% CI: [18,9; 35,9]).

**Tabel 7 DRSS paranemine või süvenemine  $\geq 2$  või  $\geq 3$  astme võrra pärast 1 aastat protocol S uuringus (LOCF meetod)**

Kategoriseeritud muutus algväärtusest	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Erinevus osakaaludes (%), CI
$\geq 2$ -astmeline paranemine			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
$\geq 3$ -astmeline paranemine			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
$\geq 2$ -astmeline süvenemine			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
$\geq 3$ -astmeline süvenemine			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS= diabeetilise retinopaatia raskusaste, n=patsientide arv konkreetsel raskusastmel arstikülastuse ajal; N= uuritavate silmade hulk			

Protocol S uuringu 1. aastal paranesid ranibizumabiga ravitud rühmas DRSS  $\geq 2$  astme võrra ühtlaselt nii DME diagnoosita (39,9%) kui DME diagnoosiga silmad (48,8%).

Protocol S uuringu 2. aasta andmete analüüsist ilmnes, et ranibizumabiga ravitud rühmas paranes DRSS  $\geq 2$  astme võrra 42,3% (n=80) silmadest võrreldes 23,1% (n=46) silmadega PRP-rühmas.

Ranibizumabiga ravitud rühmas paranes DRSS  $\geq 2$  astme võrra võrreldes algväärtusega 58,5% (n=24) DME diagnoosiga ja 37,8% (n=56) DME diagnoosita silmadest.

DRSS-i hinnati ka kolmes eraldiseisvas aktiivse võrdlusravimi kontrolliga III faasi DME uuringus (ranibizumab 0,5 mg PRN vs laser), mis hõlmas kokku 875 patsienti, kellest ligikaudu 75% olid Aasia päritolu. Nende uuringute meta-analüüsi järgi paranes 315-st mõõdetava DRSS-i tulemusega patsiendist, kes kuulusid mõõdukalt raske mitteproliferatiivse DR-ga (*non-proliferative diabetic retinopathy*, NPDR) või algsest raskema seisundiga patsientide alarühma, 48,4% DRSSi  $\geq 2$ -astme võrra 12. kuul ranibizumabiga raviga (n=192) vs 14,6% laserraviga (n=123). Ranibizumabi ja laseri tulemuse hinnanguline erinevus oli 29,9% (95% CI: [20,0; 39,7]). 405-st mõõdetava DRSS-i tulemusega mõõduka või parema NPDR-ga patsiendist täheldati  $\geq 2$ -astmelist DRSS-i paranemist 1,4% ranibizumabiga ravitud ja 0,9% laserravi rühmal.

*RVO tagajärjel tekkinud maakula ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemise ravi*

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust RVO-st tingitud maakula ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemisega patsientidel on hinnatud randomiseeritud, topeltpimedates, kontrollitud uuringutes BRAVO ja CRUISE, kuhu kaasati vastavalt BRVO-ga (n=397) ja CRVO-ga (n=392) patsiendid.

Mõlemas uuringus said osalejad kas 0,3 mg või 0,5 mg ranibizumabi või platseebot. 6 kuu pärast viidi platseeborühmade patsiendid üle 0,5 mg ranibizumabile.

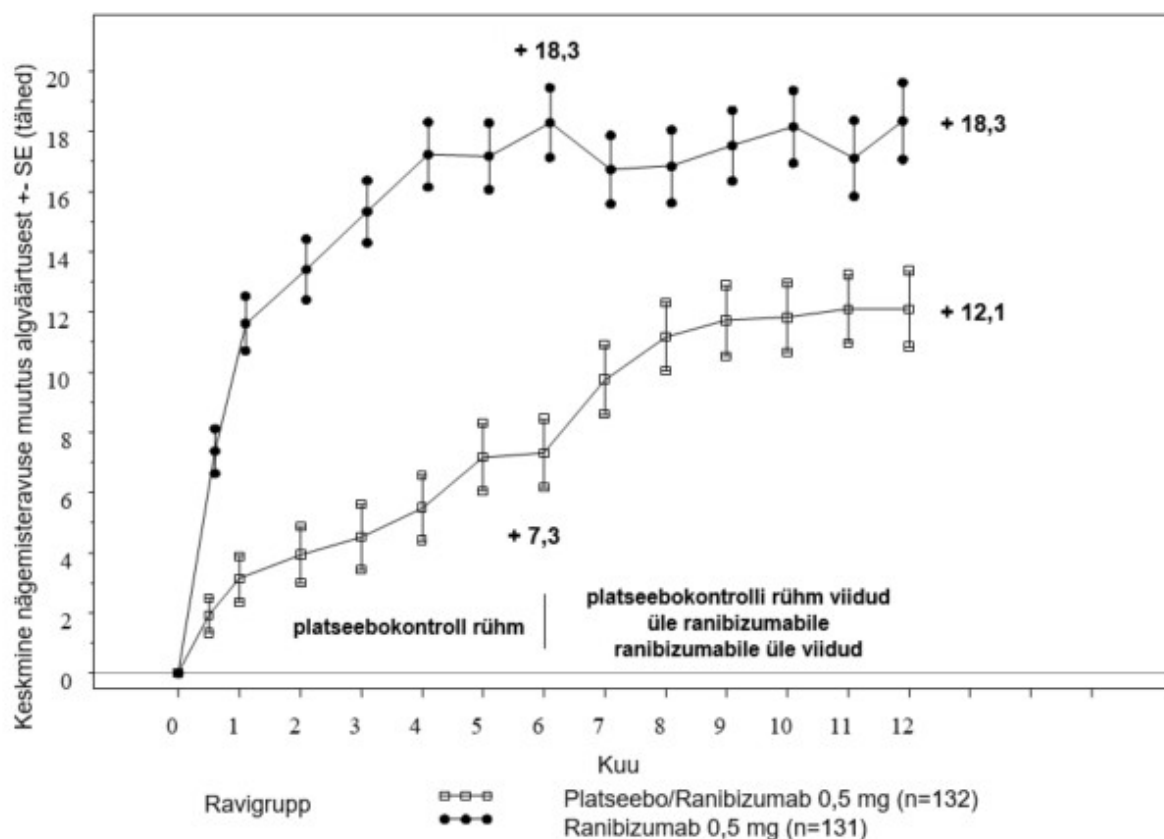
BRAVO ja CRUISE uuringute olulised lõpptulemused on koondatud tabelis 8 ning joonistel 5 ja 6.

**Tabel 8 Lõpptulemused 6. ja 12. kuul (BRAVO ja CRUISE)**

	BRAVO		CRUISE	
	Platseebo/ ranibizumab 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab 0,5 mg (n=131)	Platseebo/ ranibizumab 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab 0,5 mg (n=130)
Keskmine nägemisteravuse muutus 6. kuul <sup>a</sup> (tähed) (SD) (esmane tulemusnäitaja)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Keskmine BCVA muutus 6. kuul (tähed) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Nägemisteravuse paranemine ≥15 tähe 6. kuul <sup>a</sup> (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Nägemisteravuse paranemine ≥15 tähe 12. kuul (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
12 kuu jooksul laserravi saanute suhtarv (%)	61,4	34,4	NA	NA

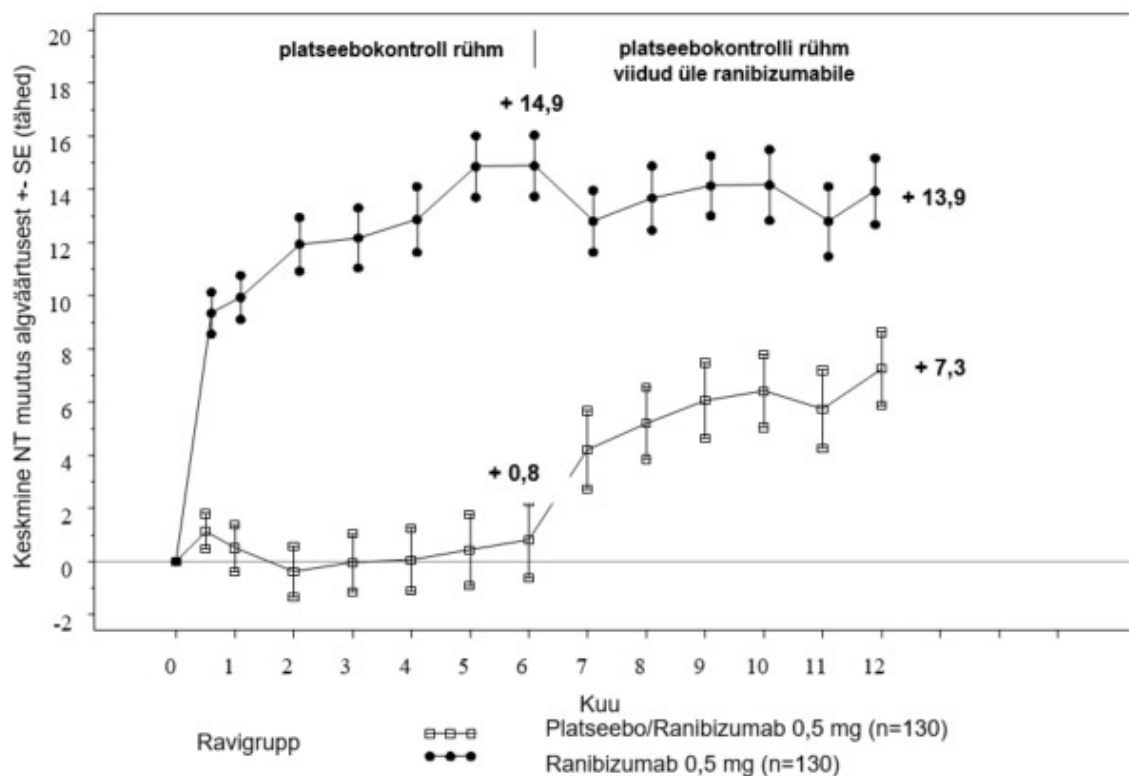
<sup>a</sup>p<0,0001 mõlema uuringu korral

**Joonis 5 BCVA keskmine muutus algväärtusest aja jooksul 6. kuni 12. kuuni (BRAVO)**



BL=algväärtus; SE=keskmise standardviga

**Joonis 6 BCVA keskmine muutus algväärtusest aja jooksul 6. kuni 12. kuuni (CRUISE)**



BL=algväärtus; SE=keskmise standardviga

Mõlemas uuringus kaasnes nägemise paranemisega jätkuv ja märkimisväärne maakula ödeemi taandumine, mida mõõdeti tsentraalse võrkkesta paksuse järgi.

CRVO-ga patsientidel (uuring CRUISE ja jätku-uuring HORIZON): Osalejad, keda esimese 6 kuu jooksul raviti platseeboga ja seejärel said ravi ranibizumabiga, ei saavutanud olulist nägemisteravuse paranemist 24. kuuks (~6 tähte) võrreldes osalejatega, keda raviti ranibizumabiga uuringu algusest peale (~12 tähte).

Võrreldes kontrollrühmaga täheldati ravi korral ranibizumabiga patsientide poolt raporteeritud Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustiku (VFQ-25) lähi- ja kaugnägemise alaskaalade skoorides statistiliselt olulist paranemist.

Ranibizumabi pikaajalist (24 kuud) kliinilist ohutust ja efektiivsust RVO-st tingitud maakula ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemisega patsientidel on hinnatud uuringutes BRIGHTER (BRVO) ja CRYSTAL (CRVO). Mõlemas uuringus said patsiendid 0,5 mg ranibizumabi PRN annustamisskeemi kohaselt vastavalt individuaalsetele stabiliseerimise kriteeriumitele. BRIGHTER oli 3 ravirühmaga randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuring, mis võrdles 0,5 mg ranibizumabi monoterapiaga või kombinatsioonis täiendava laserfotokoagulatsiooniga või ainult laserfotokoagulatsiooniga. Peale 6 kuud said laserfotokoagulatsiooni rühma patsiendid 0,5 mg ranibizumabi. CRYSTAL oli üheharuline uuring 0,5 mg ranibizumabi monoterapiaga.

BRIGHTER ja CRYSTAL uuringute olulised lõpptulemused on näidatud tabelis 9.

**Tabel 9 Lõpptulemused 6. ja 24. kuul (BRIGHTER ja 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
Keskmine BCVA muutus 12. kuul <sup>a</sup> (tähed) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Keskmine BCVA muutus 24. kuul <sup>b</sup> (tähed) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Paranemine ≥15 tähe võrra BCVA 24. kuul (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Keskmine süstete arv (SD) (kuud 0...23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
<sup>a</sup>	p<0,0001 mõlemas võrdluses BRIGHTER uuringus 6. kuul: ranibizumab 0,5 mg vs Laser ja ranibizumab 0,5 mg + Laser vs Laser.			
<sup>b</sup>	p<0,0001 nullhüpotees CRYSTAL uuringus, et keskmine muutus algväärtusest 24. kuul on null.			
*	Alates 6. kuust oli lubatud ravi 0,5 mg ranibizumabiga (24 patsienti raviti ainult laseriga).			

BRIGHTER uuringus 0,5 mg ranibizumabi kombinatsioonis täiendava laserteraapiaga oli samaväärne võrreldes ranibizumabiga monoterapiiana algväärtusest kuni 24. kuuni (95% CI -2,8; 1,4).

Mõlemas uuringus täheldati 1. kuul kiiret ja statistiliselt olulist langust tsentraalse reetina paksuse algväärtusest. See toime püsis kuni 24 kuu jooksul.

Ranibizumabiga ravi tulemus oli sarnane sõltumata reetina isheemia olemasolust. BRIGHTER uuringus, patsientidel isheemiaga (n=46) või ilma (n=133) ja kes said ravi ranibizumabi monoterapiaga, oli keskmine muutus algväärtusest 24. kuul vastavalt +15,3 ja +15,6 tähte. CRYSTAL uuringus patsientidel isheemiaga (n=53) või ilma (n=300) ja kes said ravi ranibizumabi monoterapiaga, oli keskmine muutus algväärtusest vastavalt +15,0 and +11,5 tähte.

Nägemise paranemist täheldati patsientidel, keda raviti 0,5 mg ranibizumabi monoterapiaga vaatamata nende haiguse kestusele mõlemas uuringus, BRIGHTER ja CRYSTAL. Patsientidel, kelle haiguse kestus oli <3 kuud, oli nägemisteravuse paranemine BRIGHTER ja CRYSTAL uuringutes vastavalt 13,3 ja 10,0 tähte 1. kuul ja 17,7 ja 13,2 tähte 24. kuul. Vastav nägemisteravuse paranemine patsientidel haiguse kestusega ≥12 kuud oli vastavates uuringutes 8,6 ja 8,4 tähte. Ravi alustamist tuleks kaaluda diagnoosimise ajal.

Ranibizumabi pikaajaline ohutusprofiil, mida täheldati 24-kuulistest uuringutes on kooskõlas ranibizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama ranibizumabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta neovaskulaarse AMD-ga, DME-st tingitud nägemiskahjustuse, RVO tagajärjel tekkinud maakula ödeemist tingitud ning CNV-st tingitud nägemise halvenemise ja diabeetilise retinopaatia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ranibizumabi igakuist klaaskehasisest manustamist neovaskulaarse AMD-ga patsientidele oli ranibizumabi kontsentratsioon seerumis üldiselt madal, maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{\max}$ ) oli üldjuhul madalam VEGF bioloogilise aktiivsuse 50% pärssimiseks vajalikust ranibizumabi kontsentratsioonist (11...27 ng/ml, mida hinnati *in vitro* rakkude proliferatsiooni testis).  $C_{\max}$  oli annusevahemikus 0,05...1,0 mg/silm annusega proportsionaalne. Piiratud arvul DME-ga patsientidel saadud ravimi kontsentratsioonid seerumis näitavad, et ei saa välistada veidi suuremat süsteemset ekspositsiooni võrreldes neovaskulaarse AMD-ga patsientidel täheldatud väärtustega. Ranibizumabi kontsentratsioonid seerumis olid võrkkesta veeni oklusiooniga patsientidel sarnased või veidi kõrgemad võrreldes neovaskulaarse AMD patsientidega.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi ja ranibizumabi seerumist kadumise põhjal on 0,5 mg annust saanud neovaskulaarse AMD-ga patsientidel ranibizumabi keskmine klaaskehast eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 9 päeva. Ranibizumabi 0,5 mg igakuisel klaaskehasisesel manustamisel saabus ranibizumabi  $C_{\max}$  seerumis umbes 1 päev pärast manustamist; prognoositakse, et  $C_{\max}$  jääb üldjuhul vahemikku 0,79...2,90 ng/ml ja  $C_{\min}$  vahemikku 0,07...0,49 ng/ml. Ranibizumabi kontsentratsioon seerumis on ligikaudu 90 000 korda madalam kui ranibizumabi kontsentratsioon klaaskehas.

Neerukahjustusega patsiendid: Neerukahjustusega patsientidel ei ole ranibizumabi farmakokineetika hindamiseks vajalikke uuringuid läbi viidud. Neovaskulaarse vanusega seotud AMD-ga patsientide populatsioonifarmakokineetilises analüüsis esines 68%-l (136/200) patsientidest neerukahjustus (46,5% kerge [50...80 ml/min], 20% mõõdukas [30...50 ml/min] ja 1,5% raske [ $<30$  ml/min]). RVO-ga patsientidest 48,2%-l (253/525) esines neerukahjustus (36,4% kerge, 9,5% keskmine, 2,3% raske). Süsteemne kliirens oli veidi madalam, kuid see ei olnud kliiniliselt oluline.

Maksakahjustus: Maksakahjustusega patsientidel ei ole ranibizumabi farmakokineetika hindamiseks vajalikke uuringuid läbi viidud.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ranibizumabi kahepoolisel klaaskehasisesel manustamisel makaakidele annustes 0,25...2,0 mg silma kohta üks kord iga kahe nädala järel kuni 26 nädala jooksul viis annusest sõltuvate toimete tekkeni silmades.

Silmas täheldati annusest sõltuvat eeskambri põletiku ja rakulise infiltratsiooni suurenemist maksimumiga 2 päeva pärast süstimist. Põletikulise reaktsiooni raskus vähenes üldjuhul järgnevate süstide puhul või paranemise ajal. Tagumises segmendis täheldati klaaskeha rakulist infiltratsiooni ja hõljumeid, mis tundusid samuti olevat annusest sõltuvad ja üldjuhul püsisid raviperioodi lõpuni. 26- nädalases uuringus suurenes klaaskehapõletiku raskus süstete arvu suurenedes. Samas täheldati paranemise järgselt pöörduvuse tunnuseid. Tagumise segmendi põletiku iseloom ja aeg viitab immuunvahendatud antikehavastusele, mis võib olla kliiniliselt ebaoluline. Mõnedel loomadel täheldati pärast suhteliselt pikka intensiivse põletiku perioodi katarakti teket, mis viitab sellele, et läätse muutused tekkisid sekundaarselt raskekujulisele põletikule. Manustamisjärgset silmasisese rõhu mööduvat tõusu täheldati klaaskehasiseste süstide järgselt annusest sõltumata.

Mikroskoopilised muutused silmas olid seotud põletikuga ega viidanud degeneratiivsele protsessile. Mõnel juhul täheldati silma nägemisnärvi diskis granulomatoosseid põletikulisi muutusi. Need tagumise segmendi muutused vähenesid ja mõnedel juhtudel taandusid paranemisperioodi jooksul.

Pärast klaaskehasisest manustamist ei leitud süsteemse toksilisuse ilminguid. Mõnedel ravitud loomadel leiti seerumist ja klaaskehast ranibizumabi antikehi.

Kartsinogeensuse või mutageensuse andmed puuduvad.

Intravitreaalne ravi ranibizumabiga, mille tulemusena saavutatud maksimaalsed süsteemse ekspositsiooni väärtused olid 0,9...7 korda kõrgemad kõige suuremast kliinilisel kasutamisel saavutatud ekspositsioonist,

ei kutsunud tiinetel ahvidel esile arengutoksilisust ega teratogeensust.

Ranibizumabi vahendatud toime puudumine embrüofetaalsele arengule võib olla seotud peamiselt Fab fragmendi võimetusega platsentat läbida. Ometi kirjeldati juhtu, kus emaslooma seerumis täheldati suurt ranibizumabisisaldust ja ranibizumabi tuvastati ka loote seerumis, mis viitab, et ranibizumabivastased antikehad toimivad ranibizumabile kui (Fc regiooni sisaldavad) kandjavalgud, vähendades seega seerumi kliirensit emal ja võimaldades platsenta läbimist. Et embrüofetaalset arengut uuriti tervetel tiinetel loomadel ja haigused (näiteks suhkurtõbi) võivad mõjutada Fab fragmendi läbimisvõimet platsentast, tuleb lähtuvalt uuringust olla ettevaatlik.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

$\alpha,\alpha$ -trehaloosdihüdraat  
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat  
Histidiin  
Polüsorbaat 20  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.  
Enne kasutamist võib avamata viaali hoida temperatuuril mitte üle 30 °C kuni 1 kuu.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Pakendis ainult viaal

Üks (klorobutüülkummist) korgiga viaal (I tüüpi klaas), milles on 0,23 ml steriilset lahust.

#### Pakendis viaal + filternõel + süstlanõel

Üks (klorobutüülkummist) korgiga viaal (I tüüpi klaas), milles on 0,23 ml steriilset lahust, üks tõmbi otsaga filternõel (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) ja üks süstlanõel (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

Igat tüüpi pakendeid ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

#### Pakendis ainult viaal

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata. Kahjustuse või rikkumise tunnusega viaali ei tohi kasutada. Steriilsus on tagatud ainult juhul, kui pakendi sulgur on terve.

Ettevalmistamiseks ja intravitreaalse süste tegemiseks on vaja järgmisi ühekordseid meditsiinilisi



seadmeid:

- 5 µm filternõel (18G)
- süstlanõel (30G x ½") ja 1 ml steriilne süstal (millel on 0,05 ml tähis)

Neid meditsiiniseadmeid ei ole selles pakendis.

### Pakendis viaal + filternõel + süstlanõel

Viaal, filternõel ja süstlanõel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Korduvkasutamine võib põhjustada infektsiooni või teisi haigusi/vigastusi. Kõik komponendid on steriilsed. Ühtegi kahjustuse või rikkumise tunnusega pakendi komponenti ei tohi kasutada. Komponenti steriilsus on tagatud ainult juhul kui pakendi sulgur on terve.

Ettevalmistamiseks ja intravitreaalse süste tegemiseks on vaja järgmisi ühekordseid meditsiinilisi seadmeid:

- 5 µm filternõel (18G x 1½"; 1,2 mm x 40 mm, komplektis)
- süstlanõel (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm, komplektis)
- 1 ml steriilne süstal (millel on 0,05 ml tähis, ei ole selles komplektis)

Byoovize ettevalmistamisel klaaskehasiseseks manustamiseks **täiskasvanutele** pidage palun kinni järgnevalt toodud juhistest:

1. Enne ravimi viaalist eemaldamist tuleb kummikorgi välispind desinfitseerida.
2. Kinnitage 5 µm filternõel (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) 1 ml süstla külge, järgides aseptika nõudeid. Suruge tõmbi otsaga filternõel läbi viaali korgi keskosa, kuni nõel puutub vastu viaali põhja.
3. Eemaldage kogu vedelik viaalist, hoides viaali veidi kaldu püstises asendis, et kergendada selle täielikku tühjendamist.
4. Kontrollige, et kolb saaks viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud ja filternõel tühjeneks täielikult.
5. Jätke tõmbi otsaga filternõel viaali ja ühendage süstal selle küljest lahti. Filternõel tuleb pärast viaali sisu eemaldamist minema visata ja seda ei tohi kasutada klaaskehasiseseks süstimiseks.
6. Kinnitage süstlanõel (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) kindlalt ja aseptiliselt süstla külge.
7. Eemaldage ettevaatlikult süstlanõela kate ilma süstlanõela süstla küljest lahti ühendamata.  
Märkus: Katte eemaldamisel võtke kinni süstlanõela kinnitusosast.
8. Väljutage ettevaatlikult õhk ja üleliigne lahus süstlast ning korrigeerige annust 0,05 ml tähiseni süstlal. Süstal on valmis ravimi manustamiseks.

Märkus: Ärge pühkige üle süstlanõela. Ärge tõmmake kolbi tagasi.

Pärast süstimist ärge pange nõelale katet tagasi ega eemaldage nõela süstlast. Kasutatud süstal koos nõelaga visake teravate jäätmete kogumise konteinerisse või hävitage vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1572/001

EU/1/21/1572/002

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. august 2021

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

### Bioloogilis(te) toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

Wacker Biotech GmbH  
Hans-Knöll-Straße 3  
07745 Jena  
Saksamaa

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavaid ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Byoovize igas liikmesriigis turule tulekut peab müügiloa hoidja lõpliku teabematerjali sisu ja vormi kooskõlastama kohaliku pädeva ametiga.

Teabematerjali eesmärk on pakkuda patsientidele piisavat teavet võimalike kõrvaltoimete põhiliste tunnuste ja sümptomite kohta ja millal on vaja kiiresti arsti poole pöörduda, et tagada nende nähtude kiire tuvastamine ja ravi.

Müügiloa hoidja peab igas liikmesriigis, kus Byoovizt turustatakse, pärast kohaliku pädeva ametiga kooskõlastamist tagama turule tulekul ja pärast turule tulekut kõikidele oftalmoloogia kliinikute arstidele, kes eeldatavasti võiksid Byoovizt ordineerida/kasutada, ajakohastatud patsiendi teabematerjali.

Informatsioon patsiendile peab koosnema nii kirjalikust materjalist kui ka audiofailist ning need peavad sisaldama järgmisi põhielemente:

- Infoleht patsiendile
- Kuidas valmistuda raviks Byoovizega
- Mida tuleb teada sellest, mis järgneb ravile Byoovizega
- Tõsiste kõrvaltoimete põhilised nähud ja sümptomid, sealhulgas silmasisese rõhu tõus, silmasisene põletik, võrkkesta irdumine ning võrkkesta rebend ja nakkuslik endoftalmiit
- Millistel juhtudel on tarvis abi saamiseks kiiresti tervishoiutöötaja poole pöörduda

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

**VIAAL + FILTERNÕEL + SÜSTLANÕEL**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Byooviz 10 mg/ml süstelahus  
ranibizumabum  
2,3 mg/0,23 ml

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 10 mg ranibizumabi. Üks viaal sisaldab 2,3 mg ranibizumabi 0,23 ml lahuses.

### 3. ABIAINED

Sisaldab ka:  $\alpha,\alpha$ -trehaloosdihüdraat; histidiinvesinikkloriidmonohüdraat; histidiin; polüsorbaat 20; süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 x 0,23 ml viaal (2,3 mg),  
1 filternõel,  
1 süstlanõel.

Üksikannus täiskasvanutele: 0,5 mg/0,05 ml. Üleliigne lahus süstlast väljutada.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravitreaalne.  
Viaal ja nõelad ainult ühekordseks kasutamiseks.  
Filternõel ei ole ette nähtud süstimiseks.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida vial välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1572/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**ETIKETT**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Byooviz 10 mg/ml  
Süstelahus  
ranibizumabum  
Intravitreaalne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

2,3 mg/0,23 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED KARP

VIAAL

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Byooviz 10 mg/ml süstelahus  
ranibizumabum  
2,3 mg/0,23 ml

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 10 mg ranibizumabi. Üks viaal sisaldab 2,3 mg ranibizumabi 0,23 ml lahuses.

### 3. ABIAINED

Sisaldab ka:  $\alpha,\alpha$ -trehaloosidihüdraat; histidiinvesinikkloriidmonohüdraat; histidiin; polüsorbaat 20; süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 x 0,23 ml viaal (2,3 mg).  
Üksikannus täiskasvanutele: 0,5 mg/0,05 ml. Üleliigne lahus süstlast väljutada.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravitreaalne.  
Viaal ainult ühekordseks kasutamiseks.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida vial välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1572/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**ETIKETT**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Byooviz 10 mg/ml  
Süstelahus  
ranibizumabum  
Intravitreaalne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

2,3 mg/0,23 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave täiskasvanud patsiendile

### Byooviz 10 mg/ml süstelahus ranibizumab (*ranibizumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

## TÄISKASVANUD

**Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Byooviz ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Byoovize saamist
3. Kuidas Byoovizt manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Byoovizt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### 1. Mis ravim on Byooviz ja milleks seda kasutatakse

#### Mis ravim on Byooviz

Byooviz on lahus, mida süstitakse silma. Byooviz kuulub ravimite rühma, mida kutsutakse neovaskularisatsioonivastasteks aineteks. See sisaldab toimeainet nimega ranibizumab.

#### Milleks Byoovizt kasutatakse

Byoovizt kasutatakse nägemise halvenemist põhjustavate mitmesuguste silmahaiguste raviks täiskasvanutel.

Need haigused tulenevad võrkkesta (valgustundlik kiht silma tagaosas) kahjustusest, mis on tingitud:

- Lekkivate, ebanormaalsete veresoonte arengust. Seda on täheldatud haiguste puhul nagu vanusega seotud maakuladegeneratsioon (*age-related macular degeneration, AMD*) ja proliferatiivne diabeetiline retinopaatia (*proliferative diabetic retinopathy, PDR*; suhkurtõvest põhjustatud haigus). See võib olla seotud ka patoloogilisest müoopiast (PM) tingitud soonkesta neovaskularisatsiooniga (*choroidal neovascularisation, CNV*), soonjuttidega, tsentraalse seroosse korioretinopaatiaga või põletikulise CNV-ga.
- Maakula tursest (reetina keskmise piirkonna paisumine). See turse võib olla põhjustatud diabeedist (haigust kutsutakse diabeetiliseks maakula turseks, *diabetic macular oedema, DME*) või võrkkesta veenide ummistusest (haigust kutsutakse võrkkesta veeni oklusiooniks; *retinal vein occlusion, RVO*)

#### Kuidas Byooviz toimib

Byooviz spetsiifiliselt tunneb ära ja seondub silmas leiduva valguga, mida kutsutakse inimese vaskulaarse endoteeli kasvufaktor A-ks (VEGF-A). Liigne VEGF-A põhjustab ebanormaalse veresoone arengut ja turset silmas, mille tagajärjeks võib olla nägemiskahjustus selliste haiguste puhul nagu AMD, DME, PDR, RVO, PM ja CNV. Seondudes VEGF-A-ga saab Byooviz sellist protsessi blokeerida ja ära hoida sellist ebanormaalset arengut ning turset.

Selliste haiguste puhul aitab Byooviz stabiliseerida ja paljudel juhtudel parandab nägemist.

## 2. Mida on vaja teada enne Byoovize saamist

### Byoovizt ei tohi teile manustada

- kui olete ranibizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on silma- või silmaümbruse nakkus.
- kui teil esineb silma valu või punetus (tõsine silmasisene põletik).

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Byoovize saamist pidage nõu oma arstiga.

- Byoovizt manustatakse silmasisese süstena. Mõnikord võib Byoovizega ravi järgselt tekkida silmasisemuse nakkus, valu või punetus (põletik), ühe võrkkesta kihi irdumine või rebend (reetina irdumine või rebend ja võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või rebend) või läätse hägusus (katarakt ehk kae). Tähtis on selline nakkus või võrkkesta irdumine kindlaks teha ja ravi alustada niipea kui võimalik. Palun teavitage otsekohe oma arsti sellest, kui teil tekivad sellised nähud, nagu silmavalu või ebamugavustunne silmas, silma punetuse süvenemine, ähmane nägemine või nägemisteravuse langus, väikeste täpikete esinemine nägemisväljas või suurenenud valgustundlikkus.
- Mõnel patsiendil võib vahetult pärast süstimist tekkida lühiajaline silmasisese rõhu tõus. Te ei pruugi seda ise märgata, seepärast jälgib arst teid pärast iga süsti silmasisese rõhu tõusu suhtes.
- Teavitage oma arsti, kui teil on varem esinenud silmaprobleeme või olete saanud silmaravi või kui teil on esinenud insult või ajutisi insuldi tundemärke (jäsemete või näo lihaste nõrkus või halvatus, raskused rääkimisel või arusaamisel). Seda teavet võetakse arvesse, kui hinnatakse Byoovize sobivust teie raviks.

Täpsem teave kõrvaltoimete kohta, mis võivad Byoovize ravi ajal esineda, vt lõik 4 („Võimalikud kõrvaltoimed“).

### Lapsed ja noorukid (alla 18-aastased)

Byoovize kasutamine lastel ja noorukitel ei ole tõestatud ja seetõttu seda ei soovitata.

### Muud ravimid ja Byooviz

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### Rasedus ja imetamine

- Naistel, kes võivad rasestuda, on soovitatav kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt kolme kuu jooksul pärast viimast Byoovize süstet.
- Puudub Byoovize kasutamise kogemus rasedatel. Byoovizt ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu on suurem, kui võimalik risk sündimata lapsele. Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Byoovize kasutamist nõu oma arstiga.
- Väike osa Lucentisest võib erituda rinnapiima, seetõttu ei soovitata Byoovizt kasutada rinnaga toitmise ajal. Pidage nõu oma arsti või apteekriga enne Byoovizega ravi alustamist.

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast ravi Byoovizega võib tekkida vähene mööduv nägemise ähmastumine. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega kuni selle taandumiseni.

## 3. Kuidas Byoovizt manustatakse

Byoovizt manustatakse teie silmaarsti poolt ühe silmasisese süstena paikse tuimestusega. Tavaline süsti annus on 0,05 ml (mis sisaldab 0,5 mg raviainet). Intervall kahe annuse vahel, mis süstitakse samasse silma, peab olema vähemalt 4 nädalat. Kõik süstid teeb teie silmaarst.

Enne süstimist loputab arst silma hoolikalt nakkuse vältimiseks. Arst manustab ka paikset tuimestit, et



vähendada või ära hoida süstimisega kaasnevat valu.

Ravi alustatakse ühe Byoovize süstega kuus. Teie arst jälgib teie silma seisundit ja olenevalt ravivastusest otsustab, kas ja millal on edasine ravi vajalik.

Täpsemad juhised kasutamiseks on toodud infolehe lõpus lõigus „Kuidas Byoovizt ette valmistada ja manustada”.

#### **Eakad (65-aastased ja vanemad)**

Byoovizt võib kasutada 65-aastastel ja vanematel inimestel ilma annust muutmata.

#### **Enne Byoovizega ravi lõpetamist**

Kui te kaalute Byoovizega ravi lõpetamist, minge palun järgmisele visiidile ja arutage seda oma arstiga. Arst annab teile nõu ning otsustab, kui kaua Byoovizega ravi võiks kesta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Byoovize manustamisega seostatud kõrvaltoimed on põhjustatud kas ravimist endast või süstimisprotseduurist ja mõjutavad peamiselt silma.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on kirjeldatud allpool:

**Sagedased tõsised kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st): Ühe võrkkesta kihi irdumine või rebend (reetina irdumine või rebend), mille tulemuseks on valgussähvatused ja hõljumid, mis võivad viia ajutise nägemise kadumiseni või läätse hägusus (katarakt).

**Aeg-ajalt esinevad tõsised kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st): Pimedus, silmamuna infektsioon (endofthalmiit) silmasisese põletikuga.

Sümptomid, mis võivad teil esineda, on silmavalu või suurenenud ebamugavustunne silmades, silmade punetuse süvenemine, hägune või halvenenud nägemine, väikeste osakeste suurenenud hulk nägemisväljas või valgustundlikkuse suurenemine. **Palun rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib ükskõik milline neist kõrvaltoimetest.**

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on kirjeldatud allpool:

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Nägemisega seotud kõrvaltoimed on järgmised: silmapõletik, veritsus silma tagaosas (võrkkesta veritsus), nägemishäired, silmavalu, väikesed osakesed või täpid nägemisväljas (hõljumid), verdunud silm, silmaärritus, võõrkeha tunne silmas, suurenenud pisaravool, lauääre põletik või infektsioon, kuiv silm, silma punetus või sügelemine ja silmasisese rõhu tõusu.

Nägemisega mitteseotud kõrvaltoimed on kurguvalu, ninakinnisus, nohu, peavalu ja liigesvalu.

Muud kõrvaltoimed, mis võivad Byoovize ravi ajal tekkida, on kirjeldatud allpool:

**Sageli esinevad kõrvaltoimed**

Nägemisega seotud kõrvaltoimed on järgmised: nägemisteravuse langus, paistetud silma teatud osas (uuvea, sarvkest), sarvkesta (silma esiosa) põletik, väikesed täpid silma pinnal, hägustunud nägemine, süstimiskoha veritsus, silmasisene veritsus, silmarähm ning silma sügelemine, punetus ja paistetud (konjunktiviit), valgustundlikkus, ebamugavustunne silmas, silmalau paistetud, silmalau valu.

Nägemisega mitteseotud kõrvaltoimed on järgmised: kuseteede infektsioonid, vähenenud punaliblede arv (mille sümptomid on väsimus, hingeldus, pearinglus, kahvatu nahk), rahutus, kõha, iiveldus, allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, sügelus ja punetus nahal.

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed**

Nägemise kõrvaltoimed on järgmised: Põletik ja veritsus silma esiosas, mädakogum silmas, muutused

silma keskosa pinnal, valu või ärritus süstekohal, häirunud silmatundlikkus, silmalau ärritus.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V.lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Byoovizt säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast kõlblikkusaega (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Enne kasutamist võib avamata viaali hoida temperatuuril mitte üle 30 °C kuni 1 kuu.
- Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage pakendit, mis on kahjustatud.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Byooviz sisaldab**

- Toimeaine on ranibizumab. Üks ml sisaldab 10 mg ranibizumabi. Üks viaal sisaldab 2,3 mg ranibizumabi 0,23 ml lahuses. See kogus võimaldab manustada üksikannusena 0,05 ml, mis sisaldab 0,5 mg ranibizumabi.
- Teised koostisosad on  $\alpha,\alpha$ -trehaloosdihüdraat; histidiinvesinikkloriidi monohüdraat; histidiin; polüsorbaat 20; süstevesi.

### **Kuidas Byooviz välja näeb ja pakendi sisu**

Byooviz on süstelahus viaalis (0,23 ml). Lahus on selge, värvitu või kahvatukollane vesilahus.

Saadaval on kaht tüüpi pakendid:

#### Pakendis ainult viaal

Pakendis on üks klorobutüülkummist korgiga ranibizumabi klaasviaal. Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

#### Pakendis viaal + filternõel + süstlanõel

Pakendis on üks klorobutüülkummist korgiga ranibizumabi klaasviaal, üks tõmbi otsaga filternõel (18G x 1½"; 1,2 mm x 40 mm, 5 mikromeetrit) viaali sisu eemaldamiseks ja üks süstlanõel (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm). Kõik komponendid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Igat tüüpi pakendeid ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**  
Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**България**  
Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**  
Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**  
Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**  
Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

**Eesti**  
Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**  
Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**  
Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**  
Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**  
Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**  
Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**  
Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**  
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Lietuva**  
Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**  
Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**  
Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**  
Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**  
Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**  
Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**  
Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**  
Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**  
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**  
Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**  
Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**  
Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**  
Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**  
Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## JÄRGMINE TEAVE ON AINULT TERVISHOIUTÖÖTAJATELE:

Palun vaadake ka lõiku 3 „Kuidas Byoovizt manustatakse”.

### **Kuidas täiskasvanutele Byoovizt ette valmistada ja manustada**

Ühekordselt kasutatav vial ainult klaaskehasiseseks manustamiseks.

Byoovizt peab manustama vastava väljaõppe saanud silmaarst, kellel on klaaskehasise süstimise kogemus.

Märja AMD, CNV, PDR korral ja DME-st või RVO tagajärjel tekkinud maakula tursesest tingitud nägemiskahjustuse korral on Byoovize soovituslik annus 0,5 mg manustatuna ühekordse intravitreaalse süstena. Sellele vastab 0,05 ml süstelahust. Intervall kahe samasse silma tehtava süste vahel peab olema vähemalt 4 nädalat.

Ravi alustatakse ühe süstega kuus kuni maksimaalse nägemisteravuse saavutamiseni ja/või puuduvad haiguse aktiveerumise nähud, s.t. patsientide nägemisteravus ega haiguse teised sümptomid ja nähud ei muutu käimasoleva ravi ajal. Märja AMD, DME, PDR ja RVO korral võib olla vajalik kolm või enam järjestikust igakuist süstet.

Seejärel tuleb arstil määrata jälgimise ja raviintervallid lähtuvalt haiguse aktiivsusest, mida hinnatakse nägemisteravuse ja/või anotoomiliste parameetrite järgi.

Ravi Byoovizega tuleb katkestada, kui arsti arvamusel ei viita nägemisteravus ega anotoomilised parameetrid patsiendi paranemisele.

Nägemisteravuse jälgimise alla võivad kuuluda kliiniline läbivaatus, funktsionaalne testimine või kuvamistehnoloogiad (nt optiline koherents-tomograafia või fluorestseini-tomograafia).

Kui patsienti ravitakse vastavalt ravi-ja-pikenda režiimile, maksimaalse nägemisteravuse saavutamisel ja/või haiguse aktiveerumise nähtude puudumisel, võib järk järgult pikendada raviintervalle kuni haiguse aktiveerumise nähtude või nägemiskahjustuse taastekkeni. Raviintervalli ei tohi märja AMD korral pikendada rohkem kui kaks nädalat korraga ning DME korral võib pikendada kuni üks kuu korraga. PDR ja RVO korral võib samuti raviintervalle järk-järgult pikendada, kuid nende intervallide pikkuste määramiseks ei ole piisavalt andmeid. Kui haigus aktiveerub uuesti, tuleb vastavalt lühendada intervalle.

Soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustuse ravi tuleb igale patsiendile individuaalselt määrata vastavalt haiguse aktiivsusele. Mõned patsiendid võivad esimese 12 kuu jooksul vajada vaid ühte süstet, mõned võivad vajada sagedasemat ravi, ka igakuiseid süsteid. Patoloogilisest müopiast (PM) tingitud soonkesta neovaskularisatsiooniga patsiendid võivad esimese aasta jooksul vajada vaid ühte või kahte süstet.

#### *Ranibizumab ja laserfotokoagulatsioon DME ja maakula ödeemi korral pärast RVO-d*

Ranibizumabi manustamise kohta koos laserfotokoagulatsiooniga on teatud määral kogemusi. Kui ravi teostatakse samal päeval, tuleb ranibizumab manustada vähemalt 30 minutit pärast laserfotokoagulatsiooni. Ranibizumabi tohib manustada patsientidele, kes eelnevalt on saanud laserfotokoagulatsiooni.

#### *Ranibizumab ja verteporfiini fotodünaamiline ravi (photodynamic treatment – PDT) PM-st tingitud sekundaarse CNV korral*

Ranibizumabi ja verteporfiini koosmanustamise kogemus puudub.

Byoovizt tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes.

Süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes, mis hõlmab kirurgilist käte desinfitseerimist, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalaup EEGI (või samaväärse) kasutamist ja steriilse paratsenteesi kättesaadavust (vajadusel). Enne ravimi klaaskehasse süstimist tuleb hoolikalt hinnata patsiendi meditsiinilist anamneesi ülitundlikkusreaktsioonide suhtes. Enne süstimist tuleb tagada piisav anesteesia ja manustada paikset laia toimespektriga mikroobitsiidi silmaümbruse naha, silmalau ja silma pinna desinfitseerimiseks vastavalt kohalikule praktikale.

#### Pakendis ainult viaal

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata. Kahjustuse või rikkumise tunnusega viaali ei tohi kasutada. Steriilsus on tagatud ainult juhul, kui pakendi sulgur on terve.

Ettevalmistamiseks ja intravitreaalse süste tegemiseks on vaja järgmisi ühekordseid meditsiinilisi seadmeid:

- 5 µm filternõel (18G)
- süstlanõel (30G x 1/2")
- 1 ml steriilne süstal (millel on 0,05 ml tähis)

Neid meditsiiniseadmeid ei ole Byoovize pakendis.

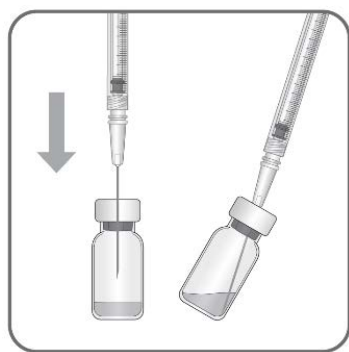
#### Pakendis viaal + filternõel + süstlanõel

Kõik komponendid on steriilsed ja ainult ühekordseks kasutamiseks. Ühtegi kahjustuse või rikkumise tunnusega pakendi komponenti ei tohi kasutada. Komponenti steriilsus on tagatud ainult juhul kui pakendi sulgur on terve. Korduvkasutamine võib põhjustada infektsiooni või teisi haigusi/vigastusi.

Ettevalmistamiseks ja intravitreaalse süste tegemiseks on vaja järgmisi ühekordseid meditsiinilisi seadmeid:

- 5 µm filternõel (18G x 1/2"; 1,2 mm x 40 mm, komplektis)
- süstlanõel (30G x 1/2", 0,3 mm x 13 mm, komplektis)
- 1 ml steriilne süstal (millel on 0,05 ml tähis, ei ole Byoovize komplektis)

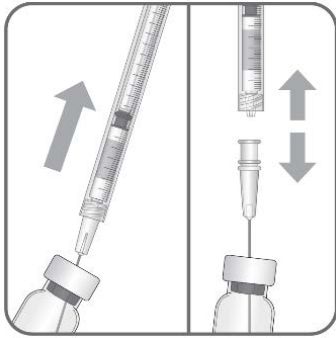
Byoovize ettevalmistamisel täiskasvanud patsientidele klaaskehasiseseks manustamiseks pidage palun kinni järgnevalt toodud juhistest:



1. Enne ravimi viaalist eemaldamist tuleb kummikorgi välispind desinfitseerida.

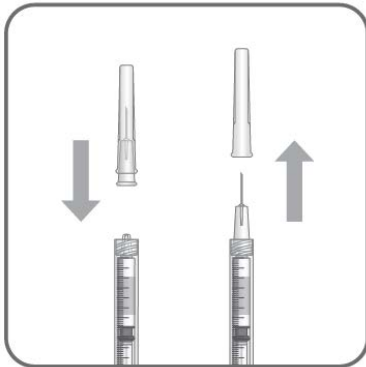
2. Kinnitage 5 µm filternõel (18G x 1/2", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) 1 ml süstla külge, järgides aseptika nõudeid. Suruge tõmbi otsaga filternõel läbi viaali korgi keskosa, kuni nõel puutub vastu viaali põhja.

3. Eemaldage kogu vedelik viaalist, hoides viaali veidi kaldu püstises asendis, et kergendada selle täielikku tühendamist.



4. Kontrollige, et kolb saaks viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud ja filtrinõel tühjeneks täielikult.

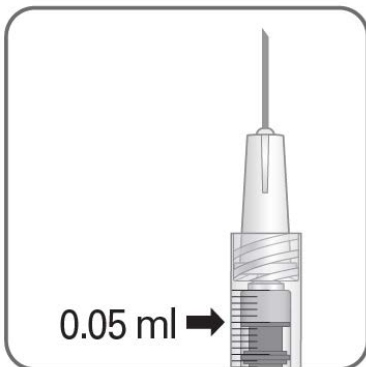
5. Jätke tõmbi otsaga filtrinõel viaali ja ühendage süstal selle küljest lahti. Filtrinõel tuleb pärast viaali sisu eemaldamist minema visata ja seda ei tohi kasutada klaaskehasiseseks süstimiseks.



6. Kinnitage süstlanõel (30G x 1/2", 0,3 mm x 13 mm) kindlalt ja aseptiliselt süstla külge.

7. Eemaldage ettevaatlikult süstlanõela kate ilma süstlanõela süstla küljest lahti ühendamata.

Märkus: Katte eemaldamisel võtke kinni süstlanõela kinnitusosast.



8. Väljutage ettevaatlikult õhk ja üleliigne lahus süstlast ja korrigeerige annust 0,05 ml tähiseni süstlal. Süstal on valmis ravimi manustamiseks.

Märkus: Ärge pühkige üle süstlanõela. Ärge tõmmake kolbi tagasi.

Süstlanõel tuleb viia klaaskeha sisse 3,5...4,0 mm tagapool limbust, eemal horisontaalsest meridiaanist ja hoides suunda silmamuna keskosa poole. Seejärel süstitakse 0,05 ml lahust; järgnevate süstide puhul tuleb kasutada erinevat süstekohta.

Pärast süstimist ärge pange nõelale katet tagasi ega eemaldage nõela süstlast. Kasutatud süstal koos nõelaga visake teravate jäätmete kogumise konteinerisse või hävitage vastavalt kohalikele nõuetele.