

**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

Ranluspec 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.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga ml sisaldab 0,1 mg polüsorbaat 20.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge kuni veidi veiklev, värvitu kuni helepruunikas vesilahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Ranluspec on näidustatud täiskasvanutele:

- maakuli neovaskulaarse (märja) seniildegeneratsiooni raviks;
- diabeetilise maakuli ödeemist tingitud nägemiskahjustuse raviks;
- proliferatiivse diabeetilise retinopaatia raviks;
- võrkkesta veeni oklusioonist tingitud maakuli ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemise ravi (haruveeni või tsentraalveeni oklusioon);
- soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustuse raviks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

### Annustamine

Ranibizumabi 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 maakuli neovaskulaarse seniildegeneratsiooni (*age-related macular degeneration*, AMD), diabeetilise maakuli ödeemi (*diabetic macular oedema*, DME), proliferatiivse diabeetilise retinopaatia (*proliferative diabetic retinopathy*, PDR) ja võrkkesta veeni 3 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 Ranluspeciga 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 maakuli turse korral pärast BRVO-d*

Ranibizumabi manustamise kohta koos laserfotokoagulatsiooniga on teatud määral kogemusi (vt lõik 5.1). Kui ravi teostatakse samal päeval, tuleb ranibizumabi 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.

### *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*

Ranluspeci 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 viaalis (0,23 ml) on suurem kui soovitatav annus (0,05 ml täiskasvanutel), seetõttu tuleb viaali alles jäänud ravim enne manustamist ära visata.

Ranluspeci 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 silmalaupiegli (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 paiksest laia toimespektriga mikrobitsiidi silmaümbruse naha, silmalau ja silma pinna desinfitseerimiseks vastavalt kohalikule praktikale.

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

Ravimipreparaadi valmistamise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne või kahtlustatav silma- või silmaümbruse infektsioon.

Aktiivne raske silmasisene põletik.

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

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimipreparaatide 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 (*intraocular pressure*, 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 peaaegu 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 suurenenemine (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

Ranibizumabi kasutamisel esineb immunogeensususe tekkimise 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 (*vascular endothelial growth factor*, vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) ravimitega

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

## Ranibizumabi manustamata jätmine 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

1. 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 maakuli 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).

#### Ranluspec sisaldab polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,005 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml manustatavas annuses, mis vastab 0,1 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

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

Koostoimeid ei ole ametlikult uuritud.

Märja AMD ja PM-i lisaraviks fotodünaamilise ravi (PDT) manustamise kohta koos ranibizumabiga 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**

#### Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Rasedus

Ranibizumabi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. *Cynomolgus*-ahvidel läbi viidud loomkatsed ei näita otsest 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, soovitatakse 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 süstimise protseduuriga.

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

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

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

Kliinilistes uuringutes 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

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| Väga sage | Nasofarügiit           |
| Sage      | Kuseteede infektsioon* |

##### Vere ja lümfisüsteemi häired

|      |         |
|------|---------|
| Sage | Aneemia |
|------|---------|

##### Immuunsüsteemi häired

|      |               |
|------|---------------|
| Sage | Ülitundlikkus |
|------|---------------|

##### Psühhiaatrilised häired

|      |        |
|------|--------|
| Sage | Ärevus |
|------|--------|

##### Närvisüsteemi häired

|           |         |
|-----------|---------|
| Väga sage | Peavalu |
|-----------|---------|

##### Silma kahjustused

|           |                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Väga sage | Vitreiid, klaaskeha irdumine, võrkkesta hemorraagia, nägemishäired, silmavalu, klaaskeha hõljumid, konjunktivi 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, konjunktiviit, allergiline konjunktiviit, silmarähm, fotopsia, fotofoobia, ebamugavustunne silmas, silmalau turse, silmalau valu, konjunktivi hüperemia. |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                 | Pimedus, endoftalmiit, 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

*Väga sage* 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

Ranibizumabiga 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. Kõrvalnähtud, seoses kirjeldatud juhtudega, on silmasisese rõhu tõus ja hetkeline pimedus, nägemisteravuse langus, sarvkesta ödeem, sarvkesta valu, 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

Ranluspec on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://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 VEGF110, VEGF121 ja VEGF165), 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 maakuli seniildegeneratsiooni neovaskulaarse vormi progresseerumist, patoloogilist müoopiat ja CNV või diabeetilise maakuli ödeemi või RVO tõttu tekkinud maakuli 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 võrdlusravimi kontrolliga uuringus neovaskulaarse AMD-ga patsientidel kestvusega 24 kuud. Nendesse 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 ranibizumabi, 0,5 mg ranibizumabi 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 fluorestseiniangiograafia näitas veresoonte kõrgeenenud permeaabluse püsimist või taasteket).

Olulised lõpptulemused on summeeritud tabelis 1 ja joonisel 1.

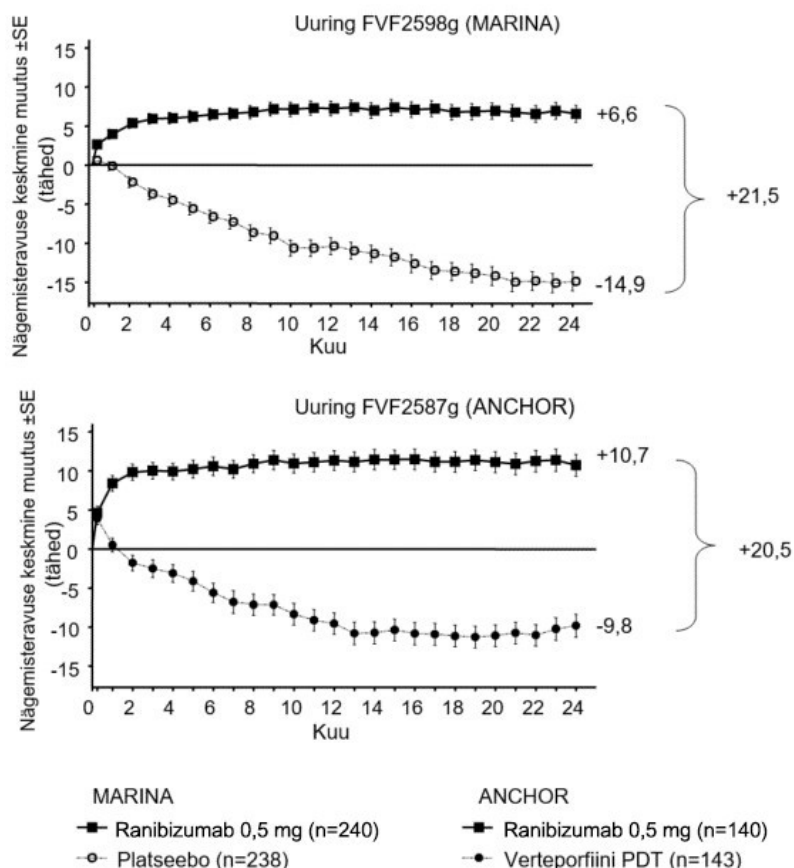
**Tabel 1 12. kuu ja 24. kuu tulemused uuringutes FVF2598g (MARINA) ja FVF2587g (ANCHOR)**

| Näitaja                                                                                                                 | Kuu     | FVF2598g (MARINA)      |                                    | FVF2587g (ANCHOR)                 |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                                                         |         | Platseebo<br>(n = 238) | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n = 240) | Verteporfiini<br>PDT<br>(n = 143) | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n = 140) |
| Nägemisteravuse<br>langus < 15 tähe<br>võrra (%) <sup>a</sup><br>(nägemise<br>säilitamine,<br>esmane<br>tulemusnäitaja) | 12. kuu | 62%                    | 95%                                | 64%                               | 96%                                |
|                                                                                                                         | 24. kuu | 53%                    | 90%                                | 66%                               | 90%                                |

|                                                                  |         |              |             |             |              |
|------------------------------------------------------------------|---------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| Nägemisteravuse paranemine $\geq 15$ tähe võrra (%) <sup>a</sup> | 12. kuu | 5%           | 34%         | 6%          | 40%          |
|                                                                  | 24. kuu | 4%           | 33%         | 6%          | 41%          |
| Nägemisteravuse keskmine muutus (tähed) (SD) <sup>a</sup>        | 12. kuu | -10,5 (16,6) | +7,2 (14,4) | -9,5 (16,4) | +11,3 (14,6) |
|                                                                  | 24. kuu | -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 uuringu 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 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25) skooride järgi patsientide raporteeritud nägemisfunktsiooni statistiliselt olulist paranemist ranibizumabiga saadud ravi rühmas võrreldes 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 monoterapiaga.

### 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 fluorestseiin-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.

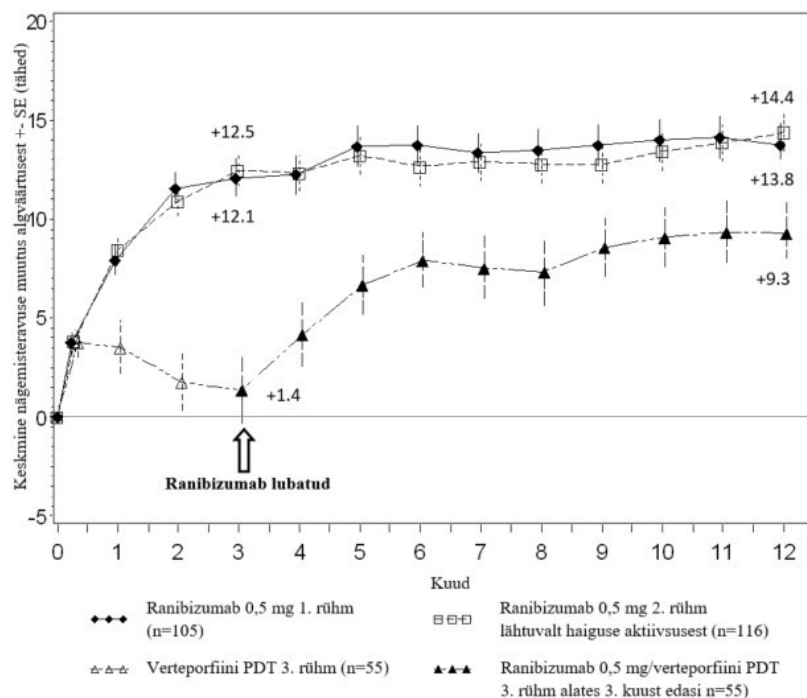
**Tabel 2 3. kuu ja 12. kuu tulemused (uuring RADIANCE)**

|                                                                                     | <b>1. rühm<br/>Ranibizumab<br/>0,5 mg<br/>nägemise<br/>stabiilsus<br/>(n = 105)</b> | <b>2. rühm<br/>Ranibizumab<br/>0,5 mg<br/>haiguse aktiivsus<br/>(n = 116)</b> | <b>3. rühm<br/>vPDT<sup>b</sup><br/>(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 alaskaalasid (üldine nägemine, lähiaktiivsus, vaimne seisund ja nägemisspetsiifiline sõltuvus).

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

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustusega patsientidel hinnati 12 kuu andmete põhjal, mis saadi topeletpimedast kontrolliga kesksest 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 anatoomiliste 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 ranibizumabiga ravi 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 sütet 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 ranibizumabiga ravi 7 patsienti 59-st.

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

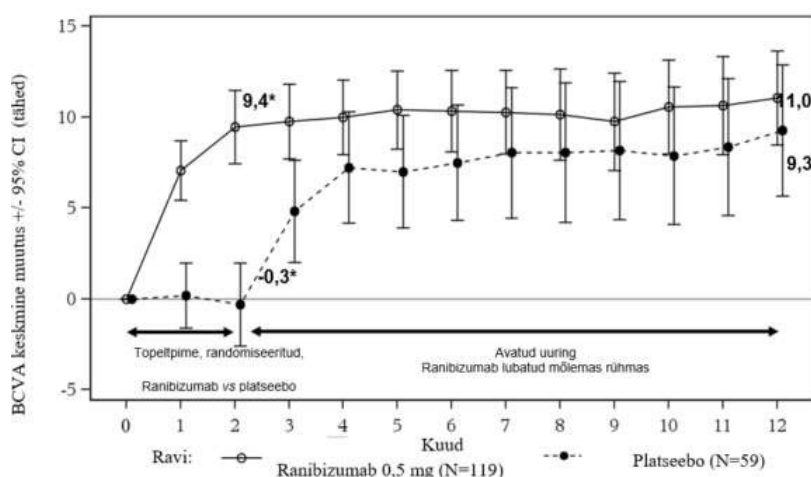
|  | Ranibizumab | Platseebo |
|--|-------------|-----------|
|--|-------------|-----------|

|                                                                                                                                   | 0,5 mg (n = 119) | (n = 59)           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|
| Keskmine parima kontrollitud nägemisteravuse muutus uuringu algusest 2. kuuni <sup>a</sup>                                        | 9,5 tähte        | -0,4 tähte         |
| Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus paranes $\geq 15$ tähte või saavutasid $\geq 84$ tähte võrreldes algväärtust ja 2. kuud | 31,4%            | 12,3%              |
| Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus ei halvenenud $\geq 15$ tähte 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)



\* Tähteldatud 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 retinokoroidopaatia        | 6,5                                        | 28                                    |
| Tsentraalne seroosne korioretinopaatia    | 5,0                                        | 23                                    |
| Idiopaatilise 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 (keskmine 16,6 tähte). Nägemise paranemisega kaasnes 12 kuu jooksul ka tsentraalse võrkkesta paksuse vähenemine. Keskmine 12 kuu jooksul kasutatud ranibizumabi süstete arv oli 3 (vahemik 2 kuni 5). Üldiselt oli ravi ranibizumabiga hästi talutav.

### DME-st tingitud nägemiskahjustuse ravi

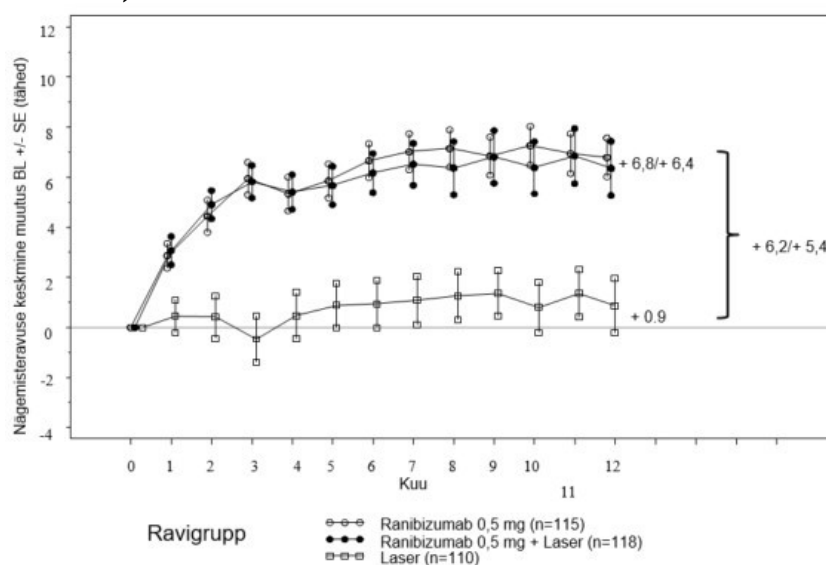
Ranibizumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud kolmes vähemalt 12 kuud kestnud randomiseeritud aktiivse võrdlusravimiga uuringus. Nendesse uuringutesse kaasati kokku 868 patsienti (708 aktiivse ravimi ja 160 kontrollrühma).

II 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 ( $\pm 7,72$ ) tähte, platseeborühmas -0,1 ( $\pm 9,77$ ) tähte ning võrreldes algväärtusega oli keskmine BCVA muutus 12. kuul 10,3 ( $\pm 9,1$ ) tähte ja vastavalt platseeborühmas -1,4 ( $\pm 14,2$ ) tähte (ravi erinevuse  $p < 0,0001$ ).

III faasi uuringus D2301 (RESTORE) randomiseeriti 345 patsienti vahekorras 1:1:1 rühmadesse, kes said 0,5 mg ranibizumabi monoteerapiiana koos platsebo-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,  $p < 0,0001/0,0004$ , 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 maakuli 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<br>n = 115 | Ranibizumab 0,5 mg + Laser<br>n = 118 | Laser<br>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<br>(platseebo)            |
| 36. kuu tulemusnäitajad uuringus D2301-E1 (RESTORE Extension) võrreldes algväärtusega uuringus D2301 (RESTORE) | Eelnevalt ranibizumab 0,5 mg<br>n = 83 | Eelnevalt ranibizumab 0,5 mg + laser<br>n = 83 | Eelnevalt laserravi<br>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 (NEI 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 (*treat-and-extend*, TE) raviskeemil,
- ranibizumab 0,5 mg monoterapia TE raviskeemil,
- ranibizumab 0,5 mg monoterapia 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 sütet oli nõutud plaaniliste visiitide arv 13 ja 20, vastavalt TE ja PRN-i raviskeemi korral. Mõlema TE raviskeemi puhul säilitas rohkem kui 70% patsientidest BCVA, keskmine visiidisagedus oli  $\geq 2$  kuud.

Olulised lõpptulemused on summeeritud tabelis 6.

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

| Lõpptulemuse võrdlus algväärtusega           | TE ranibizumab 0,5 mg + laser<br>n = 117 | TE ainult ranibizumab 0,5 mg<br>n = 125 | PRN ranibizumab 0,5 mg<br>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-i 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 kontrollliga 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 klaaskehasisest 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 konkreetset 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 ilmnas, 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 maakuli ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemise ravi

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust RVO-st tingitud maakuli 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.

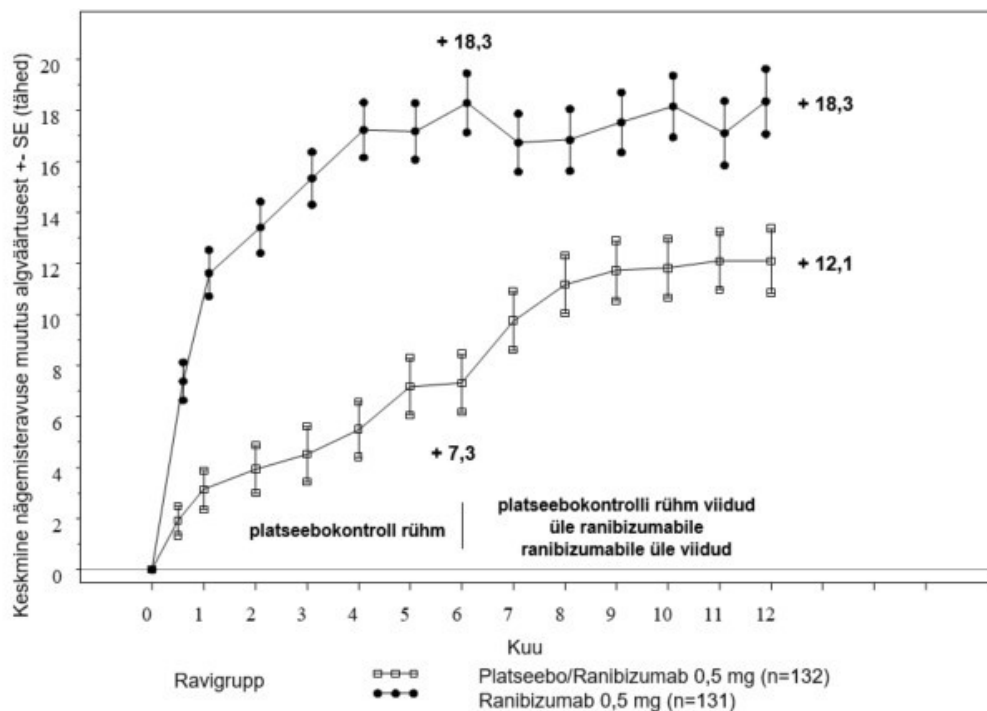
BRAVO ja CRUISE uuringute olulised lõpptulemused on koondatud tabelis 8 ning joonistel 5 ja 6.

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

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

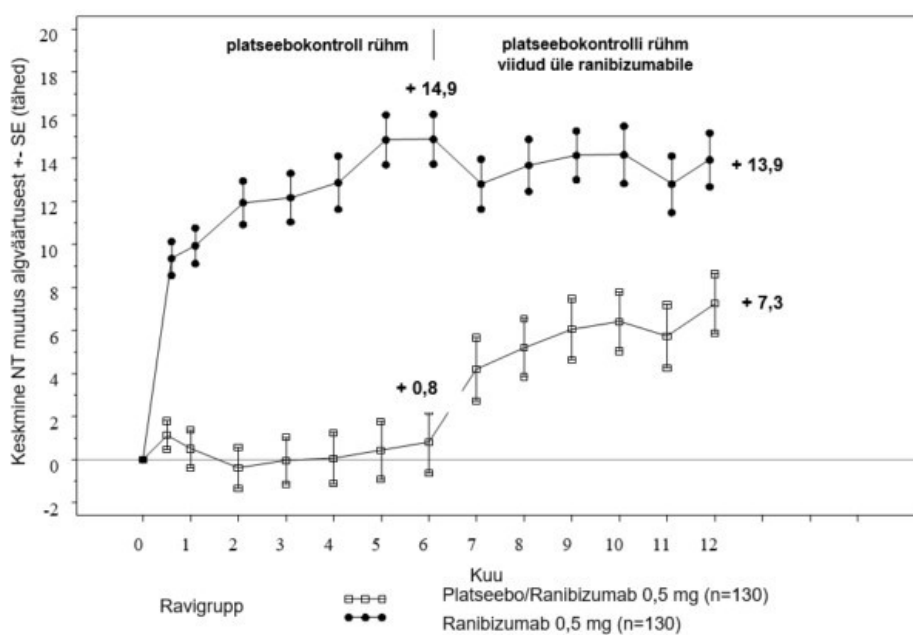
<sup>a</sup>p < 0,0001 mõlema uuringu korral

**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 maakuli 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 maakuli 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)**

|                                                         | <b>BRIGHTER</b>                                                                                                             |                                                   |                          | <b>CRYSTAL</b>                            |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
|                                                         | <b>Ranibizumab<br/>0,5 mg<br/>n = 180</b>                                                                                   | <b>Ranibizumab<br/>0,5 mg + laser<br/>n = 178</b> | <b>Laser*<br/>n = 90</b> | <b>Ranibizumab<br/>0,5 mg<br/>n = 356</b> |
| Keskmine BCVA muutus 12. kuul <sup>a</sup> (tähed) (SD) | +14,8<br>(10,7)                                                                                                             | +14,8<br>(11,13)                                  | +6,0<br>(14,27)          | +12,0<br>(13,95)                          |
| Keskmine BCVA muutus 24. kuul <sup>b</sup> (tähed) (SD) | +15,5<br>(13,91)                                                                                                            | +17,3<br>(12,61)                                  | +11,6<br>(16,09)         | +12,1<br>(18,60)                          |
| Paranemine $\geq$ 15 tähte võrra BCVA 24. kuul (%)      | 52,8                                                                                                                        | 59,6                                              | 43,3                     | 49,2                                      |
| Keskmine süstete arv (SD) (kuud 0...23)                 | 11,4<br>(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 monoterapiaga 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  $\geq$  12 kuud oli vastavates uuringutes 8,6 ja 8,4 tähte. Ravi alustamist tuleks kaaluda diagnoosimise ajal.

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

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ranibizumabi sisaldava võrdlusravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta neovaskulaarse AMD-ga, DME-st tingitud nägemiskahjustuse, RVO tagajärjel tekkinud maakuli ödeemist tingitud, 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 kahepoolsel 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 hõljumaid, mis tundusid samuti olevat annusest sõltuvad ja üldjuhul püsisid raviperioodi lõpuni. 26-nädalases uuringus suurenes klaaskehapõletiku raskus süstete arvu suurenedes. Samas täheldati paranemise järgselt pöördumise 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 klaaskehasisestest süstidest 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.

Intravitrealne 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 toimisid 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 uuringus tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

## **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**

3 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 toatemperatuuril (25 °C) kuni 24 tundi.

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

#### Pakendis viaal

Üks (klorobutüülkummist) korgiga viaal (I tüüpi klaas), milles on 0,23 ml steriilset lahust. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

#### Pakendis viaal

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata. Ühtegi 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)

1 ml steriilne süstal (millel on 0,05 ml tähis) ja süstlanõel (30G × 0,5") täiskasvanud patsientidele  
Neid seadmeid ei ole selles pakendis.

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

Enne ravimi väljatõmbamist eemaldage viaali kate ja puhastage viaali kork (nt 70% alkoholilapiga).

Kinnitage 5 µm filternõel (18G × 1,5", 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.

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

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

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.

Kinnitage süstlanõel (30G × 0,5", 0,3 mm x 13 mm) kindlalt ja aseptiliselt süstla külge.

Eemaldage ettevaatlikult süstlanõela kate ilma süstlanõela süstla küljest lahti ühendamata.

Märkus: Katte eemaldamisel võtke kinni süstlanõela kinnitusosast.

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 kontainerisse või hävitage vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Lupin Europe GmbH  
Hanauer Landstraße 139-143  
60314 Frankfurt  
Saksamaa

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/2012/001

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

▼ 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

Ranluspec 10 mg/ml süstelahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 10 mg ranibizumabi\*. Ühes süstlis on 0,165 ml, mis vastab 1,65 mg ranibizumabile. Süstlist väljutatav kogus on 0,1 ml. See võimaldab manustada 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.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga ml sisaldab 0,1 mg polüsorbaat 20.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge, värvitu kuni pruunikas vesilahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Ranluspec on näidustatud täiskasvanutele:

- maakuli neovaskulaarse (märja) seniildegeneratsiooni raviks;
- diabeetilisest maakuli ödeemist tingitud nägemiskahjustuse raviks;
- proliferatiivse diabeetilise retinopaatia raviks;
- võrkkesta veeni oklusioonist tingitud maakuli ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemise ravi (haruveeni või tsentraalveeni oklusioon);
- soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustuse raviks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

### Annustamine

Ranibizumabi soovituslik annus 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 maakuli neovaskulaarse seniildegeneratsiooni (*age-related macular degeneration*, AMD), diabeetilise maakuli ödeemi (*diabetic macular oedema*, DME), proliferatiivse diabeetilise retinopaatia (*proliferative diabetic retinopathy*, PDR) ja võrkkesta veeni 3 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 Ranluspeciga 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 fluorestseiin-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 maakuli turse korral pärast BRVO-d*  
Ranibizumabi manustamise kohta koos laserfotokoagulatsiooniga on teatud määral kogemusi (vt lõik 5.1). Kui ravi teostatakse samal päeval, tuleb ranibizumabi 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.

### 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*

Ranluspeci 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.

## Manustamisviis

Ühekordseks kasutamiseks ette nähtud süstel ainult intravitreaalseks manustamiseks. Süstel sisaldab soovitatavast annusest 0,5 mg rohkem ravimit. Kogu süstlist väljutatava kogus (0,1 ml) ei ole täielikuks kasutamiseks. Enne süstimist väljutada üleliigne lahus süstlist. Kogu süstli sisu süstimisel võib tekkida üleannustamine. Õhumulli eemaldamiseks koos üleliigse ravimiga lükake kolbi aeglaselt kuni kummist punnkorgi kumer alumine serv on kohakuti musta doseerimismärgiga süstlal (vastab 0,05 ml, see on 0,5 mg ranibizumabi).

Ranluspeci 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 silmalaupetli (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 mikrobitsiidi silmaümbruse naha, silmalau ja silma pinna desinfitseerimiseks vastavalt kohalikule praktikale.

Süstlanõel tuleb viia klaaskeha sisse 3,5...4,0 mm tagapool limbast, eemal horisontaalsest meridiaanist ja hoides suunda silmamuna keskosa poole. Seejärel süstitakse 0,05 ml lahust; järgnevate süstide puhul tuleb kasutada erinevat süstek kohta. Ühte süstlit võib kasutada vaid ühe silma raviks.

Ravimipreparaadi valmistamise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne või kahtlustatav silma- või silmaümbruse infektsioon.

Aktiivne raske silmasisene põletik.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimipreparaatide 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

Mööduvat silmasisese rõhu (*intraocular pressure*, 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 suurenenemine (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

Ranibizumabi kasutamisel esineb immunogeensususe tekkimise 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 (*vascular endothelial growth factor*, vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) ravimitega

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

## Ranibizumabi manustamata jätmine

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

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

## Piiratud andmetega patsientide rühmad

1. 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 kollastähnis (*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 maakuli 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).

#### Ranluspec sisaldab polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,005 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml manustatavas annuses, mis vastab 0,1 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

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

Koostoimeid ei ole ametlikult uuritud.

Märja AMD ja PM-i lisaraviks fotodünaamilise ravi (PDT) manustamise kohta koos ranibizumabiga 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**

#### Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Rasedus

Ranibizumabi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. *Cynomolgus*-ahvidel läbi viidud loomkatsed ei näita otsest 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, soovitatakse 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 süstimise 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 endoftalmiit, pimedus, võrkkesta irdumine, võrkkestarebend ja iatrogenne traumaatiline katarakt (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes 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

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| Väga sage | Nasofarüingiit         |
| Sage      | Kuseteede infektsioon* |

##### Vere ja lümfisüsteemi häired

|      |         |
|------|---------|
| Sage | Aneemia |
|------|---------|

##### Immuunsüsteemi häired

|      |               |
|------|---------------|
| Sage | Ülitundlikkus |
|------|---------------|

##### Psühhiaatrilised häired

|      |        |
|------|--------|
| Sage | Ärevus |
|------|--------|

##### Närvisüsteemi häired

|           |         |
|-----------|---------|
| Väga sage | Peavalu |
|-----------|---------|

##### Silma kahjustused

|           |                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Väga sage | 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, konjunktiviit, allergiline konjunktiviit, silmarähm, fotopsia, fotofoobia, ebamugavustunne silmas, silmalau turse, silmalau valu, konjunktivi hüperemia. |
| <i>Aeg-ajalt</i>                                 | Pimedus, endoftalmiit, 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

*Väga sage* 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

Ranibizumabiga 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 müügiloo 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. Kõrvalnähtud, seoses kirjeldatud juhtudega, on silmasisese rõhu tõus ja hetkeline pimedus, nägemisteravuse langus, sarvkesta ödeem, sarvkesta valu, 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

Ranluspec on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://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 VEGF110, VEGF121 ja VEGF165), 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 maakuli seniildegeneratsiooni neovaskulaarse vormi progresseerumist, patoloogilist müoopiat ja CNV või diabeetilise maakuli ödeemi või RVO tõttu tekkinud maakuli 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 võrdlusravimi kontrolliga uuringus neovaskulaarse AMD-ga patsientidel kestvusega 24 kuud. Nendesse 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 ranibizumabi, 0,5 mg ranibizumabi 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 fluorestseiniangiograafia näitas veresoonte kõrgeenenud permeaabluse püsimist või taasteket).

Olulised lõpptulemused on summeeritud tabelis 1 ja joonisel 1.

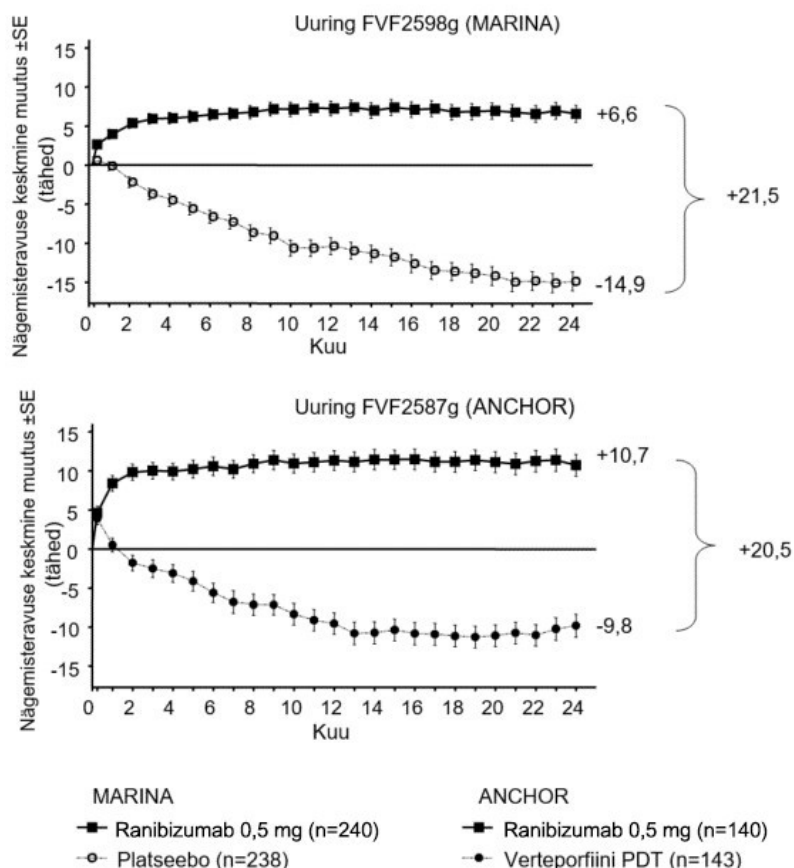
**Tabel 1 12. kuu ja 24. kuu tulemused uuringutes FVF2598g (MARINA) ja FVF2587g (ANCHOR)**

| Näitaja                                                                                                                 | Kuu     | FVF2598g (MARINA)      |                                    | FVF2587g (ANCHOR)                  |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                                                         |         | Platseebo<br>(n = 238) | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n = 240) | Verteporfiin<br>i PDT<br>(n = 143) | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n = 140) |
| Nägemisteravuse<br>langus < 15 tähe<br>võrra (%) <sup>a</sup><br>(nägemise<br>säilitamine,<br>esmane<br>tulemusnäitaja) | 12. kuu | 62%                    | 95%                                | 64%                                | 96%                                |
|                                                                                                                         | 24. kuu | 53%                    | 90%                                | 66%                                | 90%                                |

|                                                                  |         |              |             |             |              |
|------------------------------------------------------------------|---------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| Nägemisteravuse paranemine $\geq 15$ tähe võrra (%) <sup>a</sup> | 12. kuu | 5%           | 34%         | 6%          | 40%          |
|                                                                  | 24. kuu | 4%           | 33%         | 6%          | 41%          |
| Nägemisteravuse keskmine muutus (tähed) (SD) <sup>a</sup>        | 12. kuu | -10,5 (16,6) | +7,2 (14,4) | -9,5 (16,4) | +11,3 (14,6) |
|                                                                  | 24. kuu | -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 uuringu 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 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25) skooride järgi patsientide raporteeritud nägemisfunktsiooni statistiliselt olulist paranemist ranibizumabiga saanud ravi rühmas võrreldes 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 monoterapiaga.

### 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 fluorestseiin-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), vajasis 50,9% patsientidest 1 kuni 2 süstet, 34,5% vajasis 3 kuni 5 süstet ja 14,7% vajasis 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.

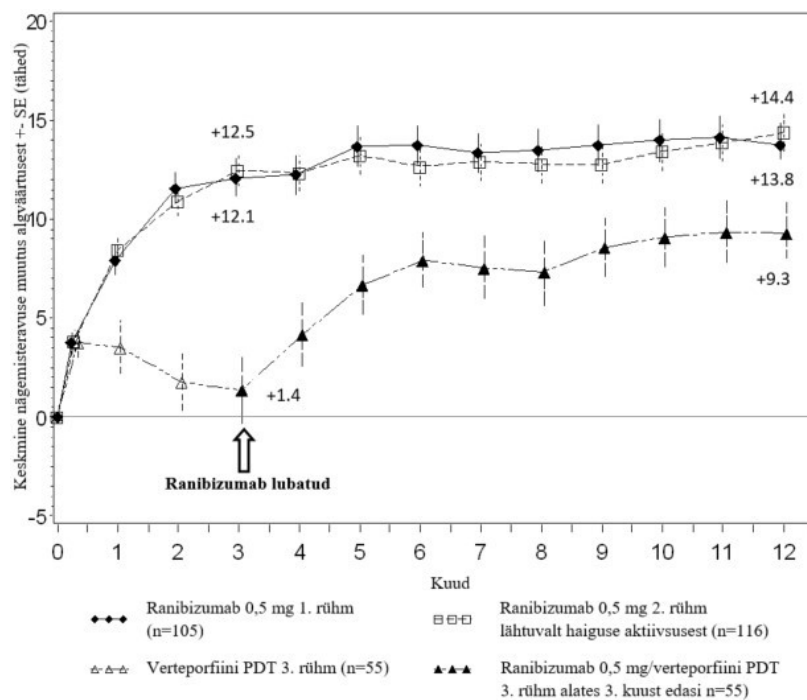
**Tabel 2 3. kuu ja 12. kuu tulemused (uuring RADIANCE)**

|                                                                                     | <b>1. rühm<br/>Ranibizumab<br/>0,5 mg<br/>nägemise<br/>stabiilsus<br/>(n = 105)</b> | <b>2. rühm<br/>Ranibizumab<br/>0,5 mg<br/>haiguse aktiivsus<br/>(n = 116)</b> | <b>3. rühm<br/>vPDT<sup>b</sup><br/>(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 verteporfiini fotodünaamilise teraapiaga (p-väärtus < 0,05) arvestades Riikliku Silmainstituudi (NEI) nägemisfunktsiooni küsimustiku (VFQ-25) kombineeritud punktisummat ja erinevaid alaskaalasid (üldine nägemine, lähiaktiivsus, vaimne seisund ja nägemisspetsiifiline sõltuvus).

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

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustusega patsientidel hinnati 12 kuu andmete põhjal, mis saadi topeletpimedast kontrolliga kesksest 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 anatoomiliste 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 ranibizumabiga ravi 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 sütet 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 ranibizumabiga ravi 7 patsienti 59-st.

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

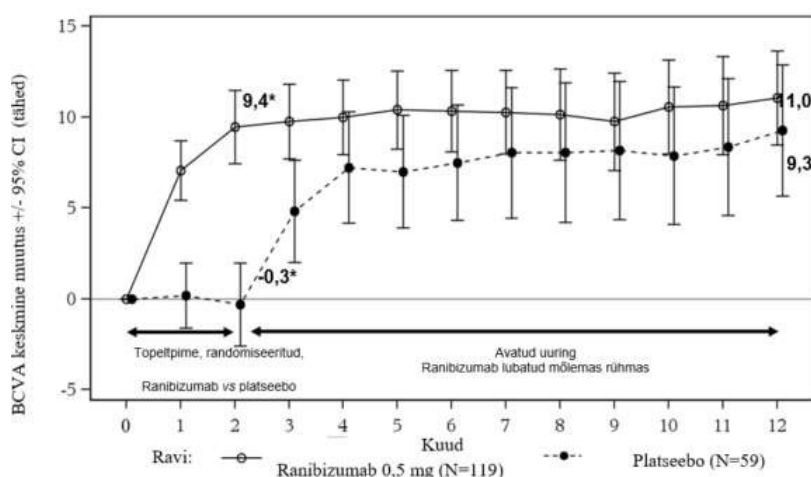
|  | Ranibizumab | Platseebo |
|--|-------------|-----------|
|--|-------------|-----------|

|                                                                                                                                   | 0,5 mg (n = 119) | (n = 59)           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|
| Keskmine parima kontrollitud nägemisteravuse muutus uuringu algusest 2. kuuni <sup>a</sup>                                        | 9,5 tähte        | -0,4 tähte         |
| Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus paranes $\geq 15$ tähte või saavutasid $\geq 84$ tähte võrreldes algväärtust ja 2. kuud | 31,4%            | 12,3%              |
| Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus ei halvenenud $\geq 15$ tähte 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)



\* Tähteldatud 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 retinokoroidopaatia        | 6,5                                        | 28                                    |
| Tsentraalne seroosne korioretinopaatia    | 5,0                                        | 23                                    |
| Idiopaatilise 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 (keskmine 16,6 tähte). Nägemise paranemisega kaasnes 12 kuu jooksul ka tsentraalse võrkkesta paksuse vähenemine. Keskmine 12 kuu jooksul kasutatud ranibizumabi süstete arv oli 3 (vahemik 2 kuni 5). Üldiselt oli ravi ranibizumabiga hästi talutav.

### DME-st tingitud nägemiskahjustuse ravi

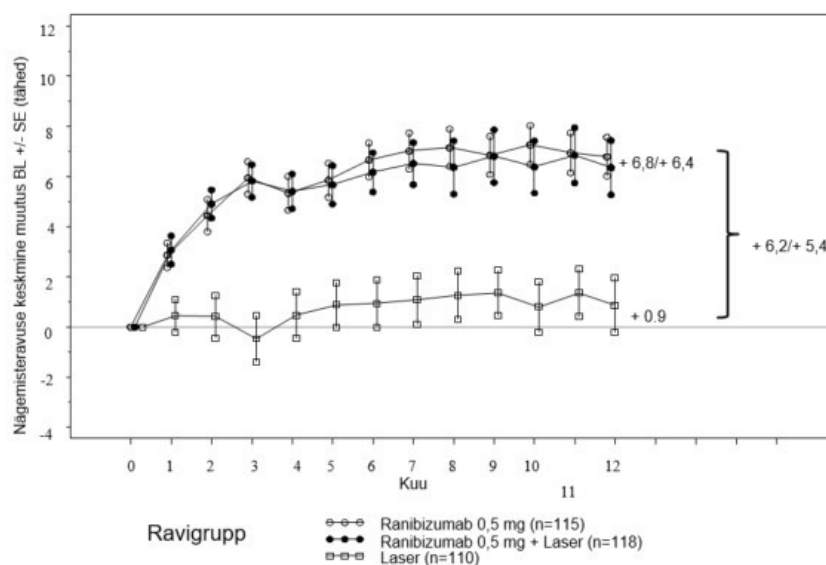
Ranibizumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud kolmes vähemalt 12 kuud kestnud randomiseeritud aktiivse võrdlusravimiga uuringus. Nendesse uuringutesse kaasati kokku 868 patsienti (708 aktiivse ravimi ja 160 kontrollrühma).

II 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 ( $\pm 7,72$ ) tähte, platseeborühmas -0,1 ( $\pm 9,77$ ) tähte ning võrreldes algväärtusega oli keskmine BCVA muutus 12. kuul 10,3 ( $\pm 9,1$ ) tähte ja vastavalt platseeborühmas -1,4 ( $\pm 14,2$ ) tähte (ravi erinevuse  $p < 0,0001$ ).

III faasi uuringus D2301 (RESTORE) randomiseeriti 345 patsienti vahekorras 1:1:1 rühmadesse, kes said 0,5 mg ranibizumabi monoterapiiana koos platsebo-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,  $p < 0,0001/0,0004$ , 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 maakuli 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<br>n = 115 | Ranibizumab 0,5 mg + Laser<br>n = 118 | Laser<br>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<br>(platseebo)            |
|                                                                                                                |                                        |                                                |                               |
| 36. kuu tulemusnäitajad uuringus D2301-E1 (RESTORE Extension) võrreldes algväärtusega uuringus D2301 (RESTORE) | Eelnevalt ranibizumab 0,5 mg<br>n = 83 | Eelnevalt ranibizumab 0,5 mg + laser<br>n = 83 | Eelnevalt laserravi<br>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 visiidiil.

\* 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 (NEI 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 (*treat-and-extend*, TE) raviskeemil,
- ranibizumab 0,5 mg monoterapia TE raviskeemil,
- ranibizumab 0,5 mg monoterapia 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 sütet oli nõutud plaaniliste visiitide arv 13 ja 20, vastavalt TE ja PRN-i raviskeemi korral. Mõlema TE raviskeemi puhul säilitas rohkem kui 70% patsientidest BCVA, keskmine visiidisagedus oli  $\geq$  2 kuud.

Olulised lõpptulemused on summeeritud tabelis 6.

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

| Lõpptulemuse võrdlus algväärtusega           | TE ranibizumab 0,5 mg + laser<br>n = 117 | TE ainult ranibizumab 0,5 mg<br>n = 125 | PRN ranibizumab 0,5 mg<br>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                                | 8,3 (8,1)                                | 6,5 (10,9)                              | 8,1 (8,5)                         |

|                                                                           |      |      |      |
|---------------------------------------------------------------------------|------|------|------|
| muutus 24. kuul (SD)                                                      |      |      |      |
| 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-i 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 kontrollliga 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 klaaskehasisest 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 ilmnas, 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% DRSS-i  $\geq 2$ -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 maakuli ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemise ravi

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust RVO-st tingitud maakuli 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.

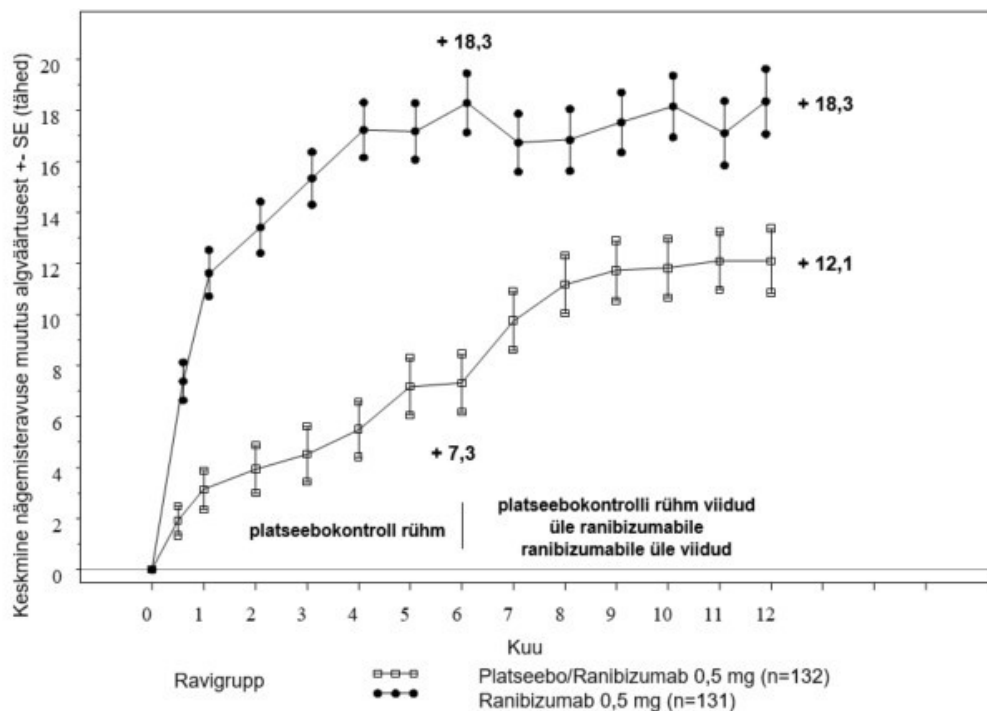
BRAVO ja CRUISE uuringute olulised lõpptulemused on koondatud tabelis 8 ning joonistel 5 ja 6.

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

|                                                                                           | BRAVO                                            |                                    | CRUISE                                           |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                           | Platseebo/<br>ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n = 132) | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n = 131) | Platseebo/<br>ranibizumab<br>0,5 mg<br>(n = 130) | Ranibizumab<br>0,5 mg<br>(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 $\geq 15$ tähe 6. kuul <sup>a</sup> (%)                        | 28,8                                             | 61,1                               | 16,9                                             | 47,7                               |
| Nägemisteravuse paranemine $\geq 15$ tähe 12. kuul (%)                                    | 43,9                                             | 60,3                               | 33,1                                             | 50,8                               |
| 12 kuu jooksul laserravi saanute suhtarv (%)                                              | 61,4                                             | 34,4                               | NA                                               | NA                                 |

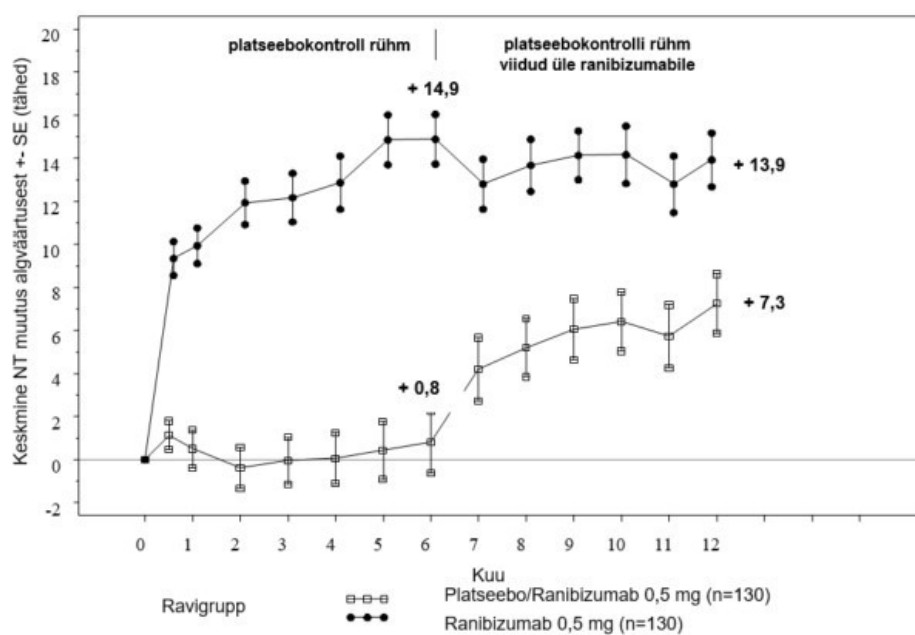
<sup>a</sup>p < 0,0001 mõlema uuringu korral

**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 maakuli 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 maakuli 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)**

|                                                         | <b>BRIGHTER</b>                                                                                                             |                                                   |                          | <b>CRYSTAL</b>                            |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
|                                                         | <b>Ranibizumab<br/>0,5 mg<br/>n = 180</b>                                                                                   | <b>Ranibizumab<br/>0,5 mg + laser<br/>n = 178</b> | <b>Laser*<br/>n = 90</b> | <b>Ranibizumab<br/>0,5 mg<br/>n = 356</b> |
| Keskmine BCVA muutus 12. kuul <sup>a</sup> (tähed) (SD) | +14,8<br>(10,7)                                                                                                             | +14,8<br>(11,13)                                  | +6,0<br>(14,27)          | +12,0<br>(13,95)                          |
| Keskmine BCVA muutus 24. kuul <sup>b</sup> (tähed) (SD) | +15,5<br>(13,91)                                                                                                            | +17,3<br>(12,61)                                  | +11,6<br>(16,09)         | +12,1<br>(18,60)                          |
| Paranemine $\geq$ 15 tähte võrra BCVA 24. kuul (%)      | 52,8                                                                                                                        | 59,6                                              | 43,3                     | 49,2                                      |
| Keskmine süstete arv (SD) (kuud 0...23)                 | 11,4<br>(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 monoterapiaga 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  $\geq$  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

0,5 mg ranibizumabi süstlis ohutust ja efektiivsust ei ole lastel uuritud.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ranibizumabi sisaldava võrdlusravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta neovaskulaarse AMD-ga, DME-st tingitud nägemiskahjustuse, RVO tagajärjel tekkinud maakuli ödeemist tingitud, 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 kahepoolset 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 antikehastusele, mis võib olla kliiniliselt ebaoluline. Mõnedel loomadel täheldati pärast suhteliselt pikka intensiivse põletiku perioodi katarakti teket, mis viitab sellele, et

läätsed muutused tekkisid sekundaarselt raskekujulisele põletikule. Manustamisjärgset silmasisese rõhu mõõduvat tõusu täheldati klaaskehasisest 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 toimisid 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 uuringus tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

## **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**

12 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

Hoida süstel pakendis suletud alusel valguse eest kaitstult.

Enne kasutamist võib avamata alust hoida toatemperatuuril (25 °C) kuni 24 tundi.

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

0,165 ml steriilset lahust süstlis (tsükloolefiini polümeer) kloorbutüülkummist kolvikorgiga, millel on i-coating<sup>TM</sup> (silikoonkummist kattekiht), ning süstla pealisega, mis koosneb poolläbipaistvast, avamist tuvastada võimaldavast jäigast tihendist kloorbutüülkummist korgiga, sealhulgas Luer-lock tüüpi adapter. Süstlil on kolvivars ja sõrmetugi ning süstel on pakendatud suletud alusele.

Pakendis on üks süstel.

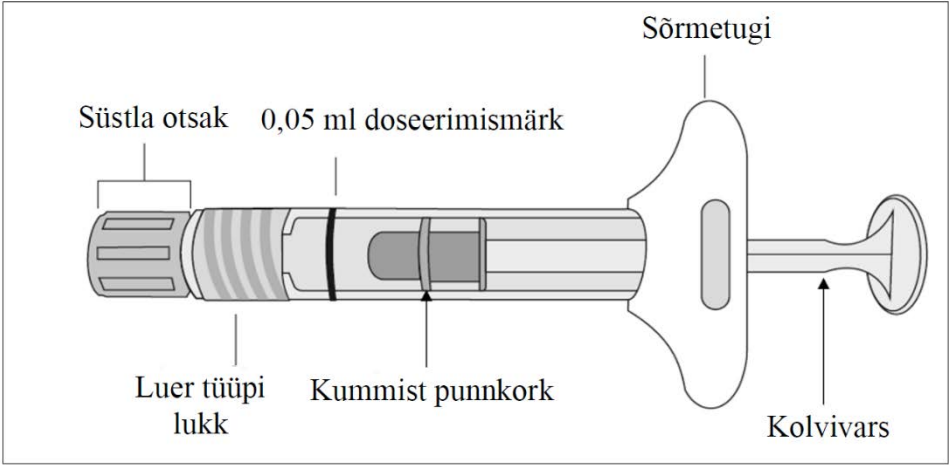
## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

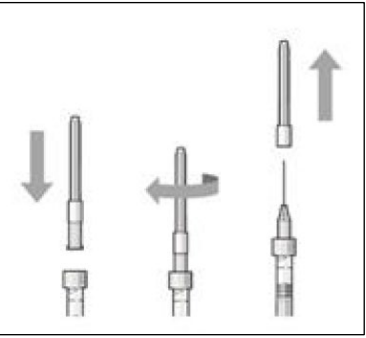
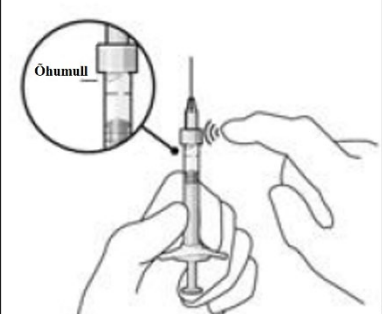
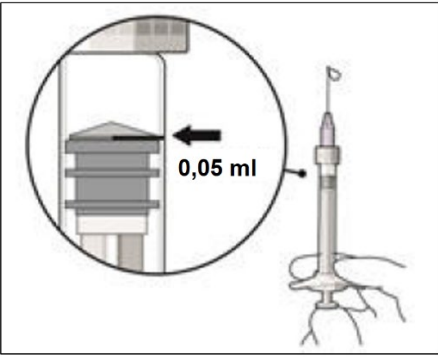
Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstel on steriilne. Mitte kasutada, kui pakend on kahjustunud. Süstli steriilsus on tagatud ainult juhul kui süstli alus on suletud. Süstlit mitte kasutada, kui lahus on muutnud värvi, hägune või sisaldab võõrosakesi.

Süstel sisaldab rohkem ravimit, kui soovitatav annus 0,5 mg. Kogu süstlist väljutatavat kogust (0,1 ml) ei kasutata täielikult. Enne süstimist väljutada üleliigne lahus süstlist. Kogu süstli sisu süstimisel võib tekkida üleannustamine. Õhumulli eemaldamiseks koos üleliigse ravimiga lükake kolbi aeglaselt kuni kummist punnkorgi kumer alumine serv on kohakuti musta doseerimismärgiga süstlal (vastab 0,05 ml, see on 0,5 mg ranibizumabi).

Klaaskehasisese süste tegemiseks kasutada 30G x ½" , steriilset süstlanõela.

Ranluspeci ettevalmistamisel klaaskehasiseseks manustamiseks järgige kasutusjuhendit:

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sissejuhatus     | <p>1. Süstel on steriilne ja ainult ühekordseks annuseks. Mitte kasutada, kui pakend on kahjustunud või varem avatud.</p> <p>2. Ranluspeci ettevalmistamiseks intravitreaalseks manustamiseks järgige seda kasutusjuhendit. Enne süstli kasutamist lugege hoolikalt kogu kasutusjuhend läbi.</p> <p>3. Suletud aluse avamine ja kõik järgnevad etapid tuleb teostada aseptilistes tingimustes.</p> <p>4. Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada 30 G × ½-tollist steriilset süstenõela (pakendis ei sisaldu).</p> <p><b>Märkus: Annuseks tuleb seada 0,05 ml.</b></p>    |
| Süstli kirjeldus |  <p><b>Joonis 1 Ranluspeci süstli illustratsioon</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 1. samm          | <p><b>ETTEVALMISTAMINE</b></p> <p>Tehke kindlaks, et pakendis on steriilne süstel suletud alusel.</p> <p>Eemaldage süstli aluselt kate, tehke seda aseptiliselt, eemaldage süstel aluselt.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 2. samm          | <p><b>KONTROLLIGE SÜSTLIT</b></p> <p>1. RANIBIZUMAB peab olema selge kuni veidi veiklev, värvitu kuni helepruunikas.</p> <p>2. Ärge kasutage süstlit, kui:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- süstli otsak on Luer tüüpi luku küljest lahti;</li> <li>- süstel on kahjustunud;</li> <li>- lahus süstlis sisaldab võõrosakesi, on hägune või värvi muutnud.</li> </ul> <p>3. Kui miski ülaltoodust ei vasta</p>  <p><b>Joonis 2 Ranluspeci 0,5 mg süstel valge sõrmetoega</b></p> |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                               |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <p>tõele, ärge kasutage seda süstlit ning võtke uus.</p> <p><b>Märkus. Ravimi steriilsuse rikkumise vältimiseks ärgetõmmake kolvivart tagasi.</b></p>                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                               |
| 3. samm | <p><b>EEMALDAGE SÜSTLI OTSAK</b></p> <p>Eemaldage süstli otsak ära, keerates seda vastupäeva (vt joonis 3).</p> <p><b>Märkus. Süstli otsaku võib avada, kui kasutaja on süstimiseks valmis. Kui otsak on avatud, ärge pange seda peale tagasi. Kui kasutaja ei ole süstimiseks valmis, tuleb süstel hävitada.</b></p>                                              |  <p><b>Joonis 3 Keermega sulgemisotsaku eemaldamine</b></p> |
| 4. samm | <p><b>KINNITAGE NÕEL</b></p> <p>1. Kinnitage 30G × ½-tolline steriilne süstlanõel kindlalt süstla külge keerates seda tihedalt Luer tüüpi lukule (vt joonis 4).</p> <p>2. Eemaldage ettevaatlikult süstlanõela kate tõmmates seda otse üles.</p> <p><b>Märkus. ärge kordagi pühkige üle süstlanõela.</b></p>                                                       |  <p><b>Joonis 4 Nõela kinnitamine</b></p>                  |
| 5. samm | <p><b>LIIGUTAGE ÕHUMULLE</b></p> <p>1. Hoidke süstalt püstises asendis.</p> <p>2. Kui näete õhumulle, koputage õrnalt süstlale, et mullid liiguksid süstla ülemisse osasse (vt joonis 5).</p>                                                                                                                                                                      |  <p><b>Joonis 5 Õhumulli eemaldamine</b></p>              |
| 6. samm | <p><b>VÄLJUTAGE ÕHK JA SEADKE RAVIMI ANNUS</b></p> <p>1. Hoidke süstalt silmade kõrgusel ja lükake ettevaatlikult kolvivart, kuni <b>kummist punnkorgi alumine serv</b> on kohakuti 0,05 ml doseerimismärgiga (vt joonis 6).</p> <p><b>Märkus. Kolvivars on kinnitatud kummikorgi külge, õhu sisse kinnijäämise vältimiseks ärge tõmmake kolvivart tagasi.</b></p> |  <p><b>Joonis 6 Annuse seadmine</b></p>                   |
| 7. samm | <p><b>SÜSTIGE</b></p> <p>1. Süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes.</p> <p>2. Süstlanõel tuleb viia klaaskeha sisse 3,5...4,0 mm tagapool limbust, vältides</p>                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                               |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>horisontaalset meridiaani ja hoides suunda silmamuna keskosa poole.</p> <p>3. Süstige aeglaselt kuni kummist punnkork jõuab süstla põhjani, et väljutada 0,05 ml lahust.</p> <p>4. Pärast süstimist <b>ärge</b> pange nõelale katet tagasi ega eemaldage nõela süstlast. Kasutatud süstal koos nõelaga visake teravate jäätmete kogumise konteinerisse või hävitage vastavalt kohalikele nõuetele.</p> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Lupin Europe GmbH  
Hanauer Landstraße 139-143  
60314 Frankfurt  
Saksamaa

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/2012/002

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lupin Limited (Biotech Division)  
Gat No.-1156, Village: Ghotawade,  
Taluka Mulshi, District: Pune - 412 115,  
Maharashtra  
India

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Hormosan Pharma GmbH  
Hanauer Landstraße 139-143  
60314 Frankfurt  
Saksamaa

## **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 igas liikmesriigis turule tulekut peab müügiloa hoidja lõpliku teabematerjali kooskõlastama kohaliku pädeva ametiga.

Müügiloa hoidja peab igas liikmesriigis, kus Ranluspeci turustatakse, pärast kohaliku pädeva ametiga kooskõlastamist tagama turule tulekul ja pärast turule tulekut kõikidele silmakliinikute arstidele, kes eeldatavasti Ranluspeci ordineerivad/kasutavad, ajakohastatud patsiendi teabematerjali.

Informatsioon patsiendile peab koosnema nii kirjalikust materjalist kui ka audio CD-st ning need

peavad sisaldama järgmisi põhielemente:

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

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

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VIAALI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ranluspec 10 mg/ml süstelahus  
ranibizumabum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml sisaldab 10 mg ranibizumabi. Viaal sisaldab 2,3 mg ranibizumabi.

**3. ABIAINED**

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

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

1 × 0,23 ml viaal

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

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

Intravitreaalne.

Viaal ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**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 viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Lupin Europe GmbH  
Hanauer Landstraße 139-143  
60314 Frankfurt  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/25/2012/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**ETIKETT VIAALIL**

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

Ranluspec 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****SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ranluspec 10 mg/ml süstelahus süstlis  
ranibizumabum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks 0,165 ml süstel sisaldab 1,65 mg ranibizumabi (10 mg/ml).

**3. ABIAINED**

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

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS****Süstelahus**

Üks 0,165 ml süstel. Üksikannus 0,5 mg/0,05 ml.  
Enne süstimist väljutada üleliigne lahus süstlist.

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

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast suletud aluse avamist kasutada aseptilistes tingimustes.  
Annus seada 0,05 ml doseerimismärgi järgi.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravitreaalne.

**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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda  
Hoida süstel pakendis suletud alusel valguse eest kaitstult.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Lupin Europe GmbH  
Hanauer Landstraße 139-143  
60314 Frankfurt  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/25/2012/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**SÜSTLI BLISTER**

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

Ranluspec 10 mg/ml süstelahus süstlis  
ranibizumabum  
Intravitreaalne

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Lupin Europe GmbH

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

0,165 ml

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

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

Ranluspec 10 mg/ml süstelahus süstlis  
ranibizumabum  
Intravitreaalne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

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

0,165 ml

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Ranlupes 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.

#### 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 arsti.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

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

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

##### Mis ravim on Ranlupes

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

##### Milleks Ranlupesi kasutatakse

Ranlupesi 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 (ealine) maakuli degeneratsioon (*age-related macular degeneration*, AMD) ja proliferatiivne diabeetiline retinopaatia (PDR, suhkurtõvest põhjustatud haigus). See võib olla seotud ka patoloogilisest müoopiast (PM) tingitud soonkesta neovaskularisatsiooniga (*choroidal neovascularization*, CNV), soonjuttidega, tsentraalse seroosse korioretinopatiaga või põletikulise CNV-ga;
- maakuli tursest (reetina keskmise piirkonna paisumine). See turse võib olla põhjustatud diabeedist (haigust kutsutakse diabeetiliseks maakuli tursiks (*diabetic macular oedema*, DME)) või võrkkesta veenide ummistusest (haigust kutsutakse võrkkesta veeni oklusiooniks (*retinal vein occlusion*, RVO)).

##### Kuidas Ranlupes toimib

Ranlupes 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 Ranlupes sellist protsessi blokeerida ja ära hoida sellist ebanormaalset arengut ning turset.

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

## 2. Mida on vaja teada enne Ranluspeci saamist

### Ranluspeci 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 Ranluspeci saamist pidage nõu oma arsti.

- Ranluspeci manustatakse silmasisese süstena. Mõnikord võib Ranluspeciga ravimise 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 Ranluspeci sobivust teie raviks.

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

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

Ranluspeci kasutamine lastel ja noorukitel tõestatud ja seetõttu ei ole soovitatav.

### Muud ravimid ja Ranluspec

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 Ranluspeci süstet.
- Puudub Ranluspeci kasutamise kogemus rasedatel. Ranluspeci 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 Ranluspeci kasutamist nõu oma arstiga.
- Väike kogus ranibizumabi võib erituda rinnapiima, seetõttu ei soovitata Ranluspeci kasutada rinnaga toitmise ajal. Pidage nõu oma arsti või apteekriga enne Ranluspeciga ravi alustamist.

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

### Ravim sisaldab polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,005 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml annuses, mis vastab 0,1 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

## 3. Kuidas Ranluspeci manustatakse

Ranluspeci manustatakse teie silmaarsti poolt ühe silmasisese süstena paikse tuimestusega. Tavaline

süstitav annus on 0,05 ml (mis sisaldab 0,5 mg ranibizumabi). 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 Ranluspeci 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 Ranluspeci ette valmistada ja manustada”.

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

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

### **Enne Ranluspeciga ravi lõpetamist**

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

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.

Ranluspeci 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 (endoftalmiit) 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 ravi ajal Ranluspeciga 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 arsti 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 Ranluspeci 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 toatemperatuuril (25 °C) kuni 24 tundi.
- Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage pakendit, mis on kahjustatud.

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

### **Mida Ranluspec 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, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20, süstevesi.

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

Ranluspec on süstelahus viaalis (0,23 ml). Lahus on veidi veiklev, värvitu või helepruun vesilahus. Saadaval on kahte erinevat pakendi tüüpi:

Ranluspec on saadaval pakendis, milles on üks klorobutüülkummist korgiga ranibizumabi klaasviaal. Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

### **Müügiloa hoidja**

Lupin Europe GmbH  
Hanauer Landstraße 139-143  
60314 Frankfurt  
Saksamaa

### **Tootja**

Hormosan Pharma GmbH  
Hanauer Landstraße 139-143  
60314 Frankfurt  
Saksamaa

### **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

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

## JÄRGMINE TEAVE ON AINULT TERVISHOIUTÖÖTAJATELE:

Palun vaadake ka lõiku 3 „Kuidas Ranluspeci manustatakse”.

### **Kuidas Ranluspeci ette valmistada ja manustada**

Ühekordselt kasutatav viaal ainult klaaskehasiseseks manustamiseks.

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

Märja AMD, CNV, PDR korral ja DME-st või RVO tagajärjel tekkinud maakuli tursest tingitud nägemiskahjustuse korral on Ranluspeci 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 sütet.

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

Ravi Ranluspeciga 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 fluorestseiin-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 sütet, mõned võivad vajada sagedasemat ravi, ka igakuiseid süsteid. Patoloogilisest müoopiast (PM) tingitud soonkesta neovaskularisatsiooniga patsiendid võivad esimese aasta jooksul vajada vaid ühte või kahte sütet.

*Rahanibizumab ja laserfotokoagulatsioon DME ja maakuli ödeemi korral pärast RVO-d*  
Ranibizumabi manustamise kohta koos laserfotokoagulatsiooniga on teatud määral kogemusi. Kui ravi teostatakse samal päeval, tuleb ranibizumabi 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.

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

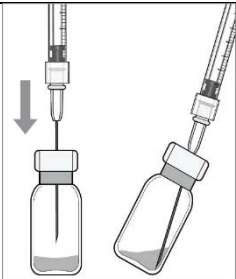
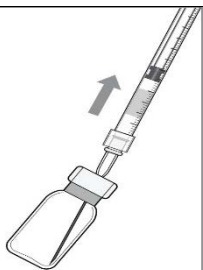
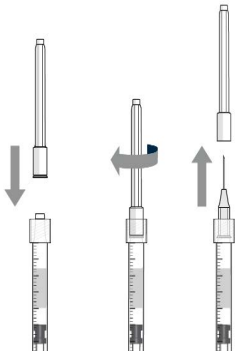
Süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes, mis hõlmab kirurgilist käte desinfitseerimist, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalauppegli (või samaväärse) kasutamist ja steriilse paratsenteesi kättesaadavust (vajadusel). Enne ravimi klaaskehasse süstimist tuleb hoolikalt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

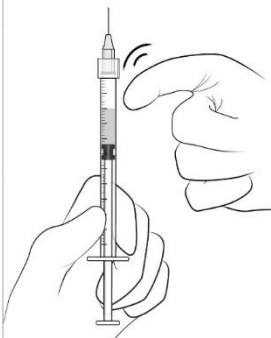
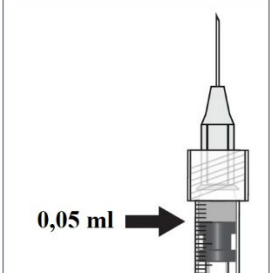
Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata. Ühtegi kahjustuse või rikkumise tunnusega viaali ei tohi kasutada. Steriilsus on tagatud ainult juhul, kui pakendi sulgur on terve. Ettevalmistamiseks ja intravitreaalse süste tegemiseks on vaja järgmisi ühekordseid meditsiinilisi seadmeid:

- 5 µm filternõel (18G × 1½", 1,2 mm × 40 mm)
- 1 ml steriilne süstal (millel on 0,05 ml tähis)
- süstlanõel (30G × ½" ).

Neid seadmeid ei ole Ranluspeci pakendis.

Ranluspeci ettevalmistamisel klaaskehasiseseks manustamiseks täiskasvanutele järgige palun järgmisi kasutusjuhiseid:

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | <p>Enne ravimi väljatõmbamist tuleb viaali kummikorgi väline osa desinfitseerida.</p> <p>Kinnitage 5-mikroniline filternõel (18 G × ½ tolli) 1 ml Luer-lock liitmikuga süstla külge, järgides aseptika nõudeid.</p> <p>Suruge filternõel läbi viaali korgi keskosa, kuni nõel puutub vastu viaali põhja.</p> <p>Eemaldage kogu vedelik viaalist, hoides viaali veidi kaldu püstises asendis, et kergendada selle täielikku tühjendamist.</p> |
|  | <p>Kontrollige, et kolb saab viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud ja filternõel tühjeneb täielikult.</p> <p>Filternõel tuleb pärast viaali sisu eemaldamist minema visata ja seda ei tohi kasutada klaaskehasiseseks süstimiseks.</p>                                                                                                                                                                                              |
|  | <p>Kinnitage 30 G × ½-tolline steriilne süstlanõel kindlalt süstla külge, keerates selle tugevalt Luer-lock liitmiku külge.</p> <p>Eemaldage ettevaatlikult nõelakate, tõmmates selle otse ära. Ärge nõela kordagi pühkige.</p> <p>Märkus: Katte eemaldamisel võtke kinni süstlanõela kinnitusosast.</p>                                                                                                                                     |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Hoidke süstlit nõel ülespidi. Kui süstlis on õhumulle, koputage sõrmega kergelt süstlile, kuni mullid tõusevad üles.</p> <p>Märkus: Ärge pühkige üle süstlanõela. Ärge tõmmake kolbi tagasi.</p> |
|  | <p>Hoidke süstlit silmade kõrgusel ja lükake ettevaatlikult kolbi, kuni kolvi ots on kohakuti süstlal oleva 0,05 ml joonega.</p>                                                                    |

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.

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Ranluspec 10 mg/ml süstelahus süstlis 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.

#### 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 arsti.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

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

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

#### Mis ravim on Ranluspec

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

#### Milleks Ranluspeci kasutatakse

Ranluspeci 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 (ealine) maakuli degeneratsioon (*age-related macular degeneration*, AMD) ja proliferatiivne diabeetiline retinopaatia (PDR, suhkurtõvest põhjustatud haigus). See võib olla seotud ka patoloogilisest müoopiast (PM) tingitud soonkesta neovaskularisatsiooniga (*choroidal neovascularization*, CNV), soonjuttidega, tsentraalse seroosse korioretinopatiaga või põletikulise CNV-ga;
- maakuli tursest (reetina keskmise piirkonna paisumine). See turse võib olla põhjustatud diabeedist (haigust kutsutakse diabeetiliseks maakuli tursiks (*diabetic macular oedema*, DME)) või võrkkesta veenide ummistusest (haigust kutsutakse võrkkesta veeni oklusiooniks (*retinal vein occlusion*, RVO)).

#### Kuidas Ranluspec toimib

Ranluspec 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 Ranluspec sellist protsessi blokeerida ja ära hoida sellist ebanormaalset arengut ning turset.

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

### 2. Mida on vaja teada enne Ranluspeci saamist

**Ranluspeci 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 Ranluspeci saamist pidage nõu oma arsti.

- Ranluspeci manustatakse silmasisese süstena. Mõnikord võib Ranluspeciga ravimise 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 Ranluspeci sobivust teie raviks.

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

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

Ranluspeci kasutamine lastel ja noorukitel tõestatud ja seetõttu ei ole soovitatav.

**Muud ravimid ja Ranluspec**

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 Ranluspeci süstet.
- Puudub Ranluspeci kasutamise kogemus rasedatel. Ranluspeci 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 Ranluspeci kasutamist nõu oma arstiga.
- Väike osa Ranluspeci võib erituda rinnapiima, seetõttu ei soovitata Ranluspeci kasutada rinnaga toitmise ajal. Pidage nõu oma arsti või apteekriga enne Ranluspeciga ravi alustamist.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

**Ravim sisaldab polüsorbaat 20**

Ravim sisaldab 0,005 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml annuses, mis vastab 0,1 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

**3. Kuidas Ranluspeci manustatakse**

Ranluspeci manustatakse teie silmaarsti poolt ühe silmasisese süstena paikse tuimestusega. Tavaline süstitav annus on 0,05 ml (mis sisaldab 0,5 mg ranibizumabi). Süstel sisaldab soovitatavast annusest

0,5 mg rohkem ravimit. Kogu süstlist väljutatavat kogust ei kasutata täielikult. Enne süstimist väljutada süstlist üleliigne lahus. Kogu süstli sisu süstimisel võib tekkida üleannustamine. 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 Ranluspeci 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 Ranluspeci ette valmistada ja manustada”.

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

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

### **Enne Ranluspeciga ravi lõpetamist**

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

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.

Ranluspeci 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 (endoftalmiit) 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 ravi ajal Ranluspeciga 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, köha, 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 arsti. 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 Ranluspeci säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli sildil pärast kõlblikkusaega (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Enne kasutamist võib hoida suletud alust toatemperatuuril (25 °C) kuni 24 tundi.
- Hoida süstel avamata alusel pakendis valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage pakendit, mis on kahjustatud.

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

### **Mida Ranluspec sisaldab**

- Toimeaine on ranibizumab. Üks ml sisaldab 10 mg ranibizumabi. Ühes süstlis on 0,165 ml, mis vastab 1,65 mg ranibizumabile. See võimaldab manustada üksikannusena 0,05 ml, mis sisaldab 0,5 mg ranibizumabi.
- Teised koostisosad on  $\alpha,\alpha$ -trehaloosdihüdraat, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20, süstevesi.

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

Ranluspec on süstelahus süstlis. Süstlis on 0,165 ml steriilset, värvitut kuni helepruunikat vesilahust. Süstel sisaldab soovitatavast annusest 0,5 mg rohkem ravimit. Kogu süstlist väljutatavat kogust ei kasutata täielikult. Enne süstimist väljutada üleliigne lahus süstlist. Kogu süstli sisu süstimisel võib tekkida üleannustamine.

Üks süstel pakendis, pakendatud suletud alusele. Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks.

### **Müügiloo hoidja**

Lupin Europe GmbH  
Hanauer Landstraße 139-143  
60314 Frankfurt  
Saksamaa

### **Tootja**

Hormosan Pharma GmbH  
Hanauer Landstraße 139-143  
60314 Frankfurt  
Saksamaa

### **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

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

## **JÄRGMINE TEAVE ON AINULT TERVISHOIUTÖÖTAJATELE:**

Palun vaadake ka lõiku 3 „Kuidas Ranluspeci manustatakse”.

### **Kuidas Ranluspeci ette valmistada ja manustada**

Ühekordselt kasutatav süstel ainult klaaskehasiseseks manustamiseks

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

Märja AMD, CNV, PDR korral ja DME-st või RVO tagajärjel tekkinud maakuli tursest tingitud nägemiskahjustuse korral on Ranluspeci 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 sütet.

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

Ravi Ranluspeciga 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 fluorestseiin-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 sütet, mõned võivad vajada sagedasemat ravi, ka igakuiseid süsteid. Patoloogilisest müoopiast (PM) tingitud soonkesta neovaskularisatsiooniga patsiendid võivad esimese aasta jooksul vajada vaid ühte või kahte sütet.

*Rahanibizumab ja laserfotokoagulatsioon DME ja maakuli ödeemi korral pärast RVO-d*  
Ranibizumabi manustamise kohta koos laserfotokoagulatsiooniga on teatud määral kogemusi. Kui ravi teostatakse samal päeval, tuleb ranibizumabi 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.

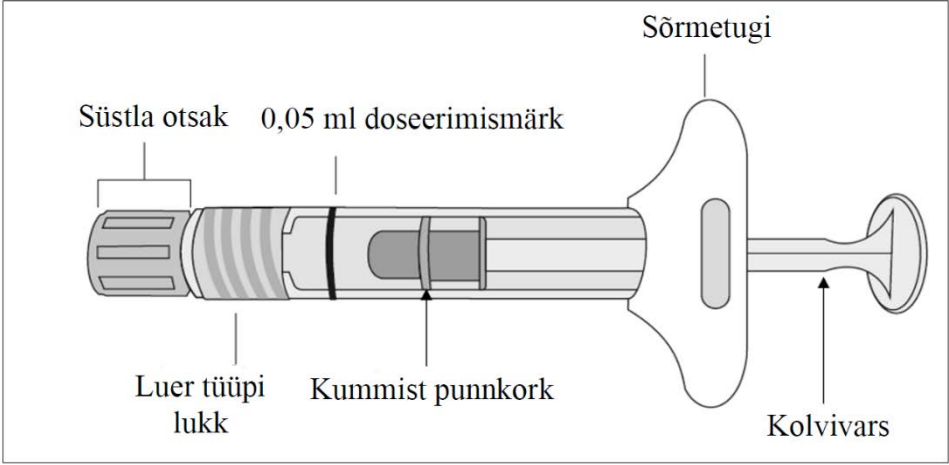
Ranluspeci tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes.

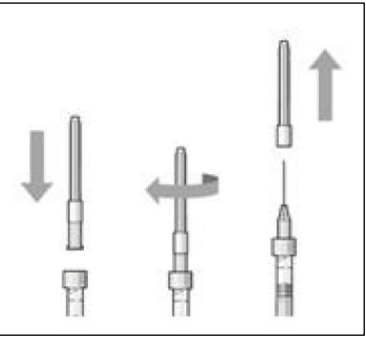
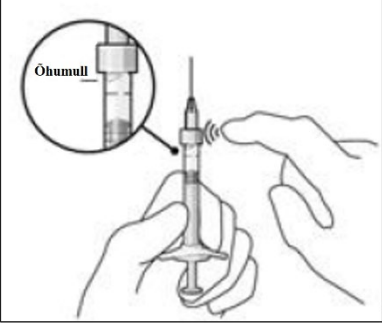
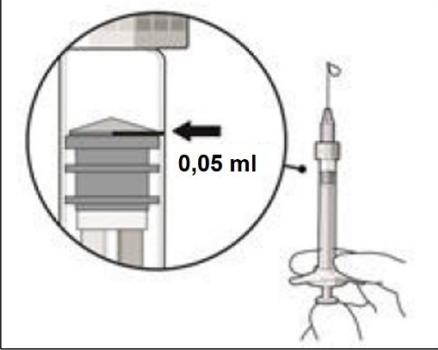
Süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes, mis hõlmab kirurgilist käte desinfitseerimist, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalauppegli (või samaväärse) kasutamist ja steriilse paratsenteesi kättesaadavust (vajadusel). Enne ravimi klaaskehasse süstimist tuleb hoolikalt hinnata patsiendi meditsiinilist anamneesi ülitundlikkusreaktsioonide suhtes. Enne süstimist tuleb tagada piisav anesteesia ja manustada paikset laia toimespektriga mikrobiitsiidi silmaümbruse naha, silmalau ja silma pinna desinfitseerimiseks vastavalt kohalikule praktikale. Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstel on steriilne. Mitte kasutada, kui pakend on kahjustunud. Süstli steriilsus on tagatud ainult juhul kui süstli alus on suletud. Süstlit mitte kasutada, kui lahus on muutnud värvi, hägune või sisaldab võõrosakesi.

Süstel sisaldab soovitatavast annusest 0,5 mg rohkem ravimit. Kogu süstlist väljutatavat kogust (0,1 ml) ei kasutata täielikult. Enne süstimist väljutada üleliigne lahus süstlist. Kogu süstli sisu süstimisel võib tekkida üleannustamine. Õhumulli eemaldamiseks koos üleliigse ravimiga lükake aeglaselt kolbi kuni kummist punnkorgi kumer alumine serv on kohakuti musta doseerimismärgiga süstlal (vastab 0,05 ml mahule, see on 0,5 mg ranibizumabi).

Klaaskehasisesse süste tegemiseks kasutada 30G x ½", steriilset süstlanõela.

Ranluspeci ettevalmistamisel klaaskehasiseseks manustamiseks järgige kasutusjuhendit:

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sissejuhatus     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Süstel on steriilne ja ainult ühekordseks annuseks. Mitte kasutada, kui pakend on kahjustunud või varem avatud.</li> <li>2. Ranluspeci ettevalmistamiseks intravitreaalseks manustamiseks järgige seda kasutusjuhendit. Enne süstli kasutamist lugege hoolikalt kogu kasutusjuhend läbi.</li> <li>3. Suletud aluse avamine ja kõik järgnevad etapid tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes.</li> <li>4. Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada 30 G × ½-tollist steriilset süstenõela (pakendis ei sisaldu).</li> </ol> <p><b>Märkus: Annuseks tuleb seada 0,05 ml.</b></p>                                      |
| Süstli kirjeldus |  <p><b>Joonis 1 Ranluspeci süstli illustratsioon</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 1. samm          | <p><b>ETTEVALMISTAMINE</b></p> <p>Tehke kindlaks, et pakendis on steriilne süstel suletud alusel. Eemaldage süstli aluselt kate, tehke seda aseptiliselt, eemaldage süstel aluselt.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 2. samm          | <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p><b>KONTROLLIGE SÜSTLIT</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. RANIBIZUMAB peab olema selge kuni veidi veiklev.</li> <li>2. Ärge kasutage süstlit, kui: <ul style="list-style-type: none"> <li>- süstli otsak on Luer tüüpi luku küljest lahti;</li> <li>- süstel on kahjustunud;</li> <li>- lahus süstlis sisaldab võõrosakesi, on hägune või värvi</li> </ul> </li> </ol> </div> <div style="flex: 1; text-align: center;">  <p><b>Joonis 2 Ranluspeci 0,5 mg süstel valge sõrmetoega</b></p> </div> </div> |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                               |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <p>muutnud.</p> <p>3. Kui miski ülaltoodust ei vasta tõele, ärge kasutage seda süstlit ning võtke uus.</p> <p><b>Märkus. Ravimi steriilsuse rikkumise vältimiseks ärgetõmmake kolvivart tagasi.</b></p>                                                                                                                                                            |                                                                                                                                               |
| 3. samm | <p><b>EEMALDAGE SÜSTLI OTSAK</b></p> <p>Eemaldage süstli otsak ära, keerates seda vastupäeva (vt joonis 3).</p> <p><b>Märkus. Süstli otsaku võib avada, kui kasutaja on süstimiseks valmis. Kui otsak on avatud, ärge pange seda peale tagasi. Kui kasutaja ei ole süstimiseks valmis, tuleb süstel hävitada.</b></p>                                              |  <p><b>Joonis 3 Keermega sulgemisotsaku eemaldamine</b></p> |
| 4. samm | <p><b>KINNITAGE NÕEL</b></p> <p>1. Kinnitage 30G × ½-tolline steriilne süstlanõel kindlalt süstla külge keerates seda tihedalt Luer tüüpi lukule (vt joonis 4).</p> <p>2. Eemaldage ettevaatlikult süstlanõela kate tõmmates seda otse üles.</p> <p><b>Märkus. ärge kordagi pühkige üle süstlanõela.</b></p>                                                       |  <p><b>Joonis 4 Nõela kinnitamine</b></p>                  |
| 5. samm | <p><b>LIIGUTAGE ÕHUMULLE</b></p> <p>1. Hoidke süstalt püstises asendis.</p> <p>2. Kui näete õhumulle, koputage õrnalt süstlale, et mullid liiguksid süstla ülemisse osasse (vt joonis 5).</p>                                                                                                                                                                      |  <p><b>Õhumulli eemaldamine</b></p>                       |
| 6. samm | <p><b>VÄLJUTAGE ÕHK JA SEADKE RAVIMI ANNUS</b></p> <p>1. Hoidke süstalt silmade kõrgusel ja lükake ettevaatlikult kolvivart, kuni <b>kummist punnkorgi alumine serv</b> on kohakuti 0,05 ml doseerimismärgiga (vt joonis 6).</p> <p><b>Märkus. Kolvivars on kinnitatud kummikorgi külge, õhu sisse kinnijäämise vältimiseks ärge tõmmake kolvivart tagasi.</b></p> |  <p><b>Joonis 6 Annuse seadmine</b></p>                   |
| 7. samm | <b>SÜSTIGE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                               |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes.</li> <li>2. Sisestage nõel süstekohta.</li> <li>3. Süstige aeglaselt kuni kummist punnkork jõuab süstla põhjani, et väljutada 0,05 ml lahust.</li> <li>4. Pärast süstimist <b>ärge</b> pange nõelale katet tagasi ega eemaldage nõela süstlast. Kasutatud süstal koos nõelaga visake teravate jäätmete kogumise konteinerisse või hävitage vastavalt kohalikele nõuetele.</li> </ol> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|