

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranivisio 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg ranibitsumabia*. Injektiopullon 0,23 ml liuosta sisältää 2,3 mg:aa ranibitsumabia. Tämä määrä riittää yhteen 0,05 ml:n, eli 0,5 mg ranibitsumabia sisältävään kertannokseen aikuispotilaalle.

*Ranibitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-ainefragmentti, joka on valmistettu *Escherichia coli* -soluissa rekombinaatio-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaalean keltainen vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ranivisio on tarkoitettu aikuisten:

- ikään liittyvän neovaskulaarisen (kostean) verkkokalvon makulan rappeuman (AMD) hoitoon
- diabeettisen makulaturvotuksen (DME) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon
- proliferatiivisen diabeettisen retinopatian (PDR) hoitoon
- verkkokalvon laskimotukoksesta (verkkokalvon laskimohaara- tai keskuslaskimotukoksesta) johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon
- silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Ranivisio-valmisteen antavalla silmälääkärillä on oltava kokemusta lasiaseen annettavista injektioista.

Annostus

Aikuiset

Suosittelun mukaan Ranivisio-annos aikuisille on 0,5 mg silmän lasiaseen annettuna kertainjektiona. Tämä vastaa injektioilavuutta 0,05 ml. Kahden samaan silmään annettavan pistoksen antovälin tulee olla vähintään neljä viikkoa.

Aikuisten hoito aloitetaan antamalla yksi pistos kerran kuukaudessa kunnes maksimaalinen näöntarkkuus on saavutettu ja/tai silmässä ei ole havaittavissa tautiaktiivisuuden merkkejä, eli näöntarkkuudessa ei todeta muutoksia eikä potilaalla havaita muutoksia muissa sairauden merkeissä tai oireissa jatkuvan hoidon aikana. Potilaille, joilla on ikään liittyvä kostea verkkokalvon makulan rappeuma, diabeettinen makulaturvotus, proliferatiivinen diabeettinen retinopatia tai verkkokalvon laskimotukos, voi aluksi olla tarpeen antaa peräkkäisiä kuukausittaisia injektioita kolme tai useampia.

Tämän jälkeen lääkäri määrittää sopivat seuranta- ja hoitovälit sairauden aktiivisuuden mukaan, mikä arvioidaan näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella.

Jos visuaaliset ja anatomiset parametrit lääkärin arvion mukaan osoittavat, että potilas ei hyödy hoidon jatkamisesta, Ranivisio-hoito tulee lopettaa.

Sairauden aktiivisuuden seurantaan voivat kuulua kliininen tutkiminen, toiminnalliset kokeet tai kuvaustekniikat (esim. valokerroskuvaus tai fluoreseiniangiografia).

Kun maksimaalinen näöntarkkuus on saavutettu ja/tai tautiaktiivisuuden merkkejä tai oireita ei ole havaittavissa, voidaan pistosten antoväliä asteittain pidentää, jos potilaan hoito noudattaa annosteluohjelmaa, jossa hoitovälejä voidaan pidentää (TE, treat-and extend). Hoitovälien pidentämistä voidaan jatkaa, kunnes merkkejä tautiaktiivisuudesta tai näkökyvyn heikkenemistä jälleen ilmenee. Ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman (AMD) hoidossa ei hoitoväliä saa pidentää kerralla kahta viikkoa enempää. Diabeettisen makulaturvotuksen (DME) hoidossa hoitoväliä saa pidentää enintään kuukauden verran kerrallaan. Proliferatiivisen diabeettisen retinopatian ja verkkokalvon laskimotukoksen hoidossa hoitoväliä voidaan myös asteittain pidentää, mutta hoitovälien pituuden määrittämiseksi ei ole saatavilla riittäviä tietoja. Jos tauti jälleen muuttuu aktiiviseksi, on hoitovälejä lyhennettävä sen mukaisesti.

Silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito on määriteltävä yksilöllisesti, taudin aktiivisuusasteen perusteella. Joillekin potilaille yksi pistos ensimmäisten 12 kuukauden aikana voi riittää, kun toiset puolestaan saattavat tarvita tiheämmin toistuvaa hoitoa, mukaan lukien kerran kuukaudessa annettavat pistokset. Patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa moni potilas voi tarvita vain yhden tai kaksi pistosta ensimmäisen hoitovuotensa aikana (ks. kohta 5.1).

Ranibitsumabi ja laserkoagulaatio diabeettisen makulaturvotuksen sekä verkkokalvon laskimohaaratukoksen (BRVO) aiheuttaman makulaturvotuksen hoidossa

Ranibitsumabin samanaikaisesta käytöstä laserkoagulaation kanssa on jonkin verran kokemusta (ks. kohta 5.1). Jos nämä hoidot annetaan samana päivänä, on Ranivisio-hoito annettava aikaisintaan 30 minuuttia laserkoagulaation jälkeen. Ranivisio-valmistetta voidaan antaa potilaille, jotka aiemmin ovat saaneet laserkoagulaatiohoitoa.

Ranibitsumabin ja verteporfiinilla toteutetun fotodynaamisen hoidon käyttö patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon

Kokemusta ranibitsumabin ja verteporfiinin samanaikaisesta käytöstä ei ole.

Erytispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Ranibitsumabin käyttöä ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta erityistoimenpiteet eivät ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäiden henkilöiden annoksia ei tarvitse muuttaa. Yli 75-vuotiaista diabeettista makulaturvotusta sairastavista potilaista on rajallisesti tietoa.

Pediatriset potilaat

Ranibitsumabin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Nuorten, 12 - 17-vuotiaiden potilaiden silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman

näkökyvyn heikkenemisen hoidosta saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Kertakäyttöinen injektiopullo. Tarkoitettu annettavaksi vain silmän lasiaiseen.

Koska injektiopullon (0,23 ml) sisältämä tilavuus on suositeltua annosta (0,05 ml aikuisille) suurempi, osa injektiopullon sisältämästä liuostilavuudesta on hävitettävä ennen lääkkeen antoa.

Ranivisio-valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä mahdollisten hiukkasten tai värimuutoksien havaitsemiseksi.

Injektio on annettava aseptisissa olosuhteissa, mikä tarkoittaa kirurgista käsien desinfiointia, steriilien käsineiden, steriilien suojavaatteiden ja steriilin luomilevittimen (tai vastaavan) käyttöä ja tarvittaessa mahdollisuutta steriiliin parasenteesiin. Potilaan aiemmat yliherkkyysoireet on selvitettävä tarkoin ennen intravitreaalista toimenpidettä (ks. kohta 4.4). Ennen injektiota silmää ympäröivä iho, silmäluomi ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella paikallisella mikrobisidilla sekä annetaan riittävä puudutus paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

Aikuiset

Aikuisia hoidettaessa injektioneula pistetään 3,5-4,0 mm limbukselta posteriorisesti lasiaiseen, vältetään horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskikohtaan. Annettava 0,05 ml:n määrä injisoidaan. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavissa injektioissa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Okulaarinen tai periokulaarinen infektio tai sen epäily.

Vakava silmän sisäinen tulehdus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Intravitreaalisen injektion antoon liittyvät reaktiot

Intravitreaali-injektioiden, myös ranibitsumabi-injektioiden, yhteydessä on esiintynyt endoftalmiittia, silmänsisäistä tulehdusta, regmatogeenistä verkkokalvon irtaamaa ja repeytymää sekä hoidosta johtuvaa traumaattista kaihia (ks. kohta 4.8). Asianmukaista aseptista injektiotekniikkaa on käytettävä aina, kun ranibitsumabia annetaan. Lisäksi tilannetta tulee seurata viikon ajan injektion jälkeen, jotta mahdollisen infektion hoito voidaan aloittaa ajoissa. Potilaita neuvotaan ilmoittamaan viipymättä endoftalmiittiin tai muihin edellä mainittuihin viittaavista oireista.

Silmänsisäisen paineen nousu

Aikuisilla on havaittu ohimenevää silmänpaineen (IOP) nousua 60 minuutin kuluessa ranibitsumabi-injektion annosta. Silmänpaineen jatkuvaa koholla pysymistä on myös havaittu (ks. kohta 4.8). Sekä silmänpainetta että näköhermon perfuusiota on tarkkailtava ja tarvittaessa hoidettava asianmukaisesti.

Potilaille on kerrottava näiden mahdollisten haittavaikutusten oireista, ja heidät on ohjeistettava kertomaan lääkärilleen, jos heillä ilmenee oireita, kuten silmäkipua tai lisääntynyttä epämukavuuden tunnetta silmässä, pahenevaa silmän punoitusta, näön hämärtymistä tai heikkenemistä, pienten hiukkasten määrän lisääntymistä näkökentässä tai lisääntynyttä silmän valoherkkyyttä (ks. kohta 4.8).

Molempien silmien samanaikainen hoito

Rajoitettu tieto molempien silmien samanaikaisesta ranibitsumabihoidosta (sisältäen annostelun saman päivän aikana) ei viittaa systeemisten haittavaikutusten riskin suurenemiseen verrattuna yhden silmän hoitoon.

Immunogeenisuus

Ranibitsumabiin voi liittyä immunogeenisuutta. Systeeminen altistus saattaa olla korkeampi diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla, joten tavallista suurempi riski yliherkkyyksireaktioiden kehittymiselle tässä potilaspopulaatiossa ei ole poissuljettu. Potilaita on myös kehoitettava ilmoittamaan, jos silmänsisäinen tulehdus pahenee, koska se voi olla kliininen merkki silmänsisäisten vasta-aineiden muodostumisesta.

Muiden anti-VEGF-lääkkeiden (endoteelikasvutekijän estäjien) samanaikainen käyttö

Ranibitsumabia ei saa antaa samanaikaisesti muiden anti-VEGF-lääkevalmisteiden (systeemisten tai silmälääkevalmisteiden) kanssa.

Tilanteet, jolloin ranibitsumabiannosta ei tule antaa aikuisille

Lääkeannosta ei saa antaa eikä hoitoa jatkaa ennen seuraavaa lääkkeenottoajankohtaa, jos jokin seuraavista ilmenee:

- parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (best-corrected visual acuity, BCVA) heikkeneminen 30 kirjainta tai enemmän verrattuna edelliseen näöntarkkuuden tarkastukseen;
- silmänpaine ≥ 30 mmHg;
- verkkokalvovoreikä;
- verkkokalvonalainen verenvuoto, joka ulottuu verkkokalvon keskikuoppaan (fovea) tai jos verenvuodon laajuus on ≥ 50 % leesioon kokonaisalasta;
- suunniteltu tai tehty silmäleikkaus edeltävien tai seuraavien 28 vuorokauden aikana.

Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymä

Hoidettaessa kosteaa ikärappeumaa ja mahdollisesti myös muita silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) muotoja, anti-VEGF-hoidon jälkeiseen verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymän kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä ovat laaja-alainen ja/tai korkea verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma. Aloitettaessa ranibitsumabihoidoa, varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden kohdalla, joilla on näitä verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymän riskitekijöitä.

Regmatogeeninen verkkokalvon irtauma tai makulan reikä aikuisilla

Hoito on lopetettava, jos potilaalla on regmatogeeninen verkkokalvon irtauma tai makulan 3. tai 4. asteen reikä.

Potilasryhmät, joiden hoidosta on vain rajallisesti kokemusta

Tyyppin I diabeteksen aiheuttaman makulaturvotuksen hoidosta on vain rajallisesti kokemusta. Ranibitsumabihoidoa ei ole tutkittu potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet intravitreaali-injektioita; potilailla, joilla on jokin aktiivisessa vaiheessa oleva yleisinfektio; tai potilailla, joilla on muita samanaikaisia silmänsairauksia, kuten verkkokalvon irtauma tai reikä makulassa. Ranibitsumabin käytöstä on rajallisesti kokemusta sellaisten diabeetikkojen hoidossa, joiden HbA1c on yli

108 mmol/mol (12 %), eikä kokemusta ole sellaisten potilaiden hoidosta, joilla on kontrolloimaton hypertensio. Tällaisia potilaita hoitavien lääkäreiden on harkittava puuttuvien tietojen merkitystä.

Tietoja ei ole riittävästi johtopäätösten tekemiseen ranibitsumabihoiton tehosta potilailla, joilla on verkkokalvon laskimotukos ja kliinisiä merkkejä palautumattomasta iskeemisestä näön menetyksestä.

Tiedot ranibitsumabin tehosta ovat rajalliset sellaisten patologisesta likitaittoisuudesta (PM) kärsivien potilaiden osalta, joiden aikaisempi verteporfiinilla suoritettu fotodynaaminen (vPDT) hoito on epäonnistunut. Tehon todettiin olevan yhtä hyvä potilailla, joilla oli fovean alla tai sen vieressä sijaitsevia leesioita. Tiedot sellaisten patologisesta likitaittoisuudesta (PM) kärsivien potilaiden osalta, joilla on fovean ulkopuolella sijaitsevia leesioita, ovat liian puutteelliset päätelmien tekemiseen ranibitsumabihoiton tehosta näiden potilaiden hoidossa.

Systeemisiä haittavaikutuksia silmän lasiaiseen tapahtuneen annon jälkeen

Systeemisiä haittavaikutuksia, mukaan lukien verenvuototapahtumia muualla kuin silmässä ja valtimotromboembolisia tapahtumia, on raportoitu VEGF-estäjien silmän lasiaiseen tapahtuneen annon jälkeen.

Tietoja tämän hoidon turvallisuudesta diabeettista makulaturvotusta, verkkokalvon laskimotukoksesta (RVO) johtuvaa makulaturvotusta ja patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvaa silmän suonikalvon uudissuonittumista (CNV) sairastavilla potilailla, joilla on aiemmin ollut aivohalvaus tai ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä, on vain rajallisesti. Varovaisuutta noudatettava tällaisia potilaita hoidettaessa (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Verteporfiinilla tehostetun fotodynaamisen hoidon (PDT) ja ranibitsumabin käyttö liitännäislääkityksenä ikään liittyvän verkkokalvon kostean makulan rappeuman ja patologisten likitaittoisuuden (PM) hoitoon, ks. kohta 5.1.

Laserkoagulaation ja ranibitsumabin käyttö liitännäishoitona diabeettisessä makulaturvotuksessa ja verkkokalvon laskimohaaratukoksessa, ks. kohdat 4.2 ja 5.1.

Diabeettisen makulaturvotuksen (DME) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa samanaikainen tiatsolidinedionihoito ei vaikuttanut ranibitsumabihoitoa saaneiden potilaiden näöntarkkuutta tai keskeisen makulan paksuutta (CSFT) koskeviin tuloksiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

Ranibitsumabille altistuneista raskauksista ei ole kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa cynomolgus-apinoilla ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3). Systeeminen altistuminen ranibitsumabille on vähäistä intraokulaarisen annon jälkeen, mutta ranibitsumabin vaikutusmekanismin perusteella se voi olla teratogeeninen ja alkio-/sikiötoksinen. Sen vuoksi ranibitsumabia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei odotettavissa oleva hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva haitta. Ranibitsumabihoitoa saaneiden, raskautta toivovien naisten suositellaan odottavan ainakin 3 kuukautta viimeisen ranibitsumabiannoksen jälkeen ennen kuin he yrittävät tulla raskaaksi.

Imetys

Saatavilla olevien hyvin vähäisten tietojen perusteella pieniä määriä ranibitsumabia saattaa erittyä ihmisen rintamaitoon. Ei ole tietoja ranibitsumabin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Varotoimenä ranibitsumabihoidon aikana ei ole suositeltavaa imettää.

Hedelmällisyys

Tiedot mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen puuttuvat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hoitotoimenpide voi aiheuttaa tilapäisiä näköhäiriöitä, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on tilapäisten näköhäiriöiden merkkejä, hän ei saa ajaa eikä käyttää koneita ennen kuin ne häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suurin osa ranibitsumabin annon jälkeen raportoiduista haittavaikutuksista liittyy intravitrealisen injektio-antoon.

Kaikista yleisimmin ranibitsumabi-injektion jälkeen raportoidut silmään liittyvät haittavaikutukset ovat: silmäkipu, silmän verekyys, kohonnut silmänsisäinen paine, lasiaisen tulehdus, lasiaisirtauma, verkkokalvoverenvuoto, näköhäiriöt, lasiaiskellujat, sidekalvon verenvuoto, silmä-ärsytys, vierasesineen tunne silmässä, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, luomitulehdus, kuivasilmäisyys ja silmän kutina.

Kaikista yleisimmät raportoidut silmään liittymättömät haittavaikutukset ovat päänsärky, nenänielutulehdus ja nivelkivut.

Harvemmin raportoituja, mutta vakavampia haittavaikutuksia ovat endoftalmiitti, sokeutuminen, verkkokalvon irtauma ja repeytymä sekä hoidosta johtuva traumaattinen kaihi (ks. kohta 4.4).

Yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa ranibitsumabin annon jälkeen esiintyneistä haittavaikutuksista on esitetty alla olevassa taulukossa.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista[#]

Haittavaikutukset on lueteltu elinluokan ja esiintyvyyden mukaan seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Hyvin yleiset

Nasofaryngiitti

Yleiset

Virtsatieinfektio*

Veri ja imukudos

Yleiset

Anemia

Immuunijärjestelmä

Yleiset

Yliherkkyys

Psykkiset häiriöt

<i>Yleiset</i>	Ahdistuneisuus
Hermosto <i>Hyvin yleiset</i>	Päänsärky
Silmät <i>Hyvin yleiset</i>	Vitreiitti, lasiaisirtauma, verkkokalvon verenvuoto, näköhäiriöt, silmäkipu, lasiaiskellujat, sidekalvon verenvuoto, silmän ärsytys, roskan tunne silmässä, kyynelnesteen erityksen lisääntyminen, luomitulehdus, silmien kuivuminen, silmän verekkyyys, silmien kutina.
<i>Yleiset</i>	Verkkokalvon rappeuma, verkkokalvosairaus, verkkokalvon irtauma, verkkokalvon repeytymä, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen, verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymä, näöntarkkuuden heikkeneminen, lasiaisen verenvuoto, lasiaissairaus, uveiitti, iriitti, iridosykliitti, harmaakaihi, kapselinalainen kaihi, takakapselin samentuma, pilkukas sarveiskalvontulehdus, sarveiskalvon naarmut, etukammion valotie, näön sumeneminen, injektiokohdan verenvuoto, silmän verenvuoto, sidekalvotulehdus, allerginen sidekalvotulehdus, silmien rähmiminen, fotopsia, valonarkuus, epämiellyttävät tuntemukset silmässä, silmäluomen turvotus, silmäluomen kipu, sidekalvon verekkyyys.
<i>Melko harvinaiset</i>	Sokeutuminen, endoftalmiitti, etukammion märkäsakka, etukammioverenvuoto, keratopatia, värikalvon kiinnitakertuminen, sarveiskalvon saostumat, sarveiskalvon turvotus, sarveiskalvon arpijuovat, injektiokohdan kipu, injektiokohdan ärsytys, poikkeavat tuntemukset silmässä, silmäluomen ärsytys.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina <i>Yleiset</i>	Yskä
Ruoansulatuselimistö <i>Yleiset</i>	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudus <i>Yleiset</i>	Allergiset reaktiot (ihottuma, nokkosihottuma, kutina, punoitus)
Luusto, lihakset ja sidekudos <i>Hyvin yleiset</i>	Nivelkipu
Tutkimukset <i>Hyvin yleiset</i>	Kohonnut silmänpaine

Haittavaikutuksiksi määriteltiin sellaiset haittatapahtumat (vähintään 0,5 prosenttiyksiköllä potilaista), joita ilmeni useammin (vähintään 2 prosenttiyksikköä) potilailla, jotka saivat 0,5 mg:aa ranibitsumabia kuin potilailla, jotka saivat vertailuhoitoa (PDT-hoito lumelääkkeellä tai verteporfiinilla).

* havaittu vain diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla

Lääkeaineryhmään liittyvät haittavaikutukset

Ikään liittyvää verkkokalvon kosteaa makulan rappeumaa koskevissa vaiheen III tutkimuksissa silmään liittymättömän verenvuodon (haittavaikutuksen, joka mahdollisesti liittyy systeemiseen VEGF:n estoon) kokonaisesiintyvyys oli hieman kohonnut ranibitsumabia saaneilla potilailla. Kuitenkaan johdonmukaisuutta erityyppisten verenvuotojen välillä ei löytynyt. VEGF-estäjien intravitreaaliseen antoon liittyy valtimotromboemolian, myös aivohalvauksen ja sydäninfarktin,

teoreettinen vaara. Valtimoiden tromboemboliatapahtumia havaittiin ranibitsumabilla tehdyissä, ikään liittyvää makulan rappeumaa, diabeettista makulaturvotusta, proliferatiivista diabeettista retinopatiaa, verkkokalvon laskimotukosta ja silmän suonikalvon uudissuonittumista koskevissa kliinisissä lääketutkimuksissa vähän, eikä ranibitsumabia ja kontrollivalmistetta saaneiden ryhmien välillä havaittu merkittäviä eroja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ikään liittyvää kosteaa verkkokalvon makulan rappeumaa koskevista kliinisistä tutkimuksista ja myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa on raportoitu vahingossa tapahtuneita yliannostustapauksia. Näihin raportoituihin tapauksiin liittyneitä haittavaikutuksia olivat silmänpaineen kohoaminen, ohimenevä sokeutuminen, näöntarkkuuden heikkeneminen, sarveiskalvon turvotus, sarveiskalvon kipu ja silmäkipu. Jos yliannostapauksia ilmenee, silmänpainetta on tarkkailtava ja hoidettava, mikäli hoitava lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, uudissuonittumisen estoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: S01LA04.

Ranivisio on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Ranibitsumabi on humanisoitu rekombinantti monoklonaalinen vasta-ainefragmentti, jonka kohteena on ihmisen vaskulaarinen endoteelikasvutekijä A (VEGF-A). Sillä on suuri taipumus sitoutua VEGF-A-isoformeihin (esim. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ ja VEGF₁₆₅), jolloin se estää VEGF-A:n sitoutumisen sen omiin reseptoreihin VEGFR-1 ja VEGFR-2. VEGF-A:n sitoutuminen sen omiin reseptoreihin johtaa endoteelisolujen lisääntymiseen ja uudissuonittumiseen samoin kuin uudissuonivuotoihin. Näiden kaikkien uskotaan edistävän aikuisilla ikään liittyvän neovaskulaarisen (kosteaa) verkkokalvon makulan rappeuman, patologisen likitaittoisuuden sekä silmän suonikalvon uudissuonittumisen etenemistä tai edistävän näön heikentymistä, joka johtuu diabeettisesta makulaturvotuksesta tai verkkokalvon laskimotukoksen aiheuttamasta makulaturvoksesta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman hoito

Ranibitsumabin kliininen teho ja turvallisuus ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman hoitoon on arvioitu kolmessa satunnaistetussa lumelääke- tai vaikuttavaan aineeseen vertailevassa, 24 kuukautta kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa, jotka tehtiin neovaskulaarista AMD:tä sairastavilla potilailla. Kaikkiaan 1 323 potilasta (879 vaikuttavaa lääkeainetta saanutta ja 444 lumelääkettä saanutta potilasta) oli mukana tutkimuksissa.

Tutkimuksessa FVF2598g (MARINA) 716 potilasta, joilla oli minimaalisesti klassinen tai piilevä ei-klassinen leesio, satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan kerran kuukaudessa annettavat 0,3 mg:n tai 0,5 mg:n ranibitsumabi-injektiot tai lumelääkeinjektiot.

Tutkimuksessa FVF2587g (ANCHOR) 423 potilasta, joilla oli pääasiassa klassinen CNV-leesio, satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan kuukausittaiset 0,3 mg:n tai 0,5 mg:n ranibitsumabi-injektiot tai PDT-hoidot verteporfiinilla (lähtötasossa ja sen jälkeen joka kolmas kuukausi, jos fluoreseiiniangiografiassa näkyi pysyvä tai uusiutuva uudissuonivuoto).

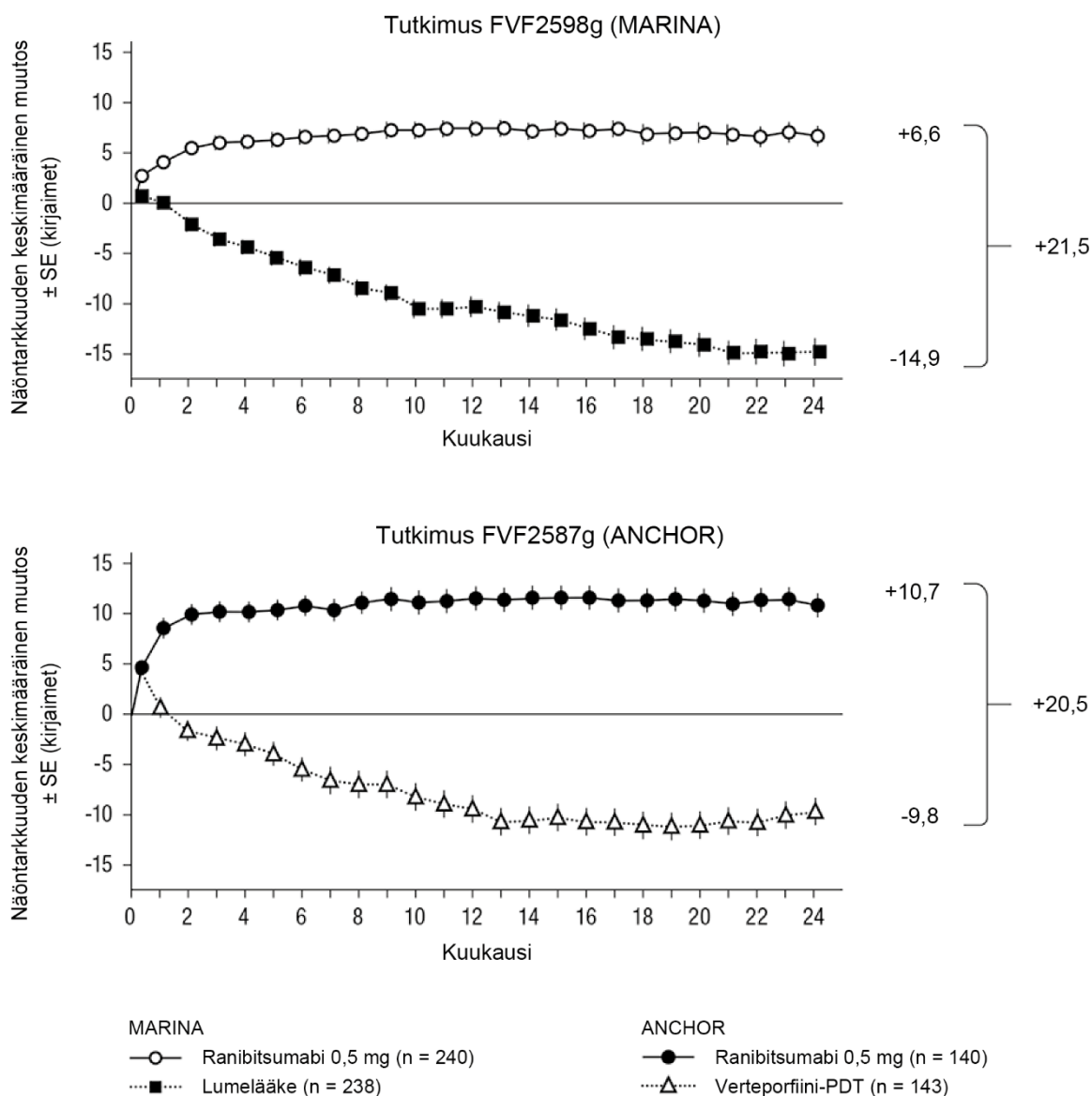
Tutkimusten olennaisimmat tulokset on esitetty taulukossa 1 ja kuvassa 1.

Taulukko 1 Tutkimusten FVF2598g (MARINA) ja FVF2587g (ANCHOR) 12. kk:n ja 24. kk:n tulokset

Tuloksen mittaus	Kuukausi	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Lumelääke (n = 238)	Ranibitsuma bi 0,5 mg (n = 240)	Verteporfiini- PDT (n = 143)	Ranibitsuma bi 0,5 mg (n = 140)
< 15 kirjaimen menetys näöntarkkuudesta (%) ^a (näön säilyminen, ensisijainen päätetapahtuma)	12. kuukausi	62 %	95 %	64 %	96 %
	24. kuukausi	53 %	90 %	66 %	90 %
≥ 15 kirjaimen lisäys näöntarkkuuteen (%) ^a	12. kuukausi	5 %	34 %	6 %	40 %
	24. kuukausi	4 %	33 %	6 %	41 %
Näöntarkkuuden keskimääräinen muutos (kirjaimet) (SD) ^a	12. kuukausi	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. kuukausi	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

Kuva 1 Näöntarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 24. kk:n loppuun tutkimuksessa FVF2598g (MARINA) ja tutkimuksessa FVF2587g (ANCHOR)



Kummastakin tutkimuksesta saadut tulokset viittaavat siihen, että myös ne potilaat, jotka menettivät parhaasta lasikorjattusta näöntarkkuudestaan (BCVA) vähintään 15 kirjainta ensimmäisen hoitovuoden aikana, saattavat hyötyä ranibitsumabihoidon jatkamisesta.

Potilaiden itsensä raportoimaa, tilastollisesti merkitsevää näkökyvyn toimintaan kohdistuvaa etua todettiin ranibitsumabihoitoa saaneiden ryhmissä verrattuna vertailuryhmiin sekä MARINA- että ANCHOR-tutkimuksissa, kun tulokset mitattiin NEI VFQ-25 -kyselyn avulla.

Tutkimuksessa FVF3192g (PIER) 184 potilasta, joilla oli kaikkia eri neovaskulaarisen AMD:n muotoja, satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 0,3 mg:n, tai 0,5 mg:n ranibitsumabi-injektioita tai lumelääkeinjektioita kerran kuukaudessa kolmen peräkkäisen kuukauden ajan, minkä jälkeen he saivat annoksen kerran kolmessa kuukaudessa. Lumelääkehoitoa saaneilla potilailla oli 14. tutkimuskuukauden jälkeen mahdollisuus saada ranibitsumabihoitoa, ja 19. tutkimuskuukaudesta lähtien tiheämmin tapahtuvat hoidot olivat mahdollisia. PIER-tutkimuksessa ranibitsumabipotilaat saivat keskimäärin kymmenen hoitoa.

Alun näöntarkkuuden paranemisen jälkeen (kerran kuukaudessa annostelun jälkeen) potilaiden näöntarkkuus keskimäärin huononi, kun lääkettä annettiin neljännesvuosittain, ja näöntarkkuus palasi

lähtötasolle kuukaudella 12, ja vaikutus säilyi useimmilla ranibitsumabihoitoa saaneilla potilailla (82 %:lla) kuukauteen 24 saakka. Rajalliset tiedot lumelääkettä saaneesta tutkimuspotilasjoukosta, joka myöhemmin sai ranibitsumabia, viittaavat siihen, että hoidon aloittaminen varhaisessa vaiheessa saattaa olla yhteydessä näöntarkkuuden säilymiseen parempana.

Kahden myyntiluvan jälkeen suoritetun tutkimuksen (MONT BLANC, BPD952A2308 ja DENALI, BPD952A2309) tulokset vahvistivat ranibitsumabin tehon, mutta niissä ei nähty lisätehoa potilailla, jotka saivat verteporfiinia (Visudyne PDT) yhdessä ranibitsumabin kanssa verrattuna potilaisiin, jotka saivat ranibitsumabia monoterapiana.

Patologisesta likitaitoisuudesta (PM) johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito

Ranibitsumabin kliinistä tehoa ja turvallisuutta patologisesta likitaitoisuudesta johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa on arvioitu 12 kuukautta kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa päätutkimuksessa F2301 (RADIANCE). Tässä tutkimuksessa 227 potilasta satunnaistettiin seuraaviin tutkimushaaroihin suhteessa 2:2:1:

- Ryhmä I (0,5 mg ranibitsumabia; antotiheys määriteltiin ”vakaa”-kriteerin perusteella, jonka mukaan parhaassa lasikorjatussa näöntarkkuudessa (BCVA) ei saanut esiintyä muutoksia kahteen edelliseen kuukaussittaiseen arvioon verrattuna.).
- Ryhmä II (0,5 mg ranibitsumabia; antotiheys määriteltiin ”tautiaktiivisuus”-kriteerin perusteella, jonka määritelmänä oli näön heikkeneminen johtuen uudissuonittumisen (CNV) aiheuttamasta ja OCT:llä ja/tai FA:lla havaitusta verkkokalvon alaisesta tai verkkokalvon sisäisestä vuodosta tai uudissuonileesion aktiivisesta vuodosta).
- Ryhmä III (vPDT - potilaille sallittiin ranibitsumabihoito kuukaudesta 3 lähtien).

Ryhmän II potilaista, joiden annostusohjelma vastasi suositeltua annostusta (ks. kohta 4.2), 50,9 % tarvitsivat 1 - 2 pistosta; 34,5 % tarvitsi 3 - 5 pistosta ja 14,7 % tarvitsi 6 - 12 pistosta 12 kuukautta kestäneen tutkimusjakson aikana. Ryhmään II kuuluneista potilaista 62,9 % ei tarvinnut lainkaan pistoksia tutkimusjakson jälkimmäisten 6 kuukauden aikana.

RADIANCE-tutkimuksen keskeisimmät tulokset on esitetty taulukossa 2 ja kuvassa 2.

Taulukko 2 Tutkimustulokset kuukausina 3 ja 12 (RADIANCE)

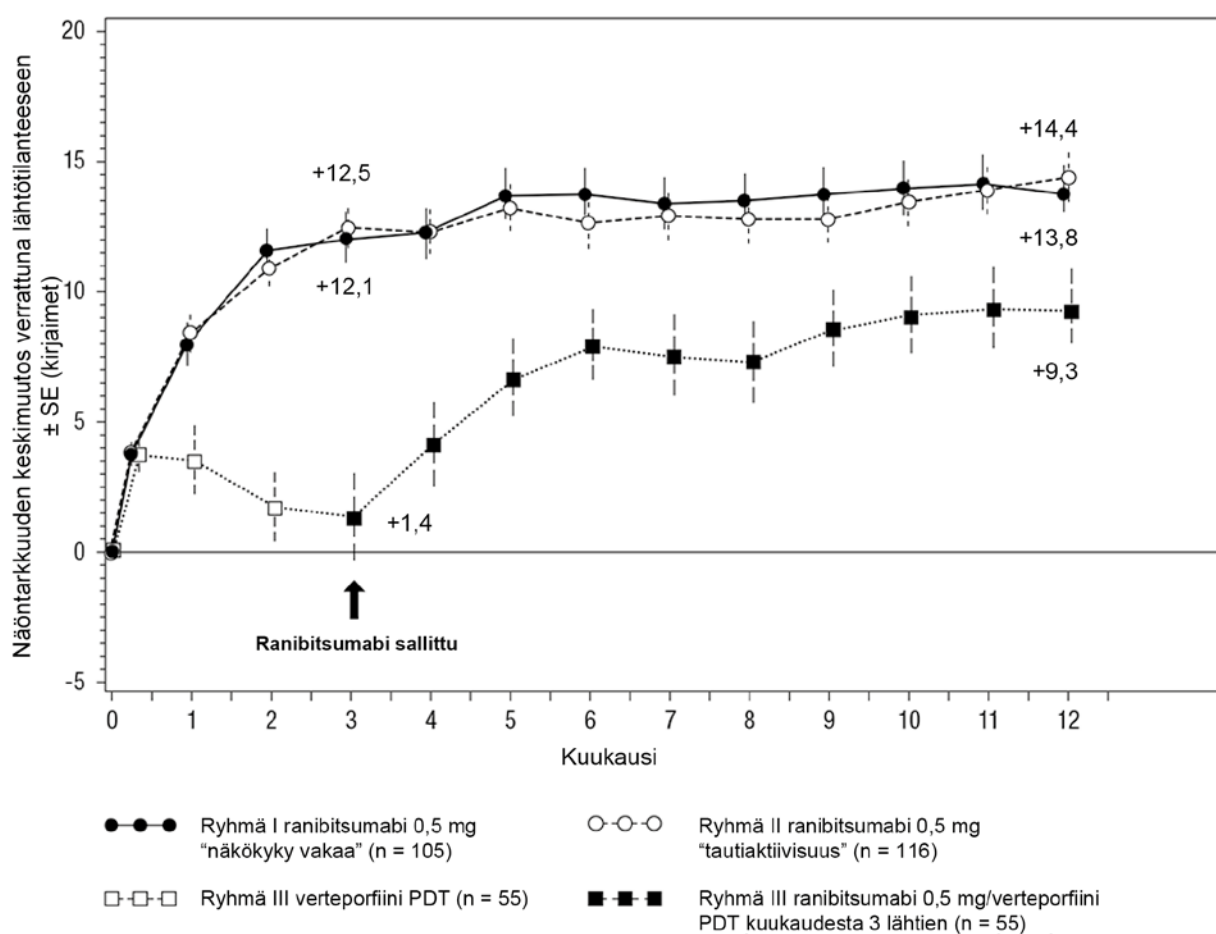
	Ryhmä I Ranibitsumabi 0,5 mg ”näkökyky vakaa” (n = 105)	Ryhmä II Ranibitsumabi 0,5 mg ”tautiaktiivisuus” (n = 116)	Ryhmä III vPDT^b (n = 55)
Kuukausi 3			
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 3 verrattuna lähtötasoon ^a (kirjaimet)	+10,5	+10,6	+2,2
Osuus potilaista, jotka saavuttivat näöntarkkuuden paranemisen: ≥ 15 kirjainta, tai saavuttivat ≥ 84 kirjainta BCVA:ssa	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Kuukausi 12			
Pistosten lukumäärä kuukauteen 12 mennessä:			
Keskiarvo	4,6	3,5	N/A
Mediaani	4,0	2,5	N/A

Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 12 verrattuna lähtötasoon (kirjaimet)	+12,8	+12,5	N/A
Osuus potilaista, jotka saavuttivat näöntarkkuuden paranemisen: ≥ 15 kirjainta, tai saavuttivat ≥ 84 kirjainta BCVA:ssa	53,3 %	51,7 %	N/A

^a $p < 0,00001$ verrattuna vPDT-ryhmään

^b Vertaileva kontrolli oli käytössä kuukauteen 3 saakka. Visudynellä suoritettavaan fotodynaamiseen hoitoon (vPDT) satunnaistetuille potilaille sallittiin ranibitsumabihoito kuukaudesta 3 alkaen (38 ryhmän III potilaista saivat ranibitsumabia kuukaudesta 3 lähtien).

Kuva 2 Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimuutos lähtötilanteesta 12. tutkimuskuukauteen mennessä (RADIANCE)



Näkökyvyn paranemiseen liittyi verkkokalvon keskiosan paksuuden vähenemistä.

Potilaiden raportoimia, ranibitsumabilla saavutettuja hyötyjä suhteessa vPDT-hoitoon (p -arvo $< 0,05$) todettiin yhteenlaskettujen pisteiden ja useampien osa-alueiden tulosten (yleinen näkökyky, lähinäkö, mielenterveys ja riippuvuus muiden ihmisten avusta) osalta, kun näitä mitattiin the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) -kyselyn pisteiden avulla.

Silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito (kun tämä ei ole sekundaarista patologiselle likitaitoisuudelle eikä ikään liittyvälle kostealle verkkokalvon makulan rappeumalle)

Ranibitsumabin kliinistä turvallisuutta ja tehoa hoidettaessa potilaita, joilla on silmän suonikalvon uudissuonittumisesta aiheutuvaa näkökyvyn heikkenemistä, on arvioitu 12 kuukautta kestäneen,

kaksoissokkoutetun, lumelääkekontrolloidun päätutkimuksen G2301 (MINERVA) tulosten perusteella. Kyseistä tutkimusta varten 178 aikuista potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan jompaakumpaa seuraavista hoidoista:

- 0,5 mg ranibitsumabia lähtötasossa, jonka jälkeen yksilöllinen, näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella määritellyn taudin aktiivisuuden (esim. näöntarkkuuden heikkeneminen, verkkokalvon sisäinen/alainen neste, verenvuoto tai tihkuminen) mukaan säädetty hoito-ohjelma
- lumelääkepistos tutkimuksen lähtötasossa, jonka jälkeen yksilöllinen, taudin aktiivisuuden mukaan määritelty hoito-ohjelma.

Kuukaudesta 2 alkaen kaikki potilaat saivat avointa ranibitsumabihoitoa tarpeensa mukaan.

MINERVA-tutkimuksen keskeisimmät tulokset on esitetty taulukossa 3 ja kuvassa 3. Näkökyvyn paranemista, johon liittyi keskeisen makulan paksuuden vähenemistä, todettiin koko 12 kk:n jakson ajan.

Keskimääräinen pistosten lukumäärä 12 kuukauden aikana oli 5,8 ranibitsumabiryhmässä ja 5,4 niillä potilailla, jotka kuuluivat lumelääkeryhmään ja jotka soveltuivat saamaan ranibitsumabihoitoa kuukaudesta 2 eteenpäin. Lumelääkeryhmän yhteensä 59 potilaasta 7 potilasta ei saanut lainkaan ranibitsumabihoitoa tutkittavaan silmään koko 12 kuukauden jakson aikana.

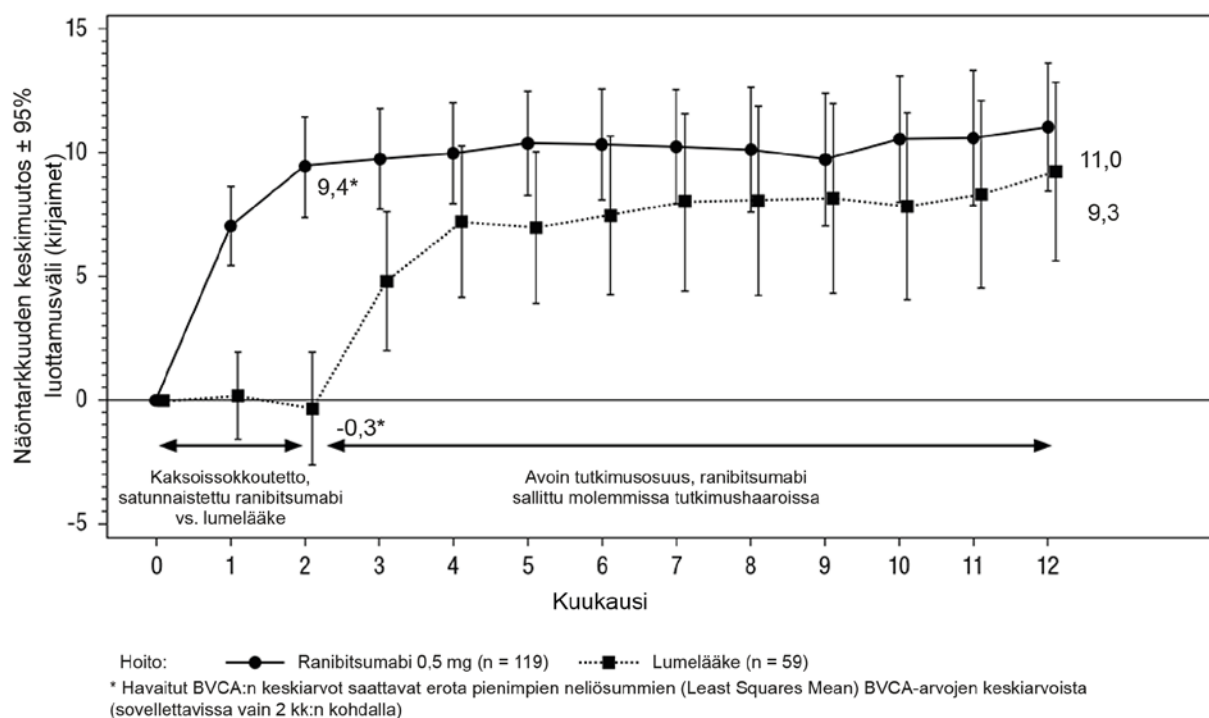
Taulukko 3 Tutkimustulokset kuukautena 2 (MINERVA)

	Ranibitsumabi 0,5 mg (n = 119)	Lumelääke (n = 59)
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos lähtötasosta kuukauteen 2 mennessä ^a	9,5 kirjainta	-0,4 kirjainta
Osuus potilaista, jotka olivat saavuttaneet näöntarkkuuden paranemisen: ≥ 15 kirjainta, tai jotka olivat saavuttaneet ≥ 84 kirjainta BCVA:ssa kuukauteen 2 mennessä	31,4 %	12,3 %
Osuus potilaista, jotka eivät olleet menettäneet > 15 kirjainta lähtötasosta kuukauteen 2 mennessä	99,2 %	94,7 %
CSFT:n ^b väheneminen lähtötasosta kuukauteen 2 mennessä ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Yhdensuuntainen $p < 0,001$ verrattuna lumelääkekontrolliin

^b CSFT - keskeisen makulan paksuus

Kuva 3 Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimuutos lähtötilanteesta 12. tutkimuskuukauteen mennessä (MINERVA)



Kun ranibitsumabia verrattiin lumelääkekontrolliin tutkimuskuukauden 2 kohdalla, havaittiin yhdenmukainen teho sekä kaiken kaikkiaan että kaikkien lähtötason etiologisten alaryhmien osalta.

Taulukko 4 Hoidon kokonaisteho sekä teho eri lähtötason etiologisten alaryhmien osalta

Kokonaistulos ja tulokset eri etiologisten ryhmien osalta	Hoitoteho lumelääkkeeseen nähden (kirjaimet)	Potilaiden lukumäärä (n) (hoito + lumelääke)
Kaikki osallistujat	9,9	178
Verisuonia muistuttavat juosteet silmänpohjassa (Angioid Streaks)	14,6	27
Tulehduksen jälkeinen retinokoroidopatia	6,5	28
Keskeinen, seroosi korioretinopatia	5,0	23
Idiopaattinen korioretinopatia	11,4	63
Sekalaiset etiologiat ^a	10,6	37

^a Käsittää erilaisia etiologioita, joiden esiintyvyys oli alhainen ja jotka eivät kuuluneet muihin alaryhmiin

Päätutkimuksessa G2301 (MINERVA) viisi nuorta, 12 - 17-vuotiasta potilasta, joilla ilmeni silmän suonikalvon uudissuonittumisesta johtuvaa näkökyvyn heikkenemistä, saivat tutkimuksen lähtötasossa avointa ranibitsumabihoitoa (0,5 mg) ja sen jälkeen samalla tavalla yksilöllisesti säädettyä hoitoa kuin aikuisten tutkimuksessa. Paras lasikorjattu näöntarkkuus (BCVA) parani kaikilla viidellä potilaalla lähtötasosta kuukauteen 12 mennessä yhteensä 5 - 38 kirjainta (keskiarvo: 16,6 kirjainta). Näkökyvyn paranemiseen liittyi keskeisen makulan paksuuden vakautuminen tai väheneminen 12 kuukauden jakson aikana. Keskimääräinen ranibitsumabipistosten lukumäärä tutkittavaan silmään 12 kuukauden aikana oli 3 (vaihteluväli: 2 - 5). Kaiken kaikkiaan ranibitsumabihoito oli hyvin siedetty.

Diabeettisesta makulaturvotuksesta aiheutuvan näöntarkkuuden heikkenemisen hoito

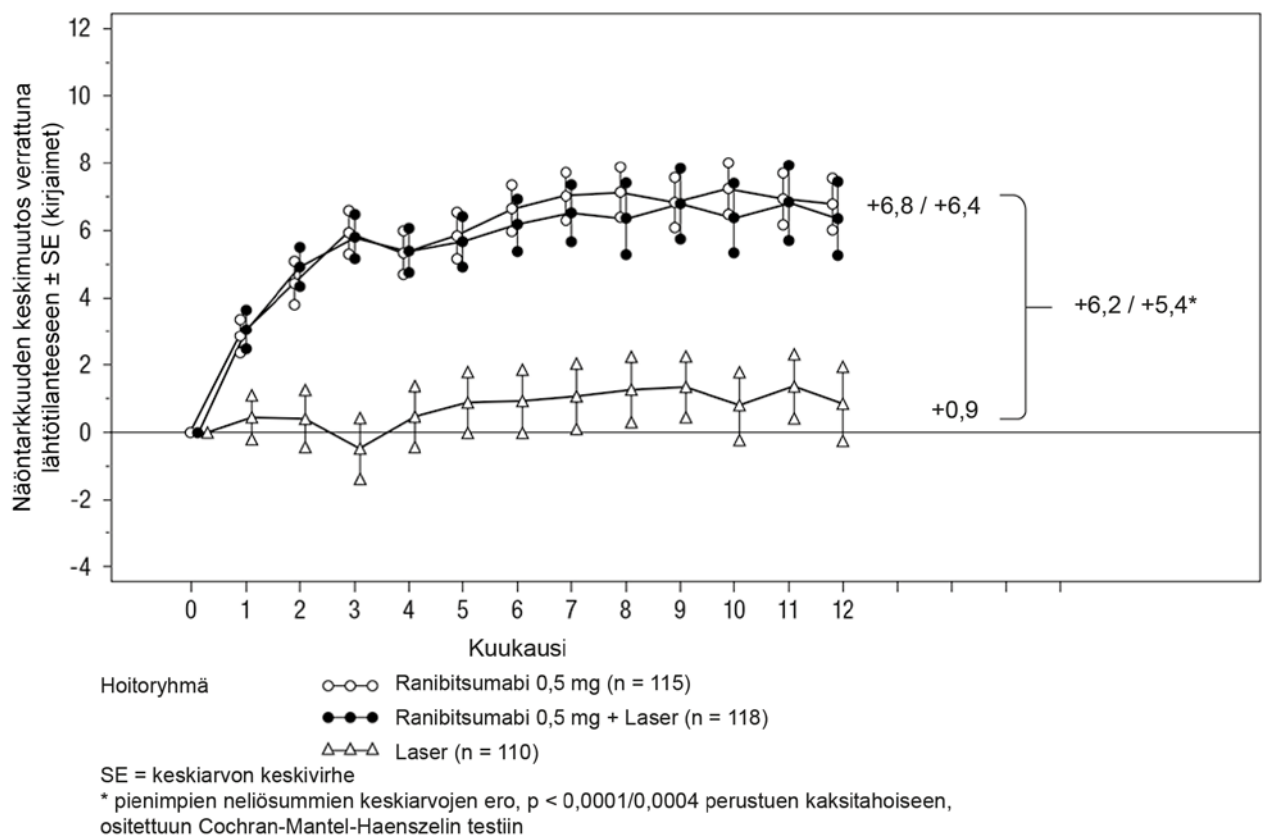
Ranibitsumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kontrolloidussa, vähintään 12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa oli mukana yhteensä 868 potilasta (708 potilasta saivat vaikuttavaa ainetta ja 160 potilasta olivat kontrolliryhmissä).

Vaiheen II tutkimuksessa D2201 (RESOLVE), 151 potilaalle annettiin joko ranibitsumabia (6 mg/ml, n = 51; 10 mg/ml, n = 51) tai lumelääkettä (n = 49) kuukauden välein annettavina injektioina silmän lasiaiseen. Ranibitsumabihoitoa saaneiden potilaiden (n = 102) yhdistettyjen tulosten perusteella parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 12 verrattuna lähtötasoon oli +7,8 (± 7,72) kirjainta verrattuna -0,1 (± 9,77) kirjaimen muutokseen lumelääkettä saaneisiin; ja vastaavat keskimääräiset parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden muutokset lähtötasosta kuukauteen 12 mennessä olivat 10,3 (± 9,1) verrattuna -1,4 (± 14,2) kirjaimen (p < 0,0001 hoitojen erolle).

Vaiheen III tutkimuksessa D2301 (RESTORE) 345 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana yhdistettynä lumelaserkoagulaatioon, 0,5 mg ranibitsumabia yhdistettynä laserkoagulaatioon, tai lumelääkeinjektiot ja laserkoagulaatiohoitoon. 240 potilasta, jotka aiemmin olivat osallistuneet koko 12 kuukautta kestäneeseen RESTORE-tutkimukseen, otettiin mukaan avoimeen, 24 kuukautta kestäneeseen monikeskusjatkotutkimukseen (RESTORE Extension). Potilaat saivat 0,5 mg:n ranibitsumabiannokset *pro re nata* (PRN) -hoitona samaan silmään, johon pistokset oli annettu päätutkimuksen yhteydessä (D2301 RESTORE).

Yhteenveto tärkeimmistä tuloksista esitetään taulukossa 5 (RESTORE ja sen jatkotutkimus RESTORE Extension) sekä kuvassa 4 (RESTORE).

Kuva 4 Näöntarkkuuden keskimuutos ajan mittaan lähtötilanteesta tutkimuksessa D2301 (RESTORE)



12. kuukauden kohdalla hoidon teho oli yhdenmukainen useimmissa alaryhmissä. Potilaat, joilla lähtötason paras lasikorjattu näöntarkkuus oli > 73 kirjainta ja makulaturvotus, jossa verkkokalvon keskiosan paksuus oli < 300 µm, eivät kuitenkaan näyttäneet saavan suurempaa hyötyä ranibitsumabihoitosta verrattuna laserkoagulaatiohoitoon.

Taulukko 5 Tulokset 12 kuukauden kohdalla tutkimuksessa D2301 (RESTORE) ja 36 kuukauden kohdalla tutkimuksessa D2301-E1 (RESTORE Extension - jatkotutkimus)

Hoitotulokset 12 kuukauden kohdalla verrattuna lähtötasoon tutkimuksessa D2301 (RESTORE)	Ranibitsumabi 0,5 mg n = 115	Ranibitsumabi 0,5 mg + laserkoagulaatiohoito n = 118	Laserkoagulaatiohoito n = 110
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 12 ^a (\pm SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 12 (\pm SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Näöntarkkuuden paraneminen \geq 15 kirjainta tai paras lasikorjattu näöntarkkuus \geq 84 kirjainta kuukautena 12(%)	22,6	22,9	8,2
Keskimääräinen pistosten lukumäärä (kuukaudet 0 - 11)	7,0	6,8	7,3 (lumelääke)
Tutkimuksen D2301-E1 (RESTORE Extension) hoitotulokset kuukautena 36 verrattuna D2301 (RESTORE) - tutkimuksen lähtötasoon	Aikaisempi 0,5 mg:n ranibitsumabihoito n = 83	Aikaisempi 0,5 mg:n ranibitsumabihoito + laserkoagulaatiohoito n = 83	Aikaisempi laserkoagulaatiohoito n = 74
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 36 (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)

Näöntarkkuuden paraneminen ≥ 15 kirjainta tai paras lasikorjattu näöntarkkuus ≥ 84 kirjainta kuukautena 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Keskimääräinen pistosten lukumäärä (kuukaudet 12 - 35)*	6,8	6,0	6,5

^a $p < 0,0001$ ranibitsumabia ja laserkoagulaatiohoitoa saaneiden ryhmien vertailussa Tutkimuksessa D2301-E1 (RESTORE Extension) n on se lukumäärä potilaita, joilta oli tiedossa olevat arvot sekä tutkimuksen D2301 (RESTORE) lähtötasossa (kuukausi 0) että kuukauden 36 käynnin yhteydessä. * Osuudet potilaista, jotka eivät saaneet yhtään ranibitsumabihoidoa jatkovaiheen aikana olivat 19 % aiemmin ranibitsumabiryhmään kuuluneista, 25 % aiemmin ranibitsumabia + laserkoagulaatiohoitoa saaneista sekä 20 % aiemmin laserkoagulaatiohoitoa saaneista potilaista.

Tilastollisesti merkitsevää, potilaiden itsensä raportoimaa etua, joka kohdistui useimpiin näköön liittyviin toimintoihin todettiin ranibitsumabilla (laserkoagulaatiohoidon kanssa tai ilman sitä) suhteessa vertailuryhmien tuloksiin, kun NEI VFQ-25 kyselyä käytettiin tulosten mittarina. Muiden tämän kyselytutkimuksen ala-asteikkojen osalta ei nähty eroja hoitojen välillä.

24 kuukautta kestäneen jatkotutkimuksen aikana todettu ranibitsumabin pitkäaikaishoidon turvallisuusprofiili on yhdenmukainen ranibitsumabin aikaisemmin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Vaiheen IIIb tutkimuksessa D2304 (RETAIN) 372 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan jotakin alla mainituista hoidoista:

- 0,5 mg ranibitsumabia yhdistettynä laserkoagulaatiohoitoon annostusohjelmassa, jossa hoitovälejä voidaan pidentää (TE, treat-and-extend)
- 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana annostusohjelmassa, jossa hoitovälejä voidaan pidentää (TE, treat-and-extend)
- 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana PRN-annostelun (*pro re nata*) mukaan.

Kaikissa ryhmissä ranibitsumabihoito annettiin kuukauden välein, kunnes paras lasikorjattu näöntarkkuus pysyi vakaana ainakin kolmen peräkkäisen kuukausittaisen arvioinnin yhteydessä. TE-hoidossa ranibitsumabia annettiin 2 - 3 kuukauden välein. Kaikissa hoitoryhmissä kuukausittaiset hoidot aloitettiin uudestaan parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden alkaessa heikentyä diabeettisen makulaturvotuksen etenemisen vuoksi. Tällöin hoitoa jatkettiin kunnes vakaa tilanne parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden osalta jälleen saavutettiin.

Kolmen ensimmäisen pistoksen jälkeen suunniteltujen hoitokäyntien määrä oli TE-ryhmässä 13 ja PRN-ryhmässä 20. Molemmissa TE-ryhmissä yli 70 % potilaista säilytti parhaan lasikorjatun näöntarkkuutensa keskimäärin ≥ 2 kuukauden välein toteutetuin tutkimuskäynnein.

Yhteenveto tärkeimmistä tuloksista esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6 Tutkimuksen D2304 (RETAIN) tulokset

Tulokset verrattuna lähtötasoon	TE-ranibitsumabihoito 0,5 mg + laserkoagulaatio n = 117	TE-ranibitsumabihoito 0,5 mg yksinään n = 125	PRN- ranibitsumabihoito 0,5 mg n = 117
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 12 (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukaudesta 1 kuukauteen 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Näöntarkkuuden paraneminen ≥ 15 kirjainta tai paras lasikorjattu näöntarkkuus ≥ 84 kirjainta kuukautena 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Keskimääräinen pistosten lukumäärä (kuukaudet 0 - 23)	12,4	12,8	10,7

^a p < 0,0001 arvioitaessa vertailukelpoisuutta (non-inferiority) PRN-hoitoa vastaan.

Diabeettista makulaturvotusta koskevissa tutkimuksissa parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden paranemiseen liittyi kaikissa hoitoryhmissä keskeisen makulan paksuuden (CSFT) väheneminen ajan kuluessa.

Proliferatiivisen diabeettisen retinopatian hoito

Ranibitsumabin kliinistä turvallisuutta ja tehoa proliferatiivista diabeettista retinopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa arvioitiin Protocol S –tutkimuksessa, jossa verrattiin lasiaseen annettuja 0,5 mg ranibitsumabi-injektioita ja panretinaalista valopolttohoitoa (PRP, panretinal photocoagulation). Ensisijaisena päätetapahtumana oli näöntarkkuuden keskimuutos 2 vuoden kohdalla. Lisäksi arvioitiin diabeettisen retinopatian vaikeusasteen muutosta silmänpohjan valokuvien perusteella DRSS-asteikkoa (Diabetic retinopathy severity score; diabeettisen retinopatian vaikeusasteikko) käyttäen.

Protocol S oli vaiheen III monikeskuksinen satunnaistettu, aktiivikontrolloitu, rinnakkaisryhmä-, vertailukelpoisuus (non inferiority) –tutkimus. Tutkimukseen otettiin 305 potilasta (394 tutkittavaa silmää), joilla oli proliferatiivinen diabeettinen retinopatia, johon lähtötilanteessa liittyi tai ei liittynyt diabeettista makulaturvotusta (DME). Tutkimuksessa verrattiin lasiaseen annettuja 0,5 mg ranibitsumabi-injektioita ja standardihoitoa eli panretinaalista valopolttohoitoa (PRP). Yhteensä 191 silmää (48,5 %) satunnaistettiin saamaan 0,5 mg ranibitsumabihoitoa ja 203 silmää (51,5 %) saamaan panretinaalista valopolttohoitoa. Yhteensä 88 silmässä (22,3 %) oli lähtötilanteessa diabeettista makulaturvotusta: 42:ssa (22,0 %) ranibitsumabiryhmän ja 46:ssa (22,7 %) panretinaalisen valopolttohoitoryhmän silmässä.

Tässä tutkimuksessa näöntarkkuuden keskimuutos 2 vuoden kohdalla oli +2,7 kirjainta ranibitsumabiryhmässä ja -0,7 kirjainta panretinaalisen valopolttohoidon ryhmässä. Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero oli 3,5 kirjainta (95 % lv: [0,2; 6,7]).

1 vuoden kohdalla DRSS oli parantunut ≥ 2 astetta 41,8 %:lla ranibitsumabilla hoidetuista silmistä (n = 189) ja 14,6 %:lla panretinaalisella valohoidolla hoidetuista silmistä (n = 199). Ranibitsumabin ja laserhoidon arvioitu ero oli 27,4 % (95 % lv: [18,9; 35,9]).

Taulukko 7 DRSS:n paraneminen tai huononeminen ≥ 2 tai ≥ 3 asteella 1 vuoden kohdalla Protocol S –tutkimuksessa (LOCF-menetelmä)

Muutoksen luokittelu lähtötilanteeseen verrattuna	Protocol S		
	Ranibitsumabi 0,5 mg (N = 189)	Panretinaalinen valopolttohoito (N = 199)	Osuuksien ero (%), lv
≥ 2 asteen paraneminen			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 asteen paraneminen			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 asteen huononeminen			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 asteen huononeminen			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = diabetic retinopathy severity score; diabeettisen retinopatian vaikeusasteikko, n = käynnillä määritelmän täyttäneiden potilaiden lukumäärä, N = tutkittavien silmien kokonaislukumäärä.			

1 vuoden kohdalla ranibitsumabihoitoa Protocol S –tutkimuksessa saaneessa ryhmässä DRSS-aste oli parantunut ≥ 2 asteella johdonmukaisesti sekä silmissä, joissa ei ollut diabeettista makulaturvotusta (39,9 %) että silmissä, joissa lähtötilanteessa oli diabeettista makulaturvotusta (48,8 %).

Protocol S –tutkimuksen 2 vuoden tietojen analyysi osoitti, että DRSS-aste parani ≥ 2 asteella lähtötilanteeseen verrattuna 42,3 %:ssa (n = 80) silmistä ranibitsumabihoitoa saaneessa ryhmässä ja 23,1 %:ssa (n = 46) silmistä panretinaalista valohoitoa saaneista silmistä. Ranibitsumabihoitoa saaneessa ryhmässä ≥ 2 asteen paraneminen DRSS-asteessa lähtötilanteeseen verrattuna havaittiin 58,5 %:ssa (n = 24) niistä silmistä, joissa lähtötilanteessa oli diabeettista makulaturvotusta, ja 37,8 %:ssa (n = 56) niistä silmistä, joissa diabeettista makulaturvotusta ei ollut.

Diabeettisen retinopatian vaikeusasteen muutosta arvioitiin DRSS-asteikon avulla myös kolmessa erillisessä diabeettista makulaturvotusta koskevassa aktiivikontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (ranibitsumabi 0,5 mg tarpeen mukaan verrattuna laserhoitoon). Tutkimuksiin osallistui yhteensä 875 potilasta, joista noin 75 % oli aasialaista alkuperää. Lähtötasoltaan keskivaikean tai sitä vaikeamman ei-proliferatiivisen DR:n (NPDR) alaryhmässä arvioitiin 315 potilaan DRSS-aste. Tutkimustulosten meta-analyysi osoitti, että 48,4 %:lla ranibitsumabihoitoa saaneista potilaista (n = 192) ja 14,6 %:lla laserhoitoa saaneista potilaista (n = 123) DRSS parantui ≥ 2 astetta kuukauden 12 kohdalla. Ranibitsumabihoitoon ja laserhoidon arvioitu ero oli 29,9 % (95 % lv: [20,0; 39,7]). Vaikeusasteeltaan kohtalaisen tai sitä lievemmän NPDR:n alaryhmässä arvioitiin 405 potilaan DRSS-aste. DRSS parantui ≥ 2 astetta 1,4 %:lla ranibitsumabihoitoa saaneista potilaista ja 0,9 %:lla laserhoitoa saaneista potilaista.

Verkkokalvon laskimotuksesta johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito

Ranibitsumabin tehoa ja turvallisuutta verkkokalvon laskimotuksesta aiheutuneen makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa on arvioitu satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, kontrolloiduissa BRAVO- ja CRUISE-tutkimuksissa, joista ensimmäiseen osallistui verkkokalvon laskimohaaratukosta sairastavia (n = 397) ja toiseen verkkokalvon keskuslaskimotukosta sairastavia (n = 392) potilaita. Molemmissa tutkimuksissa potilaat saivat joko 0,3 mg:n tai 0,5 mg:n ranibitsumabi-injektiot tai lumelääkeinjektiot. Kuuden kuukauden jälkeen lumelääkettä saaneiden potilaiden lääkitys vaihdettiin 0,5 mg:aan ranibitsumabia.

BRAVO- ja CRUISE-tutkimusten keskeisimmät tulokset on esitetty taulukossa 8 sekä kuvissa 5 ja 6.

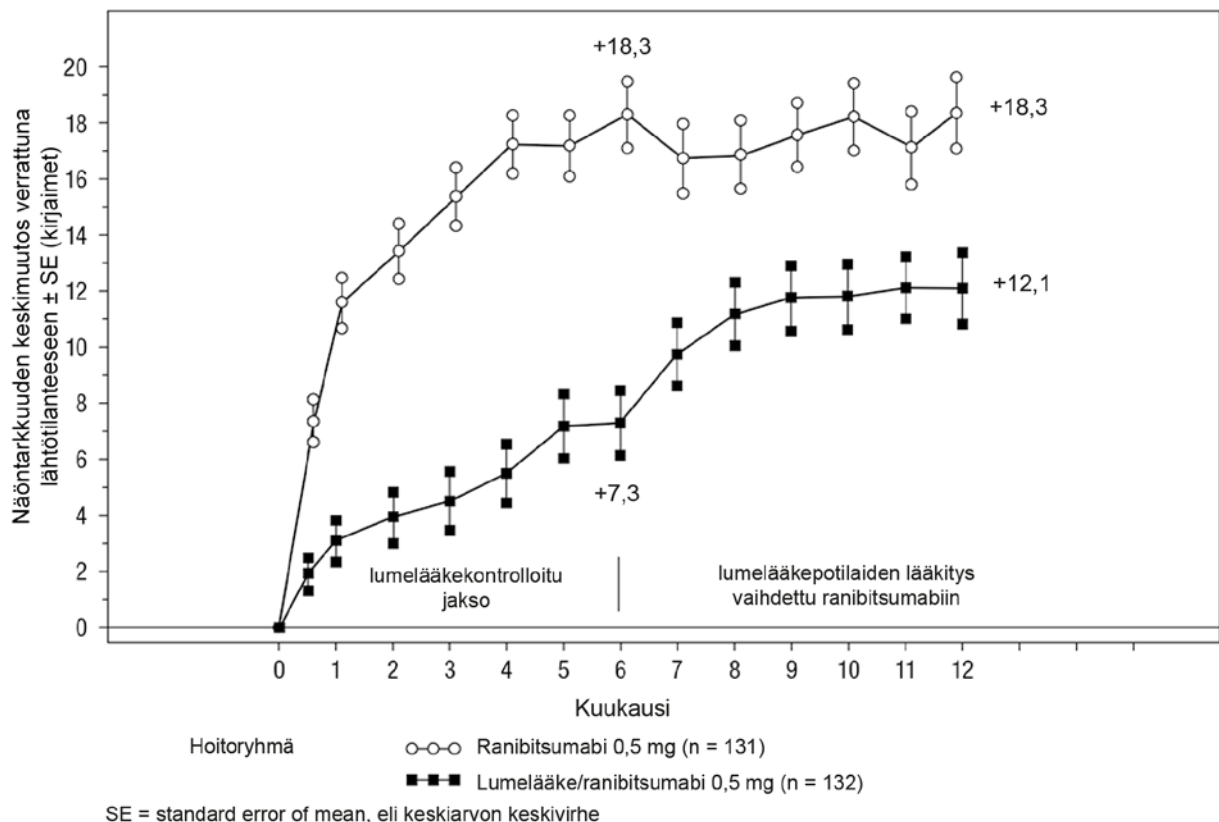
Taulukko 8 Tutkimustulokset kuukausina 6 ja 12 (BRAVO ja CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Lumelääke/Ranibitsumabi 0,5 mg (n = 132)	Ranibitsumabi 0,5 mg (n = 131)	Lumelääke/Ranibitsumabi 0,5 mg (n = 130)	Ranibitsumabi 0,5 mg (n = 130)
Näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 6 ^a (kirjaimet) (SD) (ensisijainen päätetapahtuma)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos tutkimuskuukautena 12 (kirjaimet) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Näöntarkkuuden paraneminen ≥ 15 kirjainta kuukautena 6 ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Näöntarkkuuden paraneminen ≥ 15 kirjainta kuukautena 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Laserkoagulaatiota hätätoimenpiteenä 12 kuukauden aikana saaneiden potilaiden osuus (%)	61,4	34,4	N/A	N/A

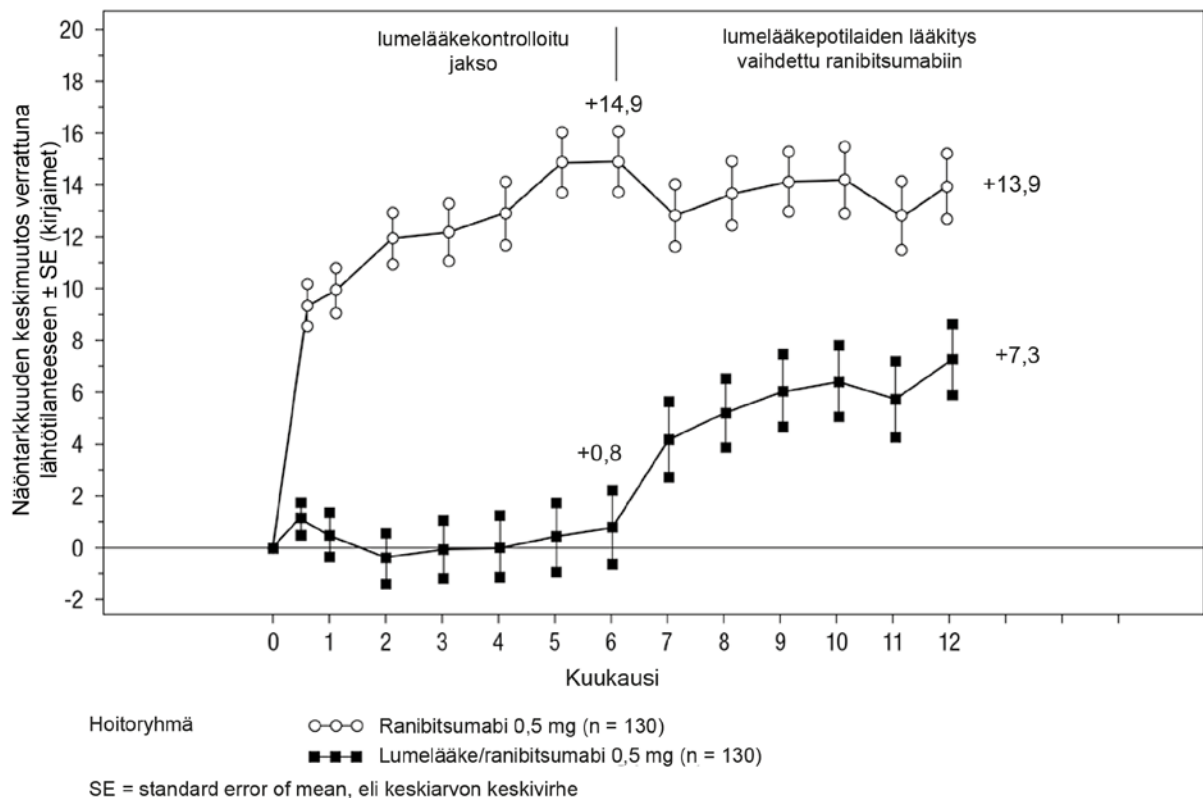
^a p < 0,0001 molemmissa tutkimuksissa

N/A = ei sovellettavissa.

Kuva 5 Parhaimman lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimuutos ajan mittaan lähtötilanteesta 6. sekä 12. tutkimuskuukauteen mennessä (BRAVO)



Kuva 6 Parhaimman lasikorjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimuutos ajan mittaan lähtötilanteesta 6. sekä 12. tutkimuskuukauteen mennessä (CRUISE)



Molemmissa tutkimuksissa näkökyvyn paranemiseen liittyi jatkuva ja merkitsevä, verkkokalvon keskiosan paksuuden mittausten avulla todennettu makulaturvotuksen väheneminen.

Verkkokalvon keskuslaskimotukosta (CRVO) sairastavat potilaat (CRUISE-tutkimus ja jatkotutkimus HORIZON): Näöntarkkuuden paraneminen (noin 6 kirjainta) kuukautena 24 sellaisilla potilailla, jotka ensimmäisen kuuden kuukauden aikana saivat lumelääkettä ja sen jälkeen ranibitsumabia, ei ollut yhtä hyvä kuin tutkimuksen alusta asti ranibitsumabihoitoa saaneilla potilailla (noin 12 kirjainta).

Ranibitsumabilla todettiin tilastollisesti merkitsevää, potilaiden itsensä raportoimaa etua lähi- ja kaukonäköön liittyvissä osa-alueissa suhteessa kontrolliryhmään, kun tulosten mittarina käytettiin NEI VFQ-25 -kyselyä.

BRIGHTER (BRVO) ja CRYSTAL (CRVO) –tutkimuksissa arvioitiin ranibitsumabihoidon pitkäaikaista (24 kuukautta) kliinistä turvallisuutta ja tehoa niiden potilaiden hoidossa, joiden näkökyky on heikentynyt verkkokalvon laskimotukoksen aiheuttaman makulaturvotuksen vuoksi. Molemmissa tutkimuksissa potilaat saivat 0,5 mg ranibitsumabia yksilöllisten vakauttamiskriteerien perusteella määritellyn PRN-annosteluohjelman mukaisesti. BRIGHTER oli kolmen tutkimushaaran satunnaistettu aktiivikontrolloitu tutkimus, jossa 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana tai yhdistettynä laserkoagulaatiohoitoon verrattiin pelkkään laserkoagulaatiohoitoon. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen laser-tutkimushaaran potilaille sallittiin 0,5 mg:n ranibitsumabiannos. CRYSTAL-tutkimuksessa potilaat saivat 0,5 mg ranibitsumabia monoterapiana.

BRIGHTER ja CRYSTAL –tutkimusten keskeisimmät tulokset on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9 Tutkimustulokset kuukausina 6 ja 24 (BRIGHTER ja CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibitsumabi 0,5 mg n = 180	Ranibitsumabi 0,5 mg + Laser n = 178	Laser* n = 90	Ranibitsumabi 0,5 mg n = 356
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 6 ^a (kirjaimet) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos kuukautena 24 ^b (kirjaimet) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden paraneminen \geq 15 kirjainta kuukautena 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2

Keskimääräinen injektioiden lukumäärä (SD) (kuukausina 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	N/A	13,1 (6,39)
^a	p < 0,0001 molemmille vertailuille BRIGHTER-tutkimuksessa 6 kuukauden kohdalla: ranibitsumabi 0,5 mg vs laser ja ranibitsumabi 0,5 mg + laser vs pelkkä laser.			
^b	p < 0,0001 CRYSTAL-tutkimuksen nollahypoteesille, jossa keskimääräinen muutos 24 kuukauden kohdalla verrattuna lähtötilanteeseen olisi ollut 0.			
*	Kuukaudesta 6 lähtien ranibitsumabi 0,5 mg –hoito sallittiin (24 potilasta hoidettiin pelkällä laserilla).			

BRIGHTER –tutkimuksessa 0,5 mg ranibitsumabin teho laserhoitoon yhdistettynä oli vertailukelpoinen (non-inferior) ranibitsumabimonoterapian kanssa lähtötilanteesta 24 kuukauteen saakka (95 % lv: [-2,8; 1,4]).

Molemmissa tutkimuksissa havaittiin nopeaa ja tilastollisesti merkitsevää pienenemistä keskeisen makulan paksuudessa hoitokuukautena 1. Tämä vaste säilyi kuukauteen 24 saakka.

Ranibitsumabi-hoidon vaste oli riippumaton verkkokalvon iskemiasta. BRIGHTER –tutkimuksessa ranibitsumabimonoterapialla hoidetuilla potilailla 24 kuukauden kohdalla keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna oli +15,3 kirjainta potilailla, joilla oli iskemiaa (n = 46) ja +15,6 kirjainta potilailla, joilla ei ollut iskemiaa (n = 133). CRYSTAL –tutkimuksessa ranibitsumabimonoterapialla hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna oli +15,0 kirjainta potilailla, joilla oli iskemiaa (n = 53) ja +11,5 kirjainta potilailla, joilla ei ollut iskemiaa (n = 300).

BRIGHTER ja CRYSTAL –tutkimuksissa näkökykyä parantava vaikutus saavutettiin kaikilla 0,5 mg ranibitsumabimonoterapialla hoidetuilla potilailla riippumatta sairauden kestosta. Potilailla, joiden sairaus oli kestänyt < 3 kuukautta havaittiin näöntarkkuuden parantuneen kuukautena 1 BRIGHTER –tutkimuksessa 13,3 ja CRYSTAL –tutkimuksessa 10,0 kirjainta, ja vastaavasti kuukautena 24 BRIGHTER –tutkimuksessa 17,7 ja CRYSTAL –tutkimuksessa 13,2 kirjainta. Vastaava näöntarkkuuden paraneminen potilailla, joiden sairaus oli kestänyt ≥ 12 kuukautta, oli BRIGHTER –tutkimuksessa 8,6 ja CRYSTAL –tutkimuksessa 8,4 kirjainta. Hoidon aloittamista diagnosoitukellä pitäisi harkita.

Ranibitsumabin 24 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa osoitettu pitkäaikaisturvallisuusprofiili on yhdenmukainen ranibitsumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset ranibitsumabia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä neovaskulaarisen verkkokalvon makulan rappeuman (AMD), diabeettisen makulaturvotuksen (DME), verkkokalvon laskimotukoksesta (RVO) johtuvan makulaturvotuksen, tai silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen ja diabeettisen retinopatian hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kuukausittain annetun ranibitsumabi-intravitrealihoidon jälkeen neovaskulaarista AMD:tä sairastavien potilaiden seerumin ranibitsumabipitoisuudet olivat yleensä alhaiset ja huippupitoisuus (C_{max}) yleensä pienempi kuin ranibitsumabipitoisuus, joka tarvitaan estämään VEGF:n biologista aktiivisuutta 50 prosentilla (11-27 ng/ml, joka on määritetty soluproliferaatiokokeessa *in vitro*). Huippupitoisuus (C_{max}) oli annosriippuvainen annosvälillä 0,05-1,0 mg/silmä. Seerumin lääkepitoisuudet rajallisella määrällä diabeettista makulaturvotusta sairastavia potilaita viittasivat siihen, että hieman suurempaa systeemistä altistusta ei voida sulkea pois verrattaessa neovaskulaarista AMD:tä sairastaviin potilaisiin. RVO-potilailla ranibitsumabipitoisuudet seerumissa olivat samankaltaiset tai hieman korkeammat kuin kosteaa AMD:tä sairastavilla potilailla.

Ranibitsumabin keskimääräinen puoliintumisaika oli lasiaisessa noin 9 vuorokautta tutkimuksen mukaan, joka perustui populaatiofarmakokinetiikkaan ja ranibitsumabin poistumiseen seerumista hoidettaessa neovaskulaarista AMD:tä sairastavia potilaita 0,5 mg ranibitsumabiannoksella. Kuukausittaisella intravitreaaliannoksella 0,5 mg/silmä ranibitsumabin huippupitoisuus (C_{max}) saavutettiin seerumissa noin vuorokauden kuluttua annosta. Huippupitoisuuden ennustetaan olevan yleensä 0,79-2,90 ng/ml ja pienimmän pitoisuuden (C_{min}) yleensä 0,07-0,49 ng/ml. Seerumin ranibitsumabipitoisuuden arvioidaan olevan noin 90 000 kertaa pienempi kuin lasiaisen ranibitsumabipitoisuus.

Munuaisten vajaatoiminta: ranibitsumabin farmakokinetiikasta ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kosteaa AMD:tä sairastavilla potilailla suoritettussa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä 68 % (136 potilasta 200:sta) potilaista sairasti munuaisten vajaatoimintaa (46,5 % lievää [50-80 ml/min], 20 % kohtalaisen vaikeaa [30-50 ml/min] ja 1,5 % vakavaa [< 30 ml/min]). RVO-potilaista 48,2 %:lla (253 potilaalla 525:stä) potilaista oli munuaisten vajaatoiminta (joista 36,4 %:lla lievä; 9,5 %:lla keskivaikea ja 2,3 %:lla vaikea). Systeeminen puhdistuma oli hieman pienempi, mutta ei kliinisesti merkitsevästi.

Maksan vajaatoiminta: ranibitsumabin farmakokinetiikasta ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun ranibitsumabia annettiin makaki-apinoille molempiin silmiin intravitreaalisesti annoksina 0,25-2,0 mg/silmä joka toinen viikko enintään 26 viikon ajan, se aiheutti silmiin annosriippuvaisia vaikutuksia.

Intraokulaarisessa annossa etukammion valotie ja solut lisääntyivät annosriippuvaisesti, ja tämän lisääntymisen huippu oli kaksi päivää injektioista. Tulehdusvasteen voimakkuus lievenee yleensä seuraavien injektioiden myötä tai toipumisvaiheessa. Silmän takaosassa havaittiin lasiaissolujen infiltraatiota ja lasiaiskellujia, jotka näyttivät olevan annoksen suuruudesta riippuvaisia, ja joita yleensä esiintyi hoitajakson loppuun asti. Lasiaistulehdukset pahenivat 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa injektiomäärien myötä. Toipumisen jälkeen niiden havaittiin kuitenkin hävinneen. Silmän takaosan tulehduksen ajoitus ja luonne näyttäisi viittaavan immuunivälitteiseen vasta-ainevasteeseen, joka voi olla kliinisesti merkityksetöntä. Joillakin eläimillä havaittiin kaihin kehittymistä suhteellisen pitkään kestäneen vakavan tulehduksen jälkeen, mikä näyttäisi viittaavan siihen, että linssin muutokset olivat seurausta vakavasta tulehduksesta. Intravitreaalisen injektion jälkeen havaittiin annoksesta riippumatta ohimenevää silmänpaineen nousua.

Mikroskooppiset silmämuutokset liittyivät tulehdukseen, eivätkä viittaneet rappeuttaviin muutoksiin. Granulomatoottisia tulehdusmuutoksia havaittiin joidenkin silmien näköhermon nystyisissä. Nämä silmän takaosan muutokset vähenivät ja joissain tapauksissa hävisivät kokonaan toipumisvaiheen aikana.

Intravitreaalisen annon jälkeen ei havaittu merkkejä systeemisestä toksisuudesta. Seerumissa ja lasiaisessa havaittiin ranibitsumabin vasta-aineita valmisteella hoidettujen eläinten alaryhmästä.

Karsinogeenisuuteen tai mutageenisuuteen liittyviä tietoja ei ole saatavilla.

Tiineille apinoille silmän lasiaiseen annettu ranibitsumabihoito, joka aiheutti 0,9-7 kertaisen maksimaalisen systeemisen altistuksen verrattuna suurimpaan kliiniseen altistukseen, ei aiheuttanut kehitystoksisuutta eikä teratogeenisuutta eikä se vaikuttanut istukan painoon tai rakenteeseen, vaikka ranibitsumabin tulisi farmakologisten vaikutustensa perusteella katsoa olevan mahdollisesti teratogeeninen tai alkio-/sikiötoksinen.

Ranibitsumabivälitteisiä vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen ei esiintynyt, ja se johtuu todennäköisesti lähinnä siitä, ettei Fab-fragmentti kyennyt läpäisemään istukkaa. Yksi tapaus

kuitenkin kuvattiin, jossa emon seerumissa esiintyi suuria ranibitsumabipitoisuuksia ja ranibitsumabia oli havaittavissa sikiön seerumissa, mikä viittaa siihen, että ranibitsumabivasta-aine (Fc-osan sisältävä) toimi ranibitsumabin kantajaproteiinina ja pienensi siten emon seerumipuhdistumaa ja mahdollisti ranibitsumabin kulkeutumisen istukan läpi. Koska alkion ja sikiön kehitykseen liittyvät tutkimukset tehtiin terveillä tiineillä eläimillä, sairaus (esim. diabetes) saattaa muuttaa istukan läpäisevyyttä Fab-fragmentin osalta, joten tutkimus tulisi tulkita varauksella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

α,α -trehaloosidihydraatti
Histidiinihydrokloridi, monohydraatti
Histidiini
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamaton injektiopullo voi olla huoneenlämmössä (25°C) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (klorobutylikumia), sisältää 0,23 ml steriiliä injektionestettä.

Pakkauskoko on yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Mahdollinen käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä injektion antamisen jälkeen. Jos injektiopullo on vioittunut tai siihen on kajottu, sitä ei tule käyttää. Steriiliyttä ei voida taata, jos pakkauksen sulkeva sinetti ei ole ehjä.

Silmän lasiaiseen annettavan pistoksen valmistelua ja antoa varten tarvitaan seuraavat kertakäyttöiset välineet:

- 5 μ m:n suodatinneula (18G)
- 1 ml:n steriili ruisku (jossa 0,05 ml:n annosviiva) ja injektioneula (30G x 1/2”), aikuispotilaiden hoitoon

Nämä välineet eivät sisälly tähän pakkaukseen. Ne voidaan hankkia erikseen tai erillisissä lasiaiseen annettavien injektioiden välinepakkauksissa (esimerkiksi Vortex Surgicalin I2-injektio-pakkaus).

Noudata seuraavia ohjeita valmistellessasi Ranivisio-valmistetta annettavaksi **aikuisille** silmän lasiaiseen.

1. Ennen kuin vedät valmistetta injektiopullosta ruiskuun, poista injektiopullon korkki ja puhdista injektiopullon kalvo (esim. 70-prosenttista alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla).
 2. Kiinnitä 5 µm:n suodatinneula (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) 1 ml:n ruiskuun aseptista tekniikkaa käyttäen. Paina tylppää suodatinneulaa injektiopullon kumitulpan keskikohtaan niin kauan, kunnes neula koskettaa injektiopullon pohjan kulmaa.
 3. Vedä sitten injektiopullon koko sisältö ruiskuun. Pidä injektiopulloa pystyasennossa, hieman kallistettuna, jotta saat vedetyksi kaiken nesteen ruiskuun.
 4. Varmista injektiopulloa tyhjentäessäsi, että vedät ruiskun mäntää riittävästi ulospäin, jotta suodatinneula tyhjenee kokonaan.
 5. Jätä tylppä suodatinneula injektiopulloon ja irrota ruisku tylpistä suodatinneulasta. Suodatinneula hävitetään sen jälkeen, kun injektiopullon sisältö on vedetty ruiskuun, eikä sitä saa käyttää intravitreaali-injektion antamiseen.
 6. Kiinnitä injektioneula (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) aseptisesti ja tukevasti kiinni ruiskuun.
 7. Irrota injektioneulan suojus varovasti irrottamatta kuitenkaan neulaa ruiskusta.
- Huom! Ota kiinni injektioneulan kannasta, kun irrotat suojuksen.
8. Poista varovasti ilma ja ylimääräinen injektioneeste ruiskusta, ja aseta annos ruiskun 0,05 ml:n merkkiviivan mukaisesti. Ruisku on nyt valmis injektiota varten.

Huom! Älä pyyhi injektioneulaa. Älä vedä ruiskun mäntää ulospäin.

Kun injektio on annettu, neulansuojusta ei tule asettaa takaisin eikä neulaa irrottaa ruiskusta. Ruisku ja siinä oleva neula hävitetään heittämällä ne viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan tai paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1673/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. elokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Polpharma Biologics S.A.
ul. Trzy Lipy 3
80-172 Gdansk
Puola

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen valmisteen tuomista markkinoille, myyntiluvan haltijan on jokaisessa jäsenmaassa sovittava lopullisesta koulutuspaketista paikallisen lääkeviranomaisen kanssa.

Paikallisen lääkeviranomaisen kanssa käytyjen keskustelujen ja heidän kanssaan tehtyjen sopimusten jälkeen myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa Ranivisio on markkinoilla, jokaiseen silmäklinikkaan, jossa Ranivisio-valmistetta todennäköisesti tullaan

käyttämään, sekä markkinoille tulon yhteydessä että sen jälkeen, toimitetaan ajan tasalla oleva potilaan tietopaketti.

Potilaan tietopaketti on toimitettava sekä potilasohjekirjasten että audio-CD:n muodossa ja pakettiin tulee sisältää seuraavat perusasiat:

- Potilaan tietolehtinen
- Kuinka valmistautua Ranivisio-toimenpiteeseen
- Ranivisio-injektion jälkeiset toimenpiteet
- Vakavien haittavaikutusten tärkeimmät löydökset ja oireet, mukaan lukien silmänpaineen nousu, silmänsisäinen tulehdus, verkkokalvon irtauma & verkkokalvon repeämä ja infektioperäinen endoftalmiitti
- Milloin tulee hakea välittömästi apua terveydenhuoltohenkilöstöltä

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LAATIKKO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ranivisio 10 mg/ml injektioneste, liuos
ranibitsumabi
2,3 mg/0,23 ml

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 10 mg ranibitsumabia. Injektiopullo sisältää 2,3 mg ranibitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: α,α -trehaloosidihydraatti; histidiinihydrokloridi, monohydraatti; histidiini; polysorbaatti 20; injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 x 0,23 ml:n injeksiopullo
Kerta-annos aikuisille: 0,5 mg/0,05 ml. Poista ylimäärä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silmän lasiaiseen.
Injektiopullo vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1673/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ranivisio 10 mg/ml injektioneste, liuos
ranibitsumabi
Silmän lasiaiseen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,3 mg/0,23 ml.

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa aikuispotilaalle

Ranivisio 10 mg/ml injektioneste, liuos ranibitsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

AIKUISET

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Ranivisio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ranivisio-valmistetta
3. Miten Ranivisio-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ranivisio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ranivisio on ja mihin sitä käytetään

Mitä Ranivisio on?

Ranivisio on silmään pistettäväksi tarkoitettu liuos. Ranivisio kuuluu ns. uudissuonimuodostusta estävien lääkkeiden ryhmään. Lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen nimi on ranibitsumabi.

Mihin Ranivisio-valmistetta käytetään?

Ranivisio-valmistetta käytetään usean eri näkökyvyn heikkenemistä aiheuttavan silmäsairauden hoitoon aikuisilla.

Kyseiset sairaudet johtuvat verkkokalvon vaurioitumisesta (valoherkkä kerros silmän takaosassa):

- vuotavien, tavallisesta poikkeavien verisuonten muodostumisen seurauksena. Tätä havaitaan esim. ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman (kostean AMD:n) ja proliferatiivisen diabeettisen retinopatian (PDR, diabeteksen aiheuttama sairaus) yhteydessä. Sitä voi ilmetä myös patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvan, verisuonia muistuttavista silmänpohjan juosteista (Angioid streaks) johtuvan tai keskeisestä seroosista korioretinopatiasta johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) sekä tulehduksellisen silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) yhteydessä.
- makulaturvotuksen vuoksi (eli verkkokalvon keskiosan turvotuksen seurauksena). Tällainen turvotus voi aiheutua diabeteksestä (ns. diabeettinen makulaturvotus, DME) tai verkkokalvon laskimoiden tukkeutumisesta (kutsutaan verkkokalvon laskimotukokseksi, RVO:ksi).

Miten Ranivisio toimii?

Ranivisio tunnistaa ja sitoutuu silmässä täsmällisesti tiettyyn proteiiniin, jota kutsutaan ihmisen vaskulaarisen endoteelin kasvutekijäksi A (VEGF-A). Liian suurina määrinä VEGF-A saa aikaan tavallisesta poikkeavien verisuonten kasvun ja voi aiheuttaa turvotusta silmässä, mikä puolestaan voi johtaa näkökyvyn heikkenemiseen esim. seuraavien sairauksien yhteydessä: ikään liittyvä kostea verkkokalvon makulan rappeuma (kostea AMD), diabeettinen makulaturvotus (DME), proliferatiivinen diabeettinen retinopatia (PDR), verkkokalvon laskimotukos (RVO), patologinen likitaittoisuus (PM) ja silmän suonikalvon uudissuonittuminen (CNV).

Sitoutumalla VEGF-A:han Ranivisio voi estää VEGF-A:n vaikutuksia ja ennaltaehkäistä edellä mainitun kaltaista epänormaalia kasvua ja turvotusta.

Yllä mainittujen sairauksien yhteydessä Ranivisio voi edesauttaa näkökykyä säilymistä ja usein myös parantaa näkökykyäsi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ranivisio-valmistetta

Sinun ei tule saada Ranivisio-valmistetta

- jos olet allerginen ranibitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tulehdus silmässä tai silmän ympärillä.
- jos silmäsi on kipeä tai punoittava (vakava silmän sisäinen tulehdus).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Ranivisio-valmistetta.

- Ranivisio annetaan injektiona silmään. Ranivisio-injektion jälkeen voi esiintyä toisinaan silmän sisäosan tulehduksia, kipua tai punoitusta (tulehdus), yhden silmän takaosassa sijaitsevan kerroksen irtoamista tai repeytymistä (verkkokalvon tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoamista tai repeytymistä) tai linssin samentumista (kaihi). On tärkeää tunnistaa ja hoitaa tulehdukset tai verkkokalvon irtauma mahdollisimman pian. Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee sellaisia oireita kuin silmäkipu tai paheneva epämukavuuden tunne silmässä, paheneva silmän punoitus, näön sumentuminen/heikentyminen, pienten hiukkasten lisääntyminen näkökentässä tai lisääntynyt valonarkuus.
- Silmänpaine voi nousta osalla potilaista joksikin aikaa heti injektion jälkeen. Et ehkä huomaa silmänpaineen nousua, ja sen vuoksi lääkäri saattaa tarkkailla silmänpainetta jokaisen injektion jälkeen.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut silmänsairauksia aiemmin tai olet saanut hoitoa silmävaivaan, sekä jos sinulla on ollut aivohalvaus tai aivohalvaukseen viittaavia ohimeneviä oireita (raajojen tai kasvojen heikkoutta tai halvaus, puhevaikeuksia tai vaikeuksia ymmärtää puhetta). Nämä tiedot otetaan huomioon, kun arvioidaan Ranivisio-hoidon sopivuutta sinulle.

Tarkemmat tiedot haittavaikutuksista, joita mahdollisesti voi esiintyä Ranivisio-hoidon yhteydessä löytyvät kohdasta 4 ("Mahdolliset haittavaikutukset").

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)

Ranivisio-valmisteen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole varmistettu eikä käyttöä sen vuoksi suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Ranivisio

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Ranivisio-hoidon ajan sekä vähintään kolme kuukautta viimeisen Ranivisio-pistoksen jälkeen.
- Ranivisio-valmisteen käytöstä ei ole kokemusta raskaana olevilla naisilla. Ranivisio-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, elleivät hoidosta saatavissa olevat hyödyt ylitä mahdollisia syntymättömään lapseen kohdistuvia riskejä. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen Ranivisio-hoitoa.
- Pieniä määriä Ranivisio-valmistetta saattaa erittyä äidinmaitoon. Siksi Ranivisio-hoitoa ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen Ranivisio-hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ranivisio-hoidon jälkeen voi ilmaantua ohimenevää näön hämärtymistä. Jos tällaista ilmenee, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin oireet ovat hävinneet.

3. Miten Ranivisio-valmistetta annetaan

Silmälääkäri antaa sinulle Ranivisio-valmisteen kerta-injektiona silmään paikallisuudutuksessa. Tavanomainen injektioannos on 0,05 ml (mikä sisältää 0,5 mg vaikuttavaa ainetta). Kahden samaan silmään pistettävän annoksen välin on oltava vähintään 4 viikkoa. Injektiot antaa aina silmälääkäri.

Ennen injektion antoa lääkäri pesee silmäsi huolellisesti infektion ehkäisemiseksi. Lääkäri tulee myös käyttämään paikallisuudutetta injektion mahdollisesti aiheuttaman kivun ehkäisemiseksi tai vähentämiseksi.

Hoito aloitetaan yhdellä Ranivisio-pistoksella kuukaudessa. Lääkäri seuraa silmäsi kuntoa. Hoitovasteesi perusteella hän päättää tarvitsetko lisäpistoksia ja milloin niitä tarvitset.

Yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen käyttöä varten annetaan tämän pakkausselosteen lopussa, kohdassa ”Ranivisio-valmisteen valmistelu ja anto”.

Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Ranivisio-annostusta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden hoidossa.

Ennen Ranivisio-hoidon lopettamista

Jos harkitset Ranivisio-hoidon lopettamista, keskustele asiasta lääkärin kanssa seuraavalla käyntikerralla. Lääkäri neuvoo Sinua ja päättää siitä, kuinka kauan Ranivisio-hoitoa on syytä jatkaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ranivisio-valmisteen antoon liittyvät haittavaikutukset johtuvat joko itse lääkkeestä tai sen antoon liittyvästä pistostoimenpiteestä. Suurin osa haittavaikutuksista kohdistuu silmään.

Kaikista vakavimmat haittavaikutukset on kuvattu alla:

Yleiset haittavaikutukset (voivat ilmetä jopa 1:llä lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

Silmän takaosassa olevan kalvon irtoaminen tai repeytyminen (verkkokalvon irtoaminen tai repeytyminen), mikä johtaa valosalamiin ja pienten hiukkasten ilmaantumiseen näkökenttään ja sitä kautta tilapäiseen näön menetykseen; tai linssin samentuminen (kaihi).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat ilmetä jopa 1:llä lääkkeen käyttäjällä 100:sta)

Sokeus; silmämunan tulehdus (endoftalmiitti), joka on silmän sisäosien tulehdus.

Oireet, joita saatat kokea ovat silmäkipu tai lisääntynyt epämukavuuden tunne silmässäsi, paheneva silmän punoitus, näön hämärtyminen tai heikkeneminen, lisääntyvä pienten hiukkasten määrä näkökentässäsi tai lisääntynyt silmän valoherkkyys. **Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista.**

Kaikista yleisimmin raportoidut haittavaikutukset on kuvattu alla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat ilmetä useammalla kuin 1:llä lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

Näköön liittyvät haittavaikutukset: silmätulehdus, verenvuoto silmän takaosassa (verkkokalvon verenvuoto), näköhäiriöt, silmäkipu, pienet hiukkaset tai pisteet näkökentässä (lasiaiskellujat), verestävä silmä, silmän ärsytys, roskan- tai hiekantunne silmässä, lisääntynyt kyyneleritys, silmäluomien tulehdus, silmien kuivuminen, silmän punoitus tai kutina ja silmänpaineen kohoaminen. Haittavaikutukset, jotka eivät liity näkökykyyn: kurkkukipu, nenän tukkoisuus, vuotava nenä, päänsärky ja nivelkipu.

Muut Ranivisio-hoidon jälkeen mahdollisesti esiintyvät haittavaikutukset on kuvattu alla:

Yleiset haittavaikutukset

Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset: heikentynyt näöntarkkuus, silmän osan (suonikalvoston, sarveiskalvon) turpoaminen, sarveiskalvon (silmän etuosan) tulehdus, pienet jäljet silmän pinnalla, näön hämärtyminen, pistoskohdan verenvuoto, silmän sisäinen verenvuoto, silmien rämmiminen ja siihen liittyvä kutina, silmien punoitus ja turvotus (sidekalvotulehdus), valonarkuus, epämukava tunne silmässä, silmäluomen turpoaminen, silmäluomikipu.

Haittavaikutukset, jotka eivät liity näkökykyyn: virtsatieinfektio, alhainen veren punasolujen määrä (jonka oireina voi ilmetä väsymystä, hengästyneisyyttä, huimausta, kalpeaa ihoa), ahdistuneisuus, yskä, pahoinvointi, allergiset reaktiot kuten ihottuma, nokkosihottuma, kutina ja ihon punoitus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset: tulehdus ja verenvuoto silmän etuosassa, märkäpesäke silmän pinnassa, muutokset silmän pinnan keskiosassa, injektiokohdan kipu tai ärsytys, poikkeavat tuntemukset silmässä, silmäluomen ärsytys.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ranivisio-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätymä.
- Avaamaton injektiopullo voi olla huoneenlämmössä (25°C) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Älä käytä, jos pakkaus on vahingoittunut.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ranivisio sisältää

- Vaikuttava aine on ranibitsumabi. Yksi ml sisältää 10 mg ranibitsumabia. Yksi injektiopullo sisältää 2,3 mg ranibitsumabia 0,23 ml:ssa liuosta. Tästä saadaan annosteltua sopiva määrä 0,05 ml:n kerta-annosta varten (sisältää 0,5 mg ranibitsumabia).
- Muut aineet ovat α, α -trehaloosidihydraatti; histidiinihydrokloridi, monohydraatti; histidiini; polysorbaatti 20; injektioneiteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Ranivisio-injektioneite on injektiopullossa (0,23 ml). Injektioneite on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen vesiliuos.

Valmisteen on olemassa yksi pakkaustyyppi:

Pakkauksessa on yksi lasinen ranibitsumabi-injektiopullo, jossa on klorobutyylimuuttolppa. Injektiopullo on tarkoitettu kertakäyttöön.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49

D-55218 Ingelheim
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фарма ЕАД
Tel: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.,
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 (0)1912 7700

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 211 880 5000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

Polska

Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.
Tel. + 48 22 364 61 01

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 767 550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)1912 7700

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: + 354 550 3300

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 0289 17981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Specifar ABEE, Ελλάδα

Τηλ: +30 211 880 5000

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +44 (0) 207 540 7117

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

SEURAAVAT TIEDOT ON TARKOITETTU VAIN TERVEYDENHUOLLON AMMATILAISILLE:

Ks. lisäksi kohta 3. ”Miten Ranivisio-valmistetta annetaan”.

Ranivisio-valmisteen valmistelu ja anto aikuisille

Kertakäyttöinen injektiopullo. Vain silmän lasiaiseen.

Ranivisio-valmisteen antavalla silmälääkärillä on oltava kokemusta lasiaiseen annettavista injektioista.

Ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman, silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV), proliferatiivisen diabeettisen retinopatian (PDR) sekä diabeettisen makulaturvotuksen tai verkkokalvon laskimotukoksesta (RVO) johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon suositeltu Ranivisio-annos on 0,5 mg silmän lasiaiseen annettavana kertainjektiona. Tämä vastaa injektiotilavuutta 0,05 ml. Kahden samaan silmään annettavan pistoksen antovälin tulee olla vähintään neljä viikkoa.

Hoito aloitetaan antamalla yksi pistos kerran kuukaudessa kunnes maksimaalinen näöntarkkuus on saavutettu ja/tai silmässä ei ole havaittavissa tautiaktiivisuuden merkkejä, eli näöntarkkuudessa ei todeta muutoksia eikä potilaalla havaita muutoksia muissa sairauden merkeissä tai oireissa jatkuvan hoidon aikana. Potilaille, joilla on ikään liittyvä kostea verkkokalvon makulan rappeuma, diabeettinen makulaturvotus, proliferatiivinen diabeettinen retinopatia tai verkkokalvon laskimotukos, voi aluksi olla tarpeen antaa peräkkäisiä kuukausittaisia injektioita kolme tai useampia.

Tämän jälkeen lääkäri määrittää sopivat seuranta- ja hoitovälit sairauden aktiivisuuden mukaan, mikä arvioidaan näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella.

Jos visuaaliset ja anatomiset parametrit lääkärin arvion mukaan osoittavat, että potilas ei hyödy hoidon jatkamisesta, Ranivisio-hoito tulee lopettaa.

Sairauden aktiivisuuden seurantaan voivat kuulua kliininen tutkiminen, toiminnalliset kokeet tai kuvaustekniikat (esim. valokerroskuvaus tai fluoreseiniangiografia).

Kun maksimaalinen näöntarkkuus on saavutettu ja/tai tautiaktiivisuuden merkkejä tai oireita ei ole havaittavissa, voidaan pistosten antoväliä asteittain pidentää, jos potilaan hoito noudattaa annosteluohjelmaa, jossa hoitovälejä voidaan pidentää (TE, treat-and-extend). Hoitovälien pidentämistä voidaan jatkaa, kunnes merkkejä tautiaktiivisuudesta tai näkökyvyn heikkenemistä jälleen ilmenee. Ikään liittyvän kostean verkkokalvon makulan rappeuman (AMD) hoidossa ei hoitoväliä saa pidentää kerralla kahta viikkoa enempää. Diabeettisen makulaturvotuksen (DME) hoidossa hoitoväliä saa pidentää enintään kuukauden verran kerrallaan. Proliferatiivisen diabeettisen retinopatian ja verkkokalvon laskimotukoksen hoidossa hoitoväliä voidaan myös asteittain pidentää, mutta hoitovälien pituuden määrittämiseksi ei ole saatavilla riittäviä tietoja. Jos tauti jälleen muuttuu aktiiviseksi, on hoitovälejä lyhennettävä sen mukaisesti.

Silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoito on määriteltävä yksilöllisesti, taudin aktiivisuusasteen perusteella. Joillekin potilaille yksi pistos ensimmäisten 12 kuukauden aikana voi riittää, kun toiset puolestaan saattavat tarvita tiheämmin toistuvaa hoitoa, mukaan lukien kerran kuukaudessa annettavat pistokset. Patologisesta likitaitoisuudesta (PM) johtuvan silmän suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoidossa moni potilas tarvitsee vain yhden tai kaksi pistosta ensimmäisen hoitovuotensa aikana.

Ranivisio ja laserkoagulaatio diabeettisen makulaturvotuksen sekä verkkokalvon laskimohaaratukoksen (BRVO) aiheuttaman makulaturvotuksen hoidossa

Ranibitsumabin samanaikaisesta käytöstä laserkoagulaation kanssa on jonkin verran kokemusta. Jos nämä hoidot annetaan samana päivänä, on Ranivisio-hoito annettava aikaisintaan 30 minuuttia laserkoagulaation jälkeen. Ranivisio-lääkitystä voidaan antaa potilaille, jotka jo aiemmin ovat saaneet laserkoagulaatiohoitoa.

Ranivisio-valmisteen ja verteporfiinilla toteutetun fotodynaamisen hoidon käyttö patologisesta likitaittoisuudesta (PM) johtuvan suonikalvon uudissuonittumisen (CNV) hoitoon

Kokemusta ranibitsumabin ja verteporfiinin samanaikaisesta käytöstä ei ole.

Ranivisio-valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä mahdollisten hiukkasten tai värimuutosten havaitsemiseksi.

Injektio on annettava aseptisissa olosuhteissa, mikä tarkoittaa kirurgista käsien desinfiointia, steriilien käsineiden, steriilien suojavaatteiden ja steriilin luomilevittimen (tai vastaavan) käyttöä ja tarvittaessa mahdollisuutta steriiliin parasenteesiin. Potilaan aiemmat yliherkkyysoireet on selvitettävä tarkoin ennen intravitreaalista toimenpidettä. Ennen injektiota silmää ympäröivä iho, silmäluomi ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella paikallisella mikrobisidilla sekä annetaan riittävä puudutus paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

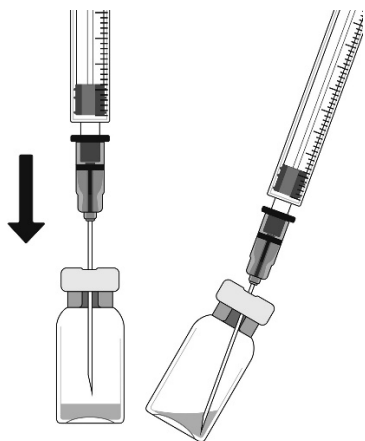
Injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Mahdollinen käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä injektion antamisen jälkeen. Jos injektiopullo on vioittunut tai siihen on kajottu, sitä ei tule käyttää. Steriiliyttä ei voida taata, jos pakkauksen sulkeva sinetti ei ole ehjä.

Silmän lasiaiseen annettavan pistoksen valmistelua ja antoa varten tarvitaan seuraavat kertakäyttöiset välineet:

- 5 µm:n suodatinneula (18G)
- 1 ml:n steriili ruisku (jossa 0,05 ml:n annosviiva)
- injektioneula (30G x ½")

Nämä välineet eivät sisälly tähän Ranivisio-pakkaukseen. Ne voidaan hankkia erikseen tai erillisissä lasiaiseen annettavien injektioiden välinepakkauksissa (esimerkiksi Vortex Surgicalin I2-injektio-pakkaus).

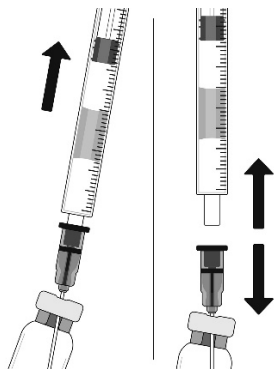
Noudata seuraavia ohjeita valmistaessasi Ranivisio-valmistetta annettavaksi aikuispotilaille silmän lasiaiseen.



1. Ennen kuin vedät valmistetta injektiopullosta ruiskuun, poista injektiopullon korkki ja puhdista injektiopullon kalvo (esim. 70- prosentista alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla).

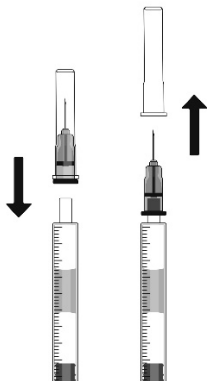
2. Kiinnitä 5 µm:n suodatinneula (18G x ½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) 1 ml:n ruiskuun aseptista tekniikkaa käyttäen. Paina tyllää suodatinneulaa injektiopullon kumitulpan keskikohtaan niin kauan, kunnes neula koskettaa injektiopullon pohjan kulmaa.

3. Vedä sitten injektiopullon koko sisältö ruiskuun. Pidä injektiopulloa pystyasennossa, hieman kallistettuna, jotta saat kaiken nesteen vedetyksi ruiskuun.



4. Varmista, että vedät ruiskun mäntää riittävästi ulospäin injektiopullon tyhjentäessäsi, jotta suodatinneula tyhjenee kokonaan.

5. Jätä tylppä suodatinneula injektiopulloon ja irrota ruisku tylpistä suodatinneulasta. Suodatinneula hävitetään sen jälkeen, kun injektiopullon sisältö on vedetty ruiskuun, eikä sitä saa käyttää valmisteen intravitreaali- injektion antamiseen.



6. Kiinnitä injektioneula (30G x 1/2", 0,3 mm x 13 mm) aseptisesti ja tukevasti kiinni ruiskuun.

7. Irrota injektioneulan suojus varovasti irrottamatta kuitenkaan neulaa ruiskusta.

Huom! Ota kiinni injektioneulan kannasta, kun irrotat suojuksen.



8. Poista varovasti ilma ja ylimääräinen injektioneste ruiskusta ja aseta annos ruiskun 0,05 ml:n merkkiviivan mukaisesti. Ruisku on nyt valmis injektiota varten.

Huom! Älä pyyhi injektioneulaa. Älä vedä ruiskun mäntää ulospäin.

Injektioneula pistetään 3,5-4,0 mm limbuksesta posteriorisesti lasiaiseen, vältetään horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskikohtaan. Annettava 0,05 ml:n määrä injisoidaan. Pistoskohtaa kovakalvossa vaihdetaan seuraavissa injektioissa.

Kun injektio on annettu, neulansuojusta ei tule asettaa takaisin eikä neulaa irrottaa ruiskusta. Ruisku ja siinä oleva neula hävitetään heittämällä ne viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan tai paikallisten vaatimusten mukaisesti.