

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rimmyrah 10 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename mililitre yra 10 mg ranibizumabo* (*ranibizumabum*). Kiekviename flakone yra 2,3 mg ranibizumabo 0,23 ml tirpalo. Toks kiekis leidžia suleisti vieną 0,05 ml dozę, kurioje yra 0,5 mg ranibizumabo, suaugusiems pacientams.

*Ranibizumabas yra žmogaus monokloninių antikūnų fragmentas, pagamintas *Escherichia coli* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba rusvas, sterilus vandeninis tirpalas, pH – 5,2–5,8, osmolališkumas – 240–378 mOsmol/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rimmyrah skirtas suaugusiems žmonėms:

- neovaskulinės („šlapiosios“, arba eksudacinės) su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos (angl. *age-related macular degeneration - AMD*) gydymui;
- diabetinės geltonosios dėmės edemos (angl. *diabetic macular oedema - DME*) sukkelto regėjimo sutrikimo gydymui;
- proliferacinės diabetinės retinopatijos (PDR) gydymui;
- dėl tinklainės venos šakos ar centrinės tinklainės venos okliuzijos (angl. *retinal vein occlusion - RVO*) pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukkelto regėjimo sutrikimo gydymui;
- gyslainės neovaskuliarizacijos (angl. *choroidal neovascularisation - CNV*) sukkelto regėjimo sutrikimo gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rimmyrah suleisti gali tik kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama ranibizumabo dozė suaugusiems yra 0,5 mg, ji suleidžiama per vieną kartą į stiklakūnį. Tokia dozė atitinka 0,05 ml injekcinio tirpalo. Intervalas tarp dviejų dozių injekcijų į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės.

Gydymas suaugusiesiems pradedamas skiriant po vieną injekciją kas mėnesį ir tęsiamas tol, kol pasiekiamas maksimalus regėjimo aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, t. y., kai skiriant tęstinį gydymą nesikeičia regėjimo aštrumas ir kiti ligos požymiai ar simptomai. Pacientams, kuriems yra nustatyta šlapioji *AMD*, *DME*, *PDR* ir *RVO*, gydymo pradžioje reikia skirti kas mėnesines injekcijas tris ar daugiau mėnesių iš eilės.

Vėliau gydytojas turi nustatyti būklės stebėjimo ir injekcijų skyrimo intervalus, atsižvelgdamas į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regėjimo aštrumą ir (arba) anatominius rodmenis.

Jeigu, gydytojo nuomone, skiriant tęstinį gydymą pacientui nėra regėjimo ir anatominių rodmenų pagerėjimo, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Ligos aktyvumo stebėjimas gali apimti klinikinį paciento ištyrimą, funkcinius mėginius ar vaizdinius tyrimus (pvz., optinę koherentinę tomografiją ar angiografiją su fluoresceinu).

Jeigu pacientams skiriamas gydymas pagal intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl., *treat-and-extend*) schemą, šį intervalą galima laipsniškai ilginti, kai pasiekiamas maksimalus regėjimo aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, iki kol vėl pasireiškia ligos aktyvumo požymių ar pablogėja regėjimas. Intervalą tarp injekcijų vienu kartu reikia ilginti ne daugiau kaip po dvi savaites sergantiesiems eksudacine *AMD* bei ne daugiau kaip vieną mėnesį sergantiesiems *DME*. Sergantiems *PDR* ir *RVO* gydymo intervalai taip pat gali būti palaipsniui ilginami, tačiau nėra pakankamai duomenų kaip parinkti tinkamiausią laiko tarpą tarp intervalų. Jeigu atsinaujina ligos aktyvumo požymiai, intervalus tarp injekcijų reikia atitinkamai trumpinti.

CNV sukeltas regėjimo sutrikimo gydymas turi būti nustatomas individualiai pacientui, atsižvelgiant į ligos aktyvumą. Kai kuriems pacientams per pirmuosius 12 mėnesių gali prireikti tik vienos injekcijos, kitiems pacientams gydymą gali reikėti skirti dažniau, įskaitant injekcijas kas mėnesį. Dėl patologinės miopijos (*PM*) pasireiškiančios *CNV* sukeltam regėjimo sutrikimui gydyti, daugeliui pacientų per pirmuosius metus gali prireikti tik vienos ar dviejų vaistinio preparato injekcijų (žr. 5.1 skyrių).

Ranibizumabas ir lazerinė fotokoaguliacija esant DME arba dėl tinklainės venos šakos okliuzijos (BRVO) pasireiškiančiai geltonosios dėmės edemai

Yra ranibizumabo vartojimo kartu su lazerine fotokoaguliacija patirties (žr. 5.1 skyrių). Jei abu gydymo metodai taikomi tą pačią dieną, ranibizumabą reikia leisti po lazerinės fotokoaguliacijos praėjus mažiausiai 30 minučių. Ranibizumabo galima skirti pacientams, kuriems lazerinė fotokoaguliacija taikyta anksčiau.

Ranibizumabo ir verteporfino fotodinaminis gydymas pacientams, kuriems yra dėl PM pasireiškianti CNV

Ranibizumabo ir verteporfino skyrimo kartu patirties nėra.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ranibizumabo poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neištirtas. Tačiau šiai pacientų grupei vaistinio preparato skyrimo koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia. Vyresnių nei 75 metų amžiaus pacientų, sergančių *DME*, gydymo patirtis yra ribota.

Vaikų populiacija

Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys paaugliams nuo 12 iki 17 metų, kuriems yra *CNV* sukeltas regėjimo sutrikimas, aprašyti 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Flakonas vienkartiniam vartojimui, vartoti tik į stiklakūnį.

Kadangi flakono tūris (0,23 ml) yra didesnis, negu rekomenduojama dozė (0,05 ml suaugusiesiems), todėl tūrio dalis, esanti flakone prieš vartojimą turi būti pašalinta.

Prieš suleidžiant Rimmyrah tirpalą reikia apžiūrėti, kad nebūtų matomų dalelių ir spalvos pasikeitimo.

Injekcijos procedūra turi būti atliekama aseptinėmis sąlygomis, įskaitant chirurginę rankų dezinfekciją, sterilias pirštines, sterilią paklodę ir sterilių akies vokų skėtiklį (arba atitikmenį), taip pat turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę (jei prireiktų). Prieš atliekant injekciją į stiklakūnį, reikia atidžiai įvertinti paciento padidėjusio jautrumo reakcijų anamnezę (žr. 4.4 skyrių). Prieš injekciją reikia dezinfekuoti odą apie akį, vokus ir akies paviršių, skirti tinkamą nejautrą ir plataus veikimo spektro vietinių antiseptikų laikantis vietinių reikalavimų.

Suaugusiesiems injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnį 3,5-4,0 mm už ragenos krašto, vengiant horizontalaus meridiano ir taikantis į akies obuolio centrą. Suleidžiama 0,05 ml tirpalo, kitos injekcijos turi būti atliekamos į kitas odenos vietas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Pacientai, kuriems yra aktyvios arba įtariamos akies arba aplinkinių audinių infekcijos. Pacientai, kuriems yra aktyvus sunkus vidinis akies uždegimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Reakcijos, susijusios su injekcijomis į stiklakūnį

Injekcijos į stiklakūnį, įskaitant ranibizumabą, yra susijusios su endoftalmitu, vidiniu akies uždegimu, plėštine tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimu ir jatrogenine traumine katarakta (žr. 4.8 skyrių). Suleidžiant ranibizumabą visada būtina laikytis tinkamų aseptikos sąlygų. Be to, savaitę po injekcijos pacientus reikia stebėti, kad infekcijos atsiradimo atveju būtų galima pradėti ankstyvą gydymą. Pacientus reikia įspėti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokią simptomą, verčiantį galvoti apie endoftalmitą arba apie bet kokią kitą anksčiau minėtą komplikaciją.

Padidėjęs akispūdis

Suaugusiesiems pastebėta, kad 60 minučių laikotarpiu po ranibizumabo injekcijos laikinai padidėja akispūdis. Taip pat nustatyta ir ilgalaikio akispūdžio padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Būtina matuoti akispūdį ir regos nervo kraujotaką ir tinkamai gydyti atsiradus sutrikimų.

Pacientus reikia informuoti apie šių galimų nepageidaujamų reakcijų simptomus ir jiems nurodyti, kad pasakytų gydytojui, jeigu pasireikštų tokių požymių, kaip akies skausmas ar padidėjęs diskomforto pojūtis, sustiprėjęs akies paraudimas, neryškus ar susilpnėjęs regėjimas, padidėjęs smulkių dalelių regėjimo lauke kiekis arba padidėjęs jautrumas šviesai (žr. 4.8 skyrių).

Abipusis gydymas

Nepakanka duomenų apie padidėjusią sisteminio nepageidaujamo poveikio riziką, skiriant ranibizumabo gydymą abiem akims (įskaitant vaistinių preparatų vartojimą tą pačią dieną) lyginant su vienos akies gydymu.

Imunogeniškumas

Ranibizumabas gali sukelti imunogeniškumą. Gali padidėti sisteminė ekspozicija *DME* sergančių pacientų organizme, todėl negalima paneigti padidėjusio jautrumo atsiradimo rizikos padidėjimo tokiems pacientams. Be to, pacientus reikia įspėti, kad jie praneštų, jei sustiprėja vidinis akies uždegimas, nes tai gali būti klinikinis antikūnų formavimosi akyje požymis.

Gydymas kartu su kitais anti-VEGF (prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių nukreiptais vaistiniais preparatais, angl. *vascular endothelial growth factor*)

Ranibizumabas neturi būti skiriamas tuo pačiu metu, kaip ir kiti anti-VEGF vaistiniai preparatai (sisteminiai ar į akį).

Gydymo ranibizumabu nutraukimas suaugusiesiems

Neturi būti suleidžiama kita dozė ir gydymas neturi būti pratęstas anksčiau, nei tai numatoma pagal planą, jeigu yra:

- geriausio koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pablogėjimas ≥ 30 raidžių, lyginant su paskutiniu regėjimo aštrumo įvertinimu;
- akispūdis ≥ 30 mm Hg;
- tinklainės įplėša;
- kraujavimas po tinklaine, apimantis centrinę duobutę (*fovea*), arba jo dydis sudaro ≥ 50 % bendro pažeidimo ploto;
- per pastarąsias 28 dienas buvo atlikta akies operacija arba ji planuojama per kitas 28 dienas.

Tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimas

Vienas iš rizikos veiksnių, susijusių su tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimo susiformavimu skiriant eksudacinės *AMD* ir taip pat galimai kitų formų *CNV* gydymą anti-VEGF vaistiniais preparatais, yra plati ir (arba) aukšta tinklainės pigmentinio epitelio atšoka. Pacientams, kuriems yra šių tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimo susiformavimo rizikos veiksnių, gydymą ranibizumabu reikia pradėti skirti atsargiai.

Plėstinė tinklainės atšoka arba geltonosios dėmės defektai suaugusiesiems

Gydymą reikia nutraukti pacientams, turintiems plėstinę tinklainės atšoką arba 3 ar 4 stadijos geltonosios dėmės defektus.

Populiacijos, apie kurias duomenų yra mažai

Pacientų, sergančių I tipo cukrinio diabeto sukelta *DME*, gydymo patirties yra nedaug. Pacientų, kuriems anksčiau buvo atliekamos injekcijos į stiklakūnį, kuriems yra aktyvi sisteminė infekcija ar kita akių liga, pvz., tinklainės atšoka ar geltonosios dėmės defektas, gydymas ranibizumabu netirtas. Cukriniu diabetu sergančių pacientų, kurių HbA1c rodmuo yra didesnis kaip 108 mmol/mol (12 %), gydymo ranibizumabu patirties nepakanka, o pacientų, kuriems yra nekontroliuojama hipertenzija, gydymo patirties nėra. Gydytojai turi įvertinti gydymą pacientų, apie kuriuos yra mažai informacijos.

Nėra pakankamai duomenų, leidžiančių spręsti apie ranibizumabo poveikį pacientams, kuriems yra *RVO* ir pasireiškia negrįžtamas išeminės kilmės regėjimo netekimas.

Yra nedaug duomenų apie ranibizumabo poveikį pacientams, kuriems yra PM ir kuriems anksčiau skirta fotodinaminė terapija verteporfinu (*vPDT*) buvo nesėkminga. Nors pastebėtas panašus vaistinio preparato poveikis pacientams, kuriems pažeidimas pasireiškė po centrine tinklainės duobute ir šalia jos, tačiau nepakanka duomenų patvirtinti ranibizumabo poveikį PM sergantiems pacientams, kuriems pažeidimas pasireiškia toliau nuo centrinės tinklainės duobutės.

Sisteminis poveikis po vartojimo į stiklakūnį

Gauta pranešimų, kad po VEGF inhibitorių vartojimo į stiklakūnį pasireiškė sisteminio poveikio nepageidaujamų reiškinių, įskaitant kraujosruvas (kitokias nei į akis) ir arterinės tromboembolijos atvejus.

Duomenų, kad ranibizumabu saugu gydyti *DME*, dėl *RVO* pasireiškiančia geltonosios dėmės edema ir dėl PM pasireiškiančia *CNV* sergančius pacientus, kuriuos buvo ištikęs insultas ar praeinančios išemijos priepuolis, yra nedaug. Tokius pacientus būtina gydyti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių sąveikos tyrimų neatlikta.

Informacija apie papildomą šlapiosios *AMD* ir PM gydymą *vPDT* ir ranibizumabu pateikiama 5.1 skyriuje.

Informacija apie papildomą *DME* bei *BRVO* gydymą lazerine fotokoaguliacija ir ranibizumabu pateikiama 4.2 ir 5.1 skyriuose.

Klinikinių tyrimų metu vaistinio preparato skiriant pacientams, kuriems buvo *DME* sukeltas regėjimo sutrikimas, nustatyta, kad kartu paskyrus tiazolidindioną ranibizumabo poveikis nepakito, vertinant pagal regėjimo aštrumą ar centrinės tinklainės dalies storį (angl., *central retinal subfield thickness – CSFT*).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys/moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie ranibizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su pavieniais (beždžionėmis) tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai ar embriono ar vaisiaus vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Manoma, kad sisteminė ekspozicija ranibizumabui vartojant jo į akis yra maža, tačiau dėl savo veikimo mechanizmo ranibizumabas turi būti laikomas galimai teratogeniškas ir pasižymintis toksiniu poveikiu embrionui bei vaisiui. Taigi ranibizumabo nėštumo laikotarpiu vartoti negalima, nebent tikėtinas teigiamas poveikis viršija galimą riziką vaisiui. Jei ranibizumabu gydyta moteris nori pastoti, rekomenduojama, kad apvaisinimas įvyktų po paskutinės ranibizumabo dozės pavartojimo praėjus mažiausiai 3 mėnesiams.

Žindymas

Remiantis labai ribotais duomenimis, nedidelis ranibizumabo kiekis gali patekti į motinos pieną. Ranibizumabo poveikis žindomam naujagimiui/kūdikiui nežinomas. Ranibizumabo vartojimo laikotarpiu dėl atsargumo žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gydymo procedūra gali sukelti laikinų regėjimo sutrikimų, kurie gali paveikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, kurie jaučia šiuos požymius, turi nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie laikini regėjimo sutrikimai nyslūgsta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Daugelis po ranibizumabo vartojimo pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų yra susijusios su injekcijos į stiklakūnį procedūra.

Dažniausios po ranibizumabo injekcijos pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos akims yra šios: akies skausmas, akių hiperemija, padidėjęs akispūdis, stiklakūnio uždegimas, stiklakūnio atšokimas, tinklainės kraujosruva, regėjimo sutrikimas, stiklakūnio drumstys, junginės kraujosruva, akies sudirginimas, svetimkūnio akyse pojūtis, sustiprėjęs ašarojimas, blefaritas, akies sausumas ir akies niežėjimas.

Dažniausiai pasireiškę nepageidaujami ne akių sutrikimai yra galvos skausmas, nazofaringitas ir sąnarių skausmas.

Rečiau pasireiškusios, tačiau sunkesnės nepageidaujamos reakcijos yra endoftalmitas, aklumas, tinklainės atšokimas, tinklainės įplyšimas ir jatrogeninė trauminė katarakta (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu vartojant ranibizumabą pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų duomenys apibendrinti toliau pateiktoje lentelėje.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, taikant tokį apibūdinimą: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	Nazofaringitas
Dažnas	Šlapimo takų infekcija*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Padidėjęs jautrumas
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	Nerimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos skausmas
Akių sutrikimai	
Labai dažnas	Stiklakūnio uždegimas

	Stiklakūnio atšokimas Tinklainės kraujavimas Regėjimo sutrikimas Akies skausmas Stiklakūnio drumstys Junginės kraujavimas Akies sudirginimas Svetimkūnio akyse pojūtis Sustiprėjęs ašarojimas Blefaritas Akies sausumas Akies hiperemija Akies niežėjimas
Dažnas	Tinklainės degeneracija Tinklainės pažeidimas Tinklainės atšokimas Tinklainės įplyšimas Tinklainės pigmentinio epitelio atšokimas Tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimas Sumažėjęs regėjimo aštrumas Stiklakūnio kraujavimas Stiklakūnio pažeidimas Uveitas Iritas Iridociklitas Katarakta Subkapsulinė katarakta Užpakalinės kapsulės drumstumas Taškinis keratitas Ragenos erozijos Priekinės kameros švytėjimas Neryškus matymas Kraujavimas injekcijos vietoje Akies kraujavimas Konjunktyvitas Alerginis konjunktyvitas Išskyros iš akies Fotopsija Šviesos baimė Akių diskomfortas Akies vokų pabrinkimas Akies vokų skausmas Junginių hiperemija
Nedažnas	Aklumas Endoftalmitas Pūlių kaupimasis priekinėje akies kameroje (hypopyon) Kraujosruva į priekinę akies kamerą (hyphaema) Keratopatija Rainelės sąaugos Nuosėdos ragenoje Ragenos pabrinkimas Ragenos drūžės Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos sudirginimas Nemalonus akies pojūtis Akies vokų sudirginimas.
Dažnis nežinomas	Tinklainės vaskulitas**

	Tinklainės okliuzinis vaskulitas**
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnas	Kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnas	Pykinimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	Alerginės reakcijos (išbėrimas, dilgėlinė, niežėjimas, eritema)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Sąnarių skausmas
Tyrimai	
Labai dažnas	Padidėjęs akispūdis

Nepageidaujamos reakcijos buvo apibrėžiamos kaip nepageidaujami reiškiniai (pasireiškę mažiausia 0,5 procento pacientų), kurių dažniau (bent 2 procentiniais punktais) pastebėta 0,5 mg ranibizumabo doze gydytų pacientų grupėje nei vartojusiųjų palyginamąjį vaistinį preparatą (placebą ar verteporfino PDT) grupėje.

*Pastebėti tik pacientams, kuriems buvo DME.

** Remiantis poregistracinio laikotarpio pranešimais.

Visai vaistinio preparato grupei būdingos nepageidaujamos reakcijos

III fazės šlapiosios AMD klinikinių tyrimų duomenimis nepageidaujamų reiškinių, potencialiai susijusių su sisteminiais VEGF (*angl. vascular endothelial growth factor - kraujagyslių endotelio augimo veiksnys*) inhibitoriais, bendras neovaskuliarinio kraujavimo dažnis nežymiai išaugo ranibizumabu gydytiems pacientams. Tačiau pastovių pavyzdžių tarp skirtingų hemoragijų nebuvo. Egzistuoja teorinė rizika, kad suleidus į stiklakūnį VEGF inhibitorių, gali pasireikšti arterinių tromboembolijų, įskaitant insultą ir miokardo infarktą. Atliekant klinikinius ranibizumabo tyrimus, kuriuose dalyvavo AMD, DME, PDR, RVO ir CNV sergantys pacientai, nustatytas nedidelis arterinių tromboembolijų pasireiškimo dažnis, kuris ranibizumabo vartojusių pacientų ir kontrolinėje grupėse ženkliai nesiskyrė.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąsias nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių šlapiosios DME tyrimų metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie atsitiktinio perdozavimo atvejus. Šiais atvejais dažniausiai pasireiškė tokios nepageidaujamos reakcijos: padidėjęs akispūdis, praeinantis aklumas, sumažėjęs regėjimo aštrumas, ragenos edema, ragenos skausmas ir akies skausmas. Perdozavus vaistinio preparato budintis gydytojas turi stebėti ir, jeigu reikia, koreguoti akispūdį.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – oftalmologiniai, vaskuliarizaciją slopinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – S01LA04

Rimmyrah yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Ranibizumabas yra žmogaus rekombinantinis monokloninių antikūnų fragmentas, nukreiptas prieš žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktorių A (VEGF-A). Jis dideliu afinitetu susijungia su VEGF-A izoformomis (pvz., VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ ir VEGF₁₆₅), tuo būdu trukdydamas VEGF-A susijungti su receptoriais VEGFR-1 ir VEGFR-2. VEGF-A susijungus su receptoriais vyksta endotelio ląstelių proliferacija ir neovaskuliarizacija, taip pat padidėja kraujagyslių pralaidumas. Manoma, kad visa tai skatina su amžiumi susijusios tinklainės dėmės neovaskulinės degeneracijos progresavimą, patologinę miopiją ir *CNV* ar diabetinės geltonosios dėmės edemos arba dėl *RVO* pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltą regėjimo sutrikimą suaugusiesiems.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šlapiosios AMD gydymas

Klinikinis ranibizumabo saugumas ir veiksmingumas tirtas trijuose atsitiktinės atrankos dvigubo kodavimo placebo arba aktyvia medžiaga kontroliuojamuose 24 mėnesių trukmės šlapiosios AMD klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys neovaskuline AMD. Šiuose klinikiniuose tyrimuose iš viso dalyvavo 1 323 pacientai (879 aktyviai gydomi ir 444 kontrolinės grupės asmenys).

Klinikiniame tyrime FVF2598g (MARINA) 716 pacientų su minimalia klasikine arba slapta ne klasikine pažaida atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems kas mėnesį buvo suleidžiama ranibizumabo po 0,3 mg, ranibizumabo po 0,5 mg arba placebo.

Klinikiniame tyrime FVF2587g (ANCHOR) 423 pacientai, kuriems buvo daugiausia klasikinė CNV, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo suleidžiama ranibizumabo po 0,3 mg kas mėnesį, ranibizumabo po 0,5 mg kas mėnesį arba skiriama PDT verteporfinu (tyrimo pradžioje ir vėliau kas 3 mėnesius, jeigu fluorescencinėje angiogramoje pastebėtas persistuojantis arba atsinaujinęs kraujagyslių pralaidumas).

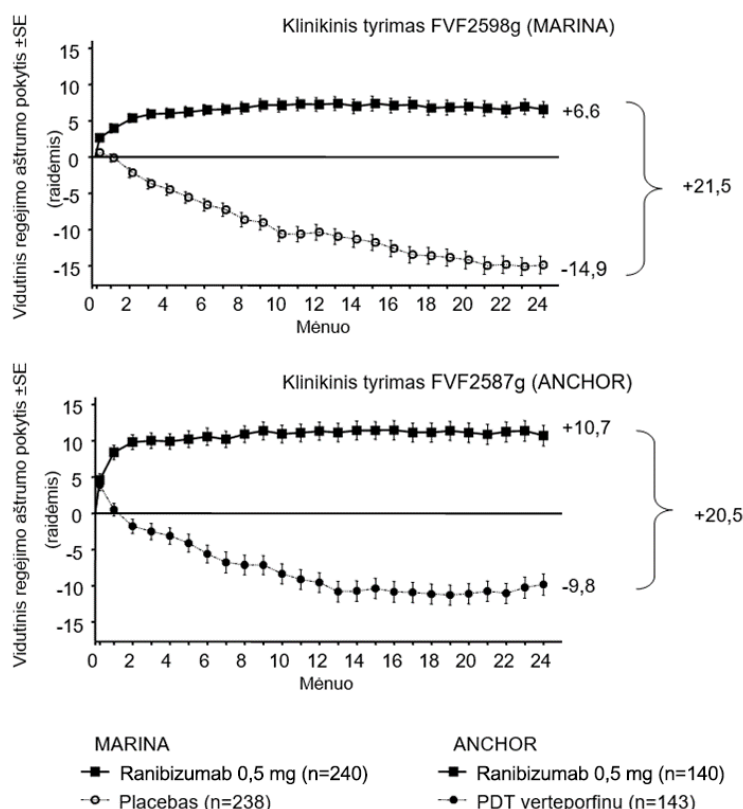
Svarbiausių tyrimų rezultatų rodiklių santrauka pateikiama 2 lentelėje bei 1 paveikslėlyje.

2 lentelė. Klinikinių tyrimų FVF2598g (MARINA) ir FVF2587g (ANCHOR) rezultatai po 12 ir 24 mėnesių

Rezultato matmuo	Mėnuo	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Placebas (n = 238)	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 240)	PDT verteporfin u (n = 143)	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 140)
Regėjimo aštrumo sumažėjimas mažiau nei 15 raidžių (%) ^a (regėjimas išlikęs, pirminė vertinamoji baigtis)	12 mėnuo	62 %	95 %	64 %	96 %
	24 mėnuo	53 %	90 %	66 %	90 %
Regėjimo aštrumo pagerėjimas daugiau arba lygiai 15 raidžių (%) ^a	12 mėnuo	5 %	34 %	6 %	40 %
	24 mėnuo	4 %	33 %	6 %	41 %
Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis (raidėmis) (SN) ^a	12 mėnuo	-10,5 (16,6)	+ 7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+ 11,3 (14,6)
	24 mėnuo	-14,9 (18,7)	+ 6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+ 10,7 (16,5)

^a p < 0,01

1 paveikslas. Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 mėnesio klinikiniuose tyrimuose FVF2598g (MARINA) ir FVF2587g (ANCHOR)



Šių dviejų tyrimų rezultatai rodo, kad gydymą ranibizumabu taip pat gali būti naudinga tęsti pacientams, kurių geriausias koreguotas regėjimo aštrumas (GKRA) pirmaisiais gydymo metais pablogėjo ≥ 15 raidžių.

Abiejų MARINA ir ANCHOR klinikinių tyrimų metu ranibizumabo vartojusiųjų grupėse nustatytas statistiškai reikšmingas pacientų pastebėtas teigiamas poveikis regėjimo funkcijai, vertinant pagal Nacionalinio akių instituto Regos funkcijos klausimyną (NEI VFQ-25) ir lyginant su kontrolinėmis grupėmis.

Klinikinio tyrimo FVF3192g (PIER) metu 184 pacientai, sergantys visomis neovaskulinės AMD formomis, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo suleidžiama ranibizumabo po 0,3 mg, ranibizumabo po 0,5 mg arba placebo vieną kartą per mėnesį tris kartus iš eilės, vėliau – kas 3 mėnesius. Nuo 14-ojo tyrimo mėnesio placebo vartojusiems pacientams buvo leidžiama skirti ranibizumabo, o nuo 19-ojo tyrimo mėnesio vaistinį preparatą buvo galima leisti dažniau. Pacientai, PIER klinikiniame tyrime gydyti ranibizumabu, vidutiniškai gavo iš viso 10 gydymų.

Vidutiniškai vertinant, po pradinio regėjimo aštrumo pagerėjimo (po dozavimo kas mėnesį) pradėjus leisti ranibizumabo kas ketvirtį, regėjimo aštrumas mažėjo, kol 12 mėnesį sugrįžo į pradinį lygį ir šis poveikis iš esmės išliko daugumai (82%) ranibizumabu gydytų pacientų po 24 mėnesių. Riboti duomenys apie placebo vartojusius tiriamuosius asmenis, kuriems vėliau buvo paskirta ranibizumabo, rodo, kad ankstyva gydymo pradžia gali būti susijusi su geriau išsaugotu regėjimo aštrumu.

Dviejų po vaistinio preparato rinkodaros teisių suteikimo atliktų tyrimų (MONT BLANC, BPD952A2308 ir DENALI, BPD952A2309) duomenys patvirtino ranibizumabo veiksmingumą, tačiau neparodė papildomo naudingo poveikio skiriant verteporfino (Visudyne PDT) ir ranibizumabo derinį, lyginant su ranibizumabo monoterapijos poveikiu.

Dėl PM pasireiškiančios CNV sukkelto regėjimo sutrikimo gydymas

Ranibizumabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl PM pasireiškiančios CNV sukeltam regėjimo sutrikimui gydyti įvertintas remiantis dvigubai maskuotu būdu atlikto, kontroliuojamojo pagrindinio F2301 (RADIANCE) tyrimo metu gautais 12 mėnesių duomenimis. Šio tyrimo metu 277 pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:2:1 buvo suskirstyti į toliau nurodytas grupes:

- I grupė (0,5 mg ranibizumabo, dozavimo režimas siejamas su „stabilumo“ kriterijais, kurie apibrėžiami kaip nepasikeitęs GKRA lyginant su dviem anksčiau atliktais kasmėnesiniais įvertinimais).
- II grupė (0,5 mg ranibizumabo, dozavimo režimas siejamas su „ligos aktyvumo“ kriterijais, kurie apibrėžiami kaip regėjimo sutrikimas, susijęs su dėl CNV pažeidimo pasireiškiančiu skysčių susikaupimu ar aktyviu prasisunkimu į tinklainę arba po tinklainę bei nustatomu atlikus optinę koherentinę tomografiją ir (arba) angiografiją su fluoresceinu).
- III grupė (vPDT – pacientams buvo galima skirti gydymą ranibizumabu nuo 3-iojo mėnesio).

Per 12 mėnesių trukmės tyrimo laikotarpį II grupės pacientų tarpe (tai yra rekomenduojamas dozavimo režimas, žr. 4.2 skyrių) 50,9 % pacientų reikėjo skirti 1 arba 2 injekcijas, 34,5 % pacientų reikėjo skirti 3-5 injekcijas, o 14,7 % pacientų reikėjo skirti 6-12 injekcijų. 62,9 % II grupės pacientų nereikėjo skirti vaistinio preparato injekcijų per paskutiniuosius 6 tyrimo mėnesius.

Svarbiausių RADIANCE tyrimo rezultatų santrauka pateikiama 3 lentelėje ir 2 paveikslėlyje.

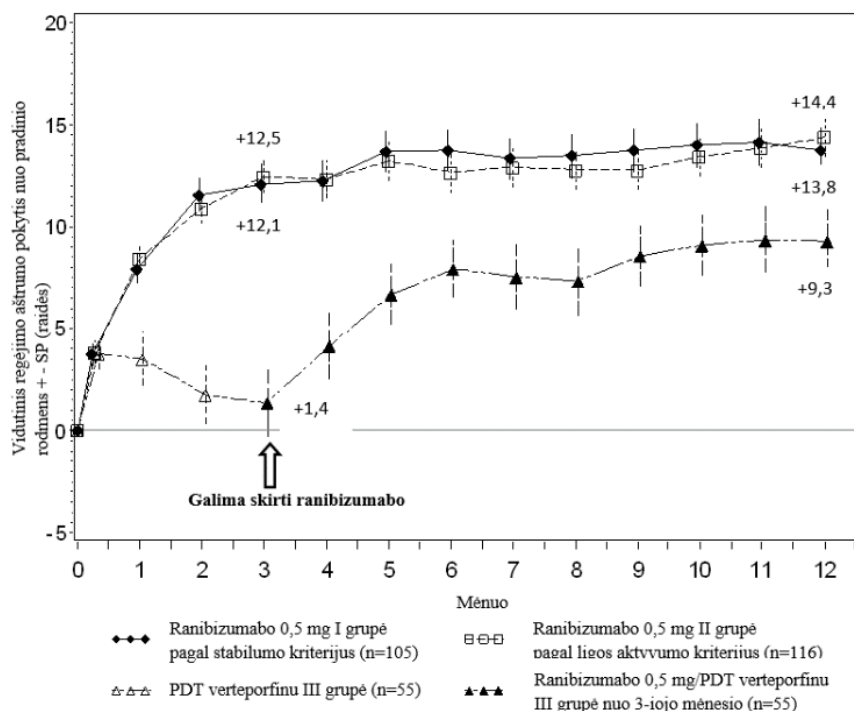
3 lentelė. Rezultatai po 3 ir 12 mėnesių (RADIANCE tyrimas)

	I grupė Ranibizumabo 0,5 mg „regėjimo stabilumas“ (n = 105)	II grupė Ranibizumabo 0,5 mg „ligos aktyvumas“ (n = 116)	III grupė vPDT^b (n = 55)
3 mėnuo			
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 3 mėnesio, lyginant su pradiniu įvertinimu ^a (raidėmis)	+ 10,5	+ 10,6	+ 2,2
Pacientų dalis, kuriems nustatytas pagerėjimas:			
≥ 15 raidžių arba pasiekta ≥ 84 raidės GKRA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
12 mėnuo			
Injekcijų skaičius iki 12-ojo mėnesio:			
Vidurkis	4,6	3,5	N/A
Mediana	4,0	2,5	N/A
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 12 mėnesio, lyginant su pradiniu įvertinimu (raidėmis)	+ 12,8	+ 12,5	N/A
Pacientų dalis, kuriems nustatytas pagerėjimas:			
≥ 15 raidžių arba pasiekta ≥ 84 raidės GKRA	53,3 %	51,7 %	N/A

^a $p < 0,00001$, lyginant su kontroline vPDT grupe.

^b Palyginamoji kontrolinė grupė iki 3-iojo mėnesio. Pacientams, kurie atsitiktiniu būdu buvo priskirti vPDT grupei, nuo 3-iojo mėnesio buvo galima skirti gydymą ranibizumabu (III grupėje 38 pacientams nuo 3-iojo mėnesio buvo skirta ranibizumabo).

2 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis laike nuo pradinio rodmens iki 12-ojo mėnesio (RADIANCE tyrimas)



Regėjimo pagerėjimas pasireiškė kartu su centrinės tinklainės sritys storio sumažėjimu.

Pacientų įvertinto palankaus vaistinio preparato poveikio rodiklis ranibizumabo vartojusiųjų grupėse buvo didesnis nei vPDT grupėje (p reikšmė < 0,05), analizuojant NEI VFQ-25 klausimyno bendrojo balo ir keleto atskirų skalių (bendrojo regėjimo, veiklos iš arti, psichinės sveikatos ir priklausomybės) įvertinimų pagerėjimą.

CNV sukkelto regėjimo sutrikimo gydymas (pasireiškiančios dėl kitų priežasčių nei PM ir šlapioji AMD)

Ranibizumabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams CNV sukeltam regėjimo sutrikimui gydyti įvertintas remiantis dvigubai maskuotu būdu atlikto, placebo kontroliuojamojo pagrindinio G2301 (MINERVA) tyrimo metu gautais 12 mėnesių duomenimis. Šio tyrimo metu 178 suaugusiems pacientams atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo paskirta:

- 0,5 mg ranibizumabo prieš gydymą, pagal individualų dozavimo režimą, atsižvelgiant į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regėjimo aštrumą ir (arba) anatominis rodmenis (pvz. RA pablogėjimą, skysčių susikaupimą į tinklainę arba po tinklainę, kraujavimą arba prasisunkimą);
- placebo injekcija tyrimo pradžioje, pagal individualų gydymo režimą, atsižvelgiant į ligos aktyvumą.

Po 2 mėnesių visiems pacientams kaip reikia buvo skirtas atviras gydymas ranibizumabu.

Svarbiausių MINERVA tyrimo rezultatų santrauka pateikiama 4 lentelėje ir 3 paveikslėlyje. Regėjimo pagerėjimas pastebėtas ir pasireiškė kartu su centrinės tinklainės dalies storio sumažėjimu per 12 mėnesių laikotarpį.

Vidutinis injekcijų skaičius pacientams skiriamas per 12 mėnesių buvo 5,8 ranibizumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 5,4 placebo vartojusiųjų grupėje, kuriems tolimesnis gydymas ranibizumabu buvo skirtas nuo 2 mėnesio. Tyrimo metu placebo vartojusiųjų grupėje 7 iš 59 pacientų nebuvo skirtas joks gydymas ranibizumabu per 12 mėnesių laikotarpį.

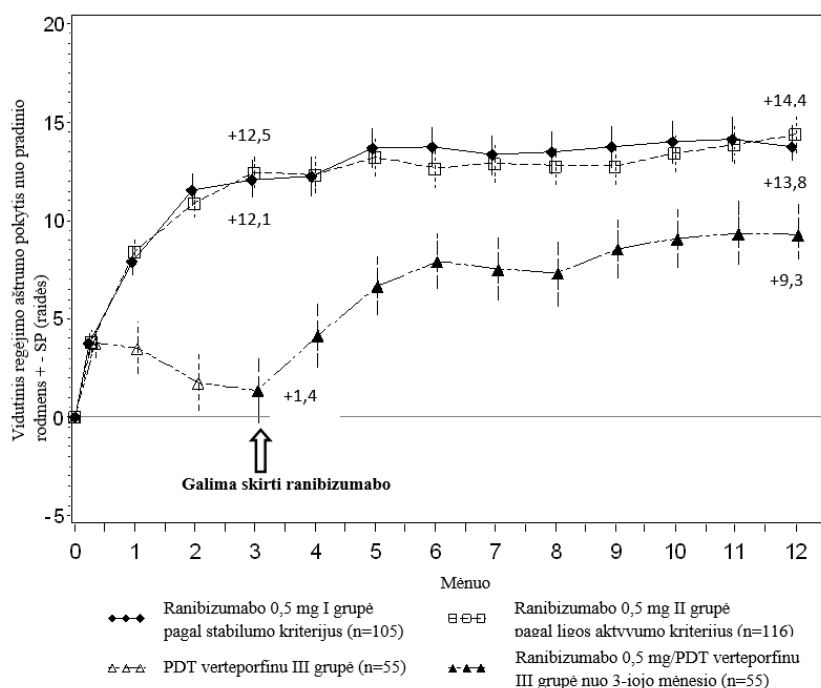
4 lentelė. Rezultatai po 2 mėnesių (MINERVA tyrimas)

	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 119)	Placebo (n = 59)
GKRA rodmenys pokytis nuo pradinės reikšmės iki 2-ojo mėnesio ^a	9,5 raidės	-0,4 raidės
Pacientai, kuriems padidėjo ≥ 15 raidžių nuo pradinės reikšmės ar pasiekė 84 raides po 2 mėnesių	31,4 %	12,3 %
Pacientai, kuriems nesumažėjo > 15 raidžių nuo pradinės reikšmės po 2 mėnesių	99,2 %	94,7 %
CSFT ^b rodiklio sumažėjimas nuo pradinės reikšmės iki 2-ojo mėnesio ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Vienpusis $p < 0,001$, lyginant su placebo grupe

^b CSFT - centrinės tinklainės dalies storis

3 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio rodmenys iki 12-ojo mėnesio laiko atžvilgiu (MINERVA tyrimas)



Lyginant ranibizumabo su placebo vartojusiųjų rodmenis po 2 mėnesių, buvo pastebėtas nuoseklus bendras ir visų pradinės etiologijos pogrupių gydymo poveikis:

5 lentelė. Bendras ir pagal pradinę etiologiją gydymo poveikis pogrupiuose

Bendra ir pagal pradinę etiologiją	Gydymo placebo rezultatas [raidės]	Pacientų skaičius [n] (gydymas + placebo)
Bendra	9,9	178
Angioidiniai juostos	14,6	27
Použdegiminė retinohoroidopatija	6,5	28
Centrinė cerozinė chorioretinopatija	5,0	23
Idiopatinė chorioretinopatija	11,4	63
Įvairios etiologijos ^a	10,6	37

^a apima įvairias mažo dažnio etiologijas, kurių nėra kituose pogrupiuose

Pagrindinio tyrimo G2301 (MINERVA) metu, penkiems paaugliams nuo 12 iki 17 metų, kurie turėjo CNV sukeltą regėjimo sutrikimą, buvo skirtas atviras pradinis gydymas 0,5 mg ranibizumabo doze pagal individualų gydymo režimą kaip ir suaugusiųjų populiacijoje. GKRA rodmens pagerėjimas nuo pradinės reikšmės iki 12-ojo mėnesio visiems penkiems pacientams, svyruoja nuo 5 iki 38 raidžių (vidutiniškai 16,6 raidės). Regėjimo pagerėjimas pasireiškė kartu su centrinės tinklainės dalies storio stabilizavimu ar sumažėjimu per 12 mėnesių laikotarpį. Vidutinis ranibizumabo injekcijų skaičius, skiriamas tyrimo metu per 12 mėnesių buvo 3 (svyravo nuo 2 iki 5). Bendrai gydymas ranibizumabu buvo gerai toleruojamas.

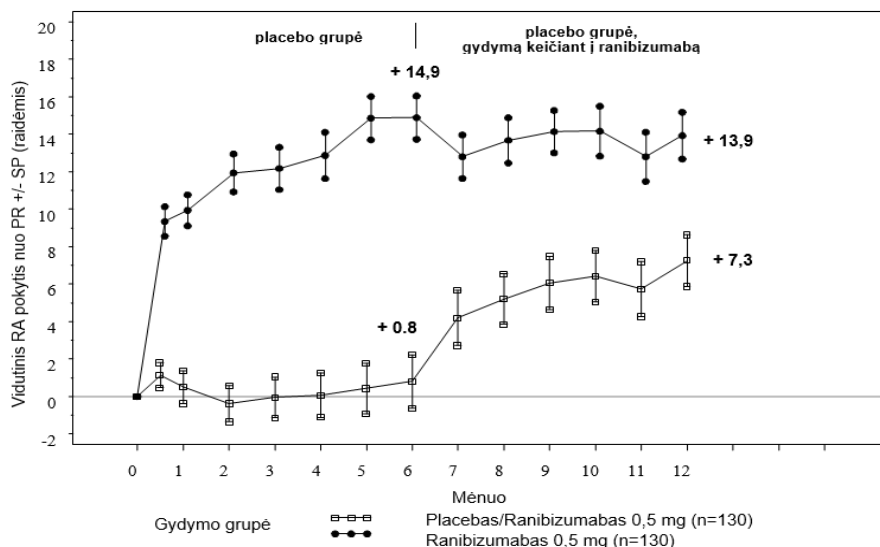
DME sukkelto regėjimo sutrikimo gydymas

Ranibizumabo veiksmingumas ir saugumas vertinti trijų atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų, bent 12 mėnesių trukmės tyrimų metu. Iš viso į šiuos tyrimus buvo įtraukti 868 pacientai (708 į aktyvią ir 160 į kontrolinę grupę).

II fazės tyrimo D2201 (RESOLVE) metu 151 pacientui į stiklakūnį kas mėnesį buvo leidžiama ranibizumabo (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) arba placebo (n = 49). GKRA rodmens pokyčio vidurkis nuo 1-ojo mėnesio iki 12-ojo mėnesio, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, buvo + 7,8 (± 7,72) raidės apibendrintoje ranibizumabo vartojusių pacientų grupėje (n = 102), lyginant su -0,1 (± 9,77) raidės pacientams, kuriems buvo skirta placebo; o GKRA rodmens pokyčio vidurkis 12-ąjį mėnesį, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, buvo atitinkamai 10,3 (± 9,1) raidės, lyginant su -1,4 (± 14,2) raidės (skirtumo tarp abiejų tiriamųjų grupių p < 0,0001).

III fazės D2301 tyrime (RESTORE) 345 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo leidžiama arba 0,5 mg ranibizumabo dozė (monoterapija) ir taikoma lazerinės fotokoaguliacijos imitacija, arba leidžiama 0,5 mg ranibizumabo dozė ir taikoma lazerinė fotokoaguliacija, arba leidžiama placebo ir taikoma lazerinės fotokoaguliacija. 240 pacientų, kurie baigė dalyvavimą 12 mėnesių trukmės RESTORE tyrime, buvo įtraukti į atvirąjį, daugiacentrį, 24 mėnesių trukmės tęstinį tyrimą (RESTORE tęsinys). Šiems pacientams į tą pačią pagrindinio (D2301 RESTORE) tyrimo metu pasirinktą tiriamąją akį pagal poreikį buvo leidžiama 0,5 mg ranibizumabo dozė.

Svarbiausių tyrimo rezultatų rodiklių santrauka pateikiama 6 lentelėje (RESTORE tyrimas ir jo tęsinys) bei 4 paveikslėlyje (RESTORE tyrimas).



PR=pradinis rodmuo; SP=standartinė vidurkio paklaida

4 paveikslas. Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo pradinio rodmens laiko atžvilgiu D2301 (RESTORE) tyrime

* Mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas, $p < 0,0001/0,0004$, remiantis dvipusiu stratifikuotu Cochran, Mantelio ir Haenszelio testu.

Poveikis po 12 mėnesių buvo panašus daugelyje pogrupių. Vis dėlto tiriamiesiems, kurių pradinis GKRA buvo > 73 raidės bei kuriems buvo geltonosios dėmės edema ir kurių tinklainės centrinės dalies storis buvo $< 300 \mu\text{m}$, gydymas ranibizumabu, palyginti su lazerine fotokoaguliacija, papildomo palankaus poveikio nesukėlė.

6 lentelė. D2301 tyrimo (RESTORE) rezultatai po 12 mėnesių ir D2301-E1 tyrimo (RESTORE tęsinio) baigtys po 36 mėnesių

D2301 tyrimo (RESTORE) metu įvertinti rezultatai po 12 mėnesių, palyginti su pradiniais rodmenimis	Ranibizumabas 0,5 mg n = 115	Ranibizumabas 0,5 mg + lazeris n = 118	Lazeris n = 110
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 12 mėnesio ^a ($\pm$ SN)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Vidutinis GKRA pokytis po 12 mėnesių ($\pm$ SN)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Pagerėjimas ≥ 15 raidžių arba GKRA rodiklis ≥ 84 raidės po 12 mėnesių (%)	22,6	22,9	8,2
Vidutinis injekcijų skaičius (0-11 mėnesiais)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
D2301-E1 tyrimo (RESTORE tęsinio) metu įvertintos baigtys po 36 mėnesių, palyginti su pradiniais D2301 tyrimo (RESTORE) metu nustatytais rodmenimis	Anksčiau skirtas ranibizumabas 0,5 mg n = 83	Anksčiau skirtas ranibizumabas 0,5 mg + lazeris n = 83	Anksčiau skirtas lazeris n = 74
Vidutinis GKRA pokytis po 24 mėnesių (SN)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Vidutinis GKRA pokytis po 36 mėnesių (SN)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Pagerėjimas ≥ 15 raidžių arba GKRA rodiklis ≥ 84 raidės po 36 mėnesių (%)	27,7	30,1	21,6
Vidutinis injekcijų skaičius (12-35 mėnesiais)*	6,8	6,0	6,5

^a $p < 0,0001$, lyginant ranibizumabo vartojusiųjų grupę su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu. n – D2301-E1 tyrimui (RESTORE tęsiniai) tai pacientų skaičius, kuriems įvertinti tiek pradiniai rodmenys D2301 tyrimo (RESTORE) metu (0 mėnuo), tiek 36-ojo mėnesio vizito metu.

* Pacientų, kuriems tęstinio tyrimo metu nereikėjo skirti gydymo ranibizumabu, dalis buvo, atitinkamai, 19 %, 25 % ir 20 % anksčiau ranibizumabo vartojusiųjų, anksčiau gydytų ranibizumabu + lazeriu bei anksčiau tik lazeriu gydytų pacientų grupėse.

Ranibizumabo vartojusiųjų (su lazeriu ar be jo) grupėse, lyginant su kontroline grupe, nustatytas statistiškai reikšmingas pacientų pastebėtas teigiamas poveikis daugeliui su regėjimu susijusių funkcijų, vertinant pagal NEI VFQ-25 skalę. Vertinant kitas šio klausimyno dalis, skirtumų tarp tiriamųjų grupių nustatyti nebuvo galima.

24 mėnesių trukmės tęstinio tyrimo metu nustatytas ilgalaikio ranibizumabo vartojimo saugumo savybių pobūdis yra panašus į žinomą ranibizumabo saugumo pobūdį.

IIIb fazės D2304 tyrimo (RETAIN) metu 372 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo leidžiama:

- ranibizumabo 0,5 mg dozė, kartu skiriant lazerinę fotokoaguliaciją, pagal intervalų tarp injekcijų

- ilginimo (angl., *treat-and-extend* – *TE*) schemą, arba
- vien ranibizumabo 0,5 mg dozė (monoterapija) pagal TE schemą, arba
- vien ranibizumabo 0,5 mg dozė (monoterapija) pagal gydymo pagal poreikį (lot., *pro re nata* – *PRN*) schemą.

Visų grupių pacientams ranibizumabo buvo skiriama vieną kartą per mėnesį, kol mažiausiai tris mėnesius iš eilės tyrimų metu buvo nustatomas toks pat regėjimo aštrumas. Pagal TE schemą ranibizumabo buvo skiriama gydymo intervalais kas 2-3 mėnesius. Visų grupių pacientams gydymas ranibizumabu kas mėnesinėmis injekcijomis buvo vėl atnaujinamas, jei buvo nustatomas *DME* progresavimo sukeltas GKRA sumažėjimas, ir gydymas tęsiamas, kol vėl buvo pasiekiamas stabilus GKRA rodiklis.

Po pirmųjų 3 injekcijų suplanuotų gydymo vizitų skaičius buvo, atitinkamai, 13 ir 20, vaistinio preparato skiriant pagal TE ir PRN schemas. Vaistinio preparato skiriant pagal abi TE schemas, daugiau kaip 70 % pacientų GKRA rodiklis išliko stabilus, kai vidutinis vizitų dažnis buvo ≥ 2 mėnesiai.

Svarbiausių tyrimo rezultatų rodiklių santrauka pateikiama 7 lentelėje.

7 lentelė. D2304 tyrimo (RETAIN) rezultatai

Įvertinti rezultatai, palyginti su pradiniais rodmenimis	TE ranibizumabas 0,5 mg + lazeris n = 117	Tik TE ranibizumabas 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumabas 0,5 mg n = 117
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 12 mėnesio (SN)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 24 mėnesio (SN)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Vidutinis GKRA pokytis po 24 mėnesių (SN)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Pagerėjimas ≥ 15 raidžių arba GKRA rodiklis ≥ 84 raidės po 24 mėnesių (%)	25,6	28,0	30,8
Vidutinis injekcijų skaičius (0-23 mėnesiais)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001, vertinant ne prastesnį poveikį ir lyginant su PRN schema.

Tiriant pacientus, kuriems buvo *DME*, visose tiriamosiose grupėse GKRA rodiklio pagerėjimas nustatytas kartu su ilginiui mažėjančiu vidutiniu *CSFT* rodikliu.

PDR gydymas

Klinikinis ranibizumabo saugumas ir veiksmingumas *PDR* sergantiems pacientams buvo ištirti atlikus „Protocol S“ tyrimą, kurio metu buvo vertinamas į stiklakūnį suleisto 0,5 mg ranibizumabo poveikis, lyginant su visos tinklainės fotokoaguliacija (angl. *panretinal photocoagulation*, *PRP*). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis regėjimo aštrumo pokytis praėjus 2 metams. Be to, buvo vertinamas diabetinės retinopatijos (DR) sunkumo pokytis pagal akių dugno fotografijas naudojant DR sunkumo laipsnio (angl. *Diabetic retinopathy severity score*, *DRSS*) skalę.

„Protocol S“ buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, veikliuoju gydymo metodu kontroliuojamas, lygiagrečių grupių priskyrimo, ne prastesnio poveikio nustatymo, III fazės tyrimas, į kurį buvo įtraukti 305 pacientai (394 tiriamosios akys), kuriems buvo nustatyta *PDR* ir kuriems tyrimo pradžioje kartu buvo *DME* arba šios būklės nebuvo. Tyrimo metu buvo lyginamas į stiklakūnį suleisto 0,5 mg ranibizumabo poveikis su įprastiniu gydymu *PRP*. Iš viso 191 akiai (48,5 %) atsitiktiniu būdu buvo skirtas gydymas 0,5 mg ranibizumabo, o 203 akims (51,5 %) atsitiktiniu būdu buvo taikytas gydymas *PRP*. Iš viso 88 akyse (22,3 %) tyrimo pradžioje buvo nustatyta *DME*: atitinkamai 42 akyse (22,0 %) ir 46 akyse (22,7 %) ranibizumabo vartojusiųjų ir *PRP* grupėse.

Šio tyrimo duomenimis, vidutinis regėjimo aštrumo pokytis po 2 metų buvo + 2,7 raidės ranibizumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su -0,7 raidės gydymo *PRP* grupėje. Mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas buvo 3,5 raidės (95 % PI: [0,2-6,7]).

Po 1 metų DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais nustatytas 41,8 % akių skiriant gydymą ranibizumabu ($n = 189$), lyginant su pagerėjimu 14,6 % akių skiriant *PRP* ($n = 199$). Apskaičiuotasis skirtumas tarp ranibizumabo ir lazerio poveikio buvo 27,4 % (95 % PI: [18,9; 35,9]).

8 lentelė. DRSS įvertinimo pagerėjimas ar pablogėjimas ≥ 2 etapais arba ≥ 3 etapais po 1 metų „Protocol S“ tyrimo duomenimis (LOCF metodas)

Kategorizuotas pokytis nuo pradinių reikšmių	Protocol S		
	Ranibizumabo 0,5 mg ($n = 189$)	<i>PRP</i> ($n = 199$)	Santykių skirtumas (%), PI
≥ 2 etapų pagerėjimas			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 etapų pagerėjimas			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 etapų pablogėjimas			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 etapų pablogėjimas			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS – diabetinės retinopatijos sunkumo laipsnis, n – pacientų, kurie vizito metu atitiko būklės įvertinimo kriterijus, skaičius, N – bendrasis tiriamųjų akių skaičius.			

„Protocol S“ tyrimo duomenimis, po 1 metų ranibizumabo vartojusiųjų grupėje DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais buvo panašus tiek akyse be *DME* (39,9 %), tiek ir akyse, kuriose tyrimo pradžioje buvo nustatyta *DME* (48,8 %).

Išanalizavus „Protocol S“ tyrimo 2 metų trukmės duomenis nustatyta, kad ranibizumabo vartojusiųjų grupėje DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais nuo pradinių reikšmių nustatytas 42,3 % ($n = 80$) akių, lyginant su 23,1 % ($n = 46$) akių *PRP* grupėje. Ranibizumabo vartojusiųjų grupėje DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais nuo pradinių reikšmių nustatytas 58,5 % ($n = 24$) akių, kuriose tyrimo pradžioje buvo *DME*, ir 37,8 % ($n = 56$) akių be *DME*.

DRSS taip pat buvo įvertintas trijų atskirų aktyviai kontroliuojamų III fazės *DME* tyrimų metu (0,5 mg ranibizumabo PRN lyginant su lazeriu), kuriuose dalyvavo 875 pacientai, iš kurių maždaug 75 % buvo azijiečiai. Šių tyrimų metaanalizės duomenys parodė, kad 48,4 % iš 315 pacientų pogrupio, kurie gydymo pradžioje sirgo vidutinio sunkumo ar sunkesne neproliferacine DR (NPDR) ir kuriems buvo įvertinamas DRSS laipsnis, DRSS rodiklis pagerėjo ≥ 2 etapais nuo pradinio rodmens po 12 mėnesių gydymo ranibizumabu ($n = 192$), lyginant su 14,6 % pacientų po gydymo lazeriu ($n = 123$). Apskaičiuotas gydymo ranibizumabu ir lazeriu skirtumas buvo 29,9 % (95 % PI: [20,0; 39,7]).

405 pacientams su vidutinio sunkumo ar mažesnio laipsnio NPDR, kuriems buvo įvertinamas DRSS laipsnis, DRSS pagerėjo ≥ 2 etapais atitinkamai 1,4 % vartojusiųjų ranibizumabo ir 0,9 % lazeriu gydytų pacientų grupėje.

Dėl RVO pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukulto regėjimo sutrikimo gydymas

Ranibizumabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl RVO pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltam regėjimo sutrikimui gydyti tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai maskuotu būdu atliktų, kontroliuojamųjų BRAVO ir CRUISE tyrimų metu. Į šiuos tyrimus buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo, atitinkamai, BRVO (n = 397) arba CRVO (n = 392). Abiejų tyrimų metu pacientams buvo leidžiama 0,3 mg arba 0,5 mg ranibizumabo dozė arba skiriama placebo (menama) injekcija. Po 6 mėnesių placebo grupių pacientams gydymas buvo keičiamas ir jiems buvo paskiriama 0,5 mg ranibizumabo.

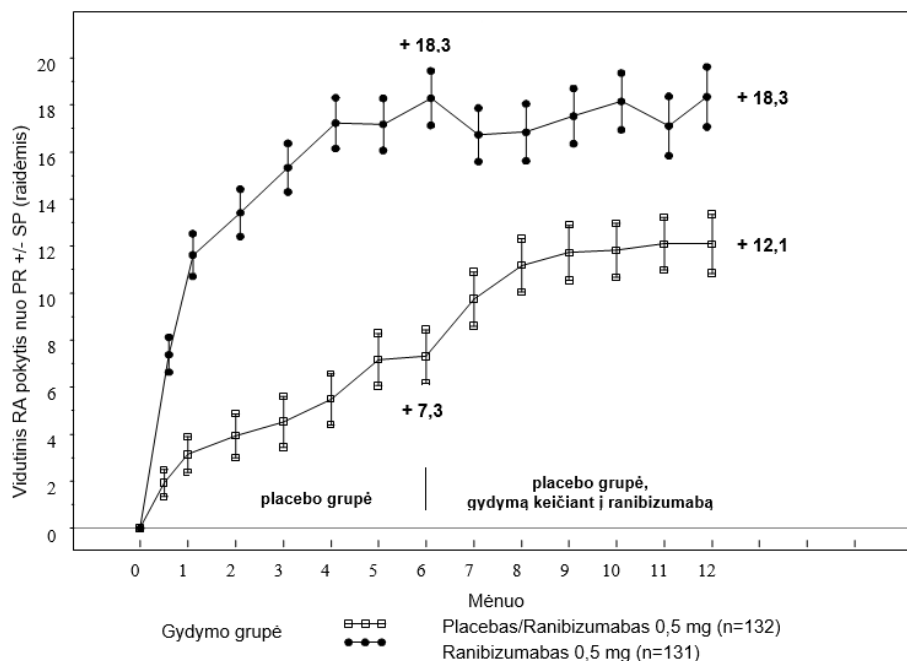
Svarbiausių BRAVO ir CRUISE tyrimų rezultatų rodiklių santrauka pateikiama 9 lentelėje bei 5 ir 6 paveikslėliuose.

9 lentelė. Rezultatai po 6 ir 12 mėnesių (BRAVO ir CRUISE tyrimai)

	BRAVO		CRUISE	
	Placebas/ ranibizumabo 0,5 mg (n = 132)	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 131)	Placebas/ ranibizumabo 0,5 mg (n = 130)	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 130)
Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis po 6 mėnesių ^a (raidės) (SN) (pirminė vertinamoji baigtis)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Vidutinis GKRA pokytis po 12 mėnesių (raidės) (SN)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Regėjimo aštrumo pagerėjimas ≥ 15 raidžių po 6 mėnesių ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Regėjimo aštrumo pagerėjimas ≥ 15 raidžių po 12 mėnesių (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Pacientų dalis (%), kuriems per 12 mėnesių gelbstinčiajam gydymui buvo skirtas lazeris	61,4	34,4	NP	NP

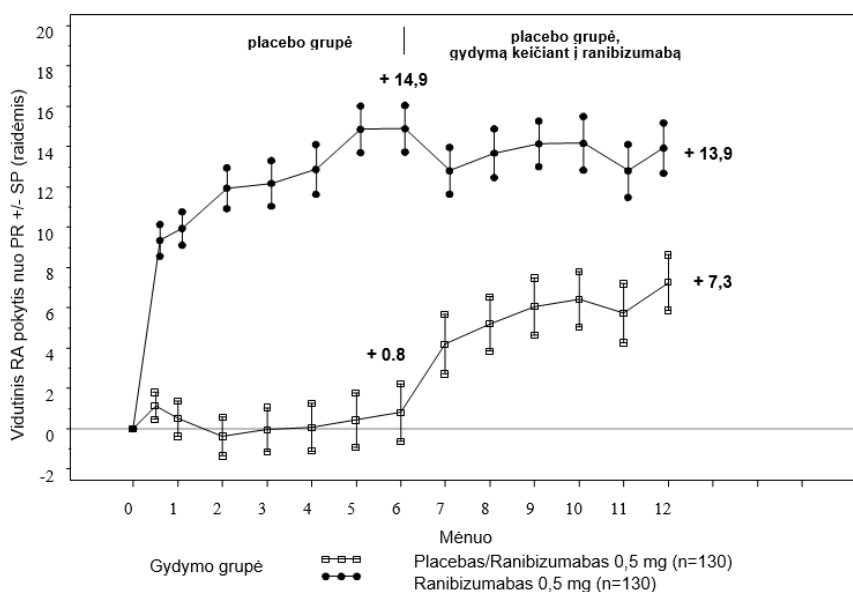
^ap < 0,0001 abiem tyrimams

5 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio rodmenio iki 6-ojo ir iki 12-ojo mėnesių laiko atžvilgiu (BRAVO tyrimas)



PR=pradinis rodmuo; SP=standartinė vidurkio paklaida

6 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio rodmenio iki 6-ojo ir iki 12-ojo mėnesių laiko atžvilgiu (CRUISE tyrimas)



PR=pradinis rodmuo; SP=standartinė vidurkio paklaida

Abiejų tyrimų metu regėjimo pagerėjimas pasireiškė kartu su besitęsiančiu ir reikšmingu geltonosios dėmės edemos mažėjimu, vertintu matuojant tinklainės centrinės tinklainės dalies storį.

Pacientams, kuriems yra *CRVO* (CRUISE tyrimas ir testinis tyrimas HORIZON): asmenims, kuriems pirmuosius 6 mėnesius buvo skiriama placebo injekcijų ir vėliau buvo paskirta ranibizumabo, RA iki 24-ojo mėnesio nepagerėjo tiek (~6 raidės), kad būtų panašus į pagerėjimą pacientams, kuriems ranibizumabo buvo skiriama nuo tyrimo pradžios (~12 raidžių).

Ranibizumabo vartojusiųjų grupėse, lyginant su kontroline grupe, nustatytas statistiškai reikšmingas pacientų pastebėtas teigiamas poveikis, vertinant pagal NEI VFQ-25 skalės rezultatus, susijusius su veikla iš arti ir iš toli.

Ilgalaikis (24 mėnesių) ranibizumabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl *RVO* pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltam regėjimo sutrikimui gydyti tirtas BRIGHTER (*BRVO*) ir CRYSTAL (*CRVO*) tyrimų metu. Abiejų tyrimų metu pacientams buvo leidžiama 0,5 mg ranibizumabo dozė PRN, dozavimo režimas siejamas su individualiais stabilizavimo kriterijais. BRIGHTER buvo 3 atšakų atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamas tyrimas, kurio metu palyginimui pacientams buvo leidžiama 0,5 mg ranibizumabo dozė (monoterapija) arba leidžiama 0,5 mg ranibizumabo dozė ir taikoma lazerinė fotokoaguliacija, arba taikoma tik lazerinė fotokoaguliacija. Po 6 mėnesių gydymo lazeriu, pacientai galėjo gauti 0,5 mg ranibizumabo. CRYSTAL tyrimo metu pacientams buvo skiriama tik 0,5 mg ranibizumabo (monoterapija).

Svarbiausi BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimų rezultatų rodikliai pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. rezultatai po 6 ir 24 mėnesių (BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimai)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumabo 0,5 mg n = 180	Ranibizumabo 0,5 mg + Lazeris n = 178	Lazeris* n = 90	Ranibizumabo 0,5 mg n = 356
Vidutinis GKRA pokytis po 6 mėnesių ^a (raidės) (SN)	+ 14,8 (10,7)	+ 14,8 (11,13)	+ 6,0 (14,27)	+ 12,0 (13,95)
Vidutinis GKRA pokytis po 24 mėnesių ^b (raidės) (SN)	+ 15,5 (13,91)	+ 17,3 (12,61)	+ 11,6 (16,09)	+ 12,1 (18,60)
GKRA rodiklis ≥ 15 raidžių po 24 mėnesių (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Vidutinis injekcijų skaičius (0-23 mėnesiais)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NP	13,1 (6,39)
^a p < 0,0001 lyginant abu BRIGHTER tyrimo rodiklius po 6 mėnesių: ranibizumabo 0,5 mg vartojusiųjų grupę su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu ir ranibizumabo 0,5 mg vartojusiųjų grupę ir kuriems skirtas gydymas lazeriu, su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu. ^b p < 0,0001 bevertė hipotezė CRYSTAL tyrime, kai vidutinis pokytis po 24 mėnesių nuo pradinio rodmens yra lygus nuliui. * Po 6 mėnesių buvo leista pradėti gydymą 0,5 mg ranibizumabo doze (24 pacientai buvo gydomi tik lazeriu).				

BRIGHTER tyrimo metu, 0,5 mg ranibizumabo vartojimas kartu su papildoma lazerio terapija parodė ne prastesnį poveikį lyginant su ranibizumabo monoterapijos pradinėmis reikšmėmis iki 24-ojo mėnesio (95 % PI -2,8, 1,4).

Abiejų tyrimų metu, 1-ąjį mėnesį buvo pastebėtas greitas ir statistiškai reikšmingas centrinės tinklainės dalies storio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis. Šis poveikis išliko iki 24-ojo mėnesio.

Ranibizumabo gydymo poveikis buvo panašus nepriklausomai nuo tinklainės išemijos buvimo. BRIGHTER tyrimo metu pacientams, sergantiems išemija ($N = 46$) ar jai nesant ($N = 133$) ir gydytiems ranibizumabo monoterapija rodmenų pokyčio vidurkis 24-ąjį mėnesį buvo atitinkamai $+15,3$ ir $+15,6$ raidės, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. CRYSTAL tyrimo metu pacientams, sergantiems išemija ($N = 53$) ar jai nesant ($N = 300$) ir gydytiems ranibizumabo monoterapija rodmenų pokyčio vidurkis buvo atitinkamai $+15,0$ ir $+11,5$ raidės, lyginant su pradinėmis reikšmėmis.

Regėjimo pagerėjimo poveikis buvo pastebėtas abiejų, tiek BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimų metu visiems pacientams, gydytiems $0,5$ mg ranibizumabo monoterapija, nepriklausomai nuo jų ligos trukmės. Pacientams, kurių ligos trukmė buvo < 3 mėnesiai regėjimo aštrumo padidėjimas buvo matomas 1-ąjį mėnesį atitinkamai $13,3$ ir $10,0$ raidžių, o $17,7$ ir $13,2$ raidės 24-ąjį mėnesį BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimų metu. Atitinkamų tyrimų metu, atitinkamas regėjimo aštrumo rodiklis pacientams, kurių ligos trukmė ≥ 12 mėnesių, buvo $8,6$ ir $8,4$ raidės. Tyrimo pradžia turi būti apsvaistyta diagnozės metu.

Ilgalaikiai ranibizumabo saugumo duomenys, kurie buvo stebimi 24 mėnesių tyrimų metu atitiko jau žinomus ranibizumabo saugumo duomenis.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti palyginamojo vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra ranibizumabo, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, kuriems yra neovaskulinė AMD, sutrikęs regėjimas dėl DME, taip pat dėl RVO pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltas regėjimo sutrikimas, CNV ir diabetinės retinopatijos sukeltas regėjimo sutrikimas (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pacientų, sergančių neovaskuline AMD, kas mėnesį leidžiant ranibizumabo į stiklakūnį, ranibizumabo koncentracija kraujyje bendrai buvo maža – didžiausia koncentracija ($C_{\max}$) paprastai buvo mažesnė nei ta, kuri reikalinga 50% nuslopinti biologinį VEGF aktyvumą ($11-27$ ng/ml, kaip nustatyta ląstelių proliferacijos tyrimu *in vitro*). $C_{\max}$ buvo proporcinga dozei, kai dozė svyravo nuo $0,05$ iki $1,0$ mg akiai. Ribotam kiekiui DME sergančių pacientų nustatyta vaistinio preparato koncentracija serume rodo, kad negalima atmesti šiek tiek didesnės sisteminės ekspozicijos, lyginant su sisteminėmis ekspozicijomis, stebėta neovaskuline AMD sergantiems pacientams. Ranibizumabo koncentracijos serume RVO sergantiems pacientams buvo panašios arba šiek tiek didesnės nei neovaskuline AMD sergantiems pacientams nustatytos koncentracijos.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize ir ranibizumabo išnykimu iš serumo neovaskuline AMD sergantiems pacientams, gydytiems $0,5$ mg doze, vidutinis ranibizumabo pusinės eliminacijos iš stiklakūnio laikas yra maždaug 9 dienos. Vieną kartą per mėnesį leidžiant ranibizumabo į stiklakūnį $0,5$ mg akiai doze, numatomas serumo ranibizumabo $C_{\max}$, susidaręs maždaug po 1 dienos nuo vaistinio preparato suleidimo, svyruoja nuo $0,79$ iki $2,90$ ng/ml, o numatomas $C_{\min}$ svyruoja nuo $0,07$ iki $0,49$ ng/ml. Numatoma, kad ranibizumabo koncentracija serume yra maždaug 90 000 kartų mažesnė, nei stiklakūnyje.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nebuvo atlikta formalių tyrimų, siekiant įvertinti ranibizumabo farmakokinetiką pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Tiriant farmakokinetiką neovaskuline AMD sergančių pacientų populiacijoje, 68% pacientų (136 iš 200) inkstų funkcija buvo sutrikusi ($46,5\%$ lengvas [$50-80$ ml/min.], 20% vidutinio sunkumo [$30-50$ ml/min.] ir $1,5\%$ sunkus [< 30 ml/min.]). RVO sergančių pacientų populiacijoje $48,2\%$ pacientų (253 iš 525) inkstų funkcija buvo inkstų sutrikusi ($36,4\%$ lengvas, $9,5\%$ vidutinio sunkumo ir $2,3\%$ sunkus). Sisteminis klirensas buvo kiek mažesnis, tačiau tai nebuvo kliniškai reikšminga.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nebuvo atlikta formalių tyrimų, siekiant įvertinti ranibizumabo farmakokinetiką pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ranibizumabo leidimas į abiejų akių stiklakūnius krabaėdėms makakoms, skiriant 0,25-2,0 mg akiai dozes vieną kartą per 2 savaites iki 26 savaičių, sukėlė nuo dozės priklausomą poveikį akims.

Akyse buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas priekinės kameros švytėjimo ir ląstelių kiekio padidėjimas, daugiausia praėjus 2 dienoms nuo injekcijos. Paprastai uždegiminio atsako sunkumas mažėjo po kitų injekcijų arba sveikstant. Užpakaliniame segmente buvo stiklakūnio infiltracija ląstelėmis bei stiklakūnio drumsčių, kurie taip pat priklausė nuo dozės ir paprastai išliko iki gydymo kurso pabaigos. 26 savaičių trukmės tyrime stiklakūnio uždegimo sunkumas didėjo, didėjant injekcijų skaičiui, tačiau pasveikus buvo pastebėta įrodymų, kad procesas yra grįžtamas. Užpakalinio segmento uždegimo prigimtis ir laikas leidžia galvoti apie imuninį antikūnų sukeltą atsaką, kuris gali būti kliniškai nereikšmingas. Kai kuriems gyvūnams po santykinai ilgo intensyvaus uždegimo laikotarpio buvo pastebėtas kataraktos formavimasis, iš kurio galima spręsti, kad lęšiuko pokyčiai buvo antriniai – nuo sunkaus uždegimo. Po injekcijų į stiklakūnį buvo pastebėtas laikinas akispūdžio padidėjimas, nepriklausomas nuo dozės.

Mikroskopiniai akių pokyčiai buvo susiję su uždegimu, o ne degeneracinių procesų požymis. Kai kurių akių optiniame diske buvo pastebėti granulominiai uždegiminiai pokyčiai. Šie užpakalinio segmento pokyčiai sveikstant mažėjo ir kai kuriais atvejais visai išnyko.

Leidžiant vaistinį preparatą į stiklakūnį, sisteminio toksiškumo požymių nebuvo pastebėta. Kai kurių gydytų gyvūnų serume ir stiklakūnyje buvo rasta antikūnų ranibizumabui.

Nėra duomenų apie kancerogeniškumą ar mutageniškumą.

Tyrimų su vaikingomis beždžionėmis metu į stiklakūnį vartojamas ranibizumabas, kai didžiausia susidaranti sisteminė jo ekspozicija buvo 0,9-7 kartų didesnė nei didžiausia galima ekspozicija vaistinio preparato vartojant žmogui, toksinio poveikio vystymuisi ar teratogeninio poveikio nesukėlė, placentos svoris ar struktūra nepakito. Vis dėlto, atsižvelgiant į farmakologinį poveikį, ranibizumabą reikia laikyti vaistiniu preparatu, galinčiu sukelti teratogeninį poveikį bei toksinį poveikį embrionui ar vaisiui.

Tikėtina, kad ranibizumabo sukeliama poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi nebuvimas daugiausia yra susijęs su Fab fragmento negalėjimu prasiskverbti pro placentą. Vis dėlto aprašytas atvejis, kai motinos serume buvo didelė ranibizumabo koncentracija bei tai, kad šio vaistinio preparato buvo rasta vaisiaus serume, rodo, kad ranibizumabo antikūnai veikia kaip ranibizumabą pernešantys baltymai (jų sudėtyje yra Fc sritis), todėl mažėja motinos serumo klirensas ir vaistinis preparatas gali prasiskverbti pro placentą. Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai buvo atlikti su sveikomis vaikingomis patelėmis, o ligos (pvz., diabetas) gali keisti su Fab fragmentu susijusį gebėjimą prasiskverbti pro placentą, todėl tyrimų rezultatus reikėtų vertinti atsargiai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Trehalozė dihidratas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Histidinas
Polisorbatas 20 (E432)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš vartojant neatidarytą flakoną galima laikyti kambario (25 °C) temperatūroje iki 24 valandų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pakuotė, kurioje yra tik flakonas

Vienas flakonas (I tipo stiklas) su kamščiu (iš chlorobutilo gumos), kuriame yra 0,23 ml sterilaus tirpalo.

Pakuotė, kurioje yra flakonas ir filtro adata

Vienas flakonas (I tipo stiklas) su kamščiu (iš chlorobutilo gumos), kuriame yra 0,23 ml sterilaus tirpalo ir 1 buka filtro adata (18G x 1½ colio, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Pakuotė, kurioje yra tik flakonas

Flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Po injekcijos nesuvartotą vaistinį preparatą reikia išmesti. Pastebėjus bet kokius flakono pažeidimo ar sugadinimo požymius, jo naudoti negalima. Sterilumas negali būti užtikrintas, jei pakuotė yra pažeista.

Injekcijos paruošimui ir injekcijai į stiklakūnį reikalingi toliau išvardyti medicininiai prietaisai, skirti tik vienkartiniam vartojimui:

- 5 µm filtro adata (18G x 1½ colio, 1,2 mm x 40 mm);
- 1 ml sterilus švirkštas (su 0,05 ml žyme) ir injekcinė adata (30G x ½ colio).

Šių medicininių prietaisų pakuotėje nėra.

Pakuotė, kurioje yra flakonas ir filtro adata

Flakonas ir filtro adata skirti tik vienkartiniam vartojimui. Pakartotinas vartojimas gali sukelti infekciją ar kitą ligą/pakenkimą. Visi komponentai yra sterilūs. Pastebėjus bet kurio komponento pakuotės pažeidimo ar sugadinimo požymių, jo naudoti negalima. Sterilumas negali būti užtikrintas, jei pažeista komponento pakuotė.

Injekcijos paruošimui ir injekcijai į stiklakūnį reikalingi toliau išvardyti medicininiai prietaisai, skirti tik vienkartiniam vartojimui:

- 5 µm filtro adata (18G x 1½ colio, 1,2 mm x 40 mm, esanti pakuotėje);
- 1 ml sterilus švirkštas (su 0,05 ml žyme, kurio nėra ranibizumabo pakuotėje) ir injekcinė adata (30G x ½ colio, kurios nėra šioje pakuotėje).

Ruošdami šį vaistinį preparatą injekcijai į stiklakūnį suaugusiesiems, laikykitės šių instrukcijų:

1. Prieš vartojant Rimmyrah reikia apžiūrėti ir įsitikinti, kad jame nėra dalelių, spalvos pakitimo arba pažeidimo. Jeigu pastebimos dalelės, spalvos pakitimas arba pažeidimas, flakoną reikia išmesti pagal vietos šalinimo gaires.
 2. Prieš ištraukiant tirpalą reikia dezinfekuoti flakono guminio kamštelio išorę (pvz., 75 % spiritu suvilgytu tamponu).
 3. Laikydami aseptikos reikalavimų, 5 µm filtro adatą (18G x 1½ colio, 1,2 mm x 40 mm) uždėkite ant 1 ml švirkšto. Įbeskite buką filtro adatą į flakono kamščio centrą ir kiškite ją tol, kol pasieks flakono dugną.
 4. Ištraukite visą tirpalą iš flakono; flakoną laikykite vertikaliai, šiek tiek palenktą, kad būtų lengviau ištraukti visą tirpalą.
 5. Įsitinkite, kad ištraukdami tirpalą iš flakono, stūmoklį atitraukėte pakankamai, kad tirpalas būtų ištrauktas ir iš filtro adatos.
 6. Palikite buką filtro adatą flakone ir atskirkite švirkštą nuo filtro adatos. Ištraukus tirpalą iš flakono, filtro adatą reikia išmesti, jos negalima naudoti injekcijai į stiklakūnį.
 7. Laikydami aseptikos reikalavimų, tvirtai ant švirkšto uždėkite injekcinę adatą (30G x ½ colio, 0,3 mm x 13 mm).
 8. Nuimkite injekcinės adatos dangtelį atsargiai, kad neatskirtumėte injekcinės adatos nuo švirkšto.
- Pastaba: Nuimdami dangtelį, laikykite injekcinę adatą už žymės.
9. Atsargiai išstumkite orą kartu su tirpalo pertekliumi pakoreguodami dozę iki 0,05 ml žymės ant švirkšto. Švirkštas paruoštas injekcijai.

Pastaba: Nevalykite injekcinės adatos. Netraukite stūmoklio atgal.

Po injekcijos adatos neuždenkite dangteliu ir nenuimkite nuo švirkšto. Panaudotą švirkštą kartu su adata išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą konteinerį arba laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. sausio 5 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rimmyrah 10 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename mililitre yra 10 mg ranibizumabo*. Viename užpildytame švirkšte yra 0,165 ml tirpalo, atitinkančio 1,65 mg ranibizumabo. Vieno užpildyto švirkšto išstumiamasis tūris yra 0,1 ml. Toks kiekis leidžia suleisti vieną 0,05 ml dozę, kurioje yra 0,5 mg ranibizumabo.

*Ranibizumabas yra žmogaus monokloninių antikūnų fragmentas, pagamintas *Escherichia coli* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Skaidrus, bespalvis arba blyškiai rusvai geltonas vandeninis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rimmyrah skirtas suaugusiems žmonėms:

- neovaskulinės („šlapiosios“, arba eksudacinės) su amžiumi susijusios geltonosios dėmės degeneracijos (angl. *Age-related macular degeneration* - AMD) gydymui;
- diabetinės geltonosios dėmės edemos (angl. *diabetic macular oedema* - DME) sukulto regėjimo sutrikimo gydymui;
- proliferacinės diabetinės retinopatijos (PDR) gydymui;
- dėl tinklainės venos šakos ar centrinės tinklainės venos okliuzijos (angl. *retinal vein occlusion* - RVO) pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukulto regėjimo sutrikimo gydymui;
- gyslainės neovaskuliarizacijos (angl. *choroidal neovascularisation* - CNV) sukulto regėjimo sutrikimo gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rimmyrah suleisti gali tik kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama ranibizumabo dozė yra 0,5 mg, ji suleidžiama per vieną kartą į stiklakūnį. Tokia dozė atitinka 0,05 ml injekcinio tirpalo. Intervalas tarp dviejų dozių injekcijų į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės.

Gydymas pradedamas skiriant po vieną injekciją kas mėnesį ir tęsiamas tol, kol pasiekiamas maksimalus regėjimo aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, t. y., kai skiriant tęstinį gydymą nesikeičia regėjimo aštrumas ir kiti ligos požymiai ar simptomai. Pacientams, kuriems yra nustatyta šlapioji *AMD*, *DME*, *PDR* ir *RVO*, gydymo pradžioje reikia skirti kasmėnesines injekcijas tris ar daugiau mėnesių iš eilės.

Vėliau gydytojas turi nustatyti būklės stebėjimo ir injekcijų skyrimo intervalus, atsižvelgdamas į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regėjimo aštrumą ir (arba) anatominius rodmenis.

Jeigu, gydytojo nuomone, skiriant tęstinį gydymą pacientui nėra regėjimo ir anatominių rodmenų pagerėjimo, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

Ligos aktyvumo stebėjimas gali apimti klinikinį paciento ištyrimą, funkcinius mėginius ar vaizdinius tyrimus (pvz., optinę koherentinę tomografiją ar angiografiją su fluoresceinu).

Jeigu pacientams skiriamas gydymas pagal intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl., *treat-and-extend*) schemą, šį intervalą galima laipsniškai ilginti, kai pasiekiamas maksimalus regėjimo aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, iki kol vėl pasireiškia ligos aktyvumo požymių ar pablogėja regėjimas. Intervalą tarp injekcijų vienu kartu reikia ilginti ne daugiau kaip po dvi savaites sergantiesiems eksudacine *AMD* bei ne daugiau kaip vieną mėnesį sergantiesiems *DME*. Sergantiems *PDR* ir *RVO* gydymo intervalai taip pat gali būti palaipsniui ilginami, tačiau nėra pakankamai duomenų kaip parinkti tinkamiausią laiko tarpą tarp intervalų. Jeigu atsinaujina ligos aktyvumo požymiai, intervalus tarp injekcijų reikia atitinkamai trumpinti.

CNV sukeltas regėjimo sutrikimo gydymas turi būti nustatomas individualiai pacientui, atsižvelgiant į ligos aktyvumą. Kai kuriems pacientams per pirmuosius 12 mėnesių gali prireikti tik vienos injekcijos, kitiems pacientams gydymą gali reikėti skirti dažniau, įskaitant injekcijas kas mėnesį. Dėl patologinės miopijos (*PM*) pasireiškiančios *CNV* sukeltam regėjimo sutrikimui gydyti, daugeliui pacientų per pirmuosius metus gali prireikti tik vienos ar dviejų vaistinio preparato injekcijų (žr. 5.1 skyrių).

Ranibizumabas ir lazerinė fotokoaguliacija esant DME arba dėl tinklainės venos šakos okliuzijos (BRVO) pasireiškiančiai geltonosios dėmės edemai

Yra ranibizumabo vartojimo kartu su lazerine fotokoaguliacija patirties (žr. 5.1 skyrių). Jei abu gydymo metodai taikomi tą pačią dieną, ranibizumabą reikia leisti po lazerinės fotokoaguliacijos praėjus mažiausiai 30 minučių. Ranibizumabo galima skirti pacientams, kuriems lazerinė fotokoaguliacija taikyta anksčiau.

Ranibizumabo ir verteporfino fotodinaminis gydymas pacientams, kuriems yra dėl PM pasireiškianti CNV

Ranibizumabo ir verteporfino skyrimo kartu patirties nėra.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ranibizumabo poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neištirtas. Tačiau šiai pacientų grupei vaistinio preparato skyrimo koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia. Vyresnių nei 75 metų amžiaus pacientų, sergančių *DME*, gydymo patirtis yra ribota.

Vaikų populiacija

Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys paaugliams nuo 12 iki 17 metų, kuriems yra *CNV* sukeltas regėjimo sutrikimas, aprašyti 5.1 skyriuje.

Vartojimo metodas

Užpildytas švirkštas vienkartiniam vartojimui, vartoti tik į stiklakūnį. Užpildytame švirkšte yra didesnė nei rekomenduojama 0,5 mg dozė. Negalima vartoti viso iš užpildyto švirkšto išstumiamo tirpalo tūrio (0,1 ml). Prieš injekciją tirpalo perteklių reikia išstumti. Suleidus visą užpildytame švirkšte esantį tirpalą, vaistinio preparato galima perdozuoti. Norėdami išstumti oro burbuliuką kartu su vaistinio preparato pertekliumi, lėtai stumkite stūmoklį, kol žemiau guminio kamščio kupolo esantis jo kraštas susilygins su ant švirkšto pažymėta juoda dozės linija (tai atitiks 0,05 ml, t. y. 0,5 mg ranibizumabo).

Prieš suleidžiant Rimmyrah tirpalą reikia apžiūrėti, kad nebūtų matomų dalelių ir spalvos pasikeitimo.

Injekcijos procedūra turi būti atliekama aseptinėmis sąlygomis, įskaitant chirurginę rankų dezinfekciją, sterilias pirštines, sterilią paklodę ir sterilų akies vokų skėtiklį (arba atitikmenį), taip pat turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę (jei pririnktų). Prieš atliekant injekciją į stiklakūnį, reikia atidžiai įvertinti paciento padidėjusio jautrumo reakcijų anamnezę (žr. 4.4 skyrių). Prieš injekciją reikia dezinfekuoti odą apie akį, vokus ir akies paviršių, skirti tinkamą nejautrą ir plataus veikimo spektro vietinių antiseptikų laikantis vietinių reikalavimų.

Kaip paruošti Rimmyrah, žr. 6.6 skyrių.

Suaugusiesiems injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnį 3,5–4,0 mm už ragenos krašto, vengiant horizontalaus meridiano ir taikantis į akies obuolio centrą. Suleidžiama 0,05 ml tirpalo, kitos injekcijos turi būti atliekamos į kitas odenos vietas.

Kiekvieną užpildytą švirkštą reikia naudoti tik vienos akies gydymui.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems yra aktyvios arba įtariamos akies arba aplinkinių audinių infekcijos.

Pacientai, kuriems yra aktyvus sunkus vidinis akies uždegimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Reakcijos, susijusios su injekcijomis į stiklakūnį

Injekcijos į stiklakūnį, įskaitant ranibizumabą, yra susijusios su endoftalmitu, vidiniu akies uždegimu, plėštine tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimu ir jatrogenine traumine katarakta (žr. 4.8 skyrių). Suleidžiant ranibizumabą visada būtina laikytis tinkamų aseptikos sąlygų. Be to, savaitę po injekcijos pacientus reikia stebėti, kad infekcijos atsiradimo atveju būtų galima pradėti ankstyvą gydymą. Pacientus reikia įspėti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokią simptomą, verčiantį galvoti apie endoftalmitą arba apie bet kokią kitą anksčiau minėtą komplikaciją.

Padidėjęs akispūdis

Pastebėta, kad 60 minučių laikotarpiu po ranibizumabo injekcijos laikinai padidėja akispūdis. Taip pat nustatyta ir ilgalaikio akispūdžio padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Būtina matuoti akispūdį ir regos nervo kraujotaką ir tinkamai gydyti atsiradus sutrikimų.

Pacientus reikia informuoti apie šių galimų nepageidaujamų reakcijų simptomus ir jiems nurodyti, kad pasakytų gydytojui, jeigu pasireikštų tokių požymių, kaip akies skausmas ar padidėjęs diskomforto pojūtis, sustiprėjęs akies paraudimas, neryškus ar susilpnėjęs regėjimas, padidėjęs smulkių dalelių regėjimo lauke kiekis arba padidėjęs jautrumas šviesai (žr. 4.8 skyrių).

Abipusis gydymas

Nepakanka duomenų apie padidėjusią sisteminio nepageidaujamo poveikio riziką, skiriant ranibizumabo gydymą abiem akims (įskaitant vaistinių preparatų vartojimą tą pačią dieną) lyginant su vienos akies gydymu.

Imunogeniškumas

Ranibizumabas gali sukelti imunogeniškumą. Gali padidėti sisteminė ekspozicija *DME* sergančių pacientų organizme, todėl negalima paneigti padidėjusio jautrumo atsiradimo rizikos padidėjimo tokiems pacientams. Be to, pacientus reikia įspėti, kad jie praneštų, jei sustiprėja vidinis akies uždegimas, nes tai gali būti klinikinis antikūnų formavimosi akyje požymis.

Gydymas kartu su kitais anti-VEGF (prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių nukreiptais vaistiniais preparatais, angl. *vascular endothelial growth factor*)

Ranibizumabas neturi būti skiriamas tuo pačiu metu, kaip ir kiti anti-VEGF vaistiniai preparatai (sisteminiai ar į akį).

Gydymo ranibizumabu nutraukimas

Neturi būti suleidžiama kita dozė ir gydymas neturi būti pratęstas anksčiau, nei tai numatoma pagal planą, jeigu yra:

- geriausio koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pablogėjimas ≥ 30 raidžių, lyginant su paskutiniu regėjimo aštrumo įvertinimu;
- akispūdis ≥ 30 mm Hg;
- tinklainės įplėša;
- kraujavimas po tinklaine, apimantis centrinę duobutę (*fovea*), arba jo dydis sudaro ≥ 50 % bendro pažeidimo ploto;
- per pastarąsias 28 dienas buvo atlikta akies operacija arba ji planuojama per kitas 28 dienas.

Tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimas

Vienas iš rizikos veiksnių, susijusių su tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimo susiformavimu skiriant eksudacinės *AMD* ir taip pat galimai kitų formų *CNV* gydymą anti-VEGF vaistiniais preparatais, yra plati ir (arba) aukšta tinklainės pigmentinio epitelio atšoka. Pacientams, kuriems yra šių tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimo susiformavimo rizikos veiksnių, gydymą ranibizumabu reikia pradėti skirti atsargiai.

Plėstinė tinklainės atšoka arba geltonosios dėmės defektai

Gydymą reikia nutraukti pacientams, turintiems plėstinę tinklainės atšoką arba 3 ar 4 stadijos geltonosios dėmės defektus.

Populiacijos, apie kurias duomenų yra mažai

Pacientų, sergančių I tipo cukrinio diabeto sukelta *DME*, gydymo patirties yra nedaug. Pacientų, kuriems anksčiau buvo atliekamos injekcijos į stiklakūnį, kuriems yra aktyvi sisteminė infekcija ar kita akių liga, pvz., tinklainės atšoka ar geltonosios dėmės defektas, gydymas ranibizumabu netirtas. Cukriniu diabetu sergančių pacientų, kurių HbA1c rodmuo yra didesnis kaip 108 mmol/mol (12 %), gydymo ranibizumabu patirties nepakanka, o pacientų, kuriems yra nekontroliuojama hipertenzija,

gydymo patirties nėra. Gydytojai turi įvertinti gydymą pacientų, apie kuriuos yra mažai informacijos.

Nėra pakankamai duomenų, leidžiančių spręsti apie ranibizumabo poveikį pacientams, kuriems yra *RVO* ir pasireiškia negrįžtamas išeminės kilmės regėjimo netekimas.

Yra nedaug duomenų apie ranibizumabo poveikį pacientams, kuriems yra PM ir kuriems anksčiau skirta fotodinaminė terapija verteporfinu (*vPDT*) buvo nesėkminga. Nors pastebėtas panašus vaistinio preparato poveikis pacientams, kuriems pažeidimas pasireiškė po centrine tinklainės duobute ir šalia jos, tačiau nepakanka duomenų patvirtinti ranibizumabo poveikį PM sergantiems pacientams, kuriems pažeidimas pasireiškia toliau nuo centrinės tinklainės duobutės.

Sisteminis poveikis po vartojimo į stiklakūnį

Gauta pranešimų, kad po VEGF inhibitorių vartojimo į stiklakūnį pasireiškė sisteminio poveikio nepageidaujamų reiškinių, įskaitant kraujosruvas (kitokias nei į akis) ir arterinės tromboembolijos atvejus.

Duomenų, kad ranibizumabu saugu gydyti *DME*, dėl *RVO* pasireiškiančia geltonosios dėmės edema ir dėl PM pasireiškiančia *CNV* sergančius pacientus, kuriuos buvo ištikęs insultas ar praeinančios išemijos priepuolis, yra nedaug. Tokius pacientus būtina gydyti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių sąveikos tyrimų neatlikta.

Informacija apie papildomą šlapiosios *AMD* ir PM gydymą fotodinamine terapija (*PDT*) verteporfinu ir ranibizumabu pateikiama 5.1 skyriuje.

Informacija apie papildomą *DME* bei *BRVO* gydymą lazerine fotokoaguliacija ir ranibizumabu pateikiama 4.2 ir 5.1 skyriuose.

Klinikinių tyrimų metu vaistinio preparato skiriant pacientams, kuriems buvo *DME* sukeltas regėjimo sutrikimas, nustatyta, kad kartu paskyrus tiazolidindioną ranibizumabo poveikis nepakito, vertinant pagal regėjimo aštrumą ar centrinės tinklainės dalies storį (angl., *central retinal subfield thickness – CSFT*).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys/moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie ranibizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su pavieniais (beždžionėmis) tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai ar embriono ar vaisiaus vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Manoma, kad sisteminė ekspozicija ranibizumabui vartojant jo į akis yra maža, tačiau dėl savo veikimo mechanizmo ranibizumabas turi būti laikomas galimai teratogeniškas ir pasižymintis toksiniu poveikiu embrionui bei vaisiui. Taigi ranibizumabo nėštumo laikotarpiu vartoti negalima, nebent tikėtinas teigiamas poveikis viršija galimą riziką vaisiui. Jei ranibizumabu gydyta moteris nori pastoti, rekomenduojama, kad apvaisinimas įvyktų po paskutinės ranibizumabo dozės pavartojimo praėjus mažiausiai 3 mėnesiams.

Žindymas

Remiantis labai ribotais duomenimis, nedidelis ranibizumabo kiekis gali patekti į motinos pieną. Ranibizumabo poveikis žindomam naujagimiui/kūdikiui nežinomas. Ranibizumabo vartojimo

laikotarpiu dėl atsargumo žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gydymo procedūra gali sukelti laikinų regėjimo sutrikimų, kurie gali paveikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, kurie jaučia šiuos požymius, turi nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie laikini regėjimo sutrikimai nyslūgsta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Daugelis po ranibizumabo vartojimo pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų yra susijusios su injekcijos į stiklakūnį procedūra.

Dažniausios po ranibizumabo injekcijos pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos akims yra šios: akies skausmas, akių hiperemija, padidėjęs akispūdis, stiklakūnio uždegimas, stiklakūnio atšokimas, tinklainės kraujosruva, regėjimo sutrikimas, stiklakūnio drumstys, junginės kraujosruva, akies sudirginimas, svetimkūnio akyse pojūtis, sustiprėjęs ašarojimas, blefaritas, akies sausumas ir akies niežėjimas.

Dažniausiai pasireiškę nepageidaujami ne akių sutrikimai yra galvos skausmas, nazofaringitas ir sąnarių skausmas.

Rečiau pasireiškusios, tačiau sunkesnės nepageidaujamos reakcijos yra endoftalmitas, aklumas, tinklainės atšokimas, tinklainės įplyšimas ir jatrogeninė trauminė katarakta (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu vartojant ranibizumabą pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų duomenys apibendrinti toliau pateiktoje lentelėje.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje [#]

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, taikant tokį apibūdinimą: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos

Labai dažnas

Dažnas

Nazofaringitas

Šlapimo takų infekcija*

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažnas

Anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnas

Padidėjęs jautrumas

Psichikos sutrikimai

Dažnas

Nerimas

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažnas

Galvos skausmas

Akių sutrikimai

Labai dažnas

Dažnas

Nedažnas

Stiklakūnio uždegimas
Stiklakūnio atšokimas
Tinklainės kraujavimas
Regėjimo sutrikimas
Akies skausmas
Stiklakūnio drumstys Junginės kraujavimas
Akies sudirginimas
Svetimkūnio akyse pojūtis
Sustiprėjęs ašarojimas
Blefaritas
Akies sausumas
Akies hiperemija
Akies niežėjimas
Tinklainės degeneracija
Tinklainės pažeidimas Tinklainės atšokimas
Tinklainės įplyšimas Tinklainės pigmentinio
epitelio atšokimas
Tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimas
Sumažėjęs regėjimo aštrumas
Stiklakūnio kraujavimas
Stiklakūnio pažeidimas
Uveitas
Iritas
Iridociklitas
Katarakta
Subkapsulinė katarakta
Užpakalinės kapsulės drumstumas
Taškinis keratitas
Ragenos erozijos
Priekinės kameros švytėjimas
Neryškus matymas
Kraujavimas injekcijos vietoje
Akies kraujavimas Konjunktyvitas
Alerginis konjunktyvitas
Išskyros iš akies
Fotopsija
Šviesos baimė
Akių diskomfortas
Akies vokų pabrinkimas
Akies vokų skausmas
Junginių hiperemija
Aklumas
Endoftalmitas
Pūlių kaupimasis priekinėje akies kameroje
(hypopyon)
Kraujosruva į priekinę akies kamerą
(hyphaema) Keratopatija
Rainelės sąaugos
Nuosėdos ragenoje
Ragenos pabrinkimas
Ragenos drūžės
Skausmas injekcijos vietoje
Injekcijos vietos sudirginimas
Nemalonus akies pojūtis
Akies vokų sudirginimas.

Dažnis nežinomas

Tinklainės vaskulitas**

Tinklainės okliuzinis vaskulitas**

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažnas

Kosulys

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažnas

Pykinimas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnas

Alerginės reakcijos (išbėrimas, dilgėlinė, niežėjimas, eritema)

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Labai dažnas

Sąnarių skausmas

Tyrimai

Labai dažnas

Padidėjęs akispūdis

Nepageidaujamos reakcijos buvo apibrėžiamos kaip nepageidaujami reiškiniai (pasireiškę mažiausia 0,5 procento pacientų), kurių dažniau (bent 2 procentiniais punktais) pastebėta 0,5 mg ranibizumabo doze gydytų pacientų grupėje nei vartojusiųjų palyginamąjį vaistinį preparatą (placebą ar verteporfino PDT) grupėje.

*Pastebėti tik pacientams, kuriems buvo DME.

** Remiantis poregistracinio laikotarpio pranešimais.

Visai vaistinio preparato grupei būdingos nepageidaujamos reakcijos

III fazės šlapiosios AMD klinikinių tyrimų duomenimis nepageidaujamų reiškinių, potencialiai susijusių su sisteminiais VEGF (*angl. vascular endothelial growth factor - kraujagyslių endotelio augimo veiksnys*) inhibitoriais, bendras neovaskuliarinio kraujavimo dažnis nežymiai išaugo ranibizumabu gydytiems pacientams. Tačiau pastovių pavyzdžių tarp skirtingų hemoragijų nebuvo. Egzistuoja teorinė rizika, kad suleidus į stiklakūnį VEGF inhibitorių, gali pasireikšti arterinių tromboembolijų, įskaitant insultą ir miokardo infarktą. Atliekant klinikinius ranibizumabo tyrimus, kuriuose dalyvavo AMD, DME, PDR, RVO ir CNV sergantys pacientai, nustatytas nedidelis arterinių tromboembolijų pasireiškimo dažnis, kuris ranibizumabo vartojusių pacientų ir kontrolinėje grupėse ženkliai nesiskyrė.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių šlapiosios DME tyrimų metu ir vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie atsitiktinio perdozavimo atvejus. Šiais atvejais dažniausiai pasireiškė tokios nepageidaujamos reakcijos: padidėjęs akispūdis, praeinantis aklumas, sumažėjęs regėjimo aštrumas, ragenos edema, ragenos skausmas ir akies skausmas. Perdozavus vaistinio preparato budintis gydytojas turi stebėti ir, jeigu reikia, koreguoti akispūdį.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – oftalmologiniai, vaskuliarizaciją slopinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – S01LA04

Rimmyrah yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Ranibizumabas yra žmogaus rekombinantinis monokloninių antikūnų fragmentas, nukreiptas prieš žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktorių A (VEGF-A). Jis dideliu afinitetu susijungia su VEGF-A izoformomis (pvz., VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ ir VEGF₁₆₅), tuo būdu trukdydamas VEGF-A susijungti su receptoriais VEGFR-1 ir VEGFR-2. VEGF-A susijungus su receptoriais vyksta endotelio ląstelių proliferacija ir neovaskuliarizacija, taip pat padidėja kraujagyslių pralaidumas. Manoma, kad visa tai skatina su amžiumi susijusios tinklainės dėmės neovaskulinės degeneracijos progresavimą, patologinę miopiją ir *CNV* ar diabetinės geltonosios dėmės edemos arba dėl *RVO* pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltą regėjimo sutrikimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šlapiosios AMD gydymas

Klinikinis ranibizumabo saugumas ir veiksmingumas tirtas trijuose atsitiktinės atrankos dvigubo kodavimo placebo arba aktyvia medžiaga kontroliuojamuose 24 mėnesių trukmės šlapiosios AMD klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys neovaskuline AMD. Šiuose klinikiniuose tyrimuose iš viso dalyvavo 1 323 pacientai (879 aktyviai gydomi ir 444 kontrolinės grupės asmenys).

Klinikiniame tyrime FVF2598g (MARINA) 716 pacientų su minimalia klasikine arba slapta ne klasikine pažaida atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems kas mėnesį buvo suleidžiama ranibizumabo po 0,3 mg, ranibizumabo po 0,5 mg arba placebo.

Klinikiniame tyrime FVF2587g (ANCHOR) 423 pacientai, kuriems buvo daugiausia klasikinė *CNV*, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo suleidžiama ranibizumabo po 0,3 mg kas mėnesį, ranibizumabo po 0,5 mg kas mėnesį arba skiriama *PDT* verteporfinu (tyrimo pradžioje ir vėliau kas 3 mėnesius, jeigu fluorescencinėje angiogramoje pastebėtas persistuojantis arba atsinaujinęs kraujagyslių pralaidumas).

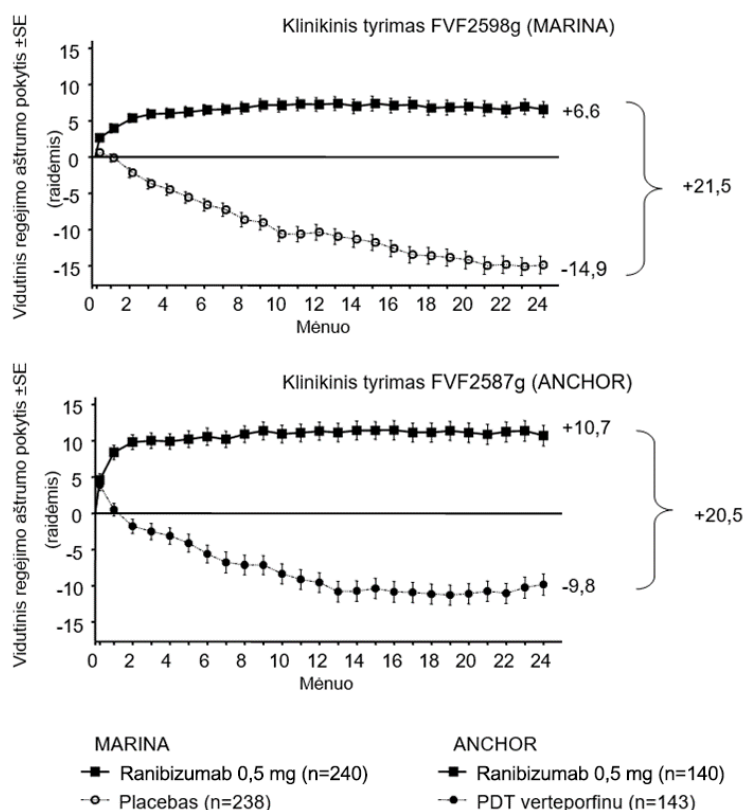
Svarbiausių tyrimų rezultatų rodiklių santrauka pateikiama 1 lentelėje bei 1 paveikslėlyje.

1 lentelė. Klinikinių tyrimų FVF2598g (MARINA) ir FVF2587g (ANCHOR) rezultatai po 12 ir 24 mėnesių

Rezultato matmuo	Mėnuo	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Placebas (n = 238)	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 240)	PDT verteporfin u (n = 143)	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 140)
Regėjimo aštrumo sumažėjimas mažiau nei 15 raidžių (%) ^a (regėjimas išlikęs, pirminė vertinamoji baigtis)	12 mėnuo	62 %	95 %	64 %	96 %
	24 mėnuo	53 %	90 %	66 %	90 %
Regėjimo aštrumo pagerėjimas daugiau arba lygiai 15 raidžių (%) ^a	12 mėnuo	5 %	34 %	6 %	40 %
	24 mėnuo	4 %	33 %	6 %	41 %
Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis (raidėmis) (SN) ^a	12 mėnuo	-10,5 (16,6)	+ 7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+ 11,3 (14,6)
	24 mėnuo	-14,9 (18,7)	+ 6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+ 10,7 (16,5)

^a p < 0,01

1 paveikslas. Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 mėnesio klinikiniuose tyrimuose FVF2598g (MARINA) ir FVF2587g (ANCHOR)



Šių dviejų tyrimų rezultatai rodo, kad gydymą ranibizumabu taip pat gali būti naudinga tęsti pacientams, kurių geriausias koreguotas regėjimo aštrumas (GKRA) pirmaisiais gydymo metais pablogėjo ≥ 15 raidžių.

Abiejų MARINA ir ANCHOR klinikinių tyrimų metu ranibizumabo vartojusiųjų grupėse nustatytas

statistiškai reikšmingas pacientų pastebėtas teigiamas poveikis regos funkcijai, vertinant pagal Nacionalinio akių instituto Regos funkcijos klausimyną (NEI VFQ-25) ir lyginant su kontrolinėmis grupėmis.

Klinikinio tyrimo FVF3192g (PIER) metu 184 pacientai, sergantys visomis neovaskulinės AMD formomis, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo suleidžiama ranibizumabo po 0,3 mg, ranibizumabo po 0,5 mg arba placebo vieną kartą per mėnesį tris kartus iš eilės, vėliau – kas 3 mėnesius. Nuo 14-ojo tyrimo mėnesio placebo vartojusiems pacientams buvo leidžiama skirti ranibizumabo, o nuo 19-ojo tyrimo mėnesio vaistinių preparatą buvo galima leisti dažniau. Pacientai, PIER klinikiniame tyrime gydyti ranibizumabu, vidutiniškai gavo iš viso 10 gydymų.

Vidutiniškai vertinant, po pradinio regėjimo aštrumo pagerėjimo (po dozavimo kas mėnesį) pradėjus leisti ranibizumabo kas ketvirtį, regėjimo aštrumas mažėjo, kol 12 mėnesį sugrįžo į pradinį lygį ir šis poveikis iš esmės išliko daugumai (82%) ranibizumabu gydytų pacientų po 24 mėnesių. Riboti duomenys apie placebo vartojusius tiriamuosius asmenis, kuriems vėliau buvo paskirta ranibizumabo, rodo, kad ankstyva gydymo pradžia gali būti susijusi su geriau išsaugotu regėjimo aštrumu.

Dviejų po vaistinio preparato rinkodaros teisių suteikimo atliktų tyrimų (MONT BLANC, BPD952A2308 ir DENALI, BPD952A2309) duomenys patvirtino ranibizumabo veiksmingumą, tačiau neparodė papildomo naudingo poveikio skiriant verteporfino (Visudyne PDT) ir ranibizumabo derinį, lyginant su ranibizumabo monoterapijos poveikiu.

Dėl PM pasireiškiančios CNV sukkelto regėjimo sutrikimo gydymas

Ranibizumabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl PM pasireiškiančios CNV sukeltam regėjimo sutrikimui gydyti įvertintas remiantis dvigubai maskuotu būdu atlikto, kontroliuojamojo pagrindinio F2301 (RADIANCE) tyrimo metu gautais 12 mėnesių duomenimis. Šio tyrimo metu 277 pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:2:1 buvo suskirstyti į toliau nurodytas grupes:

- I grupė (0,5 mg ranibizumabo, dozavimo režimas siejamas su „stabilumo“ kriterijais, kurie apibrėžiami kaip nepasikeitęs GKRA lyginant su dviem anksčiau atliktais kasmėnesiniais įvertinimais).
- II grupė (0,5 mg ranibizumabo, dozavimo režimas siejamas su „ligos aktyvumo“ kriterijais, kurie apibrėžiami kaip regėjimo sutrikimas, susijęs su dėl CNV pažeidimo pasireiškiančiu skysčių susikaupimu ar aktyviu prasisunkimu į tinklainę arba po tinklainę bei nustatomu atlikus optinę koherentinę tomografiją ir (arba) angiografiją su fluoresceinu).
- III grupė (vPDT – pacientams buvo galima skirti gydymą ranibizumabu nuo 3-iojo mėnesio).

Per 12 mėnesių trukmės tyrimo laikotarpį II grupės pacientų tarpe (tai yra rekomenduojamas dozavimo režimas, žr. 4.2 skyrių) 50,9 % pacientų reikėjo skirti 1 arba 2 injekcijas, 34,5 % pacientų reikėjo skirti 3-5 injekcijas, o 14,7 % pacientų reikėjo skirti 6-12 injekcijų. 62,9 % II grupės pacientų nereikėjo skirti vaistinio preparato injekcijų per paskutiniuosius 6 tyrimo mėnesius.

Svarbiausių RADIANCE tyrimo rezultatų santrauka pateikiama 2 lentelėje ir 2 paveikslėlyje.

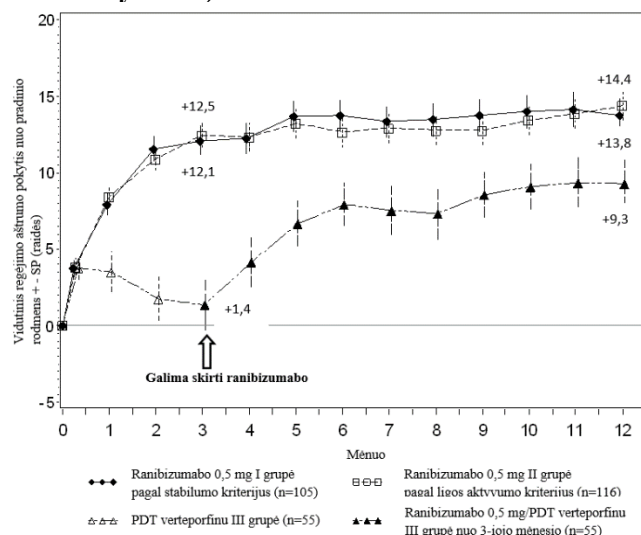
2 lentelė. Rezultatai po 3 ir 12 mėnesių (RADIANCE tyrimas)

	I grupė Ranibizumabo 0,5 mg „regėjimo stabilumas“ (n = 105)	II grupė Ranibizumabo 0,5 mg „ligos aktyvumas“ (n = 116)	III grupė vPDT^b (n = 55)
3 mėnuo			
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 3 mėnesio, lyginant su pradiniu įvertinimu ^a (raidėmis)	+ 10,5	+ 10,6	+ 2,2
Pacientų dalis, kuriems nustatytas pagerėjimas:			
≥ 15 raidžių arba pasiekta ≥ 84 raidės GKRA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
12 mėnuo			
Injekcijų skaičius iki 12-ojo mėnesio:			
Vidurkis	4,6	3,5	N/A
Mediana	4,0	2,5	N/A
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 12 mėnesio, lyginant su pradiniu įvertinimu (raidėmis)	+ 12,8	+ 12,5	N/A
Pacientų dalis, kuriems nustatytas pagerėjimas:			
≥ 15 raidžių arba pasiekta ≥ 84 raidės GKRA	53,3 %	51,7 %	N/A

^a $p < 0,00001$, lyginant su kontroline vPDT grupe.

^b Palyginamoji kontrolinė grupė iki 3-iojo mėnesio. Pacientams, kurie atsitiktiniu būdu buvo priskirti vPDT grupei, nuo 3-iojo mėnesio buvo galima skirti gydymą ranibizumabu (III grupėje 38 pacientams nuo 3-iojo mėnesio buvo skirta ranibizumabo).

2 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis laike nuo pradinio rodmens iki 12-ojo mėnesio (RADIANCE tyrimas)



Regėjimo pagerėjimas pasireiškė kartu su centrinės tinklainės srities storio sumažėjimu.

Pacientų įvertinto palankaus vaistinio preparato poveikio rodiklis ranibizumabo vartojusiųjų grupėse buvo didesnis nei vPDT grupėje (p reikšmė $< 0,05$), analizuojant NEI VFQ-25 klausimyno bendrojo balo ir keleto atskirų skalių (bendrojo regėjimo, veiklos iš arti, psichinės sveikatos ir priklausomybės) įvertinimų pagerėjimą.

CNV sukkelto regėjimo sutrikimo gydymas (pasireiškiančios dėl kitų priežasčių nei PM ir šlapioji AMD)

Ranibizumabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams CNV sukeltam regėjimo sutrikimui gydyti įvertintas remiantis dvigubai maskuotu būdu atlikto, placebo kontroliuojamojo pagrindinio G2301 (MINERVA) tyrimo metu gautais 12 mėnesių duomenimis. Šio tyrimo metu 178 suaugusiems pacientams atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo paskirta:

- 0,5 mg ranibizumabo prieš gydymą, pagal individualų dozavimo režimą, atsižvelgiant į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regėjimo aštrumą ir (arba) anatominis rodmenis (pvz. regėjimo aštrumo pablogėjimą, skysčių susikaupimą į tinklainę arba po tinklainę, kraujavimą arba prasisunkimą);
- placebo injekcija tyrimo pradžioje, pagal individualų gydymo režimą, atsižvelgiant į ligos aktyvumą.

Po 2 mėnesių visiems pacientams kaip reikia buvo skirtas atviras gydymas ranibizumabu.

Svarbiausių MINERVA tyrimo rezultatų santrauka pateikiama 3 lentelėje ir 3 paveikslėlyje. Regėjimo pagerėjimas pastebėtas ir pasireiškė kartu su centrinės tinklainės dalies storio sumažėjimu per 12 mėnesių laikotarpį.

Vidutinis injekcijų skaičius pacientams skiriamas per 12 mėnesių buvo 5,8 ranibizumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 5,4 placebo vartojusiųjų grupėje, kuriems tolimesnis gydymas ranibizumabu buvo skirtas nuo 2 mėnesio. Tyrimo metu placebo vartojusiųjų grupėje 7 iš 59 pacientų nebuvo skirtas joks gydymas ranibizumabu per 12 mėnesių laikotarpį.

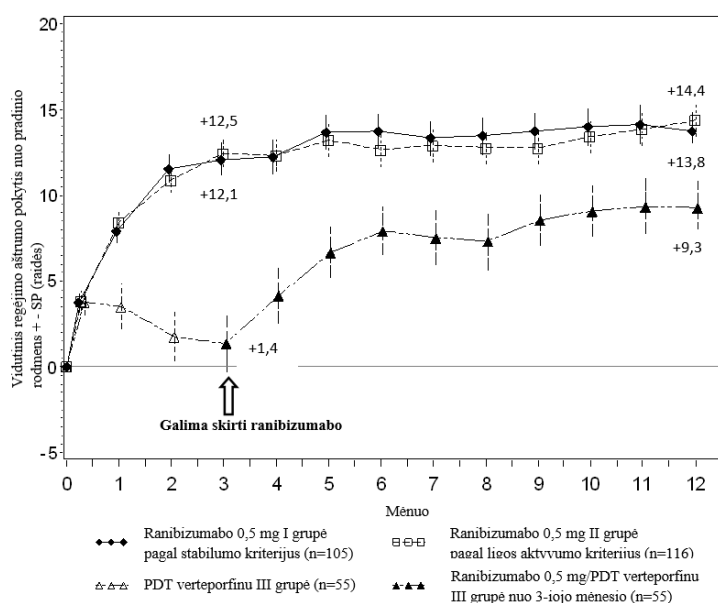
3 lentelė. Rezultatai po 2 mėnesių (MINERVA tyrimas)

	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 119)	Placebo (n = 59)
GKRA rodmens pokytis nuo pradinės reikšmės iki 2-ojo mėnesio ^a	9,5 raidės	-0,4 raidės
Pacientai, kuriems padidėjo ≥ 15 raidžių nuo pradinės reikšmės ar pasiekė 84 raides po 2 mėnesių	31,4 %	12,3 %
Pacientai, kuriems nesumažėjo > 15 raidžių nuo pradinės reikšmės po 2 mėnesių	99,2 %	94,7 %
CSFT ^b rodiklio sumažėjimas nuo pradinės reikšmės iki 2-ojo mėnesio ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Vienpusis $p < 0,001$, lyginant su placebo grupe

^b CSFT - centrinės tinklainės dalies storis

3 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio rodmens iki 12-ojo mėnesio laiko atžvilgiu (MINERVA tyrimas)



Lyginant ranibizumabo su placebo vartojusiųjų rodmenis po 2 mėnesių, buvo pastebėtas nuoseklus bendras ir visų pradinės etiologijos pogrūpių gydymo poveikis:

4 lentelė. Bendras ir pagal pradinę etiologiją gydymo poveikis pogrūpiuose

Bendra ir pagal pradinę etiologiją	Gydymo placebo rezultatas [raidės]	Pacientų skaičius [n] (gydymas + placebo)
Bendra	9,9	178
Angioidiniai juostos	14,6	27
Použdegiminė retinohoroidopatija	6,5	28
Centrinė cerozinė chorioretinopatija	5,0	23
Idiopatinių chorioretinopatija	11,4	63
Įvairios etiologijos ^a	10,6	37

^a apima įvairias mažo dažnio etiologijas, kurių nėra kituose pogrūpiuose

Pagrindinio tyrimo G2301 (MINERVA) metu, penkiems paaugliams nuo 12 iki 17 metų, kurie turėjo CNV sukeltą regėjimo sutrikimą, buvo skirtas atviras pradinis gydymas 0,5 mg ranibizumabo doze pagal individualų gydymo režimą kaip ir suaugusiųjų populiacijoje. GKRA rodmens pagerėjimas nuo pradinės reikšmės iki 12-ojo mėnesio visiems penkiems pacientams, svyruoja nuo 5 iki 38 raidžių (vidutiniškai 16,6 raidės). Regėjimo pagerėjimas pasireiškė kartu su centrinės tinklainės dalies storio stabilizavimu ar sumažėjimu per 12 mėnesių laikotarpį. Vidutinis ranibizumabo injekcijų skaičius, skiriamas tyrimo metu per 12 mėnesių buvo 3 (svyravo nuo 2 iki 5). Bendrai gydymas ranibizumabu buvo gerai toleruojamas.

DME sukkelto regėjimo sutrikimo gydymas

Ranibizumabo veiksmingumas ir saugumas vertinti trijų atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų, bent 12 mėnesių trukmės tyrimų metu. Iš viso į šiuos tyrimus buvo įtraukti 868 pacientai (708 į aktyvią ir 160 į kontrolinę grupę).

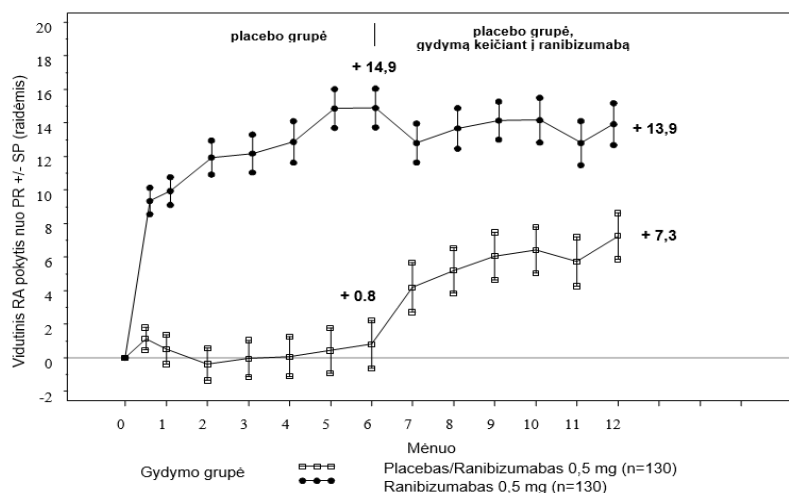
II fazės tyrimo D2201 (RESOLVE) metu 151 pacientui į stiklakūnį kas mėnesį buvo leidžiama ranibizumabo (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) arba placebo (n = 49). GKRA rodmens pokyčio vidurkis nuo 1-ojo mėnesio iki 12-ojo mėnesio, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, buvo + 7,8 (± 7,72) raidės apibendrintoje ranibizumabo vartojusių pacientų grupėje (n = 102), lyginant

su $-0,1 (\pm 9,77)$ raidės pacientams, kuriems buvo skirta placebo; o GKRA rodmens pokyčio vidurkis 12-ąjį mėnesį, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, buvo atitinkamai $10,3 (\pm 9,1)$ raidės, lyginant su $-1,4 (\pm 14,2)$ raidės (skirtumo tarp abiejų tiriamųjų grupių $p < 0,0001$).

III fazės D2301 tyrime (RESTORE) 345 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo leidžiama arba 0,5 mg ranibizumabo dozė (monoterapija) ir taikoma lazerinės fotokoaguliacijos imitacija, arba leidžiama 0,5 mg ranibizumabo dozė ir taikoma lazerinė fotokoaguliacija, arba leidžiama placebo ir taikoma lazerinės fotokoaguliacija. 240 pacientų, kurie baigė dalyvavimą 12 mėnesių trukmės RESTORE tyrime, buvo įtraukti į atvirąjį, daugiacentrį, 24 mėnesių trukmės tęstinį tyrimą (RESTORE tęsinys). Šiems pacientams į tą pačią pagrindinio (D2301 RESTORE) tyrimo metu pasirinktą tiriamąją akį pagal poreikį buvo leidžiama 0,5 mg ranibizumabo dozė.

Svarbiausių tyrimo rezultatų rodiklių santrauka pateikiama 5 lentelėje (RESTORE tyrimas ir jo tęsinys) bei 4 paveikslėlyje (RESTORE tyrimas).

4 paveikslas. Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo pradinio rodmens laiko atžvilgiu D2301 (RESTORE) tyrime



PR=pradinis rodmuo; SP=standartinė vidurkio paklaida

* Mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas, $p < 0,0001/0,0004$, remiantis dvipusiu stratifikuotu Cochran, Mantelio ir Haenszelio testu.

Poveikis po 12 mėnesių buvo panašus daugelyje pogrupių. Vis dėlto tiriamiesiems, kurių pradinis GKRA buvo > 73 raidės bei kuriems buvo geltonosios dėmės edema ir kurių tinklainės centrinės dalies storis buvo $< 300 \mu\text{m}$, gydymas ranibizumabu, palyginti su lazerine fotokoaguliacija, papildomo palankaus poveikio nesukėlė.

5 lentelė. D2301 tyrimo (RESTORE) rezultatai po 12 mėnesių ir D2301-E1 tyrimo (RESTORE tęsinio) baigtys po 36 mėnesių

D2301 tyrimo (RESTORE) metu įvertinti rezultatai po 12 mėnesių, palyginti su pradiniais rodmenimis	Ranibizumabas 0,5 mg n = 115	Ranibizumabas 0,5 mg + lazeris n = 118	Lazeris n = 110
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 12 mėnesio ^a (± SN)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Vidutinis GKRA pokytis po 12 mėnesių (± SN)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Pagerėjimas ≥ 15 raidžių arba GKRA rodiklis ≥ 84 raidės po 12 mėnesių (%)	22,6	22,9	8,2
Vidutinis injekcijų skaičius (0-11 mėnesiais)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
D2301-E1 tyrimo (RESTORE tęsinio) metu įvertintos baigtys po 36 mėnesių, palyginti su pradiniais D2301 tyrimo (RESTORE) metu nustatytais rodmenimis	Anksčiau skirtas ranibizumabas 0,5 mg n = 83	Anksčiau skirtas ranibizumabas 0,5 mg + lazeris n = 83	Anksčiau skirtas lazeris n = 74
Vidutinis GKRA pokytis po 24 mėnesių (SN)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Vidutinis GKRA pokytis po 36 mėnesių (SN)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Pagerėjimas ≥ 15 raidžių arba GKRA rodiklis ≥ 84 raidės po 36 mėnesių (%)	27,7	30,1	21,6
Vidutinis injekcijų skaičius (12-35 mėnesiais)*	6,8	6,0	6,5

^ap < 0,0001, lyginant ranibizumabo vartojusiųjų grupę su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu. n – D2301-E1 tyrimui (RESTORE tęsinio) tai pacientų skaičius, kuriems įvertinti tiek pradiniai rodmenys D2301 tyrimo (RESTORE) metu (0 mėnuo), tiek 36-ojo mėnesio vizito metu.

* Pacientų, kuriems tęstinio tyrimo metu nereikėjo skirti gydymo ranibizumabu, dalis buvo, atitinkamai, 19 %, 25 % ir 20 % anksčiau ranibizumabo vartojusiųjų, anksčiau gydytų ranibizumabu + lazeriu bei anksčiau tik lazeriu gydytų pacientų grupėse.

Ranibizumabo vartojusiųjų (su lazeriu ar be jo) grupėse, lyginant su kontroline grupe, nustatytas statistiškai reikšmingas pacientų pastebėtas teigiamas poveikis daugeliui su regėjimu susijusių funkcijų, vertinant pagal NEI VFQ-25 skalę. Vertinant kitas šio klausimyno dalis, skirtumų tarp tiriamųjų grupių nustatyti nebuvo galima.

24 mėnesių trukmės tęstinio tyrimo metu nustatytas ilgalaikio ranibizumabo vartojimo saugumo savybių pobūdis yra panašus į žinomą ranibizumabo saugumo pobūdį.

IIIb fazės D2304 tyrimo (RETAIN) metu 372 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo leidžiama:

- ranibizumabo 0,5 mg dozė, kartu skiriant lazerinę fotokoaguliaciją, pagal intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl., *treat-and-extend* – TE) schemą, arba
- vien ranibizumabo 0,5 mg dozė (monoterapija) pagal TE schemą, arba
- vien ranibizumabo 0,5 mg dozė (monoterapija) pagal gydymo pagal poreikį (lot., *pro re nata* – PRN) schemą.

Visų grupių pacientams ranibizumabo buvo skiriama vieną kartą per mėnesį, kol mažiausiai tris mėnesius iš eilės tyrimų metu buvo nustatomas toks pat regėjimo aštrumas. Pagal TE schemą ranibizumabo buvo skiriama gydymo intervalais kas 2-3 mėnesius. Visų grupių pacientams gydymas ranibizumabu kasmėnesinėmis injekcijomis buvo vėl atnaujinamas, jei buvo nustatomas DME progresavimo sukeltas GKRA sumažėjimas, ir gydymas tęsiamas, kol vėl buvo pasiekiamas stabilus

GKRA rodiklis.

Po pirmųjų 3 injekcijų suplanuotų gydymo vizitų skaičius buvo, atitinkamai, 13 ir 20, vaistinio preparato skiriant pagal TE ir PRN schemas. Vaistinio preparato skiriant pagal abi TE schemas, daugiau kaip 70 % pacientų GKRA rodiklis išliko stabilus, kai vidutinis vizitų dažnis buvo ≥ 2 mėnesiai.

Svarbiausių tyrimo rezultatų rodiklių santrauka pateikiama 6 lentelėje.

6 lentelė. D2304 tyrimo (RETAIN) rezultatai

Įvertinti rezultatai, palyginti su pradiniais rodmenimis	TE ranibizumabas 0,5 mg + lazeris n = 117	Tik TE ranibizumabas 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumabas 0,5 mg n = 117
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 12 mėnesio (SN)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Vidutinis GKRA pokytis nuo 1 iki 24 mėnesio (SN)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Vidutinis GKRA pokytis po 24 mėnesių (SN)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Pagerėjimas ≥ 15 raidžių arba GKRA rodiklis ≥ 84 raidės po 24 mėnesių (%)	25,6	28,0	30,8
Vidutinis injekcijų skaičius (0-23 mėnesiais)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001, vertinant ne prastesnį poveikį ir lyginant su PRN schema.

Tiriant pacientus, kuriems buvo *DME*, visose tiriamosiose grupėse GKRA rodiklio pagerėjimas nustatytas kartu su ilgai mažu vidutiniu *CSFT* rodikliu.

PDR gydymas

Klinikinis ranibizumabo saugumas ir veiksmingumas *PDR* sergantiems pacientams buvo ištirti atlikus „Protocol S“ tyrimą, kurio metu buvo vertinamas į stiklakūnį suleisto 0,5 mg ranibizumabo poveikis, lyginant su visos tinklainės fotokoaguliacija (angl. *panretinal photocoagulation*, *PRP*). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis regėjimo aštrumo pokytis praėjus 2 metams. Be to, buvo vertinamas diabetinės retinopatijos (DR) sunkumo pokytis pagal akių dugno fotografijas naudojant DR sunkumo laipsnio (angl. *Diabetic retinopathy severity score*, *DRSS*) skalę.

„Protocol S“ buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, veikliuoju gydymo metodu kontroliuojamas, lygiagrečių grupių priskyrimo, ne prastesnio poveikio nustatymo, III fazės tyrimas, į kurį buvo įtraukti 305 pacientai (394 tiriamosios akys), kuriems buvo nustatyta *PDR* ir kuriems tyrimo pradžioje kartu buvo *DME* arba šios būklės nebuvo. Tyrimo metu buvo lyginamas į stiklakūnį suleisto 0,5 mg ranibizumabo poveikis su įprastiniu gydymu *PRP*. Iš viso 191 akiai (48,5 %) atsitiktiniu būdu buvo skirtas gydymas 0,5 mg ranibizumabo, o 203 akims (51,5 %) atsitiktiniu būdu buvo taikytas gydymas *PRP*. Iš viso 88 akyse (22,3 %) tyrimo pradžioje buvo nustatyta *DME*: atitinkamai 42 akyse (22,0 %) ir 46 akyse (22,7 %) ranibizumabo vartojusiųjų ir *PRP* grupėse.

Šio tyrimo duomenimis, vidutinis regėjimo aštrumo pokytis po 2 metų buvo + 2,7 raidės ranibizumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su -0,7 raidės gydymo *PRP* grupėje. Mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas buvo 3,5 raidės (95 % PI: [0,2-6,7]).

Po 1 metų DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais nustatytas 41,8 % akių skiriant gydymą ranibizumabu ($n = 189$), lyginant su pagerėjimu 14,6 % akių skiriant *PRP* ($n = 199$). Apskaičiuotasis skirtumas tarp ranibizumabo ir lazerio poveikio buvo 27,4 % (95 % PI: [18,9; 35,9]).

7 lentelė. DRSS įvertinimo pagerėjimas ar pablogėjimas ≥ 2 etapais arba ≥ 3 etapais po 1 metų „Protocol S“ tyrimo duomenimis (LOCF metodas)

Kategorizuotas pokytis nuo pradinių reikšmių	Protocol S		
	Ranibizumabo 0,5 mg ($n = 189$)	<i>PRP</i> ($n = 199$)	Santykių skirtumas (%), PI
≥ 2 etapų pagerėjimas			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 etapų pagerėjimas			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 etapų pablogėjimas			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 etapų pablogėjimas			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS – diabetinės retinopatijos sunkumo laipsnis, n – pacientų, kurie vizito metu atitiko būklės įvertinimo kriterijus, skaičius, N – bendrasis tiriamųjų akių skaičius.			

„Protocol S“ tyrimo duomenimis, po 1 metų ranibizumabo vartojusiųjų grupėje DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais buvo panašus tiek akyse be *DME* (39,9 %), tiek ir akyse, kuriose tyrimo pradžioje buvo nustatyta *DME* (48,8 %).

Išanalizavus „Protocol S“ tyrimo 2 metų trukmės duomenis nustatyta, kad ranibizumabo vartojusiųjų grupėje DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais nuo pradinių reikšmių nustatytas 42,3 % ($n = 80$) akių, lyginant su 23,1 % ($n = 46$) akių *PRP* grupėje. Ranibizumabo vartojusiųjų grupėje DRSS įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 etapais nuo pradinių reikšmių nustatytas 58,5 % ($n = 24$) akių, kuriose tyrimo pradžioje buvo *DME*, ir 37,8 % ($n = 56$) akių be *DME*.

DRSS taip pat buvo įvertintas trijų atskirų aktyviai kontroliuojamų III fazės *DME* tyrimų metu (0,5 mg ranibizumabo PRN lyginant su lazeriu), kuriuose dalyvavo 875 pacientai, iš kurių maždaug 75 % buvo azijiečiai. Šių tyrimų metaanalizės duomenys parodė, kad 48,4 % iš 315 pacientų pogrupio, kurie gydymo pradžioje sirgo vidutinio sunkumo ar sunkesne neproliferacine DR (NPDR) ir kuriems buvo įvertinamas DRSS laipsnis, DRSS rodiklis pagerėjo ≥ 2 etapais nuo pradinio rodmens po 12 mėnesių gydymo ranibizumabu ($n = 192$), lyginant su 14,6 % pacientų po gydymo lazeriu ($n = 123$). Apskaičiuotas gydymo ranibizumabu ir lazeriu skirtumas buvo 29,9 % (95 % PI: [20,0; 39,7]). 405 pacientams su vidutinio sunkumo ar mažesnio laipsnio NPDR, kuriems buvo įvertinamas DRSS laipsnis, DRSS pagerėjo ≥ 2 etapais atitinkamai 1,4 % vartojusiųjų ranibizumabo ir 0,9 % lazeriu gydytų pacientų grupėje.

Dėl RVO pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukkelto regėjimo sutrikimo gydymas

Ranibizumabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl RVO pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltam regėjimo sutrikimui gydyti tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai maskuotu būdu atliktų, kontroliuojamųjų BRAVO ir CRUISE tyrimų metu. Į šiuos tyrimus buvo

įtraukti pacientai, kuriems buvo, atitinkamai, *BRVO* (n = 397) arba *CRVO* (n = 392). Abiejų tyrimų metu pacientams buvo leidžiama 0,3 mg arba 0,5 mg ranibizumabo dozė arba skiriama placebo (menama) injekcija. Po 6 mėnesių placebo grupių pacientams gydymas buvo keičiamas ir jiems buvo paskiriama 0,5 mg ranibizumabo.

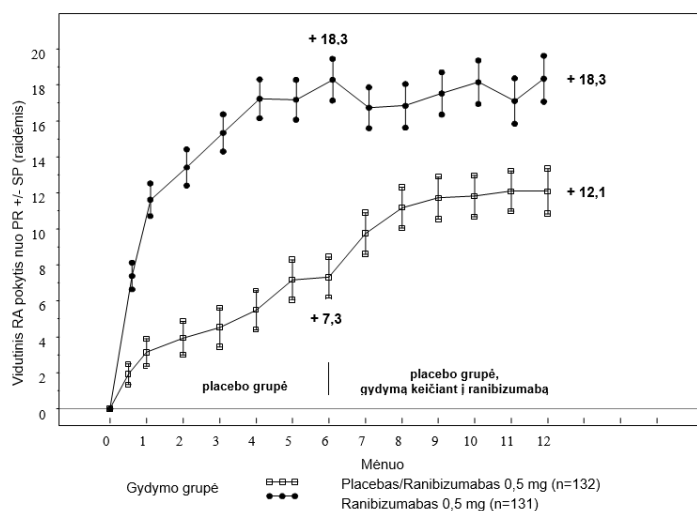
Svarbiausių BRAVO ir CRUISE tyrimų rezultatų rodiklių santrauka pateikiama 8 lentelėje bei 5 ir 6 paveikslėliuose.

8 lentelė. Rezultatai po 6 ir 12 mėnesių (BRAVO ir CRUISE tyrimai)

	BRAVO		CRUISE	
	Placebas/ ranibizumabo 0,5 mg (n = 132)	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 131)	Placebas/ ranibizumabo 0,5 mg (n = 130)	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 130)
Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis po 6 mėnesių ^a (raidės) (SN) (pirminė vertinamoji baigtis)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Vidutinis GKRA pokytis po 12 mėnesių (raidės) (SN)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Regėjimo aštrumo pagerėjimas ≥ 15 raidžių po 6 mėnesių ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Regėjimo aštrumo pagerėjimas ≥ 15 raidžių po 12 mėnesių (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Pacientų dalis (%), kuriems per 12 mėnesių gelbstinčiajam gydymui buvo skirtas lazeris	61,4	34,4	NP	NP

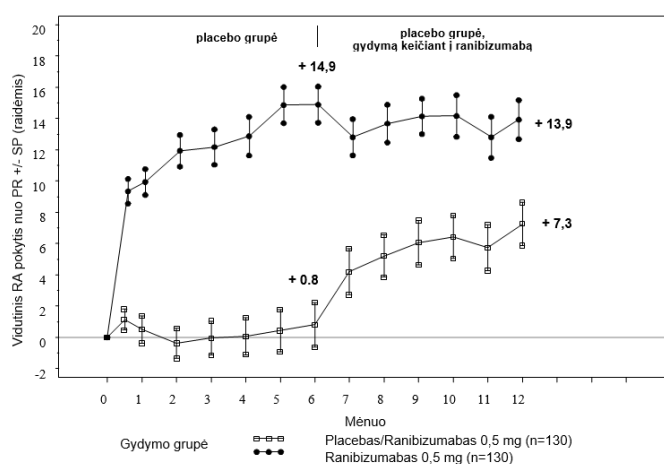
^ap < 0,0001 abiem tyrimams

5 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio rodmens iki 6-ojo ir iki 12-ojo mėnesių laiko atžvilgiu (BRAVO tyrimas)



PR=pradinis rodmuo; SP=standartinė vidurkio paklaida

6 paveikslas. Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio rodmens iki 6-ojo ir iki 12-ojo mėnesių laiko atžvilgiu (CRUISE tyrimas)



PR=pradinis rodmuo; SP=standartinė vidurkio paklaida

Abiejų tyrimų metu regėjimo pagerėjimas pasireiškė kartu su besitęsiančiu ir reikšmingu geltonosios dėmės edemos mažėjimu, vertintu matuojant tinklainės centrinės tinklainės dalies storį.

Pacientams, kuriems yra *CRVO* (CRUISE tyrimas ir tęstinis tyrimas HORIZON): asmenims, kuriems pirmuosius 6 mėnesius buvo skiriama placebo injekcijų ir vėliau buvo paskirta ranibizumabo, regėjimo aštrumas iki 24-ojo mėnesio nepagerėjo tiek (~6 raidės), kad būtų panašus į pagerėjimą pacientams, kuriems ranibizumabo buvo skiriama nuo tyrimo pradžios (~12 raidžių).

Ranibizumabo vartojusiųjų grupėse, lyginant su kontroline grupe, nustatytas statistiškai reikšmingas pacientų pastebėtas teigiamas poveikis, vertinant pagal NEI VFQ-25 skalės rezultatus, susijusius su veikla iš arti ir iš toli.

Ilgalaikis (24 mėnesių) ranibizumabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl *RVO* pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltam regėjimo sutrikimui gydyti tirtas BRIGHTER (*BRVO*) ir CRYSTAL (*CRVO*) tyrimų metu. Abiejų tyrimų metu pacientams buvo leidžiama 0,5 mg ranibizumabo dozė PRN, dozavimo režimas siejamas su individualiais stabilizavimo kriterijais. BRIGHTER buvo 3 atšakų atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamas tyrimas, kurio metu palyginimui pacientams buvo leidžiama 0,5 mg ranibizumabo dozė (monoterapija) arba leidžiama 0,5 mg ranibizumabo dozė ir taikoma lazerinė fotokoaguliacija, arba taikoma tik lazerinė fotokoaguliacija. Po 6 mėnesių gydymo lazeriu, pacientai galėjo gauti 0,5 mg ranibizumabo. CRYSTAL tyrimo metu pacientams buvo skiriama tik 0,5 mg ranibizumabo (monoterapija).

Svarbiausi BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimų rezultatų rodikliai pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. rezultatai po 6 ir 24 mėnesių (BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimai)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumabo 0,5 mg n = 180	Ranibizumabo 0,5 mg + Lazeris n = 178	Lazeris* n = 90	Ranibizumabo 0,5 mg n = 356
Vidutinis GKRA pokytis po 6 mėnesių ^a (raidės) (SN)	+ 14,8 (10,7)	+ 14,8 (11,13)	+ 6,0 (14,27)	+ 12,0 (13,95)
Vidutinis GKRA pokytis po 24 mėnesių ^b (raidės) (SN)	+ 15,5 (13,91)	+ 17,3 (12,61)	+ 11,6 (16,09)	+ 12,1 (18,60)
GKRA rodiklis ≥ 15 raidžių po 24 mėnesių (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Vidutinis injekcijų skaičius (0-23 mėnesiais)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NP	13,1 (6,39)
^a p < 0,0001 lyginant abu BRIGHTER tyrimo rodiklius po 6 mėnesių: ranibizumabo 0,5 mg vartojusiųjų grupę su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu ir ranibizumabo 0,5 mg vartojusiųjų grupę ir kuriems skirtas gydymas lazeriu, su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu. ^b p < 0,0001 bevertė hipotezė CRYSTAL tyrime, kai vidutinis pokytis po 24 mėnesių nuo pradinio rodmenų yra lygus nuliui. * Po 6 mėnesių buvo leista pradėti gydymą 0,5 mg ranibizumabo doze (24 pacientai buvo gydomi tik lazeriu).				

BRIGHTER tyrimo metu, 0,5 mg ranibizumabo vartojimas kartu su papildoma lazerio terapija parodė ne prastesnį poveikį lyginant su ranibizumabo monoterapijos pradinėmis reikšmėmis iki 24-ojo mėnesio (95 % PI -2,8, 1,4).

Abiejų tyrimų metu, 1-ąjį mėnesį buvo pastebėtas greitas ir statistiškai reikšmingas centrinės tinklainės dalies storio sumažėjimas lyginant su pradinėmis reikšmėmis. Šis poveikis išliko iki 24-ojo mėnesio.

Ranibizumabo gydymo poveikis buvo panašus nepriklausomai nuo tinklainės išemijos buvimo. BRIGHTER tyrimo metu pacientams, sergantiems išemija (N = 46) ar jai nesant (N = 133) ir gydytiems ranibizumabo monoterapija rodmenų pokyčio vidurkis 24-ąjį mėnesį buvo atitinkamai + 15,3 ir + 15,6 raidės, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. CRYSTAL tyrimo metu pacientams, sergantiems išemija (N = 53) ar jai nesant (N = 300) ir gydytiems ranibizumabo monoterapija rodmenų pokyčio vidurkis buvo atitinkamai + 15,0 ir + 11,5 raidės, lyginant su pradinėmis reikšmėmis.

Regėjimo pagerėjimo poveikis buvo pastebėtas abiejų, tiek BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimų metu visiems pacientams, gydytiems 0,5 mg ranibizumabo monoterapija, nepriklausomai nuo jų ligos trukmės. Pacientams, kurių ligos trukmė buvo < 3 mėnesiai regėjimo aštrumo padidėjimas buvo matomas 1-ąjį mėnesį atitinkamai 13,3 ir 10,0 raidžių, o 17,7 ir 13,2 raidės 24-ąjį mėnesį BRIGHTER ir CRYSTAL tyrimų metu. Atitinkamų tyrimų metu, atitinkamas regėjimo aštrumo rodiklis pacientams, kurių ligos trukmė ≥ 12 mėnesių, buvo 8,6 ir 8,4 raidės. Tyrimo pradžia turi būti apsvarstyta diagnozės metu.

Ilgalaikiai ranibizumabo saugumo duomenys, kurie buvo stebimi 24 mėnesių tyrimų metu atitiko jau žinomus ranibizumabo saugumo duomenis.

Vaikų populiacija

Ranibizumabo 0,5 mg dozės užpildytame švirkšte saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti palyginamojo vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra ranibizumabo, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, kuriems yra neovaskulinė AMD, sutrikęs regėjimas dėl DME, taip pat dėl RVO pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltas regėjimo sutrikimas, CNV ir diabetinės retinopatijos sukeltas regėjimo sutrikimas (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pacientų, sergančių neovaskuline AMD, kas mėnesį leidžiant ranibizumabo į stiklakūnį, ranibizumabo koncentracija kraujo serume bendrai buvo maža – didžiausia koncentracija ($C_{\max}$) paprastai buvo mažesnė nei ta, kuri reikalinga 50 % nuslopinti biologinį VEGF aktyvumą (11-27 ng/ml, kaip nustatyta ląstelių proliferacijos tyrimu *in vitro*). $C_{\max}$ buvo proporcinga dozei, kai dozė svyravo nuo 0,05 iki 1,0 mg akiai. Ribotam kiekiui DME sergančių pacientų nustatyta vaistinio preparato koncentracija serume rodo, kad negalima atmesti šiek tiek didesnės sisteminės ekspozicijos, lyginant su sisteminė ekspozicija, stebėta neovaskuline AMD sergantiems pacientams. Ranibizumabo koncentracijos serume RVO sergantiems pacientams buvo panašios arba šiek tiek didesnės nei neovaskuline AMD sergantiems pacientams nustatytos koncentracijos.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize ir ranibizumabo išnykimu iš serumo neovaskuline AMD sergantiems pacientams, gydytiems 0,5 mg doze, vidutinis ranibizumabo pusinės eliminacijos iš stiklakūnio laikas yra maždaug 9 dienos. Vieną kartą per mėnesį leidžiant ranibizumabo į stiklakūnį 0,5 mg akiai doze, numatomas serumo ranibizumabo $C_{\max}$, susidaręs maždaug po 1 dienos nuo vaistinio preparato suleidimo, svyruoja nuo 0,79 iki 2,90 ng/ml, o numatomas $C_{\min}$ svyruoja nuo 0,07 iki 0,49 ng/ml. Numatoma, kad ranibizumabo koncentracija serume yra maždaug 90 000 kartų mažesnė, nei stiklakūnyje.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi: nebuvo atlikta formalių tyrimų, siekiant įvertinti ranibizumabo farmakokinetiką pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Tiriant farmakokinetiką neovaskuline AMD sergančių pacientų populiacijoje, 68 % pacientų (136 iš 200) inkstų funkcija buvo sutrikusi (46,5 % lengvas [50-80 ml/min.], 20 % vidutinio sunkumo [30-50 ml/min.] ir 1,5 % sunkus [< 30 ml/min.]). RVO sergančių pacientų populiacijoje 48,2 % pacientų (253 iš 525) inkstų funkcija buvo inkstų sutrikusi (36,4 % lengvas, 9,5 % vidutinio sunkumo ir 2,3 % sunkus). Sisteminis klirensas buvo kiek mažesnis, tačiau tai nebuvo kliniškai reikšminga.

Kepenų funkcijos sutrikimas: nebuvo atlikta formalių tyrimų, siekiant įvertinti ranibizumabo farmakokinetiką pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ranibizumabo leidimas į abiejų akių stiklakūnius krabaėdėms makakoms, skiriant 0,25-2,0 mg akiai dozes vieną kartą per 2 savaites iki 26 savaičių, sukėlė nuo dozės priklausomą poveikį akims.

Akyse buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas priekinės kameros švytėjimo ir ląstelių kiekio padidėjimas, daugiausia praėjus 2 dienoms nuo injekcijos. Paprastai uždegiminio atsako sunkumas mažėjo po kitų injekcijų arba sveikstant. Užpakaliniame segmente buvo stiklakūnio infiltracija ląstelėmis bei stiklakūnio drusčių, kurie taip pat priklausė nuo dozės ir paprastai išliko iki gydymo kurso pabaigos. 26 savaičių trukmės tyrime stiklakūnio uždegimo sunkumas didėjo, didėjant injekcijų skaičiui, tačiau pasveikus buvo pastebėta įrodymų, kad procesas yra grįžtamas. Užpakalinio segmento uždegimo prigimtis ir laikas leidžia galvoti apie imuninį antikūnų sukeltą atsaką, kuris gali būti kliniškai nereikšmingas. Kai kuriems gyvūnams po santykinai ilgo intensyvaus uždegimo laikotarpio buvo pastebėtas kataraktos formavimasis, iš kurio galima spręsti, kad lęšiuko pokyčiai buvo antriniai – nuo sunkaus uždegimo. Po injekcijų į stiklakūnį buvo pastebėtas laikinas akispūdžio padidėjimas, nepriklausomas nuo dozės.

Mikroskopiniai akių pokyčiai buvo susiję su uždegimu, o ne degeneracinių procesų požymis. Kai kurių akių optiniame diske buvo pastebėti granulominiai uždegiminiai pokyčiai. Šie užpakalinio segmento pokyčiai sveikstant mažėjo ir kai kuriais atvejais visai išnyko.

Leidžiant vaistinį preparatą į stiklakūnį, sisteminio toksiškumo požymių nebuvo pastebėta. Kai kurių gydytų gyvūnų serume ir stiklakūnyje buvo rasta antikūnų ranibizumabui.

Nėra duomenų apie kancerogeniškumą ar mutageniškumą.

Tyrimų su vaikingomis beždžionėmis metu į stiklakūnį vartojamas ranibizumabas, kai didžiausia susidaranti sisteminė jo ekspozicija buvo 0,9-7 kartų didesnė nei didžiausia galima ekspozicija vaistinio preparato vartojant žmogui, toksinio poveikio vystymuisi ar teratogeninio poveikio nesukėlė, placentos svoris ar struktūra nepakito. Vis dėlto, atsižvelgiant į farmakologinį poveikį, ranibizumabą reikia laikyti vaistiniu preparatu, galinčiu sukelti teratogeninį poveikį bei toksinį poveikį embrionui ar vaisiui.

Tikėtina, kad ranibizumabo sukeliama poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi nebuvimas daugiausia yra susijęs su Fab fragmento negalėjimu prasiskverbti pro placentą. Vis dėlto aprašytas atvejis, kai motinos serume buvo didelė ranibizumabo koncentracija bei tai, kad šio vaistinio preparato buvo rasta vaisiaus serume, rodo, kad ranibizumabo antikūnai veikia kaip ranibizumabą pernešantys baltymai (jų sudėtyje yra Fc srities), todėl mažėja motinos serumo klirensas ir vaistinis preparatas gali prasiskverbti pro placentą. Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai buvo atlikti su sveikomis vaikingomis patelėmis, o ligos (pvz., diabetas) gali keisti su Fab fragmentu susijusį gebėjimą prasiskverbti pro placentą, todėl tyrimų rezultatus reikėtų vertinti atsargiai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Trehalozė dihidratas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Histidinas
Polisorbatas 20 (E432)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti jo sandariame dėkle, dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš vartojant neatidarytą dėklą galima laikyti kambario (25 °C) temperatūroje iki 24 valandų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,165 ml sterilus tirpalas užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su stūmoklio tarpine iš brombutilo gumos ir švirkšto dangteliu, kurį sudaro kieta plomba, pilkos spalvos antgalio dangtelis ir *Luer* užrakto

adapteris. Užpildytas švirkštas turi stūmoklio rankeną ir laikiklį pirštams; švirkštas supakuotas sandariame dėkle.

Pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas.

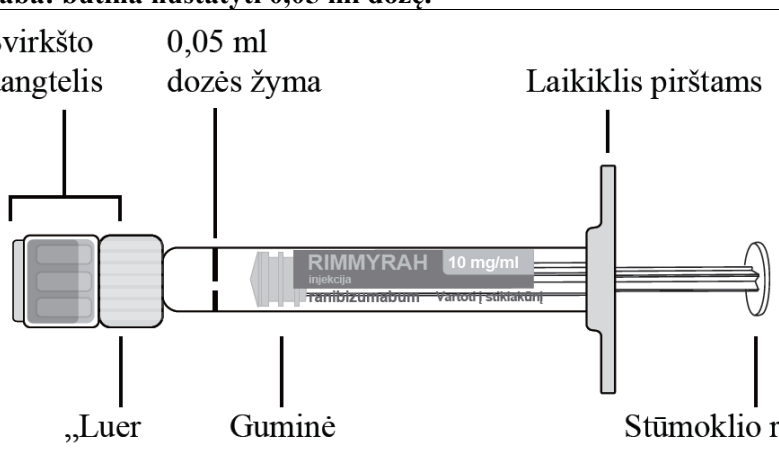
6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

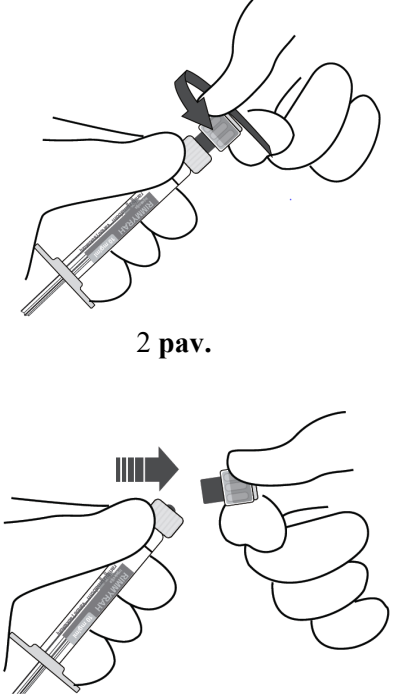
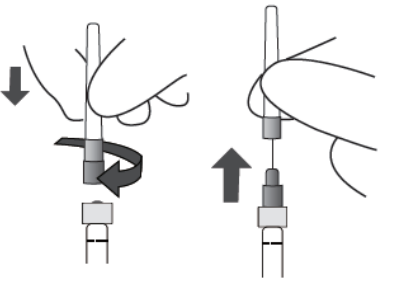
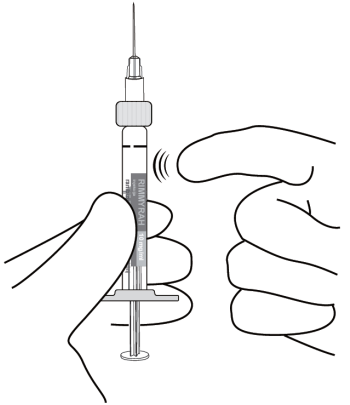
Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Užpildytas švirkštas yra sterilus. Nevartokite vaistinio preparato, jei jo pakuotė pažeista. Užpildyto švirkšto sterilumas negali būti užtikrintas, jei pažeistas jo sandarus dėklas. Nenaudokite užpildyto švirkšto, jeigu pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame yra dalelių.

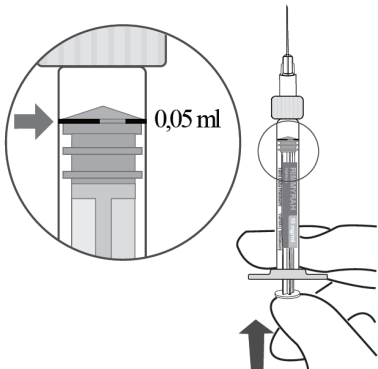
Užpildytame švirkšte yra didesnė nei rekomenduojama 0,5 mg dozė. Negalima vartoti viso iš užpildyto švirkšto išstumiamo tirpalo tūrio (0,1 ml). Prieš injekciją tirpalo perteklių reikia išstumti. Suleidus visą užpildytame švirkšte esantį tirpalą, vaistinio preparato galima perdozuoti. Norėdami išstumti oro burbuliuką kartu su vaistinio preparato pertekliumi, lėtai stumkite stūmoklį, kol žemiau guminės tarpinės kupolo esantis jo kraštas susilygins su ant švirkšto pažymėta juoda dozės linija (tai atitiks 0,05 ml, t. y. 0,5 mg ranibizumabo).

Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30G x ½" sterilią injekcinę adatą, kurios nėra pakuotėje.

Ruošdami Rimmyrah injekcijai į stiklakūnį, laikykitės šių vartojimo instrukcijų:

Įvadas	Prieš naudodami užpildytą švirkštą, atidžiai perskaitykite visas instrukcijas. Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Užpildytas švirkštas yra sterilus. Nevartokite vaistinio preparato, jei jo pakuotė pažeista. Sandarų dėklą atidarykite ir visus kitus veiksmus atlikite laikydamiesi aseptinių sąlygų. Pastaba: būtina nustatyti 0,05 ml dozę.
Užpildyto švirkšto apibūdinimas	 1 pav.
Pasiruošimas	- Įsitikinkite, kad pakuotėje yra: - sterilus užpildytas švirkštas sandariame dėkle. - Nuplėškite švirkšto dėklo viršelį laikydamiesi aseptinių sąlygų ir atsargiai išimkite švirkštą.
Patikrinkite švirkštą	- Patikrinkite, kad: - švirkšto dangtelis nebūtų atsijungęs nuo <i>Luer</i> užrakto; - švirkštas nebūtų pažeistas; - tirpalas būtų skaidrus, bespalvis ar blyškiai rusvai gelsvos spalvos ir kad jame nebūtų dalelių. - Jeigu neatitinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų, užpildytą švirkštą išmeskite ir naudokite kitą.

Nuimkite švirkšto dangtelį	5. Nusukite švirkšto dangtelį (žr. 2 pav.). 6. Švirkšto dangtelį išmeskite (žr. 3 pav.).	 2 pav. 3 pav.
Pritvirtinkite adatą	7. Pritvirtinkite 30G x ½" sterilią injekcinę adatą prie švirkšto, ją tvirtai prisukdami prie <i>Luer</i> užrakto (žr. 4 pav.). 8. Atsargiai nuimkite adatos dangtelį jį nutraukdami tiesia kryptimi (žr. 5 pav.). Pastaba: niekada negalima adatos valyti.	 4 pav. 5 pav.
Pašalinkite oro burbuliukus	9. Laikykite švirkštą nukreipę aukštyn. 10. Jeigu jame yra oro burbuliukų, švelniai pirštu patapšnokite švirkštą, kol burbuliukai pakils aukštyn (žr. 6 pav.).	 6 pav.

Nustatykite dozę	11. Laikykite švirkštą akių lygyje ir atsargiai stumkite stūmoklį, kol žemiau guminės tarpinės kupolo esantis jo kraštas susilygins su dozės žyma (žr. 7 pav.). Tokiu būdu išstumsite orą ir tirpalo perteklių bei nustatysite 0,05 ml dozę. Pastaba: būkite atsargūs ir netraukite stūmoklio rankenos, kad į švirkštą neįtrauktumėte oro.	 7 pav.
Suleiskite	Injekcijos procedūrą reikia atlikti laikantis aseptinių sąlygų. 12. Injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnį 3,5–4,0 mm už ragenos krašto vengiant horizontalaus meridiano ir taikantis į akies obuolio centrą. 13. Lėtai suleiskite tirpalą, kol guminė tarpinė pasiekia švirkšto viršūnę, tokiu būdu suleidžiamas 0,05 ml tirpalo tūris. 14. Kitos injekcijos turi būti atliekamos į kitas odenos vietas. 15. Po injekcijos adatos neuždenkite dangteliu ir nenuimkite nuo švirkšto. Panaudotą švirkštą kartu su adata išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą konteinerį arba laikydamiesi vietinių reikalavimų.	

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1779/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdamas vaistinį preparatą teikti į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti naujausią mokomąją medžiagą su nacionaline kompetentingąja institucija.

Registruotojas turi garantuoti, kad aptarus ir suderinus su kiekvienos valstybės narės, kurioje Rimmyrah yra registruotas, nacionaline kompetentingąja institucija, visoms akių ligų klinikoms, kuriose gali būti skiriama Rimmyrah, prieš pradėdant vaistinį preparatą teikti į rinką ir jam esant rinkoje būtų pateiktas naujausias paciento informavimo rinkinys.

Paciento informavimo rinkinyje turi būti ir paciento informacijos bukletas, ir garsinis kompaktinis diskas, kuriuose būtų tokia pagrindinė informacija:

- informacinis lapelis pacientui;
- kaip pasiruošti gydymui Rimmyrah;
- ką daryti po gydymo Rimmyrah;
- sunkių nepageidaujamų reiškinių požymiai ir simptomai, įskaitant padidėjusį akispūdį, vidinį akies uždegimą, tinklainės atsokimą bei tinklainės įplyšimą ir infekcinį endoftalmitą;
- kada skubiai kreiptis į sveikatos priežiūros darbuotoją.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****TIK FLAKONO PAKUOTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rimmyrah 10 mg/ml injekcinis tirpalas
ranibizumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml yra 10 mg ranibizumabo. Flakone yra 2,3 mg ranibizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: trehalozės dihidrato; histidino hidrochlorido monohidrato; histidino; polisorbato 20 (E432); injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 x 0,23 ml flakonas

Vienkartinė dozė suaugusiesiems: 0,5 mg/0,05 ml. Tirpalo perteklių reikia išstumti.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į stiklakūnį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

QILU PHARMA SPAIN S.L.

Paseo de la Castellana 40, planta 8

28046 Madrid

Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1779/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ETIKETĖ****FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Rimmyrah 10 mg/ml injekcinis tirpalas
ranibizumabum
Vartoti į stiklakūnį

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,3 mg/0,23 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rimmyrah 10 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
ranibizumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,165 ml tirpalo, kuriame yra 1,65 mg ranibizumabo (10 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: trehalozės dihidrato; histidino hidrochlorido monohidrato; histidino; polisorbato 20(E432); injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 0,165 ml tirpalo. Vienkartinė dozė 0,5 mg/0,05 ml. Prieš atliekant injekciją tirpalo perteklių reikia išstumti.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui. Atidarę sandarų dėklą, tolesnius veiksmus atlikite laikydamiesi aseptinių sąlygų. Nustatykite dozę ties 0,05 ml dozės žyma. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį. Vartoti į stiklakūnį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti jo sandariame dėkle, dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

QILU PHARMA SPAIN S.L.

Paseo de la Castellana 40, planta 8

28046 Madrid

Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1779/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJA****UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Rimmyrah 10 mg/ml injekcija
ranibizumabum
Vartoti į stiklakūnį

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

QILU PHARMA SPAIN S.L.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

0,165 ml

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ETIKETĖ****UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Rimmyrah 10 mg/ml injekcija
ranibizumabum
Vartoti į stiklakūnį

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,165 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****FLAKONAS + FILTRO ADATA****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rimmyrah 10 mg/ml injekcinis tirpalas
ranibizumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml yra 10 mg ranibizumabo. Flakone yra 2,3 mg ranibizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: trehalozės dihidrato; histidino hidrochlorido monohidrato; histidino; polisorbato 20 (E432); injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 x 0,23 ml flakonas, 1 filtro adata.

Vienkartinė dozė suaugusiesiems: 0,5 mg/0,05 ml. Tirpalo perteklių reikia išstumti.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į stiklakūnį.

Flakonas ir filtro adata tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Filtro adatos nenaudoti injekcijai.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

QILU PHARMA SPAIN S.L.

Paseo de la Castellana 40, planta 8

28046 Madrid

Ispanija

12. REGISTRUOTOJO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1779/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ETIKETĖ****FLAKONAS + FILTRO ADATA****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Rimmyrah 10 mg/ml injekcinis tirpalas
ranibizumabum
Vartoti į stiklakūnį

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,3 mg/0,23 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rimmyrah 10 mg/ml injekcinis tirpalas ranibizumabas (*ranibizumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rimmyrah ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš skiriant Rimmyrah
3. Kaip skiriamas Rimmyrah
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rimmyrah
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rimmyrah ir kam jis vartojamas

Kas yra Rimmyrah

Rimmyrah yra tirpalas, leidžiamas į akį. Rimmyrah priklauso vaistų grupei, kurie vadinami vaskuliarizaciją slopinančiais vaistais. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos ranibizumabu.

Kam Rimmyrah vartojamas

Rimmyrah vartojamas suaugusiems gydant keletą akių ligų, kurios sukelia regėjimo sutrikimą.

Šias ligas sukelia tinklainės (šviesai jautraus užpakalinės akies srities dangalo) pažeidimas, kuris pasireiškia dėl:

- Pralaidžių, pakitusių kraujagyslių susidarymo. Šių pokyčių atsiranda sergant tokiomis ligomis, kaip su amžiumi susijusi geltonosios dėmės degeneracija (*AMD*) ir proliferuojanti diabetinė retinopatija (*PDR*, cukrinio diabeto sukeliamą ligą). Jie taip pat gali būti susiję su dėl patologinės miopijos (*PM*) pasireiškiančia gyslainės neovaskuliarizacija (*CNV*), angiodinėmis juostomis, centrine serozine chorioretinopatija arba uždegimine *CNV*.
- Geltonosios dėmės edemos (centrinės tinklainės srities patinimo). Šį patinimą gali sukelti cukrinis diabetas (liga vadinama diabetine geltonosios dėmės edema (*DME*)) arba kraujotakos sutrikimas tinklainės venose (liga vadinama tinklainės venos okliuzija (*RVO*)).

Kaip Rimmyrah veikia

Rimmyrah specifiskai atpažįsta ir prisijungia prie akyje esančio baltymo, kuris vadinamas žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriumi A (angl. *human vascular endothelial growth factor A* – *VEGF-A*). Kai yra *VEGF-A* perteklius (sergant tokiomis ligomis kaip *AMD*, *DME*, *PDR*, *RVO*, *PM* ir *CNV*), tai skatina neprastą kraujagyslių augimą ir akies dangalo patinimą, o tai gali sukelti regėjimo sutrikimą. Prisijungdamas prie *VEGF-A*, Rimmyrah gali slopinti jo aktyvumą ir apsaugoti nuo šio nenormalaus kraujagyslių augimo ir akies dangalo patinimo.

Šiomis ligomis sergantiems pacientams Rimmyrah gali padėti stabilizuoti, o daugeliu atvejų pagerinti regėjimą.

2. Kas žinotina prieš skiriant Rimmyrah

Jums neturi būti suleistas Rimmyrah

- jeigu yra alergija ranibizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs turite akies arba aplinkinių akies audinių infekciją;
- jeigu Jums skauda akį arba ji yra paraudusi (sunkus vidinis akies uždegimas).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Rimmyrah.

- Rimmyrah leidžiamas į akį. Retkarčiais po gydymo Rimmyrah gali atsirasti vidinės akies dalies infekcija, skausmas ar paraudimas (uždegimas), vieno iš užpakalinių akies sluoksnių atsiskyrimas arba įplyšimas (tinklainės atsokimas ar įplyšimas ir pigmentinio tinklainės epitelio atsokimas ar įplyšimas), arba lęšiuko padrumstėjimas (katarakta). Svarbu kaip galima greičiau nustatyti ir gydyti tokią infekciją ar tinklainės atsokimą. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu Jums atsiranda tokie požymiai, kaip akies skausmas arba padidėjęs diskomfortas, sustiprėjęs akies paraudimas, neryškus arba pablogėjęs regėjimas, padidėjęs smulkių dalelių, kurias matote, skaičius arba padidėjęs jautrumas šviesai.
- Kai kuriems pacientams iškart po injekcijos gali trumpam padidėti akispūdis.
- Gali būti, kad Jūs to nepastebėsite, todėl gydytojas po kiekvienos injekcijos tai tikrins.
- Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums anksčiau yra buvę akių sutrikimų ar buvo gydytos akių ligos arba Jus buvo ištikęs insultas ar buvo atsiradę laikinų insulto požymių (galūnių ar veido silpnumas ar paralyžius, pablogėjęs gebėjimas kalbėti ar suprasti). Į šią informaciją bus atsižvelgta įvertinant, ar gydymas Rimmyrah tinka Jums.

Smulkesnė informacija apie šalutinį poveikį, kuris gali atsirasti gydymo Rimmyrah metu, žiūrėkite 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų)

Vaikams ir paaugliams Rimmyrah vartojimas neištirtas, todėl nerekomenduojamas.

Kiti vaistai ir Rimmyrah

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Gydymo metu ir dar mažiausiai tris mėnesius po paskutinės Rimmyrah injekcijos galinčios pastoti moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.
- Nėra patirties vartojant Rimmyrah nėščių moterų gydymui. Rimmyrah negalima vartoti nėštumo metu, nebent laukiama nauda yra didesnė už galimą riziką negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš gydymą Rimmyrah pasitarkite su gydytoju.
- Nedidelis ranibizumabo kiekis gali patekti į motinos pieną, todėl Rimmyrah nerekomenduojamas žindymo laikotarpiu. Prieš pradėdama gydymą Rimmyrah pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Po Rimmyrah pavartojimo kurį laiką galite neryškiai matyti. Jeigu taip atsitinka, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol ši būklė praeis.

3. Kaip skiriamas Rimmyrah

Rimmyrah skiriamas vienkartinės injekcijos į akį būdu; vaisto suleis akių gydytojas vietinėje neįtaroje. Įprasta vienos injekcijos metu suleidžiama dozė yra 0,05 ml (kurioje yra 0,5 mg ranibizumabo). Laikotarpis tarp dviejų dozių suleidimo į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės. Visas injekcijas atliks Jūsų akių gydytojas.

Prieš injekciją Jūsų gydytojas Jums kruopščiai išplaus akį, kad išvengtumėte infekcijos. Taip pat gydytojas naudos vietinių anestetikų, kad sumažintų ar visai pašalintų skausmą, kurį galite jausti injekcijos metu.

Gydymas pradedamas skiriant po vieną Rimmyrah injekciją kas mėnesį. Jūsų gydytojas stebės Jūsų akies būklę. Priklausomai nuo to, ar gydymas buvo veiksmingas, gydytojas nuspręs, ar Jums reikia skirti tolesnį gydymą ir kada skirti vaisto.

Išsamūs nurodymai apie tai, kaip vaistas skiriamas, pateikti šio lapelio pabaigoje.

Senyvi asmenys (65 metų ir vyresni)

65 metų ir vyresniems asmenims gydyti galima vartoti Rimmyrah nekoreguojant dozės.

Prieš nutraukiant gydymą Rimmyrah

Jeigu Jūs svarstote apie gydymo Rimmyrah nutraukimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Gydytojas patars Jums ir nuspręs, kiek laiko turėtumėte būti gydoma(s) Rimmyrah.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant Rimmyrah nustatomi šalutiniai reiškiniai yra susiję arba su paties vaisto poveikiu, arba su injekcijos procedūra, ir daugiausia pasireiškia akies sutrikimais.

Sunkiausi šalutiniai poveikiai nurodyti toliau:

Dažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- užpakalinio akies sluoksnio atsiskyrimas arba įplyšimas (tinklainės atsokimas ar įplyšimas), dėl kurių pasireiškia šviesos blyksniai ir „skraidančios muselės“, progresuojantys iki laikino regėjimo netekimo, arba lęšiuko padrumstėjimas (katarakta).

Nedažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- aklumas, akies obuolio audinių infekcija (endoftalmitas) su akies vidaus uždegimu.

Simptomai, kuriuos galite jausti yra skausmas ar padidėjęs diskomfortas akyje, sustiprėjęs akies paraudimas, neryškus arba pablogėjęs regėjimas, padidėjęs smulkių dalelių, kurias matote, skaičius arba padidėjęs jautrumas šviesai.

Jeigu Jums pasireiškėtų bet kuris iš šio šalutinio poveikio atvejų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Dažniausiai pasireiškę šalutiniai poveikiai nurodyti toliau:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 pacientų)

Regėjimo sutrikimai yra tokie:

- akies uždegimas,
- užpakalinės akies dalies kraujavimas (tinklainės kraujavimas),
- regėjimo sutrikimas,
- akies skausmas,
- smulkios dalelės arba dėmelės regėjimo lauke („skraidančios muselės“),
- krauju pasrūvusi akis, akies sudirginimas,
- svetimkūnio akyje pojūtis,
- sustiprėjęs ašarojimas,

- akies vokų kraštų uždegimas ar infekcija,
- akies sausumas,
- akies paraudimas ar niežėjimas,
- padidėjęs akispūdis.

Su regėjimu nesusijęs šalutinis poveikis yra toks:

- gerklės skausmas,
- nosies užgulimas,
- sloga,
- galvos skausmas
- sąnarių skausmas.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti po Rimmyrah suleidimo, nurodytas toliau:

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacientų)

Regėjimo sutrikimai yra tokie:

- sumažėjęs regėjimo aštrumas,
- akies dalių (rainelės, ragenos) pabrinkimas,
- ragenos (priekinės akies dalies) uždegimas,
- mažos dėmės ant akies paviršiaus,
- neryškus matymas,
- kraujavimas injekcijos vietoje,
- kraujavimas akyje,
- išskyros iš akies su niežėjimu,
- akies paraudimas ir pabrinkimas (konjunktyvitas),
- padidėjęs jautrumas šviesai,
- akių diskomfortas,
- akies vokų pabrinkimas,
- akies vokų skausmas.

Su regėjimu nesusiję šalutiniai poveikiai yra tokie:

- šlapimo takų infekcija,
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (kurio simptomais gali būti nuovargis, dusulys, galvos svaigimas, odos pablyškimas),
- nerimas,
- kosulys,
- pykinimas (bloga savijauta),
- alerginės reakcijos kaip išbėrimas, dilgėlinė, niežulys ir odos raudonis.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 pacientų)

Regėjimo sutrikimai yra tokie:

- priekinės akies dalies uždegimas ir kraujavimas,
- pūlių sanakaupa akyje,
- centrinio akies paviršiaus pakitimai,
- injekcijos vietos skausmas ir sudirginimas,
- nemalonus akies pojūtis,
- akies vokų sudirginimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- tinklainės vaskulitas (akies užpakalinėje dalyje esančio sluoksnio kraujagyslių uždegimas);
- tinklainės okliuzinis vaskulitas (akies užpakalinėje dalyje esančio sluoksnio kraujagyslių užsikimšimas, paprastai esant uždegimui).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos

apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rimmyrah

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Prieš vartojant neatidarytą flakoną galima laikyti kambario (25 °C) temperatūroje iki 24 valandų.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jeigu pakuotė pažeista, vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rimmyrah sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ranibizumabas. Kiekviename ml yra 10 mg ranibizumabo. Kiekviename 0,23 ml tirpalo flakone yra 2,3 mg ranibizumabo. Toks kiekis leidžia suleisti vieną 0,05 ml dozę, kurioje yra 0,5 mg ranibizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra trehalozė dihidratas; histidino hidrochloridas monohidratas; histidinas; polisorbatas 20 (E432); injekcinis vanduo.

Rimmyrah išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rimmyrah yra injekcinis tirpalas flakone (0,23 ml). Tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba rusvas, vandeninis.

Yra du skirtingi pakuotės tipai:

Pakuotė, kurioje yra tik flakonas

Pakuotėje yra vienas stiklinis flakonas ranibizumabo su chlorobutilo gumos kamščiu. Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Pakuotė, kurioje yra flakonas ir filtro adata

Pakuotėje yra vienas stiklinis flakonas ranibizumabo su chlorobutilo gumos kamščiu ir viena buka filtro adata (18G x 1½ colio, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), skirta ištraukti flakono turinį. Visi komponentai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

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

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

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

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

Šis pakuotēs lapelis paskutinį kartą peržiūrētas

Kiti informācijas šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

TOLIAU PATEIKTA INFORMACIJA SKIRTA TIK SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS:

Taip pat remkitės 3 skyriumi „Kaip skiriamas Rimmyrah“.

Flakonas vienkartiniam vartojimui tik į stiklakūnį.

Rimmyrah turi suleisti kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį patirties.

Jei yra šlapioji *AMD*, *CNV* ir *PDR* bei *DME*, dėl *RVO* ar pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltas regėjimo sutrikimas, rekomenduojama Rimmyrah dozė yra 0,5 mg, ji vienu kartu suleidžiama į stiklakūnį. Tokia dozė atitinka 0,05 ml injekcinio tirpalo. Intervalas tarp dviejų dozių injekcijų į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės.

Gydymas pradedamas skiriant po vieną injekciją kas mėnesį ir tęsiamas tol, kol pasiekiamas maksimalus regėjimo aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, t. y., kai skiriant tęstinį gydymą nesikeičia regėjimo aštrumas ir kiti ligos požymiai ar simptomai. Pacientams kuriems yra šlapioji *AMD*, *DME*, *PDR* ir *RVO* gali reikėti skirti injekcijų kas mėnesį gydymo pradžioje, tris ar daugiau mėnesių iš eilės.

Vėliau gydytojas turi nustatyti būklės stebėjimo ir injekcijų skyrimo intervalus, atsižvelgdamas į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regėjimo aštrumą ir (arba) anatominius rodmenis.

Jeigu, gydytojo nuomone, skiriant tęstinį gydymą pacientui nėra regėjimo ir anatominių rodmenų pagerėjimo, gydymą Rimmyrah reikia nutraukti.

Ligos aktyvumo stebėjimas gali apimti klinikinį paciento ištyrimą, funkcinis mėginius ar vaizdinius tyrimus (pvz., optinę koherentinę tomografiją ar angiografiją su fluoresceinu).

Jeigu pacientams skiriamas gydymas pagal intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl., *treat-and-extend*) schemą, šį intervalą galima laipsniškai ilginti, kai pasiekiamas maksimalus regėjimo aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, iki kol vėl pasireiškia ligos aktyvumo požymių ar pablogėja regėjimas. Intervalą tarp injekcijų vienu kartu reikia ilginti ne daugiau kaip po dvi savaites sergantiesiems eksudacine *AMD* bei ne daugiau kaip vieną mėnesį sergantiesiems *DME*. Sergantiems *PDR* ir *RVO* gydymo intervalai taip pat gali būti palaipsniui ilginami, tačiau nėra pakankamai duomenų kaip parinkti tinkamiausią laiko tarpą tarp intervalų. Jeigu atsinaujina ligos aktyvumo požymiai, intervalus tarp injekcijų reikia atitinkamai trumpinti.

CNV sukeltas regėjimo sutrikimo gydymas turi būti nustatomas individualiai pacientui, atsižvelgiant į ligos aktyvumą. Kai kuriems pacientams per pirmuosius 12 mėnesių gali prireikti tik vienos injekcijos, kitiems pacientams gydymą gali reikėti skirti dažniau, įskaitant injekcijas kas mėnesį. Dėl patologinės miopijos (*PM*) pasireiškiančios *CNV* sukeltam regėjimo sutrikimui gydyti, daugeliui pacientų per pirmuosius metus gali prireikti tik vienos ar dviejų vaistinio preparato injekcijų.

Ranibizumabas ir lazerinė fotokoaguliacija esant DME ir dėl BRVO pasireiškiančiai geltonosios dėmės edemai

Yra ranibizumabo vartojimo kartu su lazerine fotokoaguliacija patirties. Jei abu gydymo metodai taikomi tą pačią dieną, ranibizumabo reikia leisti po lazerinės fotokoaguliacijos praėjus mažiausiai 30 minučių. Ranibizumabo galima skirti pacientams, kuriems lazerinė fotokoaguliacija taikyta anksčiau.

Ranibizumabo ir verteporfino fotodinaminis gydymas pacientams, kuriems yra dėl PM pasireiškianti CNV

Ranibizumabo ir verteporfino skyrimo kartu patirties nėra.

Prieš vartojant Rimmyrah reikia apžiūrėti ir įsitikinti, kad jame nėra dalelių, spalvos pakitimo arba pažeidimo. Jeigu pastebimos dalelės, spalvos pakitimas arba pažeidimas, flakoną reikia išmesti pagal vietos šalinimo gaires.

Injekcijos procedūra turi būti atliekama aseptinėmis sąlygomis, įskaitant chirurginę rankų dezinfekciją, sterilias pirštines, sterilią paklodę ir sterilų akies vokų skėtiklį (arba atitikmenį), taip pat turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę, jei prireiks. Prieš atliekant injekciją į stiklakūnį, reikia atidžiai įvertinti paciento padidėjusio jautrumo reakcijų anamnezę. Prieš injekciją reikia dezinfekuoti odą apie akis, voką ir akies paviršių ir skirti tinkamą nejautrą ir plataus veikimo spektro vietinių antiseptikų laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotė, kurioje yra tik flakonai

Flakonai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui. Po injekcijos nesuvartotą vaistinį preparatą reikia išmesti. Pastebėjus bet kokius flakono pažeidimo ar sugadinimo požymius, jo naudoti negalima. Sterilumas negali būti užtikrintas, jei pakuotė yra pažeista.

Injekcijos paruošimui ir injekcijai į stiklakūnį reikalingi toliau išvardyti medicininiai prietaisai, skirti vienkartiniam vartojimui:

- 5 µm filtro adata (18G × 1½ colio, 1,2 mm × 40 mm);
- 1 ml sterilus švirkštas (su 0,05 ml žyme);
- injekcinė adata (30G x ½ colio).

Šių medicininių prietaisų Rimmyrah pakuotėje nėra.

Pakuotė, kurioje yra flakonai ir filtro adatos

Visi komponentai yra sterilūs ir skirti steriliai vartojimui. Pastebėjus bet kurio komponento pakuotės pažeidimo ar sugadinimo požymį, jo naudoti negalima. Sterilumas negali būti užtikrintas, jei pažeista komponento pakuotė. Pakartotinas vartojimas gali sukelti infekciją ar kitą ligą/sužalojimą.

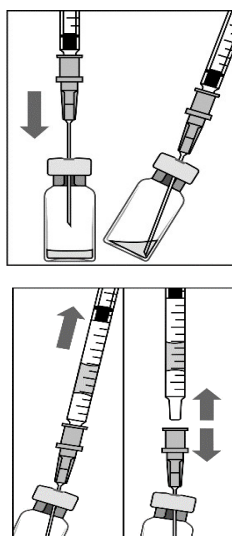
Injekcijos paruošimui ir injekcijai į stiklakūnį reikalingi toliau išvardyti medicininiai prietaisai, skirti tik vienkartiniam vartojimui:

- 5 µm filtro adatos (18G x 1½ colio, 1,2 mm x 40 mm, esančios pakuotėje);
- 1 ml sterilaus švirkšto (su 0,05 ml žyme, kurio nėra Rimmyrah pakuotėje);
- injekcinė adata (30G x ½ colio; kurios nėra Rimmyrah pakuotėje).

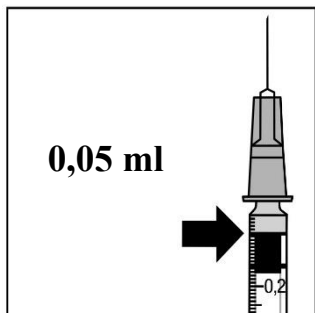
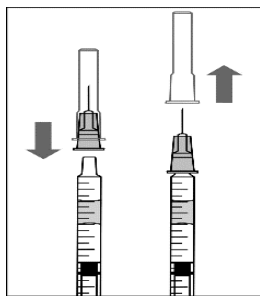
Ruošdami Rimmyrah injekcijai į stiklakūnį suaugusiesiems, laikykitės šių instrukcijų:

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.



1. Prieš vartojant Rimmyrah reikia apžiūrėti ir įsitikinti, kad jame nėra dalelių, spalvos pakitimo arba pažeidimo. Jeigu pastebimos dalelės, spalvos pakitimas arba pažeidimas, flakoną reikia išmesti pagal vietos šalinimo gaires.
2. Prieš įtraukiant reikia dezinfekuoti flakono guminio kamščelio išorę (pvz., 75 % spiritu suvilgytu tamponu).
3. Aseptiškai pritvirtinkite prie 1 ml švirkšto 5 µm filtro adatą (18G × 1½ colio – 1,2 mm x 40 mm). Įstumkite buką filtro adatą į flakono kamščelio vidurį, kol ji pasieks flakono apačią.
4. Ištraukite iš flakono visą skystį, laikydami flakoną vertikaliai, o paskui truputį pakreipę, kad būtų lengviau visiškai ištuštinti.



5. Ištuštindami flakoną pasirūpinkite pakankamai ištraukti stūmoklį, kad visiškai ištuštėtų filtro adata.
6. Palikite buką filtro adatą flakone ir atskirkite švirkštą nuo bukos filtro adatos. Ištraukus flakono turinį filtro adatą reikia išmesti ir nenaudoti injekcijai į stiklakūnį.
7. Aseptiškai ir patikimai pritvirtinkite prie švirkšto injekcijos adatą (30G × ½ colio – 0,3 mm × 13 mm).
8. Nuimkite injekcinės adatos dangtelį atsargiai, kad neatskirtumėte injekcinės adatos nuo švirkšto.

Pastaba. Nuimdami dangtelį, laikykite injekcinę adatą už žymės.

9. Atsargiai išstumkite iš švirkšto orą ir tirpalo perteklių, palikdami švirkšte 0,05 ml dozę pagal žymę ant švirkšto. Švirkštas paruoštas injekcijai.

Pastaba. Nevalykite injekcijos adatos. Netraukite atgal stūmoklio.

Injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnį 3,5-4,0 mm už ragenos krašto, vengiant horizontalaus meridiano ir taikantis į akies obuolio centrą. Suleidžiama 0,05 ml tirpalo. Kitoms injekcijoms odenos vieta keičiama.

Po injekcijos adatos neuždenkite dangteliu ir nenuimkite nuo švirkšto. Panaudotą švirkštą kartu su adata išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą konteinerį arba laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rimmyrah 10 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte ranibizumabas (*ranibizumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rimmyrah ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš skiriant Rimmyrah
3. Kaip skiriamas Rimmyrah
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rimmyrah
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rimmyrah ir kam jis vartojamas

Kas yra Rimmyrah

Rimmyrah yra tirpalas, leidžiamas į akį. Rimmyrah priklauso vaistų grupei, kurie vadinami vaskuliarizaciją slopinančiais vaistais. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos ranibizumabu.

Kam Rimmyrah vartojamas

Rimmyrah vartojamas suaugusiems gydant keletą akių ligų, kurios sukelia regėjimo sutrikimą.

Šias ligas sukelia tinklainės (šviesai jautraus užpakalinės akies srities dangalo) pažeidimas, kuris pasireiškia dėl:

- Pralaidžių, pakitusių kraujagyslių susidarymo. Šių pokyčių atsiranda sergant tokiomis ligomis, kaip su amžiumi susijusi geltonosios dėmės degeneracija (*AMD*) ir proliferuojanti diabetinė retinopatija (*PDR*, cukrinio diabeto sukeliamą ligą). Jie taip pat gali būti susiję su dėl patologinės miopijos (*PM*) pasireiškiančia gyslainės neovaskuliarizacija (*CNV*), angiodinėmis juostomis, centrine serozine chorioretinopatija arba uždegimine *CNV*.
- Geltonosios dėmės edemos (centrinės tinklainės srities patinimo). Šį patinimą gali sukelti cukrinis diabetas (liga vadinama diabetine geltonosios dėmės edema (*DME*)) arba kraujotakos sutrikimas tinklainės venose (liga vadinama tinklainės venos okliuzija (*RVO*)).

Kaip Rimmyrah veikia

Rimmyrah specifiskai atpažįsta ir prisijungia prie akyje esančio baltymo, kuris vadinamas žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriumi A (angl. *human vascular endothelial growth factor A - VEGF-A*). Kai yra *VEGF-A* perteklius (sergant tokiomis ligomis kaip *AMD*, *DME*, *PDR*, *RVO*, *PM* ir *CNV*), tai skatina neįprastą kraujagyslių augimą ir akies dangalo patinimą, o tai gali sukelti regėjimo sutrikimą. Prisijungdamas prie *VEGF-A*, Rimmyrah gali slopinti jo aktyvumą ir apsaugoti nuo šio nenormalaus kraujagyslių augimo ir akies dangalo patinimo.

Šiomis ligomis sergantiems pacientams Rimmyrah gali padėti stabilizuoti, o daugeliu atvejų pagerinti regėjimą.

2. Kas žinotina prieš skiriant Rimmyrah

Jums neturi būti suleistas Rimmyrah

- jeigu yra alergija ranibizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs turite akies arba aplinkinių akies audinių infekciją;
- jeigu Jums skauda akį arba ji yra paraudusi (sunkus vidinis akies uždegimas).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Rimmyrah.

- Rimmyrah leidžiamas į akį. Retkarčiais po gydymo Rimmyrah gali atsirasti vidinės akies dalies infekcija, skausmas ar paraudimas (uždegimas), vieno iš užpakalinių akies sluoksnių atsiskyrimas arba įplyšimas (tinklainės atsokimas ar įplyšimas ir pigmentinio tinklainės epitelio atsokimas ar įplyšimas), arba lęšiuko padrumstėjimas (katarakta). Svarbu kaip galima greičiau nustatyti ir gydyti tokią infekciją ar tinklainės atsokimą. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu Jums atsiranda tokie požymiai, kaip akies skausmas arba padidėjęs diskomfortas, sustiprėjęs akies paraudimas, neryškus arba pablogėjęs regėjimas, padidėjęs smulkių dalelių, kurias matote, skaičius arba padidėjęs jautrumas šviesai.
- Kai kuriems pacientams iškart po injekcijos gali trumpam padidėti akispūdis.
- Gali būti, kad Jūs to nepastebėsite, todėl gydytojas po kiekvienos injekcijos tai tikrins.
- Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums anksčiau yra buvę akių sutrikimų ar buvo gydytos akių ligos arba Jus buvo ištikęs insultas ar buvo atsiradę laikinų insulto požymių (galūnių ar veido silpnumas ar paralyžius, pablogėjęs gebėjimas kalbėti ar suprasti). Į šią informaciją bus atsižvelgta įvertinant, ar gydymas Rimmyrah tinka Jums.

Smulkesnė informacija apie šalutinį poveikį, kuris gali atsirasti gydymo Rimmyrah metu, žiūrėkite 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų)

Vaikams ir paaugliams Rimmyrah vartojimas neištirtas, todėl nerekomenduojamas.

Kiti vaistai ir Rimmyrah

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Gydymo metu ir dar mažiausiai tris mėnesius po paskutinės Rimmyrah injekcijos galinčios pastoti moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.
- Nėra patirties vartojant Rimmyrah nėščių moterų gydymui. Rimmyrah negalima vartoti nėštumo metu, nebent laukiama nauda yra didesnė už galimą riziką negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš gydymą Rimmyrah pasitarkite su gydytoju.
- Nedidelis Rimmyrah kiekis gali patekti į motinos pieną, todėl Rimmyrah nerekomenduojamas žindymo laikotarpiu. Prieš pradėdama gydymą Rimmyrah pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Po Rimmyrah pavartojimo kurį laiką galite neryškiai matyti. Jeigu taip atsitinka, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol ši būklė praeis.

3. Kaip skiriamas Rimmyrah

Rimmyrah skiriamas vienkartinės injekcijos į akį būdu; vaisto suleis akių gydytojas vietinėje neįtaroje. Įprasta vienos injekcijos metu suleidžiama dozė yra 0,05 ml (kurioje yra 0,5 mg ranibizumabo). Užpildytame švirkšte yra didesnė nei rekomenduojama 0,5 mg dozė. Negalima vartoti viso išstumiamo tirpalo tūrio. Prieš injekciją tirpalo perteklių reikia išstumti. Suleidus visą

užpildytame švirkšte esantį tirpalą, vaisto galima perdozuoti.

Laikotarpis tarp dviejų dozių suleidimo į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės. Visas injekcijas atliks Jūsų akių gydytojas.

Prieš injekciją Jūsų gydytojas Jums kruopščiai išplaus akį, kad išvengtumėte infekcijos. Taip pat gydytojas naudos vietinių anestetikų, kad sumažintų ar visai pašalintų skausmą, kurį galite jausti injekcijos metu.

Gydymas pradedamas skiriant po vieną Rimmyrah injekciją kas mėnesį. Jūsų gydytojas stebės Jūsų akies būklę. Priklausomai nuo to, ar gydymas buvo veiksmingas, gydytojas nuspręs, ar Jums reikia skirti tolesnį gydymą ir kada skirti vaisto.

Išsamūs nurodymai apie tai, kaip vaistas skiriamas, pateikti šio lapelio pabaigoje poskyryje „Kaip paruošti ir vartoti Rimmyrah“.

Senyvi asmenys (65 metų ir vyresni)

65 metų ir vyresniems asmenims gydyti galima vartoti Rimmyrah nekoreguojant dozės.

Prieš nutraukiant gydymą Rimmyrah

Jeigu Jūs svarstote apie gydymo Rimmyrah nutraukimą, aptarkite tai su savo gydytoju. Gydytojas patars Jums ir nuspręs, kiek laiko turėtumėte būti gydoma(s) Rimmyrah.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant Rimmyrah nustatomi šalutiniai reiškiniai yra susiję arba su paties vaisto poveikiu, arba su injekcijos procedūra, ir daugiausia pasireiškia akies sutrikimais.

Sunkiausi šalutiniai poveikiai nurodyti toliau:

Dažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- užpakalinio akies sluoksnio atsiskyrimas arba įplyšimas (tinklainės atsokimas ar įplyšimas), dėl kurių pasireiškia šviesos blyksniai ir „skraidančios muselės“, progresuojantys iki laikino regėjimo netekimo, arba lęšiuko padrumstėjimas (katarakta).

Nedažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- aklumas, akies obuolio audinių infekcija (endoftalmitas) su akies vidaus uždegimu.

Simptomai, kuriuos galite jausti yra skausmas ar padidėjęs diskomfortas akyje, sustiprėjęs akies paraudimas, neryškus arba pablogėjęs regėjimas, padidėjęs smulkių dalelių, kurias matote, skaičius arba padidėjęs jautrumas šviesai.

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šio šalutinio poveikio atvejų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Dažniausiai pasireiškę šalutiniai poveikiai nurodyti toliau:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 pacientų)

Regėjimo sutrikimai yra tokie:

- akies uždegimas,
- užpakalinės akies dalies kraujavimas (tinklainės kraujavimas),
- regėjimo sutrikimas,

- akies skausmas,
- smulkios dalelės arba dėmelės regėjimo lauke („skraidančios muselės“),
- krauju pasrūvusi akis, akies sudirginimas,
- svetimkūnio akyje pojūtis,
- sustiprėjęs ašarojimas,
- akies vokų kraštų uždegimas ar infekcija,
- akies sausumas,
- akies paraudimas ar niežėjimas,
- padidėjęs akispūdis.

Su regėjimu nesusijęs šalutinis poveikis yra toks:

- gerklės skausmas,
- nosies užgulimas,
- sloga,
- galvos skausmas
- sąnarių skausmas.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti po Rimmyrah suleidimo, nurodytas toliau:

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacientų)

Regėjimo sutrikimai yra tokie:

- sumažėjęs regėjimo aštrumas,
- akies dalių (rainelės, ragenos) pabrinkimas,
- ragenos (priekinės akies dalies) uždegimas,
- mažos dėmės ant akies paviršiaus,
- neryškus matymas,
- kraujavimas injekcijos vietoje,
- kraujavimas akyje,
- išsiskyros iš akies su niežėjimu,
- akies paraudimas ir pabrinkimas (konjunktyvitas),
- padidėjęs jautrumas šviesai,
- akių diskomfortas,
- akies vokų pabrinkimas,
- akies vokų skausmas.

Su regėjimu nesusiję šalutiniai poveikiai yra tokie:

- šlapimo takų infekcija,
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (kurio simptomais gali būti nuovargis, dusulys, galvos svaigimas, odos pablyškimas),
- nerimas,
- kosulys,
- pykinimas,
- alerginės reakcijos kaip išbėrimas, dilgėlinė, niežulys ir odos raudonis.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 pacientų)

Regėjimo sutrikimai yra tokie:

- priekinės akies dalies uždegimas ir kraujavimas,
- pūlių sanakaupa akyje,
- centrinio akies paviršiaus pakitimai,
- injekcijos vietos skausmas ir sudirginimas,
- nemalonus akies pojūtis,
- akies vokų sudirginimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- tinklainės vaskulitas (akies užpakalinėje dalyje esančio sluoksnio kraujagyslių uždegimas);
- tinklainės okliuzinis vaskulitas (akies užpakalinėje dalyje esančio sluoksnio kraujagyslių užsikimšimas, paprastai esant uždegimui).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rimmyrah

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir užpildyto švirkšto po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Prieš vartojant sandarų dėklą galima laikyti kambario (25 °C) temperatūroje iki 24 valandų.
- Užpildytą švirkštą laikyti neatidarytame dėkle, dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jeigu pakuotė pažeista, vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rimmyrah sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ranibizumabas. Kiekviename ml yra 10 mg ranibizumabo. Viename užpildytame švirkšte yra 0,165 ml tirpalo, atitinkančio 1,65 mg ranibizumabo. Toks kiekis leidžia suleisti vieną 0,05 ml dozę, kurioje yra 0,5 mg ranibizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra trehalozė dihidratas; histidino hidrochloridas monohidratas; histidinas; polisorbato 20 (E432); injekcinis vanduo.

Rimmyrah išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rimmyrah yra injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte. Užpildytame švirkšte yra 0,165 ml sterilaus, skaidraus, bespalvio arba blyškiai rusvai geltonos spalvos vandeninio tirpalo. Užpildytame švirkšte yra didesnė nei rekomenduojama 0,5 mg dozė. Negalima vartoti viso išstumiamo tirpalo tūrio. Prieš injekciją tirpalo perteklių reikia išstumti. Suleidus visą užpildytame švirkšte esantį tirpalą, vaisto galima perdozuoti.

Pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas sandariame dėkle. Užpildytas švirkštas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

Latvija

Orion Corporation, Orion Pharma pārstāvniecība

Latvijā

Tālr. +371 20028332

Šis pakuotēs lapelis paskutinī kartā peržiūrētas

Kiti informācijas šaltinai

Išsami informācija apie šī vaistā pateikiama Eiropos vaistū agentūros tinklalapyje

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

TOLIAU PATEIKTA INFORMACIJA SKIRTA TIK SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS:

Taip pat remkitės 3 skyriumi „Kaip skiriamas Rimmyrah“.

Kaip paruošti ir vartoti Rimmyrah

Užpildytas švirkštas vienkartiniam vartojimui tik į stiklakūnį.

Rimmyrah turi suleisti kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį patirties.

Jei yra šlapioji *AMD*, *CNV* ir *PDR* bei *DME*, dėl *RVO* ar pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltas regėjimo sutrikimas, rekomenduojama Rimmyrah dozė yra 0,5 mg, ji vienu kartu suleidžiama į stiklakūnį. Tokia dozė atitinka 0,05 ml injekcinio tirpalo. Intervalas tarp dviejų dozių injekcijų į tą pačią akį turi būti bent keturios savaitės.

Gydymas pradedamas skiriant po vieną injekciją kas mėnesį ir tęsiamas tol, kol pasiekiamas maksimalus regėjimo aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, t. y., kai skiriant tęstinį gydymą nesikeičia regėjimo aštrumas ir kiti ligos požymiai ar simptomai. Pacientams kuriems yra šlapioji *AMD*, *DME*, *PDR* ir *RVO* gali reikėti skirti injekcijų kas mėnesį gydymo pradžioje, tris ar daugiau mėnesių iš eilės.

Vėliau gydytojas turi nustatyti būklės stebėjimo ir injekcijų skyrimo intervalus, atsižvelgdamas į ligos aktyvumą, kuris vertinamas pagal regėjimo aštrumą ir (arba) anatominis rodmenis.

Jeigu, gydytojo nuomone, skiriant tęstinį gydymą pacientui nėra regėjimo ir anatominių rodmenų pagerėjimo, gydymą Rimmyrah reikia nutraukti.

Ligos aktyvumo stebėjimas gali apimti klinikinį paciento ištyrimą, funkcinius mėginius ar vaizdinius tyrimus (pvz., optinę koherentinę tomografiją ar angiografiją su fluoresceinu).

Jeigu pacientams skiriamas gydymas pagal intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl., *treat-and-extend*) schemą, šį intervalą galima laipsniškai ilginti, kai pasiekiamas maksimalus regėjimo aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, iki kol vėl pasireiškia ligos aktyvumo požymių ar pablogėja regėjimas. Intervalą tarp injekcijų vienu kartu reikia ilginti ne daugiau kaip po dvi savaites sergantiesiems eksudacine *AMD* bei ne daugiau kaip vieną mėnesį sergantiesiems *DME*. Sergantiems *PDR* ir *RVO* gydymo intervalai taip pat gali būti palaipsniui ilginami, tačiau nėra pakankamai duomenų kaip parinkti tinkamiausią laiko tarpą tarp intervalų. Jeigu atsinaujina ligos aktyvumo požymiai, intervalus tarp injekcijų reikia atitinkamai trumpinti.

CNV sukeltas regėjimo sutrikimo gydymas turi būti nustatomas individualiai pacientui, atsižvelgiant į ligos aktyvumą. Kai kuriems pacientams per pirmuosius 12 mėnesių gali prireikti tik vienos injekcijos, kitiems pacientams gydymą gali reikėti skirti dažniau, įskaitant injekcijas kas mėnesį. Dėl patologinės miopijos (*PM*) pasireiškiančios *CNV* sukeltam regėjimo sutrikimui gydyti, daugeliui pacientų per pirmuosius metus gali prireikti tik vienos ar dviejų vaistinio preparato injekcijų.

Ranibizumabas ir lazerinė fotokoaguliacija esant DME ir dėl BRVO pasireiškiančiai geltonosios dėmės edemai

Yra ranibizumabo vartojimo kartu su lazerine fotokoaguliacija patirties. Jei abu gydymo metodai taikomi tą pačią dieną, ranibizumabo reikia leisti po lazerinės fotokoaguliacijos praėjus mažiausiai 30 minučių. Ranibizumabo galima skirti pacientams, kuriems lazerinė fotokoaguliacija taikyta anksčiau.

Ranibizumabo ir verteporfino fotodinaminis gydymas pacientams, kuriems yra dėl PM pasireiškianti CNV

Ranibizumabo ir verteporfino skyrimo kartu patirties nėra.

Prieš suleidžiant Rimmyrah tirpalą reikia apžiūrėti, kad nebūtų matomų dalelių ir spalvos pasikeitimo.

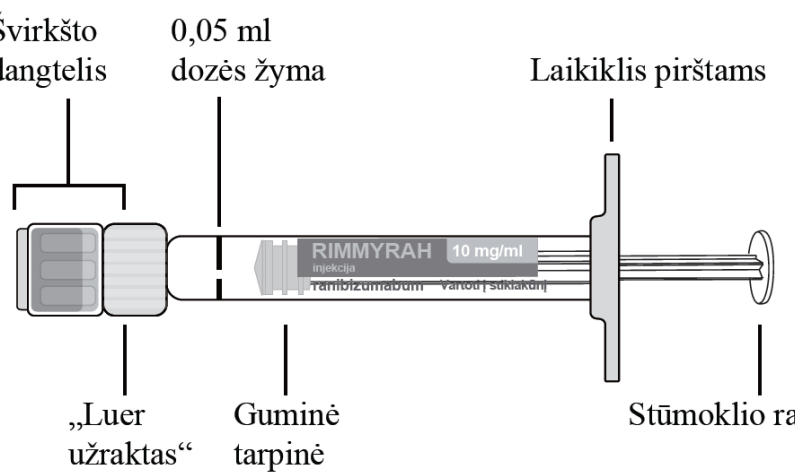
Injekcijos procedūra turi būti atliekama aseptinėmis sąlygomis, įskaitant chirurginę rankų dezinfekciją, sterilias pirštines, sterilią paklodę ir sterilių akies vokų skėtiklį (arba atitikmenį), taip pat turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę, jei prireiks. Prieš atliekant injekciją į stiklakūnį, reikia atidžiai įvertinti paciento padidėjusio jautrumo reakcijų anamnezę. Prieš injekciją reikia dezinfekuoti odą apie akis, voką ir akies paviršių ir skirti tinkamą nejautrą ir plataus veikimo spektro vietinių antiseptikų laikantis vietinių reikalavimų.

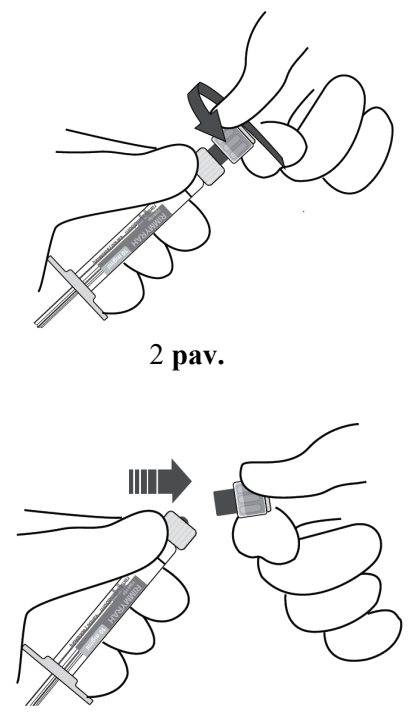
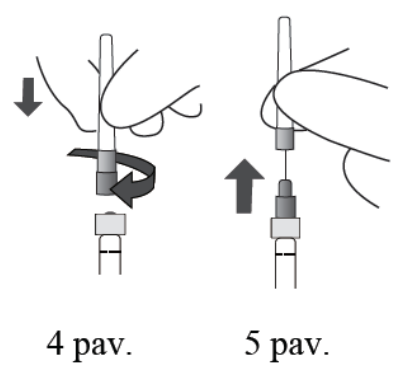
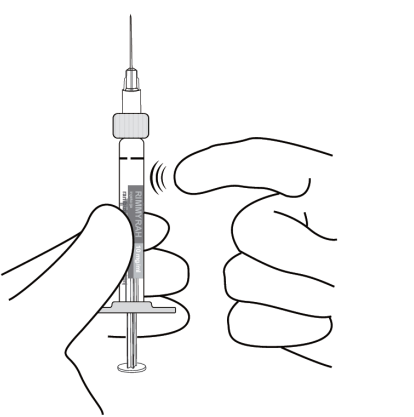
Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Užpildytas švirkštas yra sterilus. Nevartokite vaistinio preparato, jei jo pakuotė pažeista. Užpildyto švirkšto sterilumas negali būti užtikrintas, jei pažeistas jo sandarus dėklas. Nenaudokite užpildyto švirkšto, jeigu pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame yra dalelių.

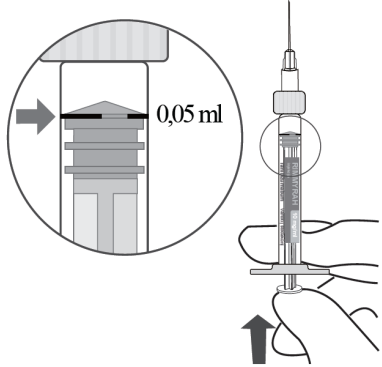
Užpildytame švirkšte yra didesnė nei rekomenduojama 0,5 mg dozė. Negalima vartoti viso iš užpildyto švirkšto išstumiamo tirpalo tūrio (0,1 ml). Prieš injekciją tirpalo perteklių reikia išstumti. Suleidus visą užpildytame švirkšte esantį tirpalą, vaistinio preparato galima perdozuoti. Norėdami išstumti oro burbuliuką kartu su vaistinio preparato pertekliumi, lėtai stumkite stūmoklį, kol žemiau guminės tarpinės kupolo esantis jo kraštas susilygins su ant švirkšto pažymėta juoda dozės linija (tai atitiks 0,05 ml, t. y. 0,5 mg ranibizumabo).

Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30G x ½" sterilią injekcinę adatą, kurios nėra pakuotėje.

Ruošdami Rimmyrah injekcijai į stiklakūnį, laikykitės šių vartojimo instrukcijų

Įvadas	Prieš naudodami užpildytą švirkštą, atidžiai perskaitykite visas instrukcijas. Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Užpildytas švirkštas yra sterilus. Nevartokite vaistinio preparato, jei jo pakuotė pažeista. Sandarų dėklą atidarykite ir visus kitus veiksmus atlikite laikydamiesi aseptinių sąlygų. Pastaba: būtina nustatyti 0,05 ml dozę.
Užpildyto švirkšto apibūdinimas	
Pasiruošimas	1. Įsitikinkite, kad pakuotėje yra: • sterilus užpildytas švirkštas sandariame dėkle. 2. Nuplėškite švirkšto dėklo viršelį laikydamiesi aseptinių sąlygų ir atsargiai išimkite švirkštą.
Patikrinkite švirkštą	3. Patikrinkite, kad: • švirkšto dangtelis nebūtų atsijungęs nuo <i>Luer</i> užrakto; • švirkštas nebūtų pažeistas; • tirpalas būtų skaidrus, bespalvis ar blyškiai rusvai gelsvos spalvos ir kad jame nebūtų dalelių. 4. Jeigu neatitinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų, užpildytą švirkštą išmeskite ir naudokite kitą.

Nuimkite švirkšto dangtelį	5. Nusukite švirkšto dangtelį (žr. 2 pav.). 6. Švirkšto dangtelį išmeskite (žr. 3 pav.).	 2 pav. 3 pav.
Pritvirtinkite adatą	7. Pritvirtinkite 30G x ½" sterilią injekcinę adatą prie švirkšto, ją tvirtai prisukdami prie <i>Luer</i> užrakto (žr. 4 pav.). 8. Atsargiai nuimkite adatos dangtelį jį nutraukdami tiesia kryptimi (žr. 5 pav.). Pastaba: niekada negalima adatos valyti.	 4 pav. 5 pav.
Pašalinkite oro burbuliukus	9. Laikykite švirkštą nukreipę aukštyn. 10. Jeigu jame yra oro burbuliukų, švelniai pirštu patapšnokite švirkštą, kol burbuliukai pakils aukštyn (žr. 6 pav.).	 6 pav.

Nustatykite dozę	11. Laikykite švirkštą akių lygyje ir atsargiai stumkite stūmoklį, kol žemiau guminės tarpinės kupolo esantis jo kraštas susilygins su dozės žyma (žr. 7 pav.). Tokiu būdu išstumsite orą ir tirpalo perteklių bei nustatysite 0,05 ml dozę. Pastaba: būkite atsargūs ir netraukite stūmoklio rankenos, kad į švirkštą neįtrauktumėte oro.	 7 pav.
Suleiskite	Injekcijos procedūrą reikia atlikti laikantis aseptinių sąlygų. 12. Injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnį 3,5–4,0 mm už ragenos krašto vengiant horizontalaus meridiano ir taikantis į akies obuolio centrą. 13. Lėtai suleiskite tirpalą, kol guminė tarpinė pasiekia švirkšto viršūnę, tokiu būdu suleidžiamas 0,05 ml tirpalo tūris. 14. Kitos injekcijos turi būti atliekamos į kitas odenos vietas. 15. Po injekcijos adatos neuždenkite dangteliu ir nenuimkite nuo švirkšto. Panaudotą švirkštą kartu su adata išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą konteinerį arba laikydamiesi vietinių reikalavimų.	

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą ranibizumabas (ranibizumabum) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į turimus klinikinių tyrimų, literatūros, spontaniškų pranešimų duomenis apie tinklainės vaskulitą su okliuzija arba be jos, bei atsižvelgiant į tikėtiną veikimo mechanizmą, PRAC pranešėjo nuomone, yra bent pagrįsta priežastinio ryšio tarp ranibizumabo ir tinklainės vaskulito su okliuzija arba be jos galimybė.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl ranibizumabas (*ranibizumabum*), *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ranibizumabas (*ranibizumabum*), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.