

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

Byooviz 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 sušvirkšti 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 vandeninis tirpalas, kurio spalva – nuo bespalvės iki blyškiai geltonos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Byooviz 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*) sukeltam regos pablogėjimui gydyti;
- proliferuojančiai diabetinei retinopatijai (PDR) gydyti;
- dėl tinklainės venos šakos ar centrinės tinklainės venos okliuzijos (angl. *retinal vein occlusion - RVO*) pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltam regos pablogėjimui gydyti;
- gyslainės neovaskuliarizacijos (angl. *choroidal neovascularisation - CNV*) sukeltam regos pablogėjimui gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Byooviz švirkšti gali tik kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį patirties.

Dozavimas

Suaugusiems

Rekomenduojama Byooviz dozė suaugusiems yra 0,5 mg, ji švirkščiamą per 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 suaugusiems pradedamas skiriant po vieną injekciją kas mėnesį ir tęsiamas tol, kol pasiekiamas maksimalus regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, t. y., kai skiriant tęstinį gydymą nesikeičia regos 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 regos aštrumą ir (arba) anatominius rodmenis.

Jeigu, gydytojo nuomone, skiriant tęstinį gydymą pacientui nėra regos ir anatominių rodmenų pagerėjimo, gydymą Byooviz 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 regos aštrumai ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, iki kol vėl pasireiškia ligos aktyvumo požymių ar pablogėja rega. Intervalą tarp injekcijų vienu kartu reikėtų 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 regos pablogėjimo 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 regos pablogėjimui 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 švirkšti po lazerinės fotokoaguliacijos praėjus mažiausiai 30 minučių. Ranibizumabo galima skirti ligoniams, kuriems lazerinė fotokoaguliacija taikyta anksčiau.

Ranibizumabo ir verteporfino fotodinaminis gydymas pacientams, kuriems yra dėl PM pasireiškianti CNV
Ranibizumabo ir verteporfino skyrimo kartu patirties nėra.

Specialios pacientų grupės

Pacientai, kuriems yra kepenų pažeidimas

Ranibizumabo poveikis pacientams, turintiems kepenų pažeidimą, neištirtas. Tačiau šiai pacientų grupei vaistinio preparato skyrimo koreguoti nereikia.

Pacientai, kuriems yra inkstų pažeidimas

Pacientams, turintiems inkstų pažeidimą, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vyresnio amžiaus pacientai

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

Vaikų populiacija

Ranibizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų, skiriant kitokioms indikacijoms nei neišnešiotų kūdikių retinopatija, neištirti. Turimi duomenys paaugliams nuo 12 iki 17 metų, kuriems yra CNV sukeltas regos pablogėjimas, 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 švirkščiant Byooviz tirpalą reikia apžiūrėti, kad nebūtų matomų dalelių ir spalvos pasikeitimo. Kaip paruošti Byooviz, žr. 6.6 skyrių.

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 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 paviršius, skirti tinkamą nejautrą ir plataus veikimo spektro vietinių antiseptikų laikantis vietinių reikalavimų.

Suaugusiesiems

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.

4.3 Kontraindikacijos

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

Pacientai, kuriems yra aktyvios arba įtariamąs 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). Švirkščiant 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 aukščiau minėtą komplikaciją.

Padidėjęs akispūdis

Suaugusiesiems pastebėta, kad 60 minučių laikotarpiu po ranibizumabo sušvirkštimo 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 gydymą ranibizumabu abiem akims (įskaitant vaistinių preparatų vartojimą tą pačią dieną) lyginant su vienos akies gydymu.

Imunogeniškas

Ranibizumabas gali sukelti imunogeniškumą. Gali padidėti sisteminė ekspozicija *DME* sergančių pacientų organizme, todėl negalima paneigti padidėjusio jautrumo atsiradimo rizikos padidėjimo tokiems ligoniams. 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 švirksčiama kita ranibizumabo dozė ir gydymas neturi būti pratęstas anksčiau, nei tai numatoma pagal planą, jeigu yra:

- geriausio koreguoto regos aštrumo (GKRA) pablogėjimas ≥ 30 raidžių, lyginant su paskutiniu regos aštrumo įvertinimu;
- akispūdis ≥ 30 mm Hg;
- tinklainės įplėša;
- kraujavimas po tinklaine, apimantis duobės (*fovea*) centrą, 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 diabeto sukelta *DME*, gydymo patirties yra nedaug. Ligonų, 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. Diabetu sergančių ligonių, 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 centrinės 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 ligonius, kuriuos buvo ištikęs insultas ar praeinančios išemijos priepuolis, yra nedaug. Tokius ligonius 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 regos pablogėjimas, nustatyta, kad kartu paskyrus tiazolidindionų ranibizumabo poveikis nepakito, vertinant pagal regos aštrumą ar centrinės tinklainės dalies storį (angl., *central retinal subfield thickness – CSFT*).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų/moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moteris 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 nusiūgsta.

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 atšoka, tinklainės kraujosruva, regėjimo sutrikimas, „skraidančios muselės“, junginės kraujosruva, akies sudirginimas, svetimkūnio akyse pojūtis, sustiprėjęs ašarojimas, blefaritas, akies sausumas ir akies niežulys.

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

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

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

Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos[#]

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

<i>Labai dažnas</i>	Nazofaringitas
<i>Dažnas</i>	Šlapimo takų infekcija*

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

<i>Dažnas</i>	Mažakraujystė
---------------	---------------

Imuninės sistemos sutrikimai

<i>Dažnas</i>	Padidėjęs jautrumas
---------------	---------------------

Psichikos sutrikimai

<i>Dažnas</i>	Nerimas
---------------	---------

Nervų sistemos sutrikimai

<i>Labai dažnas</i>	Galvos skausmas
---------------------	-----------------

Akių sutrikimai

<i>Labai dažnas</i>	Stiklakūnio uždegimas, stiklakūnio atšoka, tinklainės kraujosruva, regėjimo sutrikimas, akies skausmas, stiklakūnio drumstys, junginės kraujosruva, akies sudirginimas, svetimkūnio akyse pojūtis, sustiprėjęs ašarojimas, blefaritas, akies sausumas, akies hiperemija, akies niežulys.
---------------------	--

Dažnas

Tinklainės degeneracija, tinklainės pažeidimas, tinklainės atšoka, tinklainės plyšys, tinklainės pigmentinio epitelio atšoka, tinklainės pigmentinio epitelio plyšys, sumažėjęs regos aštrumas, stiklakūnio kraujosruva, stiklakūnio pažeidimas, uveitas, iritas, iridociklitas, katarakta, subkapsulinė katarakta, užpakalinės kapsulės opasifikacija, taškinis keratitas, ragenos erozijos, priekinės kameros švytėjimas, neryškus matymas, injekcijos vietos kraujosruva, akies kraujosruva, konjunktyvitas, alerginis konjunktyvitas, išskyros iš akies, fotopsija, šviesos baimė, akių diskomfortas, akies voko pabrinkimas, akies voko skausmas, junginių hiperemija.

Nedažnas Aklumas, endoftalmitas, pūlių kaupimasis priekinėje akies kameroje (hipopionas), kraujas priekinėje akies kameroje (hifema), keratopatija, rainelės sąaugos, nuosėdos ragenoje, ragenos pabrinkimas, ragenos drūžės, skausmas injekcijos vietoje, injekcijos vietos sudirginimas, nemalonus akies pojūtis, akies vokų sudirginimas.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai
Dažnas Kosulys

Virškinimo trakto sutrikimai
Dažnas Pykinimas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Dažnas Alerginės reakcijos (išbėrimas, dilgėlinė, niežulys, 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.

Visai vaistinio preparato grupei būdingos nepageidaujamos reakcijos

III fazės šlapiosios *AMD* klinikinių tyrimų duomenimis nepageidaujamų reiškinių, potencialiai susijusių su sisteminiais VEGF (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 sušvirktus 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 įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių šlapiosios *DME* tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie atsitiktinio perdozavimo atvejus. Šiais atvejais dažniausiai pasireiškė tokios nepageidaujamos reakcijos: padidėjęs akispūdis, praeinantis aklumas, sumažėjęs regos aštrumas, ragenos edema, ragenos skausmas ir akies skausmas. Perdozavus vaistinio preparato budintis gydytojas turėtų stebėti ir, jeigu reikia, koreguoti akispūdį.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Byooviz yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://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 regos pablogėjimą suaugusiesiems bei neišnešiotų kūdikių retinopatiją anksčiau laiko gimusiems kūdikiams.

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 švirkščiamas 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 švirkščiamas 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).

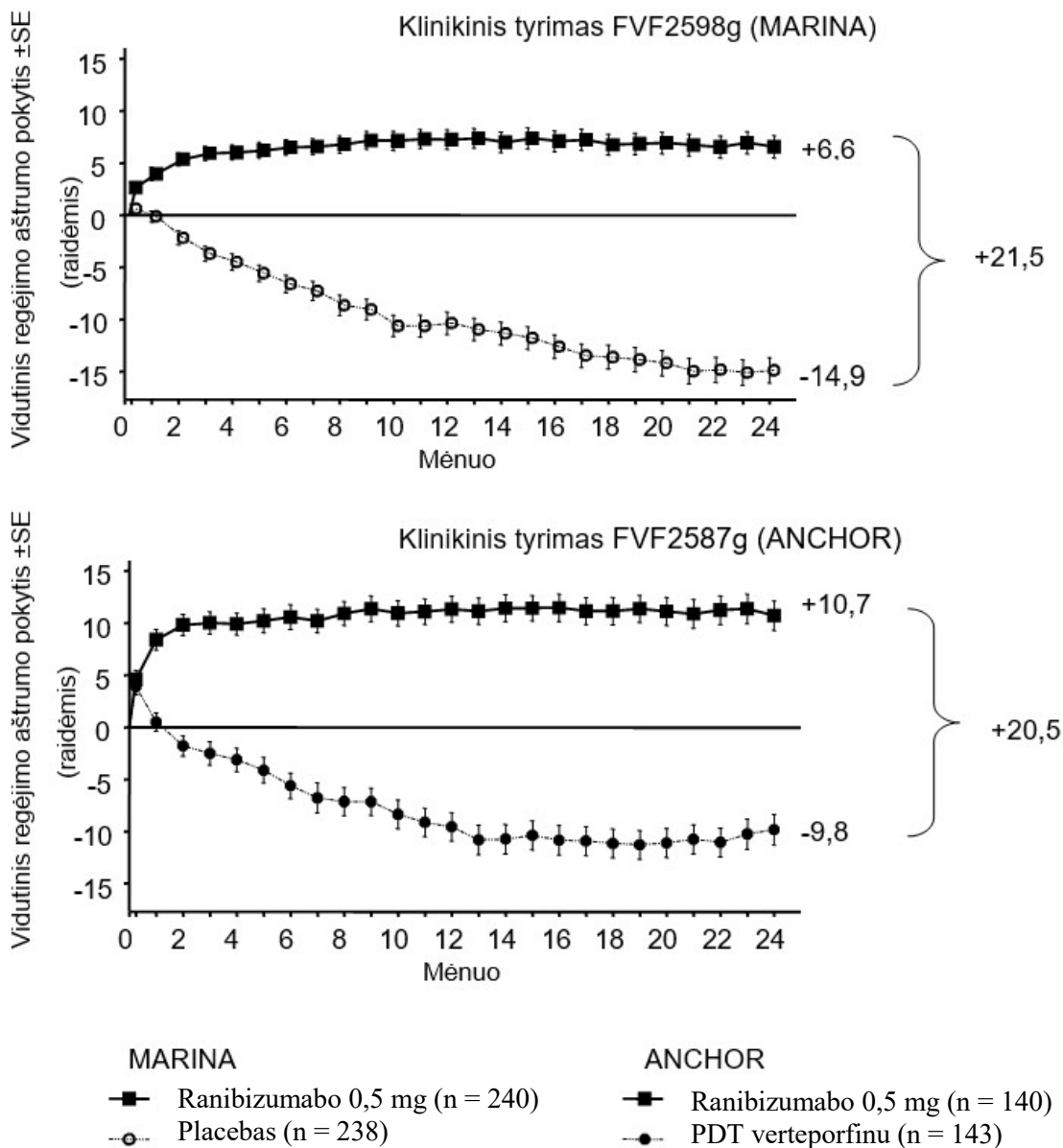
Svarbiausių tyrimų išeičių rodiklių santrauka pateikiama 1 lentelėje bei 1 paveiksle.

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

Išeities matmuo	Mėnuo	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Placebas (n = 238)	Ranibizumabo 0,5 mg (n = 240)	PDT verteporfinu (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 padidėjimas 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 klinikiuose tyrimuose FVF2598g (MARINA) ir FVF2587g (ANCHOR)



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

Abiejų MARINA ir ANCHOR klinikinių tyrimų metu ranibizumabo vartojusiųjų grupėse nustatytas statistškai 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 švirkščiamas 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 preparatų buvo galima švirkšti dažniau. Pacientai, PIER klinikiame tyrime gydyti ranibizumabu, vidutiniškai gavo iš viso 10 gydymų.

Vidutiniškai vertinant, po pradinio regėjimo aštrumo pagerėjimo (po dozavimo kas mėnesį) pradėjus švirkšti ranibizumabą 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 regos pablogėjimo gydymas

Ranibizumabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl PM pasireiškiančios CNV sukeltam regos pablogėjimui 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 regos sutrikimas, susijęs su dėl CNV pažeidimo pasireiškiančių 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 grupėje (tai yra rekomenduojamo dozavimo režimo, 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 baigčių santrauka pateikiama 2 lentelėje ir 2 paveiksle.

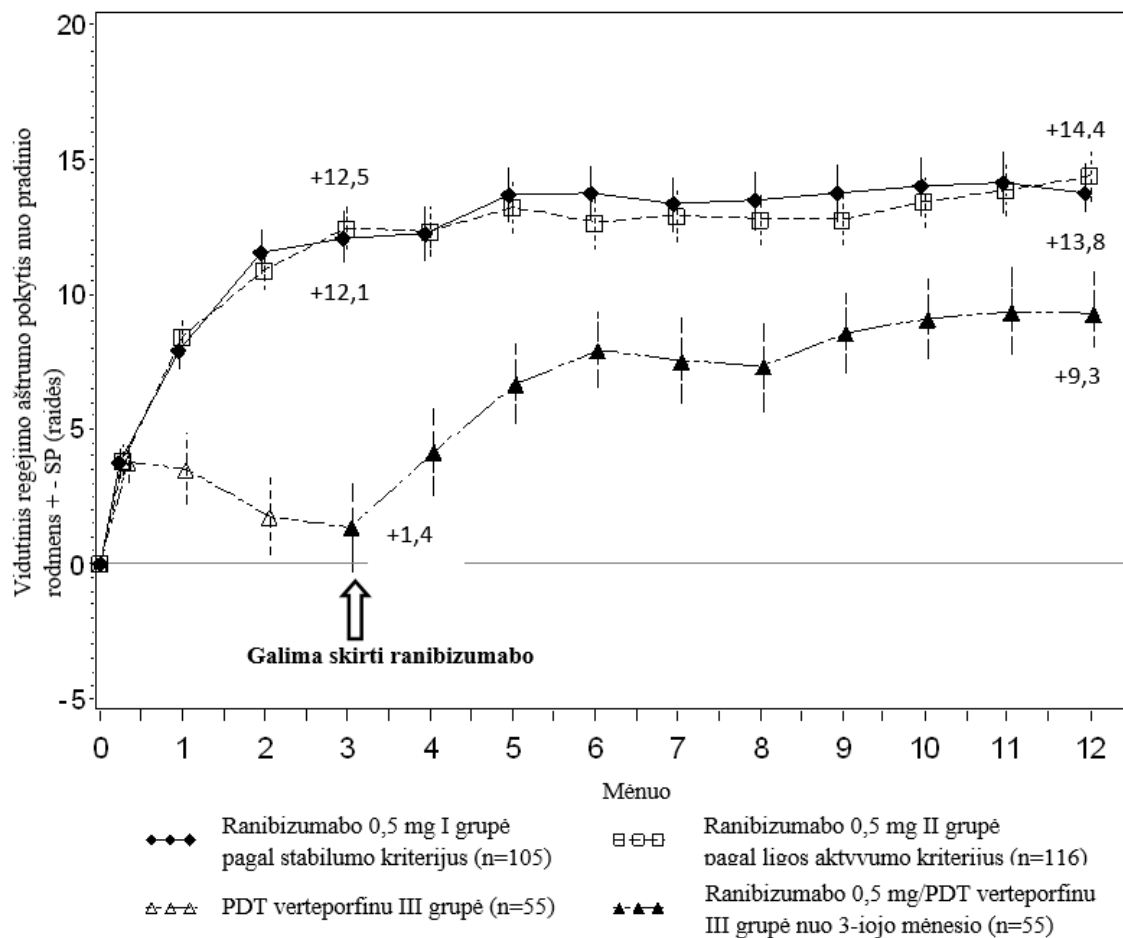
2 lentelė. Baigtys po 3 ir 12 mėnesių (RADIANCE tyrimas)

	I grupė Ranibizumabo 0,5 mg „regos 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)



Regos 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 regos pablogėjimo gydymas (pasireiškiančios dėl kitų priežasčių nei PM ir šlapioji AMD)

Ranibizumabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams *CNV* sukeltam regos pablogėjimui 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 regos aštrumą ir (arba) anatominius rodmenis (pvz. regos 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 baigčių santrauka pateikiama 3 lentelėje ir 3 paveiksle. Regos 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.

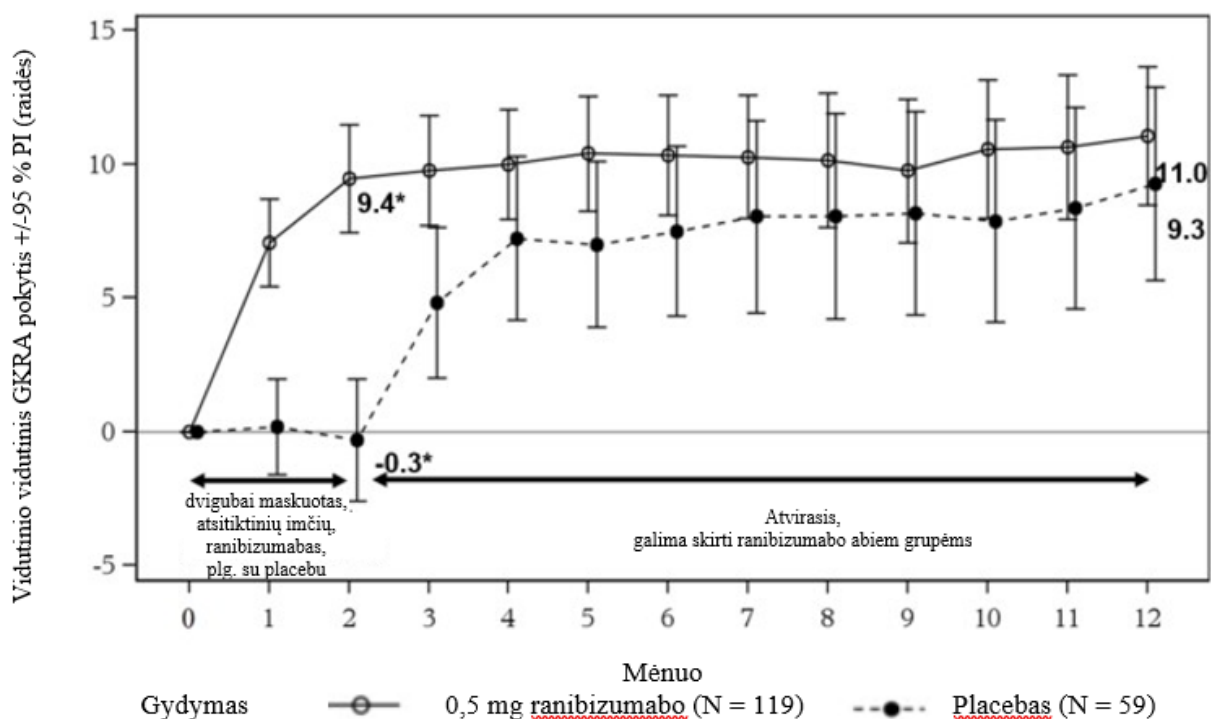
3 lentelė. Baigtys po 2 mėnesių (MINERVA tyrimas)

	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
Patientai, kuriems padidėjo ≥ 15 raidžių nuo pradinės reikšmės ar pasiekė 84 raides po 2 mėnesių	31,4 %	12,3 %
Patientai, 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 rodmenio iki 12-ojo mėnesio laiko atžvilgiu (MINERVA tyrimas)



* Nustatytas vidutinis GKRA gali skirtis nuo mažiausių kvadratų vidutinio GKRA (taikoma tik po 2 mėn.)

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

4 lentelė. Bendras ir po pradinės etiologijos gydymo poveikis pogrupiuose

Bendra ir pradinė etiologija	Gydymo placebo rezultatas [raidės]	Pacientų skaičius [n] (gydymas + placebo)
Bendra	9,9	178
Angioidiniai ruoželiai	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 sirgo *CNV* sukeltu regos pablogėjimu, 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). Regos 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 sukulto regos pablogėjimo gydymas

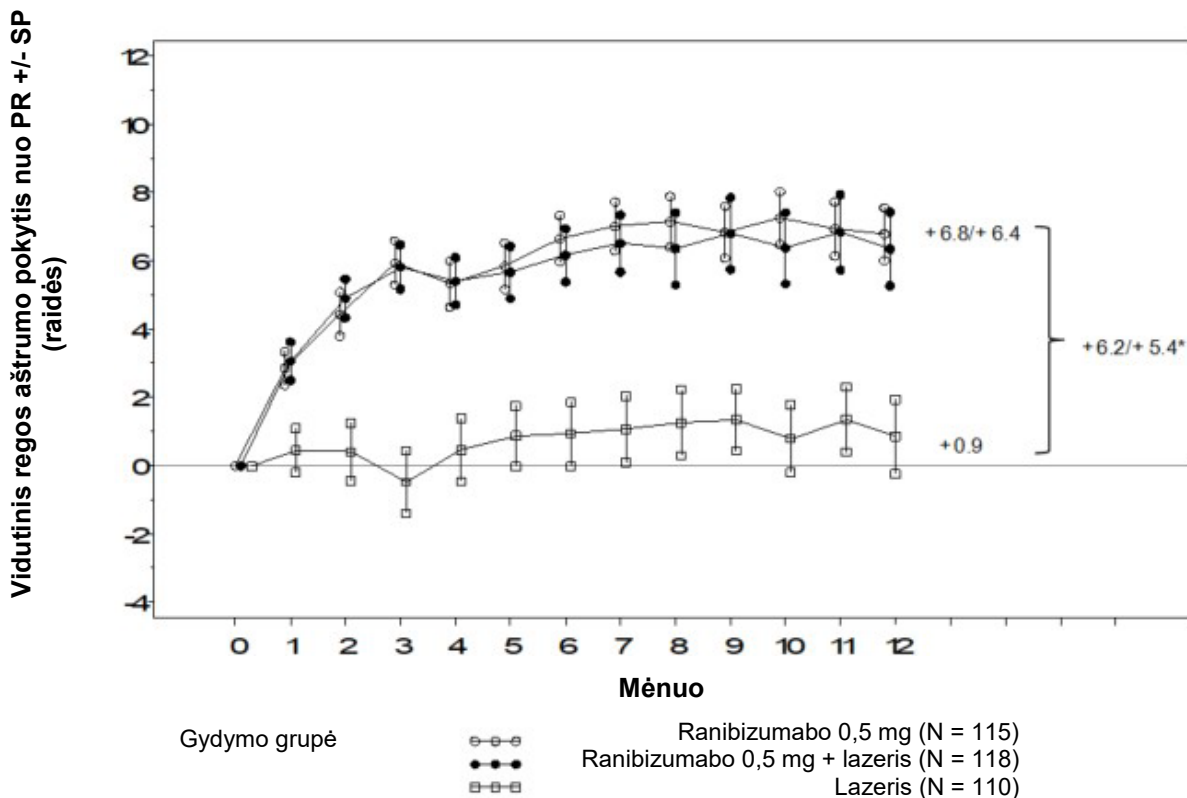
Ranibizumabo veiksmingumas ir saugumas vertinti trijų atsitiktinių imčių, kontroliuojamųjų, bent 12 mėnesių trukmės tyrimų metu. Iš viso į šiuos tyrimus buvo įtraukti 868 pacientai (708 į aktyvią ir 160 į kontrolinę grupę).

II fazės tyrimo D2201 (RESOLVE) metu 151 pacientui į stiklakūnį kas mėnesį buvo švirksčiama 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).

II fazės D2301 tyrime (RESTORE) 345 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1:1 ir jiems buvo švirksčiama arba 0,5 mg ranibizumabo dozė (monoterapija) ir taikoma lazerinė fotokoaguliacijos imitacija, arba švirksčiama 0,5 mg ranibizumabo dozė ir taikoma lazerinė fotokoaguliacija, arba švirksčiama placebo ir taikoma lazerinės fotokoaguliacija. 240 pacientų, kurie baigė dalyvavimą 12 mėnesių trukmės RESTORE tyrime, buvo įtraukta 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 skiriama 0,5 mg ranibizumabo dozė.

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

4 paveikslas. Vidutinis regos 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-Mantel-Haenszel* 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) baigtys po 12 mėnesių ir D2301-E1 tyrimo (RESTORE tęsinio) baigtys po 36 mėnesių

D2301 tyrimo (RESTORE) metu įvertintos baigtys 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)
Padidėjimas ≥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)
Padidėjimas ≥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 rega 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 švirkščiamas:

- 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 kartą per mėnesį, kol mažiausiai tris mėnesius iš eilės tyrimų metu buvo nustatomas toks pat regos 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 baigčių rodiklių santrauka pateikiama 6 lentelėje.

6 lentelė. D2304 tyrimo (RETAIN) baigtys

Įvertintos baigtys, 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)
Padidėjimas ≥ 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

^a $p < 0,0001$, 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 regos 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 vartojusių ir *PRP* grupėse.

Šio tyrimo duomenimis, vidutinis regos aštrumo pokytis po 2 metų buvo +2,7 raidės ranibizumabo vartojusių grupėje, lyginant su -0,7 raidės gydymo *PRP* grupėje. Mažiausių 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)	PRP (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 neoproliferacine 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 regos pablogėjimo gydymas

Ranibizumabo klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams dėl RVO pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltam regos pablogėjimui 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 švirkščiamas 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.

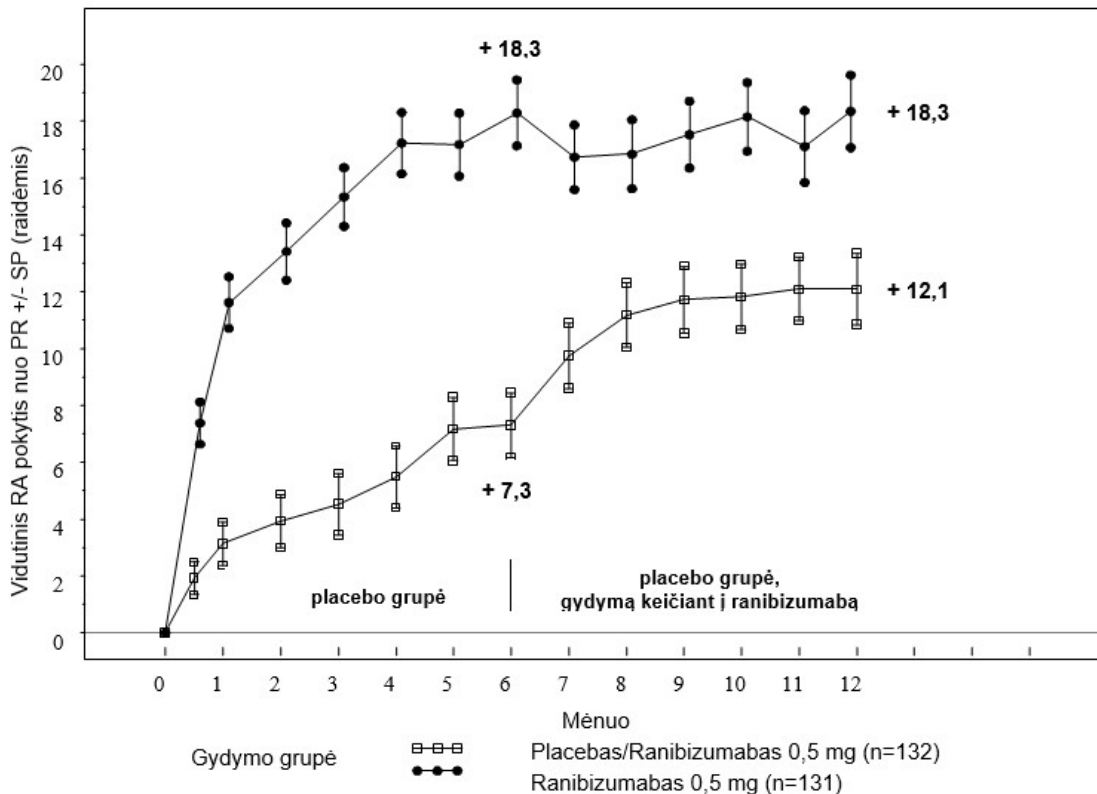
Svarbiausių BRAVO ir CRUISE tyrimų baigčių rodiklių santrauka pateikiama 8 lentelėje bei 5 ir 6 paveiksluose.

8 lentelė. Baigtys 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

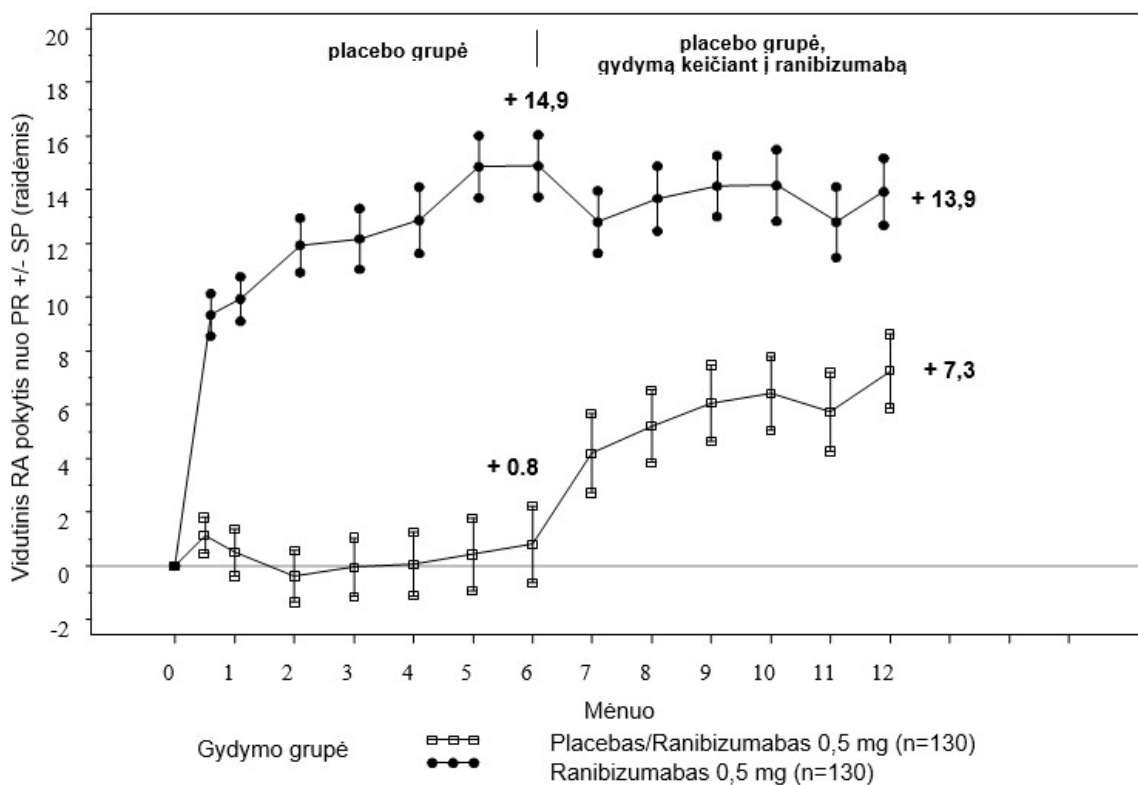
^ap<0,0001 abiem tyrimams

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 regos 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 regos pablogėjimui gydyti tirtas BRIGHTER (*BRVO*) ir CRYSTAL (*CRVO*) tyrimų metu. Abiejų tyrimų metu pacientams buvo švirkščiami 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 švirkščiami 0,5 mg ranibizumabo dozė (monoterapija) arba švirkščiami 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 išeičių rodikliai pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. Baigtys 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*	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 vartojusių grupę su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu ir ranibizumabo 0,5 mg vartojusių grupę ir kuriems skirtas gydymas lazeriu, su pacientais, kuriems skirtas gydymas lazeriu.			
^b	p<0,0001 nulinė 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 rodmens 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 rodmens pokyčio vidurkis buvo atitinkamai +15,0 ir +11,5 raidės, lyginant su pradinėmis reikšmėmis.

Regos 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 regos 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. turėtų būti laikoma pradiniam gydymui tuo diagnozės nustatymo metu. Tyrimo pradžia turi būti apsvaistytą 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 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 regos pablogėjimas, CNV ir diabetinės retinopatijos sukeltas regos pablogėjimas (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pacientų, sergančių neovaskuline AMD, kas mėnesį švirkščiant ranibizumabą 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 periodas yra maždaug 9 dienos. Kartą per mėnesį ranibizumabą švirkščiant į stiklakūnį 0,5 mg akiai doze, numatomas serumo ranibizumabo C_{max} , susidaręs maždaug po 1 dienos nuo vaistinio preparato sušvirkštimo, 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, sergantys inkstų pažeidimu. Nebuvo atlikta formalių tyrimų, siekiant įvertinti ranibizumabo farmakokinetiką pacientams, sergantiems inkstų pažeidimu. Tirdami farmakokinetiką neovaskuline AMD sergančių pacientų populiacijoje, 68 % pacientų (136 iš 200) buvo inkstų pažeidimas (46,5 % nesunkus [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) buvo inkstų pažeidimas (36,4 % nesunkus, 9,5 % vidutinio sunkumo ir 2,3 % sunkus). Sisteminis klirensas buvo kiek mažesnis, tačiau tai nebuvo kliniškai reikšminga.

Pacientai, sergantys kepenų pažeidimu. Nebuvo atlikta formalių tyrimų, siekiant įvertinti ranibizumabo farmakokinetiką pacientams, sergantiems kepenų veiklos pažeidimu.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ranibizumabo sušvirkštimas 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 „skraidančių muselių“, kurie taip pat priklausė nuo dozės ir paprastai išliko iki gydymo kurso pabaigos. 26 savaičių trukmės tyrimo 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.

Švirkščiant 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 vaistinio 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 vaistinio 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

α,α -trehalozė dihidratas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Histidinas
Polisorbatas 20
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

4 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 30 °C neviršijančioje temperatūroje iki 2 mėnesių.

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 + filtro adata + injekcinė adata

Vienas flakonas (I tipo stiklas) su kamščiu (iš chlorobutilo gumos), kuriame yra 0,23 ml sterilaus tirpalo, 1 buka filtro adata (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) ir 1 injekcinė adata (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

Gali būti tiekiamos ne visų tipų pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Pakuotė, kurioje yra tik flakonas

Flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Po injekcijos nesuvarotą vaistinio preparato 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)
- injekcinė adata (30G x ½") ir 1 ml sterilus švirkštas (su 0,05 ml žyme)

Šių medicininių prietaisų Byooviz pakuotėje nėra.

Pakuotė, kurioje yra flakonas + filtro adata + injekcinė adata

Flakonas, filtro adata ir injekcinė 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", 1,2 mm x 40 mm, esanti pakuotėje);
- injekcinė adata (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm, esanti pakuotėje);
- 1 ml sterilus švirkštas (su 0,05 ml žyme, kurio nėra pakuotėje).

Ruošdami Byooviz injekcijai į stiklakūnį **suaugusiems**, laikykitės šių instrukcijų:

1. Prieš ištraukiant tirpalą iš flakono, reikia dezinfekuoti išorinę guminio flakono kamščio dalį.
2. Laikydami aseptikos reikalavimų, 5 µm filtro adatą (18G x 1½", 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.
3. Ištraukite visą tirpalą iš flakono; flakoną laikykite vertikaliai, šiek tiek palenktą, kad būtų lengviau ištraukti visą tirpalą.
4. Įsitikinkite, kad ištraukdami tirpalą iš flakono, stūmoklį atitraukėte pakankamai, kad tirpalas būtų ištrauktas ir iš filtro adatos.
5. 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.
6. Laikydami aseptikos reikalavimų, tvirtai ant švirkšto uždėkite injekcinę adatą (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).
7. Nuimkite injekcinės adatos dangtelį atsargiai, kad neatskirtumėte injekcinės adatos nuo švirkšto.

Pastaba: Nuimdami dangtelį, laikykite injekcinę adatą už žymės.

8. 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

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1572/001
EU/1/21/1572/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. rugpjūčio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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 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 didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdamas Byooviz tiekti į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formatą su nacionaline kompetentingąja institucija.

Mokomosios medžiagos tikslas – tinkamai informuoti pacientą apie galimų nepageidaujamų reakcijų pagrindinius požymius ir simptomus ir apie tai, kada reikia skubiai kreiptis į gydytoją, kad šie reiškiniai būtų greitai identifikuojami ir gydomi.

Registruotojas turi garantuoti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje Byooviz yra registruotas, visoms akių ligų klinikoms, kuriose gali būti skiriama Byooviz, būtų pateiktas naujausias paciento informavimo rinkinys.

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

- informacinis lapelis pacientui;
- kaip pasiruošti gydymui Byooviz;
- ką daryti po gydymo Byooviz;
- sunkių nepageidaujamų reiškinių požymiai ir simptomai, įskaitant padidėjusį akispūdį, vidinį akies uždegimą, tinklainės atšoką 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****FLAKONAS + FILTRO ADATA + INJEKCIINĖ ADATA****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Byooviz 10 mg/ml injekcinis tirpalas
ranibizumabum
2,3 mg/0,23 ml

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

Viename ml yra 10 mg ranibizumabo. Kiekviename 0,23 ml tirpalo flakone yra 2,3 mg ranibizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: α, α -trehalozės dihidrato, histidino hidroklorido monohidrato, histidino, polisorbato 20, injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 x 0,23 ml flakonas (2,3 mg),
1 filtro adata,
1 injekcinė adata.

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į stiklakūnį.
Flakonas ir adatos tik vienkartiniam vartojimui.
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 (2 °C – 8 °C). 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**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1572/001

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)

Byooviz 10 mg/ml injekcinis tirpalas
Injekcija
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

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Byooviz 10 mg/ml injekcinis tirpalas
ranibizumabum
2,3 mg/0,23 ml

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

Viename ml yra 10 mg ranibizumabo. Kiekviename 0,23 ml tirpalo flakone yra 2,3 mg ranibizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra: α, α -trehalozės dihidrato, histidino hidrochlorido monohidrato, histidino, polisorbato 20, injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 x 0,23 ml flakonas (2,3 mg).
Vienkartinė dozė suaugusiems: 0,5 mg/0,05 ml. Tirpalo perteklių reikia išstumti.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į stiklakūnį.
Flakonas tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ 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 (2 °C – 8 °C). 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**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1572/002

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Byooviz 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)

2,3 mg/0,23 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija suaugusiam pacientui

Byooviz 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 kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

SUAUGUSIESIEMS

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

1. Kas yra Byooviz ir kam jis vartojamas

Kas yra Byooviz

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

Kam Byooviz vartojamas

Byooviz vartojamas suaugusiesiems gydant keletą akių ligų, kurios sukelia regėjimo pablogėjimą.

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 sukeliama liga). Jie taip pat gali būti susiję su dėl patologinės miopijos (*PM*) pasireiškiančia gyslainės neovaskuliarizacija (*CNV*), angioidiniais ruoželiais, centrine serozine chorioretinopatija arba uždegimine *CNV*.
- Geltonosios dėmės edemos (centrinės tinklainės srities patinimo). Šį patinimą gali sukelti diabetas (liga vadinama diabetine geltonosios dėmės edema (*DME*)) arba kraujotakos sutrikimas tinklainės venose (liga vadinama tinklainės venos okliuzija (*RVO*)).

Kaip Byooviz veikia

Byooviz 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*, Byooviz gali slopinti jo aktyvumą ir apsaugoti nuo šio nenormalaus kraujagyslių augimo ir akies dangalo patinimo.

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

2. Kas žinotina prieš skiriant Byooviz

Jums neturi būti sušvirkštąs Byooviz

- 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 Byooviz.

- Byooviz švirkščiamas į akį. Retkarčiais po gydymo Byooviz gali atsirasti vidinės akies dalies infekcija, skausmas ar paraudimas (uždegimas), vieno iš užpakalinių akies sluoksnių atsiskyrimas arba įplyšimas (tinklainės atšoka ar įplyšimas ir pigmentinio tinklainės epitelio atšoka ar įplyšimas), arba lęšiuko padrumstėjimas (katarakta). Svarbu kaip galima greičiau nustatyti ir gydyti tokią infekciją ar tinklainės atšoką. 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 Byooviz tinka Jums.

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

Vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų)

Vaikams ir paaugliams Byooviz vartojimas neištirtas, todėl nerekomenduojamas.

Kiti vaistai ir Byooviz

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 Byooviz injekcijos galinčios pastoti moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.
- Nėra patirties vartojant Byooviz nėščių moterų gydymui. Byooviz 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 Byooviz pasitarkite su gydytoju.
- Nedidelis ranibizumab kiekis gali patekti į motinos pieną, todėl Byooviz nerekomenduojamas žindymo laikotarpiu. Prieš pradėdama gydymą Byooviz pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip skiriamas Byooviz

Byooviz skiriamas vienkartinės injekcijos į akį būdu; vaisto sušvirkš akių gydytojas vietinėje neįtaroje. Įprasta vienos injekcijos metu sušvirkščiamą dozė yra 0,05 ml (kurioje yra 0,5 mg veikliosios medžiagos). Laikotarpis tarp dviejų dozių švirkštimo 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 Byooviz injekciją kas mėnesį. Jūsų gydytojas stebės Jūsų akies būklę. Priklausomai nuo to, koks bus atsakas į gydymą, gydytojas nuspręs, ar Jums reikia ir kada skirti tolesnį gydymą.

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

Vyresnio amžiaus asmenys (65 metų ir vyresni)

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

Prieš nutraukiant gydymą Byooviz

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

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 Byooviz 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 ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų): užpakalinio akies sluoksnio atsiskyrimas arba įplyšimas (tinklainės atšoka 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 ne daugiau 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 daugiau kaip 1 iš 10 pacientų)

Regos 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 ir padidėjęs akispūdis.

Su regėjimu nesusijęs šalutinis poveikis yra toks: gerklės skausmas, nosies užgulimas, sloga, galvos skausmas ir sąnarių skausmas

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

Dažnas šalutinis poveikis

Regos 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

laštelį skaičius (kurio simptomais gali būti nuovargis, dusulys, galvos svaigimas, odos pablyškimas), nerimas, kosulys, pykinimas, alerginės reakcijos kaip išbėrimas, dilgėlinė, niežulys ir odos raudonis.

Nedažas šalutinis poveikis

Regos 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.

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 Byooviz

- Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje 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 30 °C neviršijančioje temperatūroje iki 2 mėnesių.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jeigu pakuotė pažeista, vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Byooviz 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 sušvirkšti vieną 0,05 ml dozę, kurioje yra 0,5 mg ranibizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra α, α -trehalozė dihidratas, histidino hidrochloridas monohidratas, histidinas, polisorbatas 20, injekcinis vanduo.

Byooviz išvaizda ir kiekis pakuotėje

Byooviz yra injekcinis tirpalas flakone (0,23 ml). Tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas, 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 + filtro adata + injekcinė adata

Pakuotėje yra vienas stiklinis flakonas ranibizumabo su chlorobutilo gumos kamščiu, viena buka filtro adata (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), skirta ištraukti flakono turinį, ir viena injekcinė adata (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm). Visi komponentai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Gali būti tiekiamos ne visų tipų pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nyderlandai

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Κύπρος

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

TOLIAU PATEIKTA INFORMACIJA SKIRTA TIK SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS:

Taip pat remkitės 3 skyriumi „Kaip skiriamas Byooviz“.

Kaip paruošti ir suleisti Byooviz suaugusiesiems

Flakonas vienkartiniam vartojimui tik į stiklakūnį.

Byooviz turi švirkšti kvalifikuotas oftalmologas, turintis injekcijų į stiklakūnį patirties.

Jei yra šlapioji *AMD*, *CNV* ir *PDR* bei *DME*, dėl *RVO* ar pasireiškiančios geltonosios dėmės edemos sukeltas regos pablogėjimas, rekomenduojama Byooviz dozė yra 0,5 mg, ji vienu kartu švirkščiamą 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 regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, t. y., kai skiriant tęstinį gydymą nesikeičia regos 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 regos aštrumą ir (arba) anatominis rodmenis.

Jeigu, gydytojo nuomone, skiriant tęstinį gydymą pacientui nėra regos ir anatominis rodmenų pagerėjimo, gydymą Byooviz 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 regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos aktyvumo požymių, iki kol vėl pasireiškia ligos aktyvumo požymių ar pablogėja rega. Intervalą tarp injekcijų vienu kartu reikėtų ilginti ne daugiau kaip po dvi savaites sergantiesiems eksudacine *AMD* bei ne daugiau kaip po vieną mėnesį sergantiesiems *DME*. Sergantiems *PDR* ir *RVO* gydymo intervalai taip pat gali būti palaipsniui ilginami, tačiau nėra pakankamai duomenų kaip parinkti tinkamiausią intervalų laiko tarpą. Jeigu atsinaujina ligos aktyvumo požymiai, intervalus tarp injekcijų reikia atitinkamai trumpinti.

CNV sukeltas regos pablogėjimo 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 regos pablogėjimui 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, ranibizumabą reikia švirkšti po lazerinės fotokoaguliacijos praėjus mažiausiai 30 minučių. Ranibizumabo galima skirti ligojams, 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 sušvirkščiant Byooviz 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 prireiks. Prieš atliekant injekciją į stiklakūnį, reikia atidžiai įvertinti paciento padidėjusio jautrumo reakcijų anamnezę. Prieš injekciją reikia skirti tinkamą nejautrą, dezinfekuoti odą apie akis, voką ir akies paviršių, skiriant plataus veikimo spektro vietinių antiseptikų, laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotė, kurioje yra tik flakonas

Flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Po injekcijos nesuvarnotą 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)
- injekcinė adata (30G x 1/2")
- 1 ml sterilus švirkštas (su 0,05 ml žyme).

Šių medicininių prietaisų Byooviz pakuotėje nėra.

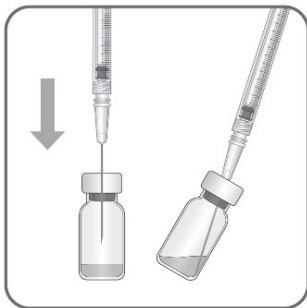
Flakono + filtro adatos + injekcinės adatos pakuotė

Visi komponentai yra sterilūs ir skirti steriliam vartojimui. Pastebėjus bet kurio komponento pakuotės pažeidimo ar sugadinimo požymius, 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 1 1/2", 1,2 mm x 40 mm, esančios pakuotėje)
- injekcinės adatos (30G x 1/2", 0,3 mm x 13 mm, esančios pakuotėje)
- 1 ml sterilus švirkštas (su 0,05 ml žyme, kurio nėra Byooviz pakuotėje).

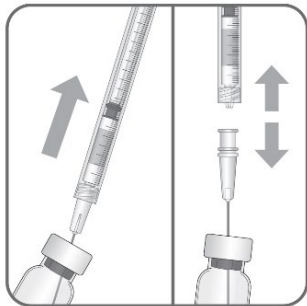
Ruošdami Byooviz injekcijai į stiklakūnį suaugusiesiems, laikykitės šių instrukcijų:



1. Prieš ištraukiant tirpalą iš flakono, reikia dezinfekuoti išorinę guminio flakono kamščio dalį.

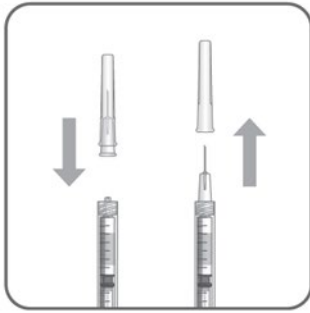
2. Laikydami aseptikos reikalavimų, 5 µm filtro adatą (18G x 1 1/2", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) uždėkite ant 1 ml švirkšto. Įbeskite buką filtro adatą į flakono kamščio centrą ir kiškite ją tol, kol pasieks flakono dugną.

3. Ištraukite visą tirpalą iš flakono; flakoną laikykite vertikaliai, šiek tiek palenktą, kad būtų lengviau ištraukti visą tirpalą.



4. Įsitikinkite, kad ištraukdami tirpalą iš flakono, stūmoklį atitraukėte pakankamai, kad tirpalas būtų ištrauktas ir iš filtro adatos.

5. Palikite buką filtro adatą flakone ir atskirkite švirkštą nuo bukos filtro adatos. Ištraukus tirpalą iš flakono, filtro adatą reikia išmesti, jos negalima naudoti injekcijai į stiklakūnį.



6. Laikydami aseptikos reikalavimų, tvirtai ant švirkšto uždėkite injekcinę adatą (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

7. Nuimkite injekcinės adatos dangtelį atsargiai, kad neatskirtumėte injekcinės adatos nuo švirkšto.

Pastaba: Nuimdami dangtelį, laikykite injekcinę adatą už žymės.



8. 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.

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.