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

Rimmyrah 10 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge kuni veidi veiklev, värvitu kuni pruunikas steriilne vesilahus, pH 5,2...5,8, osmolaalsus 240 kuni 378 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

<u>Annustamine</u>

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 maakula 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 anatoomiliste parameetrite järgi.

Ravi selle ravimiga tuleb katkestada, kui arsti arvamusel ei viita nägemisteravus ega anatoomilised 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 maakula turse korral pärast BRVO-d
Ranibizumabi manustamise kohta koos laserfotokoagulatsiooniga on teatud määral kogemusi (vt lõik 5.1). Kui ravi teostatakse samal päeval, tuleb 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
Ravimi 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.

Rimmyrahi 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 silmalaupeegli (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 paikselt 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 limbust, eemal horisontaalsest meridiaanist ja hoides suunda silmamuna keskosa poole. Seejärel süstitakse 0,05 ml lahust; järgnevate süstide puhul tuleb kasutada erinevat süstekohta.

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

Intravitreaalse süstimisega seotud reaktsioonid

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

Silmasisese rõhu tõus

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

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

Mõlema silma üheaegne ravi

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

Immunogeensus

Ranibizumabi kasutamisel esineb immunogeensuse 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 ≥30 tähte võrreldes viimase nägemisteravuse mõõtmisega;
- silmasisene rõhk ≥ 30 mmHg;
- võrkkesta rebend;
- subretinaalne hemorraagia, mis haarab võrkkesta-tsentraallohu, või kui verevalumi suurus on ≥ 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 kollastähni 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 kaasuvalt 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 maakula ödeemiga ja PM-st tingitud sekundaarse CNV-ga patsientide ravi kohta, kellel on anamneesis insult või transitoorsed isheemilised atakid. Patsientide puhul, kellel on esinenud insult või transitoorne isheemiline atakk, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole ametlikult uuritud.

Märja AMD ja PM-i 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

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Ranibizumabi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. *Cynomolgus*-ahvidel läbi viidud loomkatsed ei näita 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 käsitsemise 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 hüpereemia, silmasisese rõhu tõus, vitreiit, 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, nasofarüngiit ja artralgia.

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

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

Kõrvaltoimete tabel[#]

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi, kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100), harv (≥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.

Tabel 1 Kõrvaltoimete loend

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Nasofarüngiit
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	Vitreiit Klaaskeha irdumine Võrkkesta hemorraagia Nägemishäired Silmavalu Klaaskeha hõljumid

	Konjunktiivi hemorraagia Silmaärritus Võõrkeha tunne silmas Suurenenud pisaravool Blefariit Kuiv silm Silma hüpereemia Silma sügelus
Sage	Võrkkesta degeneratsioon Võrkkesta kahjustus Võrkkesta irdumine Võrkkestarebend Võrkkesta pigmentepiteeli irdumine Võrkkesta pigmentepiteeli rebend Nägemisteravuse langus Klaaskeha hemorraagia Klaaskeha kahjustus Uveiit Iriit 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 Konjunktiivi hüpereemia
Aeg-ajalt	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	
Sage	Köha
Seedetrakti häired	
Sage	Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Allergilised reaktsioonid (lööve, urtikaaria, kihelus,

	erüteem)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	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 ranibizumabega 0,5 mg kui neil, kes said võrdlusravi (platseebo või verteporfiini fotodünaamiline ravi).
* täheldatud üksnes DME-ga patsientidel

Ravimrühmale iseloomulikud kõrvaltoimed

Ranibizumabi-ravi saanud patsientidel oli märja AMD-ga kolmanda faasi uuringutes mitteokulaarse hemorraagia üldine sagedus vähesel määral suurenenud, kõrvaltoime on potentsiaalselt seotud süsteemse VEGF (vaskulaarse endoteeli kasvufaktor) inhibitsiooniga. Siiski ei leitud kindlat seost erinevate hemorraagiate 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. Kõrvalnähud, 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

Rimmyrah on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Toimemehhanism

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Märja AMD ravi

Märja AMD korral on ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust hinnatud kolmes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo- või aktiivse 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 fluorestseiinangiograafia näitas veresoonte kõrgenenud permeaabluse püsimist või taasteket).

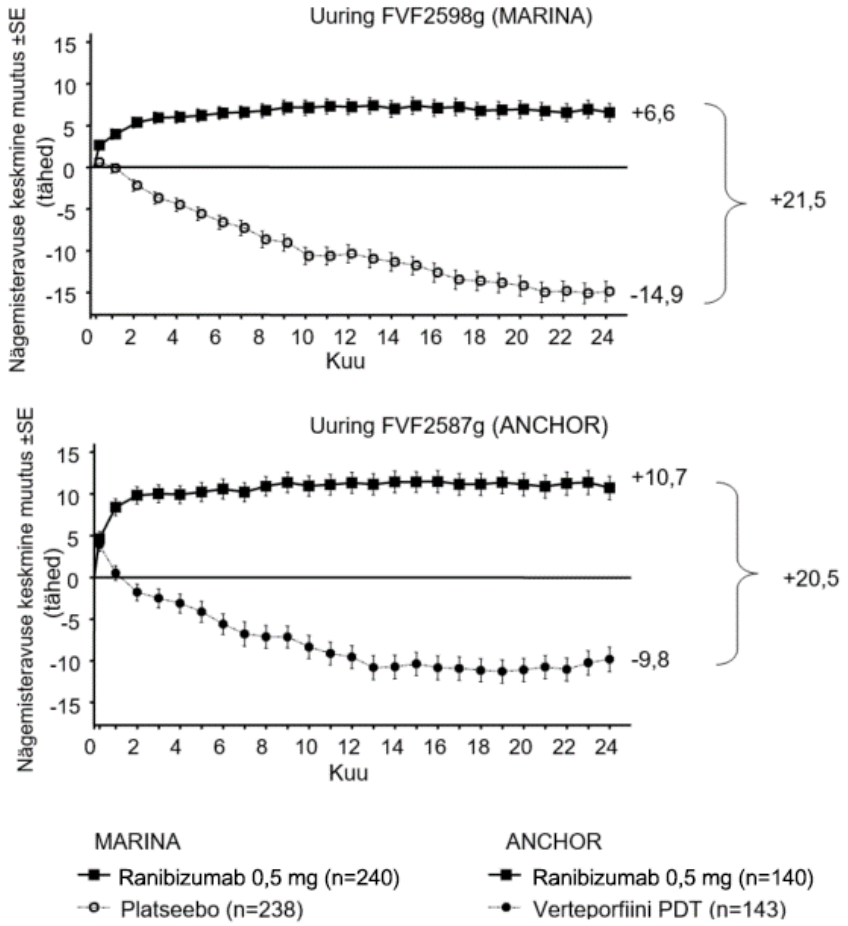
Olulised lõpptulemused on summeeritud tabelis 2 ja joonisel 1.

Tabel 2 12. kuu ja 24. kuu tulemused uuringutes FVF2598g (MARINA) ja FVF2587g (ANCHOR)

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Näitaja	Kuu	Platseebo (n=238)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	Verteporfiini PDT (n=143)	Ranibizumab 0,5 mg (n=140)
Nägemisteravuse langus <15 tähe võrra (%)[a] (nägemise säilitamine, esmane tulemusnäitaja)	12. kuu	62%	95%	64%	96%
	24. kuu	53%	90%	66%	90%
Nägemisteravuse paranemine ≥15 tähe võrra (%)[a]	12. kuu	5%	34%	6%	40%
	24. kuu	4%	33%	6%	41%
Nägemisteravuse keskmine muutus (tähed) (SD)[a]	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)

[a] 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 monoteraapiaga.

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), vajasid 50,9% patsientidest 1 kuni 2 süstet, 34,5% vajasid 3 kuni 5 süstet ja 14,7% vajasid 6 kuni 12 süstet 12-kuulise uuringuperioodi jooksul. 62,9% 2. rühma patsientidest ei vajanud süsteid uuringuperioodi viimasel 6 kuul.

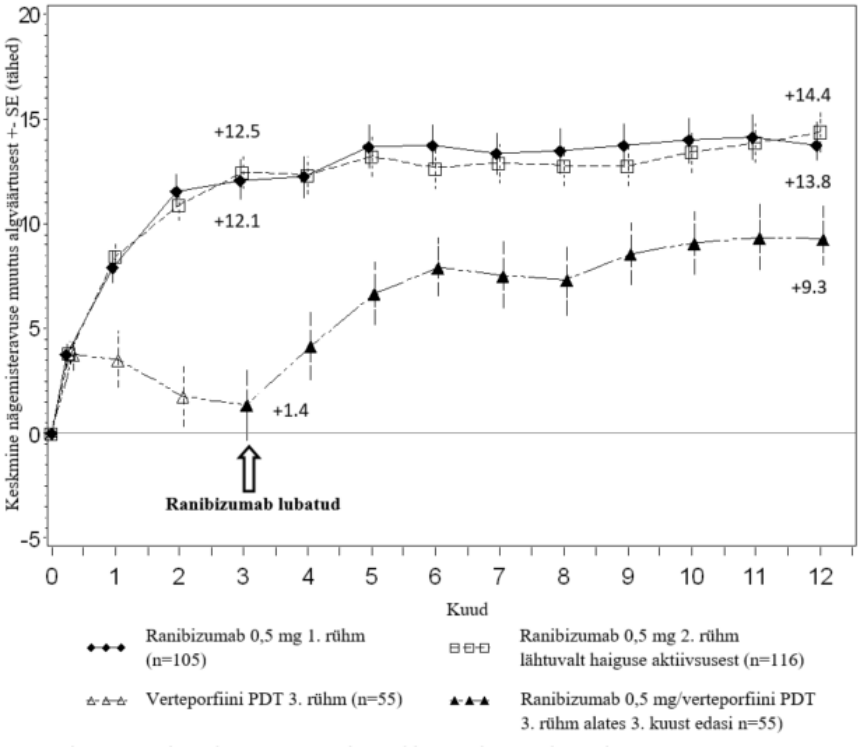
Uuringu RADIANCE olulisemad tulemused on kokku võetud tabelis 3 ja joonisel 2.

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

	1. rühm Ranibizumab 0,5 mg nägemise stabiilsus (n=105)	**2. rühm Ranibizumab 0,5 mg haiguse aktiivsus (n=116)**	**3. rühm vPDT[b] (n=55)**
3. kuu			
Keskmine BCVA muutus 1. kuust 3. kuuni võrreldes algväärtusega[a] (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%
12. kuu			
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

[a] p<0,00001 võrreldes vPDT kontrolliga
[b] 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 märg AMD)

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust soonkesta neovaskularisatsiooni tõttu tekkinud nägemiskahjustusega patsientidel hinnati 12 kuu andmete põhjal, mis saadi topeltpimedast 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 ranibizumabravi avatud uuringus.

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

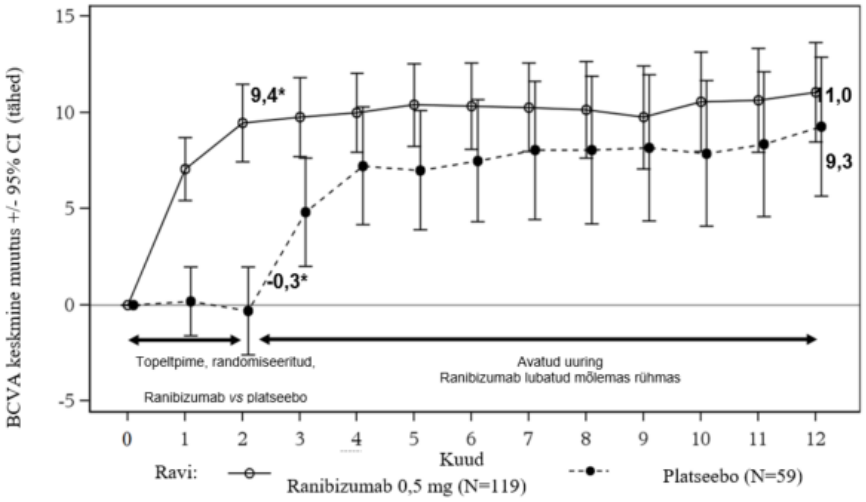
Keskmine 12 kuu jooksul kasutatud süstete arv oli ranibizumabi rühmas 5,8 süstet patsiendi kohta ning 5,4 platseeborühma patsientide kohta, kes viidi pärast 2. kuud üle ranibizumabiga ravile. Kogu 12-kuud kestnud silmauuringu käigus ei saanud platseeborühmas ranibizumabravi 7 patsienti 59-st.

Tabel 4 2. kuu tulemused (uuringu MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	**Platseebo (n=59)**
Keskmine parima kontrollitud nägemisteravuse muutus uuringu algusest 2. kuuni [a]	9,5 tähte	-0,4 tähte
Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus paranes ≥15 tähe või saavutasid ≥84 tähe võrreldes algväärtust ja 2. kuud	31,4%	12,3%
Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus ei halvenenud ≥15 tähe võrreldes algväärtust ja 2. kuud	99,2%	94,7%
CSFT [b] vähenemine võrreldes algväärtust ja 2. kuud [a]	77 µm	-9,8 µm

[a] Ühepoolne p<0,001 võrdlus platseebokontrolliga
[b] CSFT – Tsentraalne võrkkesta paksus

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



* Täheldatud 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 5 Üldine ravitoime ja ravitoime erinevates alarühmades

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

[a] 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

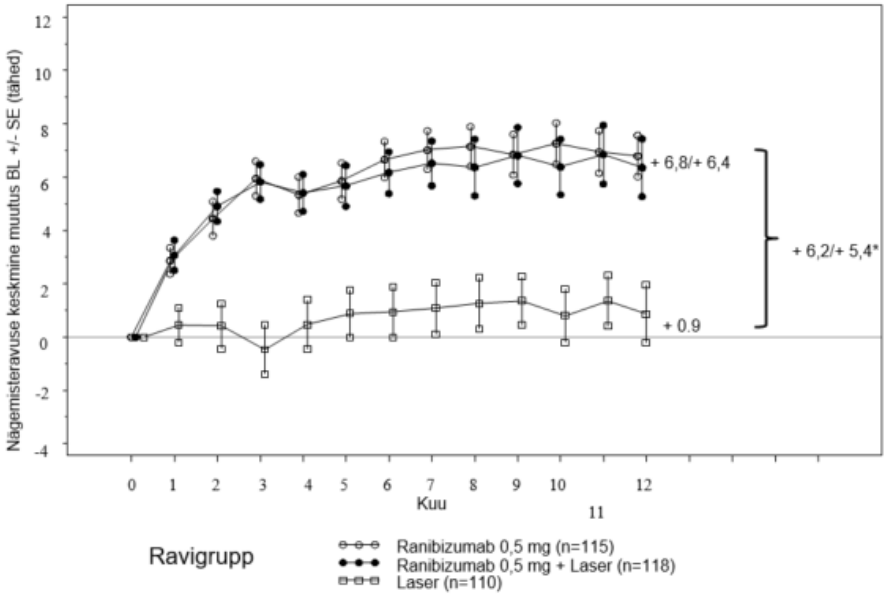
Ranibizumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud kolmes vähemalt 12 kuud kestnud randomiseeritud aktiivse võrdlusravimiga uuringus. Nendesse uuringutesse kaasati kokku 868 patsienti (708 aktiivse ravimi ja 160 kontrollrühma).

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

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

Olulised lõpptulemused on kokku võetud tabelis 6 (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 maakula turse ja tsentraalse võrkkesta paksus <300 µm, ei saanud ravist ranibizumabiga kasu, võrreldes laserfotokoagulatsiooniga.

Tabel 6 12. kuu tulemused uuringus D2301 (RESTORE) ja 36. kuu tulemused uuringus D2301-E1 (RESTORE Extension)

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

[a]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 monoteraapia TE raviskeemil,
- ranibizumab 0,5 mg monoteraapia PRN-raviskeemil.

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

Pärast 3 esimest süstet oli nõutud plaaniliste visiitide arv 13 ja 20, vastavalt TE ja PRN-i raviskeemi korral. Mõlema TE raviskeemi puhul säilitas rohkem kui 70% patsientidest BCVA, keskmine visiidisagedus oli ≥2 kuud.

Olulised lõpptulemused on summeeritud tabelis 7.

Tabel 7 Tulemused uuringus D2304 (RETAIN)

Lõpptulemuse võrdlus algväärtusega	TE ranibizumab 0,5 mg + laser n=117	TE ainult ranibizumab 0,5 mg n=125	PRN ranibizumab 0,5 mg n=117
Keskmine BCVA muutus 1. kuust 12. kuuni (SD)	5,9 (5,5) [a]	6,1 (5,7) [a]	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 ≥15 tähe võrra või BCVA ≥84 tähe võrra 24 kuul (%)	25,6	28,0	30,8
Keskmine süstete arv (kuud 0...23)	12,4	12,8	10,7

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

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

Uuringu 1. aastal toimus ≥2-astmeline paranemine DRSS tulemuses 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 8 DRSS paranemine või süvenemine ≥2 või ≥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**
≥2-astmeline paranemine			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥3-astmeline paranemine			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥2-astmeline süvenemine			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥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 ≥2 astme võrra ühtlaselt nii DME diagnoosita (39,9%) kui DME diagnoosiga silmad (48,8%).

Protocol S uuringu 2. aasta andmete analüüsist ilmnes, et ranibizumabiga ravitud rühmas paranes DRSS ≥2 astme võrra 42,3% (n=80) silmadest võrreldes 23,1% (n=46) silmadega PRP-rühmas. Ranibizumabiga ravitud rühmas paranes DRSS ≥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 ≥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 ≥2-astmelist DRSS-i paranemist 1,4% ranibizumabiga ravitud ja 0,9% laserravi rühmal.

RVO tagajärjel tekkinud maakula ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemise ravi

Ranibizumabi kliinilist ohutust ja efektiivsust RVO-st tingitud maakula ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemisega patsientidel on hinnatud randomiseeritud, topeltpimedates, kontrollitud uuringutes BRAVO ja CRUISE, kuhu kaasati vastavalt BRVO-ga (n=397) ja CRVO-ga (n=392) patsiendid. Mõlemas uuringus said osalejad kas 0,3 mg või 0,5 mg ranibizumabi või platseebot. 6 kuu pärast viidi platseeborühmade patsiendid üle 0,5 mg ranibizumabile.

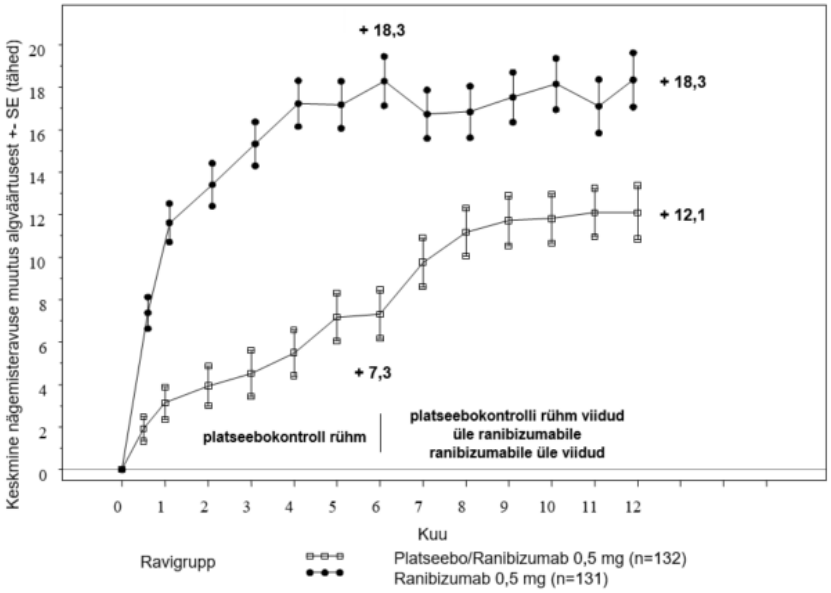
BRAVO ja CRUISE uuringute olulised lõpptulemused on koondatud tabelis 9 ning joonistel 5 ja 6.

Tabel 9 Lõpptulemused 6. ja 12. kuul (BRAVO ja CRUISE)

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

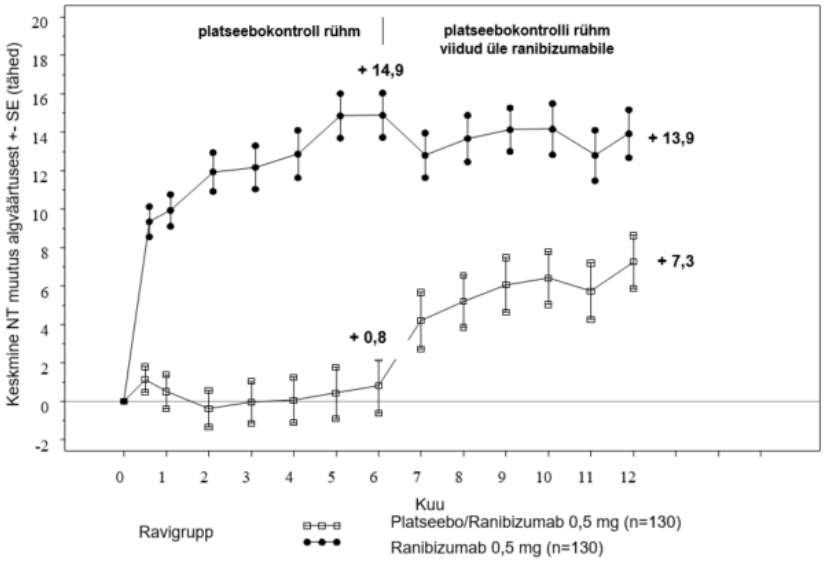
[a]p<0,0001 mõlema uuringu korral

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



BL=algväärtus; SE=keskmise standardviga

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



BL=algväärtus; SE=keskmise standardviga

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

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

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

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

BRIGHTER ja CRYSTAL uuringute olulised lõpptulemused on näidatud tabelis 10.

Tabel 10 Lõpptulemused 6. ja 24. kuul (BRIGHTER ja CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg n=180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=178	Laser* n=90	Ranibizumab 0,5 mg n=356
Keskmine BCVA muutus 12. kuul[a] (tähed) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Keskmine BCVA muutus 24. kuul[b] (tähed) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Paranemine ≥15 tähe võrra BCVA 24. kuul (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Keskmine süstete arv (SD) (kuud 0…23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)

[a] p<0,0001 mõlemas võrdluses BRIGHTER uuringus 6. kuul: ranibizumab 0,5 mg *vs* Laser ja ranibizumab 0,5 mg + Laser *vs* Laser.
[b] 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 monoteraapiana 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 monoteraapiaga, 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 monoteraapiaga, oli keskmine muutus algväärtusest vastavalt +15,0 and +11,5 tähte.

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

Ranibizumabi pikaajaline ohutusprofiil, mida täheldati 24-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 maakula 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.

Neerukahjustus

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 hõljumeid, mis tundusid samuti olevat annusest sõltuvad ja üldjuhul püsisid raviperioodi lõpuni. 26-nädalases uuringus suurenes klaaskehapõletiku raskus süstete arvu suurenedes. Samas täheldati paranemise järgselt pöörduvuse tunnuseid. Tagumise segmendi põletiku iseloom ja aeg viitab immuunvahendatud antikehavastusele, mis võib olla kliiniliselt ebaoluline. Mõnedel loomadel täheldati pärast suhteliselt pikka intensiivse põletiku perioodi katarakti teket, mis viitab sellele, et läätse muutused tekkisid sekundaarselt raskekujulisele põletikule. Manustamisjärgset silmasisese rõhu mööduvat tõusu täheldati klaaskehasiseste süstide järgselt annusest sõltumata.

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

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

Kartsinogeensuse või mutageensuse andmed puuduvad.

Intravitreaalne ravi ranibizumabiga, mille tulemusena saavutatud maksimaalsed süsteemse ekspositsiooni väärtused olid 0,9...7 korda kõrgemad kõige suuremast kliinilisel kasutamisel saavutatud ekspositsioonist, ei kutsunud tiinetel ahvidel esile arengutoksilisust ega teratogeensust.

Ranibizumabi vahendatud toime puudumine embrüofetaalsele arengule võib olla seotud peamiselt Fab fragmendi võimetusega platsentat läbida. Ometi kirjeldati juhtu, kus emaslooma seerumis täheldati suurt ranibizumabisisaldust ja ranibizumabi tuvastati ka loote seerumis, mis viitab, et ranibizumabivastased antikehad 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

Trehaloosdihüdraat
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Histidiin
Polüsorbaat 20 (E432)
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

<u>Pakendis ainult viaal</u>

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

<u>Pakendis viaal + filternõel</u>

Üks (klorobutüülkummist) korgiga viaal (I tüüpi klaas), milles on 0,23 ml steriilset lahust ja 1 tömbi otsaga filternõel (18G × 1,5 ″, 1,2 mm × 40 mm, 5 µm).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pakendis ainult viaal

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata. 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 × 1,5 ″, 1,2 mm × 40 mm)
- 1 ml steriilne süstal (millel on 0,05 ml tähis) ja süstlanõel (30G × 0,5 ″) täiskasvanud patsientidele.

Neid seadmeid ei ole selles pakendis.

Pakendis viaal + filternõel

Viaal ja filternõel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Korduvkasutamine võib põhjustada infektsiooni või teisi haigusi/vigastusi. Kõik komponendid on steriilsed. Ühtegi kahjustuse või rikkumise tunnusega pakendi komponenti ei tohi kasutada. Komponendi 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 × 1,5 ″; 1,2 mm x 40 mm, komplektis)
- 1 ml steriilne süstal (0,05 ml tähisega, ei ole selles pakendis) ja süstlanõel (30G × 0,5 ″, ei ole selles pakendis)

Ravimi ettevalmistamisel klaaskehasiseseks manustamiseks täiskasvanutele palun järgige järgnevalt toodud juhiseid:

1. Enne manustamist tuleb Rimmyrahi visuaalselt kontrollida, et tagada tahkete osakeste, värvimuutuse või hägususe puudumine. Tahkete osakeste sisaldumise, värvimuutuse või hägususe korral tuleb viaal kohalikke juhiseid järgides ära visata.

2. Enne ravimi väljatõmbamist tuleb viaali kummikorgi väline osa desinfitseerida (nt 75% alkoholi lapiga).

3. 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.

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

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

6. 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.

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

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

   Märkus: Katte eemaldamisel võtke kinni süstlanõela kinnitusosast.

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

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

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
planta 8
28046 Madrid,
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1779/001
EU/1/23/1779/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. jaanuar 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://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

Qilu Pharmaceutical Co., Ltd.
8888 Lvyou Road
High Tech Zone
Jinan
Shandong
250104
Hiina

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

KYMOS, S.L.
Ronda De Can Fatjo 7 B
Parc Tecnologic Del Valles
Cerdanyola Del Valles
Barcelona
08290
Hispaania

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 Ravimiameti 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 Rimmyrahi turustatakse, pärast kohaliku pädeva ametiga kooskõlastamist tagama turule tulekul ja pärast turule tulekut kõikidele oftalmoloogia kliinikute arstidele, kes eeldatavasti võiksid Rimmyrahi ordineerida/kasutada, 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 Rimmyrahiga
- Mida tuleb teada sellest, mis järgneb ravile Rimmyrahiga
- Tõsiste kõrvaltoimete põhilised nähud ja sümptomid, sealhulgas silmasisese rõhu tõus, silmasisene põletik, võrkkesta irdumine ning võrkkesta rebend ja nakkuslik endoftalmiit
- Millistel juhtudel on tarvis abi saamiseks kiiresti tervishoiutöötaja poole pöörduda

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

AINULT VIAALI PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rimmyrah 10 mg/ml süstelahus
ranibizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab ka: trehaloosdihüdraati; histidiinvesinikkloriidmonohüdraati; histidiini; polüsorbaat 20 (E432); süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravitreaalne.
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.
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

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40, planta 8
28046 Madrid
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1779/001

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

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rimmyrah 10 mg/ml süstelahus
ranibizumabum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,3 mg/0,23 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

VIAAL + FILTERNÕEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rimmyrah 10 mg/ml süstelahus
ranibizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab ka: trehaloosdihüdraati; histidiinvesinikkloriidmonohüdraati; histidiini; polüsorbaat 20 (E432); süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 x 0,23 ml viaal, 1 filternõel.
Üksikannus täiskasvanutele: 0,5 mg/0,05 ml. Üleliigne lahus väljutada.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravitreaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Filternõel ei ole mõeldud süstimiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
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

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40, planta 8
28046 Madrid
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1779/002

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

ETIKETT

VIAAL + FILTERNÕEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rimmyrah 10 mg/ml süstelahus
ranibizumabum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,3 mg/0,23 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rimmyrah 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 Rimmyrah ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rimmyrahi saamist
3. Kuidas Rimmyrahi manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rimmyrahi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rimmyrah ja milleks seda kasutatakse

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

Milleks Rimmyrahi kasutatakse
Rimmyrahi 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) maakula 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 korioretinopaatiaga või põletikulise CNV-ga;
- maakula tursest (reetina keskmise piirkonna paisumine). See turse võib olla põhjustatud diabeedist (haigust kutsutakse diabeetiliseks maakula turseks (*diabetic macular oedema*, DME)) või võrkkesta veenide ummistusest (haigust kutsutakse võrkkesta veeni oklusiooniks (*retinal vein occlusion*, RVO)).

Kuidas Rimmyrah toimib
Rimmyrah 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 Rimmyrah sellist protsessi blokeerida ja ära hoida sellist ebanormaalset arengut ning turset.

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

2. Mida on vaja teada enne Rimmyrahi saamist

Rimmyrahi 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 Rimmyrahi saamist pidage nõu oma arsti.
- Rimmyrahi manustatakse silmasisese süstena. Mõnikord võib Rimmyrahiga 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 täpikeste 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 Rimmyrahi sobivust teie raviks.

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

Lapsed ja noorukid (alla 18-aastased)
Rimmyrahi kasutamine lastel ja noorukitel tõestatud ja seetõttu ei ole soovitatav.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Pärast ravi Rimmyrahiga võib tekkida vähene mööduv nägemise ähmastumine. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega kuni selle taandumiseni.

3. Kuidas Rimmyrahi manustatakse

Rimmyrahi manustatakse teie silmaarsti poolt ühe silmasisese süstena paikse tuimestusega. Tavaline süsti 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 Rimmyrahi süstega kuus. Teie arst jälgib teie silma seisundit ja olenevalt ravivastusest otsustab, kas ja millal on edasine ravi vajalik.

Täpsemad juhised kasutamiseks on toodud infolehes.

Eakad (65-aastased ja vanemad)
Rimmyrahi võib kasutada 65-aastastel ja vanematel inimestel ilma annust muutmata.

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

Rimmyrahi 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

- silmasisese rõhu tõus

Nägemisega mitteseotud kõrvaltoimed on:
- kurguvalu
- ninakinnisus
- nohu
- peavalu
- liigesvalu

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)
Nägemisega seotud kõrvaltoimed on järgmised:
- nägemisteravuse langus
- paistetus 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 paistetus (konjunktiviit)
- valgustundlikkus
- ebamugavustunne silmas
- silmalau paistetus
- 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 (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)
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 Rimmyrahi 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 Rimmyrah 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 trehaloosdihüdraat, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20 (E342), süstevesi.

Kuidas Rimmyrah välja näeb ja pakendi sisu
Rimmyrah on süstelahus viaalis (0,23 ml). Lahus on veidi veiklev, värvitu kuni pruunikas vesilahus.

Saadaval on kahte erinevat pakendi tüüpi:

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

Pakendis viaal + filternõel
Pakendis on üks klorobutüülkummist korgiga ranibizumabi klaasviaal ja üks tömbi otsaga filternõel (18G × 1,5 ″; 1,2 mm x 40 mm, 5 mikromeetrit) viaali sisu eemaldamiseks. Kõik komponendid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Müügiloa hoidja
QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40, planta 8
28046 Madrid
Hispaania

Tootja
KYMOS, S.L.
Ronda De Can Fatjo 7 B
Parc Tecnologic Del Valles
Cerdanyola Del Valles
Barcelona
08290
Hispaania

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

België/Belgique/Belgien
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

България
Qilu Pharma Spain S.L.
Тел.: + 34 911 841 918

Česká republika
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Lietuva
UAB Orion Pharma
Tel: +370 5 276 9499

Luxembourg/Luxemburg
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Magyarország
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Danmark
Orion Pharma A/S
Tlf: +45 8614 00 00

Deutschland
Orion Pharma GmbH
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti
Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 66 44 550

Ελλάδα
Orion Pharma Hellas M.E.Π.E
Τηλ: + 30 210 980 3355

España
Orion Pharma SL
Tel: +349 159 9 86 01

France
Orion Pharma
Tél: +33 (0) 1 85 18 00 00

Hrvatska
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Ireland
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Ísland
Qilu Pharma Spain S.L.
Sími: + 34 911 841 918

Italia
Orion Pharma S.r.l.
Tel: + 39 02 67876111

Κύπρος
Qilu Pharma Spain S.L.
Τηλ: + 34 911 841 918

Latvija
Orion Corporation, Orion Pharma pārstāvniecība Latvijā
Tālr. +371 20028332

Malta
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Nederland
Orion Pharma BV/SRL
Tel: +32 (0)15 64 10 20

Norge
Orion Pharma AS
Tlf: +47 4000 42 10

Österreich
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Polska
Orion Pharma Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 833 31 77

Portugal
Orionfin Unipessoal Lda.
Tel: +351 211 546 820

România
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Slovenija
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Slovenská republika
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: + 34 911 841 918

Suomi/Finland
Orion Pharma
Puh/Tel: +358 10 4261

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 6440

United Kingdom (Northern Ireland)
Orion Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 1 428 7777

Infoleht on viimati uuendatud

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

JÄRGMINE TEAVE ON AINULT TERVISHOIUTÖÖTAJATELE:

Palun vaadake ka lõiku 3 „Kuidas Rimmyrahi manustatakse”.

Ühekordselt kasutatav viaal ainult klaaskehasiseseks manustamiseks

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

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

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

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

Ravi Rimmyrahiga tuleb katkestada, kui arsti arvamusel ei viita nägemisteravus ega anatoomilised 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.

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.

Rimmyrahi tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise, värvuse muutuse või hägususe suhtes. Tahkete osakeste sisaldumise, värvimuutuse või hägususe korral tuleb viaal kohalikke juhiseid järgides ära visata.

Süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes, mis hõlmab kirurgilist käte desinfitseerimist, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalaupeegli (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 paikselt laia toimespektriga mikrobitsiidi silmaümbruse naha, silmalau ja silma pinna desinfitseerimiseks vastavalt kohalikule praktikale.

Pakendis ainult viaal
Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata. 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)
- süstlanõel (30G × 0,5 ″).

Neid seadmeid ei ole Rimmyrahi pakendis.

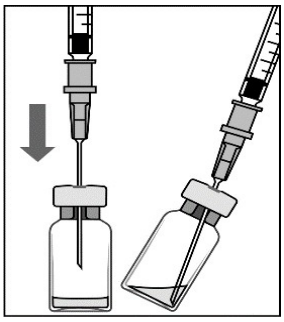
Pakendis viaal + filternõel
Kõik komponendid on steriilsed ja ainult ühekordseks kasutamiseks. Ühtegi kahjustuse või rikkumise tunnusega pakendi komponenti ei tohi kasutada. Komponendi steriilsus on tagatud ainult juhul kui pakendi sulgur on terve. Korduvkasutamine võib põhjustada infektsiooni või teisi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

Ettevalmistamiseks ja intravitreaalse süste tegemiseks on vaja järgmisi ühekordseid meditsiinilisi seadmeid:
- 5 µm filternõel (18G × 1,5 ″; 1,2 mm x 40 mm, komplektis)
- 1 ml steriilne süstal (millel on 0,05 ml tähis, ei sisaldu Rimmyrahi pakendis)
- süstlanõel (30G × 0,5 ″; ei sisaldu Rimmyrahi pakendis)

Rimmyrahi ettevalmistamisel klaaskehasiseseks manustamiseks täiskasvanutele järgige palun järgmisi kasutusjuhiseid:

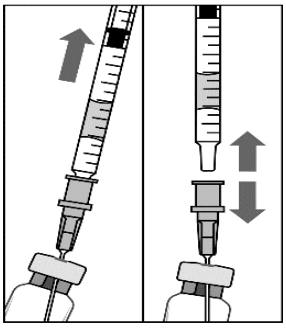
Jälgitavus

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



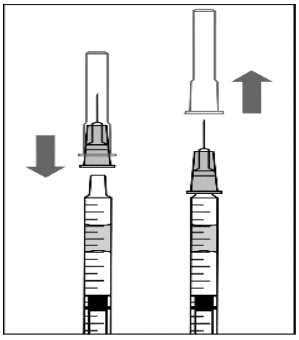
1. Enne manustamist tuleb Rimmyrahi visuaalselt kontrollida, et tagada tahkete osakeste, värvimuutuse või hägususe puudumine. Tahkete osakeste sisaldumise, värvimuutuse või hägususe korral tuleb viaal kohalikke juhiseid järgides ära visata.

2. Enne ravimi väljatõmbamist tuleb viaali kummikorgi väline osa desinfitseerida (nt 75% alkoholi lapiga).



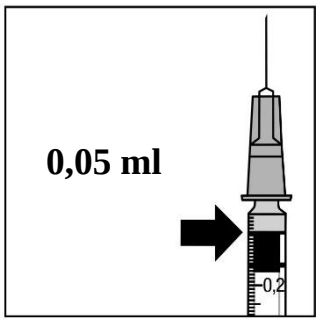
3. Kinnitage 5 µm filternõel (18G × 1,5 ″, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) 1 ml süstla külge, järgides aseptika nõudeid. Suruge tõmbi otsaga filternõel läbi viaali korgi keskosa, kuni nõel puutub vastu viaali põhja.

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



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

6. Jätke tõmbi otsaga filternõel viaali ja võtke süstal selle küljest lahti. Filternõel tuleb pärast viaali sisu eemaldamist minema visata ja seda ei tohi kasutada klaaskehasiseseks süstimiseks.



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

8. Eemaldage ettevaatlikult süstlanõela kate ilma süstlanõela süstla küljest lahutamata.

   Märkus: Katte eemaldamisel võtke kinni süstlanõela kinnitusosast.

9. Väljutage ettevaatlikult õhk ja üleliigne lahus süstlast ja korrigeerige annust 0,05 ml tähiseni süstlal. Süstal on valmis süstimiseks.

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

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

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