

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Byooviz 10 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur 10 mg ranibizumaba* (*ranibizumabum*). Katrs flakons satur 2,3 mg ranibizumaba/0,23 ml šķīduma. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu vienas 0,05 ml devas, kas satur 0,5 mg ranibizumaba, ievadīšanai pieaugušiem pacientiem.

* Ranibizumabs ir humanizēts monoklonālas antivielas fragments, kas tiek producēts *Escherichia coli* šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens ūdens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Byooviz ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

- Neovaskulāras (mitrās), ar vecumu saistītas makulāras deģenerācijas (AMD) ārstēšanai.
- Ar diabētu saistītas makulāras tūskas (DME) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai.
- Proliferatīvas diabētiskās retinopātijas (PDR) ārstēšanai.
- Ar tīklenes vēnu oklūziju (RVO) (tīklenes vēnas zara oklūziju (BRVO) vai tīklenes centrālās vēnas oklūziju (CRVO)) saistītas sekundāras makulāras tūskas izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai.
- Horoidālas neovaskularizācijas (CNV) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Byooviz jāievada apmācītam oftalmologam, kuram ir pieredze intravitreālu injekciju veikšanā.

Devas

Pieaugušie

Byooviz ieteicamā deva pieaugušajiem ir 0,5 mg, ievadot vienas intravitreālas injekcijas veidā. Tas atbilst injekcijas tilpumam 0,05 ml. Starplaikam starp divām devu ievadīšanas reizēm vienā acī jābūt vismaz četras nedēļas.

Ārstēšana pieaugušajiem jāsāk ar vienu injekciju mēnesī un jāturpina līdz brīdim, kad ir panākts maksimālais redzes asums, un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, t.i. nav izmaiņu redzes asumā un nav citu slimības simptomu un pazīmju, turpinot ārstēšanu. Pacientiem ar mitro AMD, DME, PDR un RVO sākotnēji var būt nepieciešamas trīs vai vairākas secīgas, ikmēneša injekcijas.

Pēc tam, pārbaužu biežums un ārstēšanas intervāli jānosaka ārstam, un tiem jābūt pamatotiem ar slimības aktivitāti, novērtējot redzes asumu un/vai anatomiskos parametrus.

Ja ārsts uzskata, ka vizuālie un anatomiskie parametri liecina par to, ka pacientam nav uzlabojumu pēc secīgas ārstēšanas, Byooviz lietošana jāpārtrauc.

Slimības aktivitātes uzraudzība var ietvert klīnisku izmeklēšanu, funkcionālu testu vai attēldiagnostikas metodes (piemēram, optiskās koherences tomogrāfiju vai fluorescēna angiogrāfiju).

Ja pacienti tiek ārstēti pēc „ārstēt un pagarināt (*treat-and-extend*)” shēmas, tiklīdz ir panākts maksimālais redzes asums un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, ir iespējams pakāpeniski pagarināt ārstēšanas intervālus līdz brīdim, kad atkārtoti parādās slimības aktivitātes vai redzes traucējumu pazīmes. Mitrās AMD gadījumā ārstēšanas intervāls var tikt pagarināts ne vairāk kā divas nedēļas vienā reizē, un DME gadījumā – ne vairāk kā vienu mēnesi vienā reizē. PDR un RVO gadījumā ārstēšanas intervāli var tikt pakāpeniski pagarināti, tomēr nav pietiekamu datu, lai izdarītu secinājumu par šo intervālu garumu. Ja slimības pazīmes parādās atkārtoti, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana jānosaka katram pacientam individuāli, ņemot vērā slimības aktivitāti. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama tikai viena injekcija pirmajos 12 mēnešos, citiem var būt nepieciešama biežāka ārstēšana, tostarp injekcijas katru mēnesi. Daudziem pacientiem ar CNV, kas saistīta ar patoloģisku miopiju (PM), var būt nepieciešama tikai viena vai divas injekcijas pirmā gada laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ranibizumabs un fotokoagulācijas ar lāzeru lietošana DME pacientiem un pacientiem ar BRVO saistītu sekundāru makulāru tūsku

Ir zināma pieredze par ranibizumaba lietošanu vienlaikus ar lāzera fotokoagulāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot vienā un tajā pašā dienā, ranibizumabs jālieto vismaz 30 minūtes pēc fotokoagulācijas ar lāzera staru. Ranibizumabu var lietot pacientiem, kuriem iepriekš veikta lāzera fotokoagulācija.

Ranibizumabs un verteporfīna fotodinamiskā terapija ar PM saistītas sekundāras CNV gadījumā
Nav pieredzes par ranibizumaba un verteporfīna vienlaikus lietošanu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Ranibizumabs nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tomēr šai pacientu grupai nav īpašu ieteikumu.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Pieredze par zāļu lietošanu pacientiem ar DME un vecākiem par 75 gadiem ir ierobežota.

Pediatriskā populācija

Ranibizumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pieejamie dati par pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar CNV izraisītiem redzes traucējumiem ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Vienreizējas lietošanas flakons, paredzēts tikai intravitreālai lietošanai.

Tā kā flakonā iepildītais tilpums (0,23 ml) ir lielāks nekā ieteicamā deva (0,05 ml pieaugušajiem), daļa no flakonā iepildītā tilpuma pirms lietošanas jāizspiež.

Byooviz pirms injicēšanas jāpārbauda, vai nav cietu daļiņu vai krāsas maiņas. Norādījumus par Byooviz sagatavošanu lietošanai skatīt 6.6. apakšpunktā.

Injicēšanas procedūra jāveic aseptiskos apstākļos, kas ietver ķirurģisku roku dezinfekciju, sterilus cimds, sterilu aizsegu un sterilu plakstiņu spoguļi (vai līdzvērtīgu), kā arī sterilas paracentēzes pieejamību (ja nepieciešama). Pirms intravitreālās procedūras veikšanas rūpīgi jāpārskata, vai pacienta medicīniskajā anamnēzē nav paaugstinātas jutības reakciju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms injekcijas jālieto atbilstošs anestēzijas līdzeklis un plaša spektra ārstīgi lietojams mikrobiocīds līdzeklis, lai dezinficētu ādas apvidu ap acīm, plakstiņu un acs ābola virsmu, saskaņā ar vietējo praksi.

Pieaugušie

Pieaugušajiem injekcijas adata jāiedur 3,5-4,0 mm aiz *limbus* stiklveida ķermenī, izvairoties no horizontālā meridiāna un mērķējot uz acs ābola centru. Tad ievada 0,05 ml injekciju šķīduma; turpmākajām injekcijām jāizmanto cita sklēras vieta.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Pacienti ar akūtu acu vai periokulāru infekciju vai aizdomām par to.

Pacienti ar akūtu smagu intraokulāru iekaisumu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar injekciju stiklveida ķermenī saistītas reakcijas

Injekcijas stiklveida ķermenī, tostarp ranibizumaba injekcijas, bijušas saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, primāru tīklenes atslāņošanu, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot ranibizumabu, vienmēr jāizmanto atbilstoša aseptiska injekcijas tehnika. Turklāt pacienti jānovēro nedēļu pēc injekcijas, lai infekcijas rašanās gadījumā to varētu uzreiz ārstēt. Pacientiem jānorāda nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem, kas liecina par endoftalmītu vai kādu citu no iepriekš minētajiem traucējumiem.

Intraokulārā spiediena paaugstināšanās

Pieaugušajiem 60 minūšu laikā pēc ranibizumaba injekcijas novērota pārejoša intraokulārā spiediena (IOS) paaugstināšanās. Novērota arī ilgstoša IOS paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē un atbilstoši jāārstē gan intraokulārais spiediens, gan redzes nerva apasiņošana.

Pacienti jāinformē par šo blakusparādību simptomiem un jānodod norādījumi informēt ārstu, ja viņiem parādās tādas pazīmes kā sāpes acī vai pastiprināta diskomforta sajūta, acs apsārtuma pastiprināšanās, redzes miglošanās vai pavājināšanās, palielināts sīko punktiņu daudzums redzes laukā vai pastiprināta jutība pret gaismu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Bilaterāla terapija

Ierobežota informācija par ranibizumaba bilaterālu lietošanu (tai skaitā ievadot zāles tajā pašā dienā) neliecina par palielinātu sistēmisko blakusparādību risku salīdzinājumā ar unilaterālu terapiju.

Imunogenitāte

Ranibizumaba lietošanas gadījumā pastāv imunogenitātes iespējamība. Tā kā pacientiem ar DME ir iespējama palielināta sistēmiskā iedarbība, nevar izslēgt palielinātu paaugstinātas jutības veidošanās risku šajā pacientu populācijā. Pacienti arī jābrīdina ziņot, ja pastiprinās intraokulārā iekaisuma smaguma pakāpe, kas var būt intraokulāru antivielu veidošanās klīniska izpausme.

Vienlaikus lietošana kopā ar citiem anti-VEGF (asinsvadu endoteliālais augšanas faktors)

Ranibizumabu nedrīkst lietot vienlaikus ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām).

Ranibizumaba lietošanas pārtraukšana pieaugušajiem

Deva jāatceļ un terapiju nedrīkst atsākt ātrāk par nākošo plānoto ārstēšanu šādos gadījumos:

- labākā koriģētā redzes asuma (BCVA) mazināšanās par ≥ 30 burtiem, salīdzinot ar pēdējo redzes asuma novērtējumu;
- intraokulārais spiediens ≥ 30 mm Hg;
- tīklenes plīsums;
- asinsizplūdums zem tīklenes, kas ietver *fovea* centru, vai asinsizplūduma izmērs $\geq 50\%$ no kopējā bojājuma apvidus;
- veikta vai plānota intraokulāra operācija iepriekšējo vai turpmāko 28 dienu laikā.

Tīklenes pigmentepitēlija plīsums

Pie riska faktoriem, kas saistīti ar tīklenes pigmentepitēlija plīsuma rašanos pēc AMD mitrās formas (un iespējams arī citu CNV formu) ārstēšanas ar anti-VEGF līdzekļiem, pieder arī plaša un/vai izteikta tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās. Uzsākot ārstēšanu ar ranibizumabu, pacientiem ar šiem tīklenes pigmentepitēlija plīsuma riska faktoriem jāievēro piesardzība.

Primāra tīklenes atslāņošanās vai makulārie caurumi pieaugušajiem

Ārstēšana jāpārtrauc personām ar primāru tīklenes atslāņošanos vai 3. vai 4. pakāpes makulāriem caurumiem.

Populācijas ar ierobežotiem pieejamiem datiem

Pieredze, ārstējot pacientus ar I tipa diabēta izraisītu DME, ir ierobežota. Nav veikti pētījumi par ranibizumaba lietošanu pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši intravitreālas injekcijas, pacientiem ar aktīvu sistēmisku infekciju vai pacientiem ar vienlaicīgiem acu bojājumiem, piemēram, tīklenes atslāņošanos vai makulas caurumu. Pieredze, ar ranibizumabu ārstējot pacientus ar diabētu, kuriem HbA1c ir virs 108 mmol/mol (12%), ir ierobežota un nav pieredzes ārstējot pacientus ar nekontrolētu hipertensiju. Šīs informācijas trūkums jāņem vērā ārstiem, ārstējot šādus pacientus.

Dati nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus par ranibizumaba iedarbību pacientiem ar RVO izraisītu neatgriezenisku išēmisku redzes funkcijas zudumu.

Attiecībā uz pacientiem ar PM pieejamie dati par ranibizumaba iedarbību pacientiem, kuriem iepriekšējā verteporfīna fotodinamiskā terapija (vPDT) bijusi nesekmīga, ir ierobežoti. Tāpat, lai gan konsekventa iedarbība tika novērota pacientiem ar subfoveāliem un juksta foveāliem bojājumiem, nav pietiekamas informācijas, lai izdarītu secinājumus par ranibizumaba iedarbību pacientiem ar ektrafoveāliem bojājumiem.

Sistēmiskā iedarbība pēc intravitreālas lietošanas

Tika ziņots par sistēmiskajām blakusparādībām tai skaitā par ar aci nesaistītām asiņošanām un arteriālo trombemboliju gadījumiem pēc intravitreālas injekcijas ar VEGF inhibitoriem.

Dati par terapijas drošumu pacientiem ar DME, ar RVO saistītu sekundāru makulāru tūsku un ar PM saistītu sekundāru CNV un insultu vai tranzitorām išēmijas lēkmēm anamnēzē, ir ierobežoti. Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Par verteporfīna fotodinamiskās terapijas (PDT) papildus lietošanu un ranibizumabu AMD mitrās formas un PM pacientiem skatīt 5.1. apakšpunktu.

Par fotokoagulācijas ar lāzeru terapijas papildus lietošanu un ranibizumabu DME un BRVO pacientiem skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu.

Klīniskajos pētījumos par DME izraisītu redzes traucējumu ārstēšanu pacientiem, kuri tika ārstēti ar ranibizumabu, nenovēroja ietekmi uz gala rezultātu, kas saistīts ar redzes asumu vai tīklenes centrālās daļas biežumu (CSFT), vienlaikus lietojot tiazolidinedionus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Klīniskie dati par ranibizumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar *Macaca* sugas pērtiņiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību vai embrionālo/augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pēc ievadīšanas acī ranibizumaba sistēmiskā iedarbība ir niecīga, taču tā darbības mehānisma dēļ ranibizumabs uzskatāms par potenciāli teratogēnu un embrio-/fetotoksisku. Tāpēc ranibizumabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien paredzamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim. Sievietēm, kuras vēlas panākt grūtniecības iestāšanos un tiek ārstētas ar ranibizumabu, pirms bērna ieņemšanas ieteicams nogaidīt vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās ranibizumaba devas lietošanas.

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz ļoti ierobežotiem datiem, ranibizumabs nelielā daudzumā var izdalīties mātes pienā. Ranibizumaba ietekme uz ar krūti barotu jaundzimušo/zīdaini nav zināma. Piesardzības nolūkā ranibizumaba lietošanas laikā bērna barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Terapijas procedūra var izraisīt īslaicīgus redzes traucējumus, kas var nelabvēlīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem rodas šādas pazīmes, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, līdz šie īslaicīgie redzes traucējumi nav izzuduši.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lielāka daļa blakusparādību, par kurām tiek ziņots pēc ranibizumaba ievadīšanas, ir saistītas ar intravitreālas injekcijas procedūru.

Visbiežāk tiek ziņots par šādām ar acīm saistītām blakusparādībām pēc ranibizumaba injekcijas: sāpes acī, acs ābola hiperēmija, paaugstināts intraokulārais spiediens, vitrīts, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tīklenes

asiņošana, redzes traucējumi, izgulsnējumi stiklveida ķermenī, konjunktīvas asiņošana, acs kairinājums, svešķermeņa sajūta acīs, pastiprināta asarošana, blefarīts, sausums acī, acs nieze.

Visbiežāk tiek ziņots par tādām ar acīm nesaistītām blakusparādībām kā galvassāpes, nazofaringīts un artralģija.

Smagākas blakusparādības, par kurām tiek ziņots retāk, ietver endoftalmītu, aklumu, tīklenes atslāņošanu, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Blakusparādības, par kurām tiek ziņots klīniskos pētījumos pēc ranibizumaba ievadīšanas, ir apkopotas zemāk esošajā tabulā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā[#]

Nevēlamās blakusparādības norādītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Ļoti bieži Nazofaringīts
Bieži Urīnceļu infekcija*

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži Anēmija

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži Paaugstināta jutība

Psihiskie traucējumi

Bieži Trauksme

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži Galvassāpes

Acu bojājumi

Ļoti bieži Vitrīts, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tīklenes asiņošana, redzes traucējumi, sāpes acī, izgulsnējumi stiklveida ķermenī, konjunktīvas asiņošana, acs kairinājums, svešķermeņa sajūta acīs, pastiprināta asarošana, blefarīts, sausums acī, acs ābola hiperēmija, acs nieze.

Bieži Tīklenes deģenerācija, tīklenes traucējumi, tīklenes atslāņošanās, tīklenes plīsums, tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās, tīklenes pigmentepitēlija plīsums, samazināts redzes asums, asinsizplūdums stiklveida ķermenī, stiklveida ķermeņa traucējumi, uveīts, irīts, iridociklīts, katarakta, subkapsulāra katarakta, mugurējās kapsulas apduļķošanās, punktteida keratīts, radzenes abrāzija, priekšējās kameras miglains izskats, redzes miglošanās, asinsizplūdums injekcijas vietā, acs ābola asinsizplūdums, konjunktivīts, alerģisks konjunktivīts, izdalījumi no acs, fotopsija, fotofobija, diskomforta sajūta acī, plakstiņu pietūkums, sāpes plakstiņos, konjunktīvas hiperēmija.

Retāk Aklums, endoftalmīts, strutu uzkrāšanās acs priekšējā kamerā, asinsizplūdums acs priekšējā kamerā, keratopātija, varavīksnenes adhēzija, izgulsnējumi radzenē, radzenes pietūkums, radzenes strijas, sāpes injekcijas vietā, kairinājums injekcijas vietā, nepatīkamas sajūtas acī, plakstiņa kairinājums.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības

Bieži Klepus

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Bieži Slikta dūša

Ādas un zemādas audu bojājumi
Bieži Alerģiskas reakcijas (izsitumi, nātrene, nieze, eritēma)

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Ļoti bieži Artralģija

Izmeklējumi
Ļoti bieži Paaugstināts intraokulārais spiediens

Blakusparādības tika definētas kā nevēlamie notikumi (vismaz 0,5 procentpunkti no pacientiem), kuras tika novērotas biežāk (vismaz 2 procentpunkti) pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar ranibizumabu 0,5 mg, nekā tiem, kuri saņēma kontrolterapiju (placebo vai verteporfīna FDT).

* Novērotas vienīgi DME pacientu grupā.

Ar zāļu grupu saistītas blakusparādības

AMD mitrās formas III fāzes pētījumos pacientiem, kuri saņēma ranibizumabu, ar aci nesaistītas asiņošanas, blakusparādības, kas iespējams saistītas ar sistēmisku VEGF (asinsvadu endoteliālā augšanas faktora) inhibīciju, kopējais biežums bija nedaudz palielināts. Tomēr nav noteikta konkrēta sakarība starp dažādajiem asiņošanas veidiem. Pēc VEGF (asinsvadu endoteliālā augšanas faktora) inhibitoru intravitreālas lietošanas pastāv teorētisks arteriālās trombembolijas tai skaitā insulta un miokarda infarkta risks. Klīniskajos pētījumos ar ranibizumabu, kuros piedalījušies pacienti ar AMD, DME, PDR, RVO un CNV, arteriālā trombembolija attīstījās reti, un starp grupām, kuras ārstētas ar ranibizumabu, netika konstatētas būtiskas atšķirības, salīdzinot ar kontroles grupu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

AMD mitrās formas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par netīšas pārdozēšanas gadījumiem. Šajos ziņojumos minētās blakusparādības bija paaugstināts intraokulārais spiediens, pārejošs aklums, samazināts redzes asums, radzenes tūska, sāpes radzenē un sāpes acī. Ja notikusi pārdozēšana, jākontrolē intraokulārais spiediens un tas jāārstē, ja ārstējošais ārsts to uzskata par nepieciešamu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi, antineovaskularizācijas līdzekļi, ATĶ kods: S01LA04

Byooviz ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Ranibizumabs ir humanizētas rekombinantas monoklonālas antivielas fragments, kas mērķēts pret cilvēka asinsvadu endotēlija augšanas faktoru A (VEGF-A). Tas ar lielu afinitāti saistās pie VEGF-A izoformām (piemēram, VEGF110, VEGF121 un VEGF165), tādējādi nepieļaujot VEGF-A saistīšanos pie tā receptoriem VEGFR-1 un VEGFR-2. VEGF-A saistīšanās pie tā receptoriem izraisa endotēlija šūnu

proliferāciju un neovaskularizāciju, kā arī noplūdi no asinsvadiem, kas viss, kā uzskata, veicina neovaskulārās, ar vecumu saistītās makulārās deģenerācijas progresēšanu, patoloģisku miopiju un CNV, ar diabētu saistītās makulāras tūskas (DME) vai ar RVO saistītās sekundāras makulāras tūskas izraisītu redzes traucējumu rašanos pieaugušajiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

AMD mitrās formas ārstēšana

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte AMD mitrās formas ārstēšanā novērtēta trijos randomizētos, dubultmaskētos, placebo vai aktīvi kontrolētos 24 mēnešus ilgos pētījumos pacientiem ar neovaskulāru AMD. Šajos pētījumos tika iesaistīti kopumā 1 323 pacienti (879 aktīvi un 444 kontroles).

FVF2598g (MARINA) pētījumā 716 pacienti ar minimāliem klasiskiem vai slēptiem, bez klasiskiem bojājumiem tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai reizi mēnesī saņemtu ranibizumaba 0,3 mg, ranibizumaba 0,5 mg intravitreālas injekcijas vai placebo injekcijas.

FVF2587g (ANCHOR) pētījumā 423 pacienti ar pārsvarā klasiskiem CNV bojājumiem tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu ikmēneša intravitreālas ranibizumaba 0,3 mg injekcijas, ikmēneša intravitreālas ranibizumaba 0,5 mg injekcijas vai verteporfina FDT (sākumā un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem, ja fluorescīna angiogrāfijā bija redzama vaskulārās noplūdes saglabāšanās vai atkārtota rašanās).

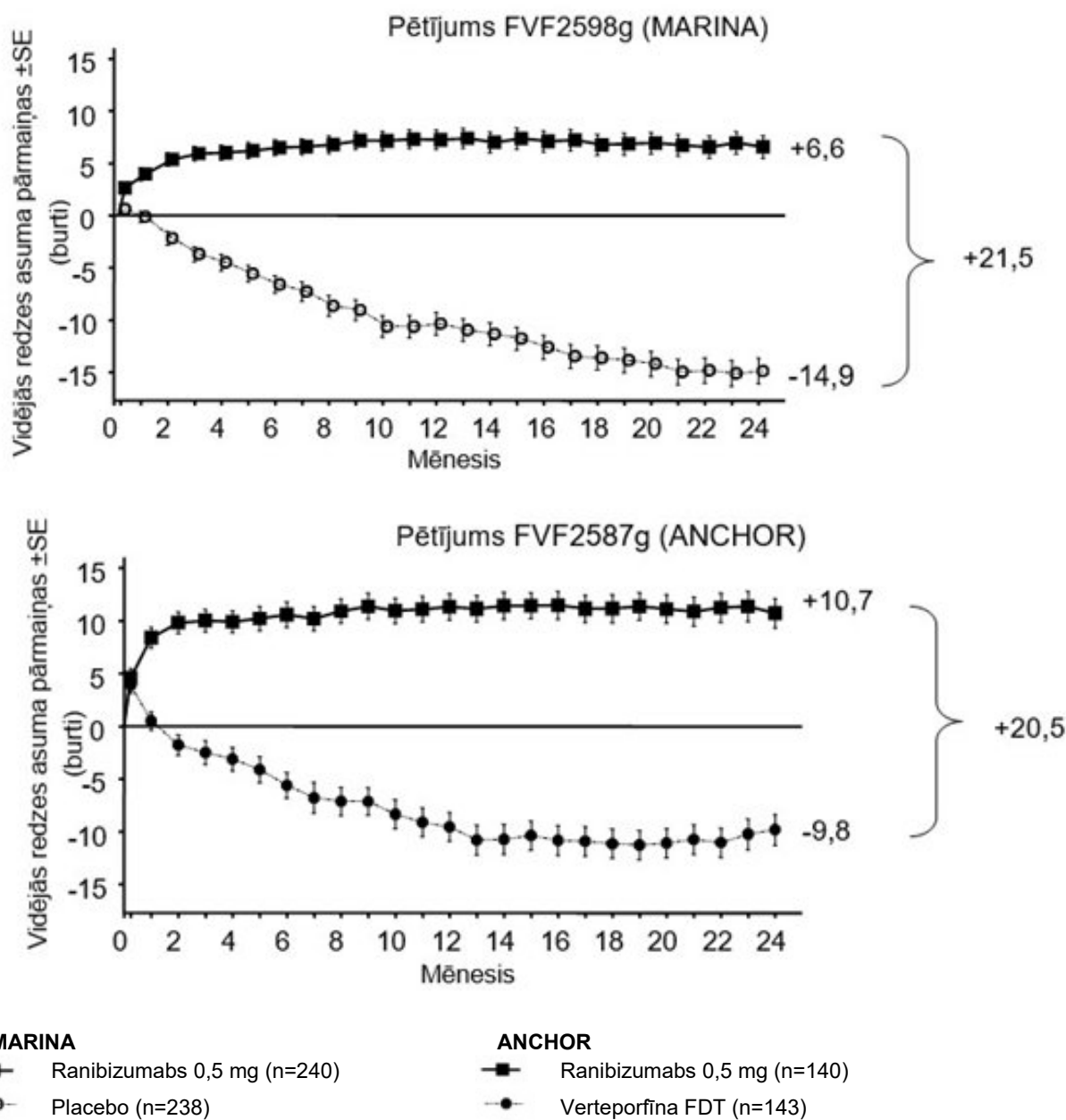
Galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 1. tabulā un 1. attēlā.

1. tabula. Rezultāti pēc 12 un 24 mēnešiem pētījumos FVF2598g (MARINA) un FVF2587g (ANCHOR)

Rezultāta rādītājs	Mēnesis	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Placebo injekcijas (n=238)	Ranibizumabs 0,5 mg (n=240)	Verteporfina FDT (n=143)	Ranibizumabs 0,5 mg (n=140)
<15 burtu zaudējums redzes asumā (%) ^a (redzes saglabāšana, primārais mērķa kritērijs)	12. mēnesis	62%	95%	64%	96%
	24. mēnesis	53%	90%	66%	90%
≥15 burtu pieaugums redzes asumā (%) ^a	12. mēnesis	5%	34%	6%	40%
	24. mēnesis	4%	33%	6%	41%
Vidējās redzes asuma pārmaiņas (burti) (SN) ^a	12. mēnesis	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. mēnesis	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

1. attēls. Vidējā redzes asuma izmaiņas no sākuma līdz 24. mēnesim pētījumā FVF2598g (MARINA) un pētījumā FVF2587g (ANCHOR)



Abu klīnisko pētījumu rezultāti pierāda, ka, turpinot ārstēšanu ar ranibizumabu, iespējams uzlabot redzes asumu pacientiem, kuriem labākais koriģētais redzes asums (BCVA) pirmajā ārstēšanas gadā samazinājās par ≥ 15 burtiem.

Salīdzinot ar kontroles grupu, statistiski nozīmīgāki pacientu ziņotie redzes uzlabošanās guvumi, kas noteikti atbilstoši NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire – 25* - Nacionālā Acu Institūta Redzes funkciju anketa - 25), tika novēroti MARINA un ANCHOR pētījumos ar ranibizumabu.

Pētījumā FVF3192g (PIER) 184 pacienti ar jebkāda veida neovaskulāru AMD tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu ranibizumaba 0,3 mg, ranibizumaba 0,5 mg vai placebo injekcijas reizi mēnesī, 3 secīgas devas, pēc tam devu ievadīja reizi 3 mēnešos. Pētījuma 14. mēnesī placebo grupas pacientiem tika atļauts saņemt ranibizumabu un 19. mēnesī bija iespējama biežāka ārstēšana. PIER pētījumā ar ranibizumabu ārstētie pacienti saņēma vidēji 10 ārstēšanas reizes.

Pēc sākotnēja redzes asuma uzlabošanās (pēc ikmēneša devu ievadīšanas) vidēji pacientiem, redzes asums mazinājās, lietojot devu reizi četros mēnešos, un 12. mēnesī atjaunojās sākotnējā līmenī, un 24. mēnesī šāda ietekme bija saglabājusies vairumam ar ranibizumabu ārstēto pacientu (82%). Ierobežots informācijas daudzums par placebo grupas pacientiem, kuri vēlāk saņēma ranibizumabu, liecina, ka agrīna ārstēšanas uzsākšana var būt saistīta ar labākām redzes saglabāšanas iespējām.

Divu, pēc reģistrācijas veiktu pētījumu (MONT BLANC, BPD952A2308 un DENALI, BPD952A2309) dati apstiprināja ranibizumaba efektivitāti, bet neliecina par papildu kombinētas verteporfina (Visudyne PDT) un ranibizumaba terapijas efektu, salīdzinot ar ranibizumaba monoterapiju.

Ar PM saistītas sekundāras CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar PM saistītas CNV izraisītiem redzes traucējumiem novērtēta, pamatojoties uz 12 mēnešu datiem no dubultmaskēta, kontrolēta centrāla pētījuma F2301 (RADIANCE). Šajā pētījumā 277 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:2:1 vienā no šādām terapijas grupām:

- I grupa (ranibizumabs 0,5 mg, dozēšanas režīms, pamatots ar “stabilitātes” kritērijiem, kas definēts šādi, – nav BCVA izmaiņu, salīdzinot ar divām iepriekšējām ikmēneša novērtēšanas reizēm).
- II grupa (ranibizumabs 0,5 mg, dozēšanas režīms, pamatots ar “slimības aktivitātes” kritērijiem, kas definēts šādi, – redzes traucējumi, kas saistīti ar intra- vai subretinālo šķidrumu vai aktīvu noplūdi CNV bojājumu dēļ, izmeklējot ar optiskās koherences tomogrāfiju (OCT) un/vai fluorescēna angiogrāfiju (FA)).
- III grupa (vPDT, – pacientiem tika atļauts saņemt ārstēšanu ar ranibizumabu, sākot no 3. mēneša). II grupā, kurā pacienti saņēma ieteicamās devas (skatīt 4.2. apakšpunktu), pētījuma 12 mēnešu laikā 50,9% pacientu bija nepieciešamas 1 vai 2 injekcijas, 34,5% pacientu bija nepieciešamas 3 līdz 5 injekcijas un 14,7% pacientu - 6 līdz 12 injekcijas. II grupā iekļautajiem 62,9% pacientu pētījuma otrajā 6 mēnešu periodā injekcijas nebija nepieciešamas.

Galvenie rezultātu rādītāji pētījumā RADIANCE apkopoti 2. tabulā un 2. attēlā.

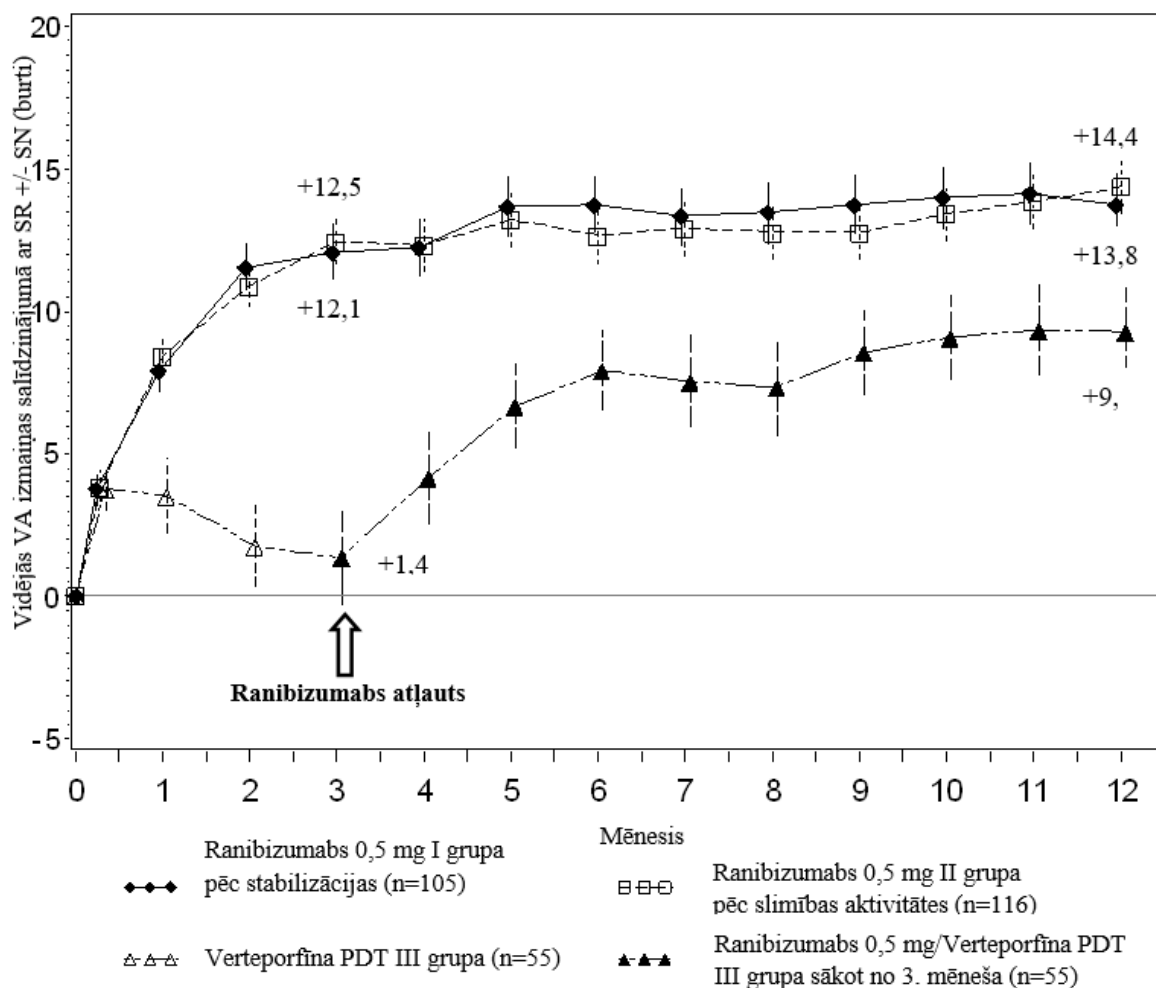
2. tabula. Rezultāti pēc 3. un 12. mēneša (pētījumā RADIANCE)

	I grupa Ranibizumabs 0,5 mg “redzes stabilitāte” (n=105)	II grupa Ranibizumabs 0,5 mg “slimības aktivitāte” (n=116)	III grupa vPDT^b (n=55)
3. mēnesis			
Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 3. mēnesim, salīdzinot ar sākumstāvokli ^a (burti)	+10,5	+10,6	+2,2
Pacientu īpatsvars, kuru ieguvums: ≥15 burti, vai sasniegti ≥84 burti BCVA	38,1%	43,1%	14,5%
12. mēnesis			
Injekciju skaits līdz 12. mēnesim:			
Vidējā vērtība	4,6	3,5	N/D
Mediāna	4,0	2,5	N/D
Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 12. mēnesim, salīdzinot ar sākumstāvokli (burti)	+12,8	+12,5	N/D
Pacientu īpatsvars, kuru ieguvums: ≥15 burti, vai sasniegti ≥84 burti BCVA	53,3%	51,7%	N/D

^a p <0,00001, salīdzinot ar vPDT kontroles grupu

^b Salīdzinošā kontroles grupa līdz 3. mēnesim. Pacientiem, kas randomizēti, lai saņemtu vPDT, tika atļauts saņemt ārstēšanu ar ranibizumabu, sākot no 3. mēneša (III grupa; 38 pacienti saņēma ranibizumabu, sākot no 3. mēneša)

2. attēls. Vidējā BCVA izmaiņas no sākuma līdz 12. mēnesim (RADIANCE)



Redzes uzlabošanos pavadīja tīklenes centrālās daļas biezuma samazinājums.

Pacientu ziņotie ieguvumi novēroti ranibizumaba terapijas grupās, salīdzinot ar vPDT (p vērtība <0,05), izsakot kā uzlabošanos attiecībā uz saliktajiem rādītājiem un vairākiem apakšgrupu rādītājiem (redzes funkcijas, redzes tuvumā, garīgās veselības uzlabošanās un atkarības mazināšanās) atbilstoši anketas (NEI VFQ-25) rādītājiem.

CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana (citu iemeslu dēļ nevis PM un mitrās AMD izraisīti)

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar CNV izraisītiem redzes traucējumiem novērtēta, pamatojoties uz 12 mēnešu datiem no dubultmaskēta, placebo kontrolēta centrāla pētījuma G2301 (MINERVA). Šajā pētījumā 178 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu:

- sākumā 0,5 mg ranibizumaba, kam seko individuāli piemērota ārstēšanas shēma, ņemot vērā slimības aktivitāti, novērtējot redzes asumu un/vai anatomiskos parametrus (piem., redzes asuma pasliktināšanās, intra/subretināls šķidrums, hemorāģija vai noplūde);
- sākumā placebo injekciju, kam seko individuāli piemērota ārstēšanas shēma, ņemot vērā slimības aktivitāti.

2. mēnesī visi pacienti pēc nepieciešamības saņēma atklātu ārstēšanu ar ranibizumabu.

Galvenie rezultātu rādītāji pētījumā MINERVA apkopoti 3. tabulā un 3. attēlā. Tika novērota redzes uzlabošanās un to pavadīja tīklenes centrālās daļas biezuma samazinājums 12 mēnešu laikā.

Vidējais injekciju skaits 12 mēnešu laikā bija 5,8 ranibizumaba grupā salīdzinot ar 5,4 placebo grupā, kur pacienti sākot no 2. mēneša varēja saņemt ranibizumabu. 7 no 59 pacientiem placebo grupā pētāmajā acī 12 mēnešu periodā nesaņēma nekāda veida terapiju.

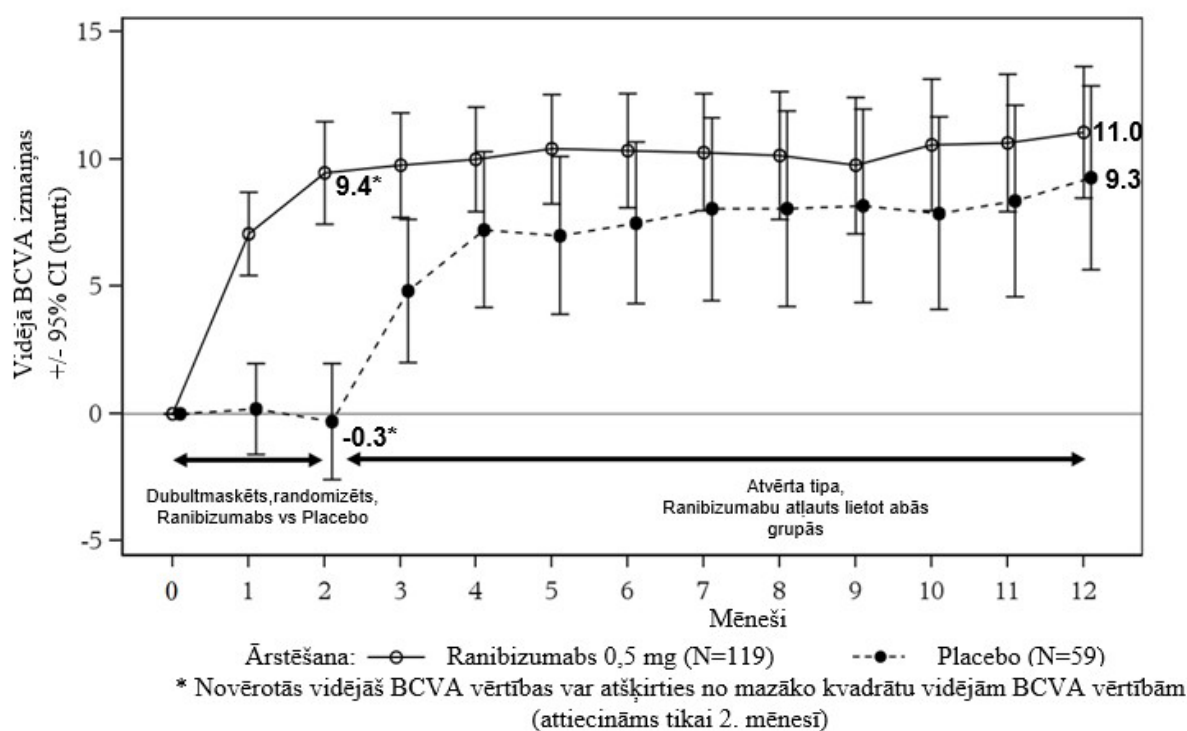
3. tabula. Rezultāti 2. mēnesī (MINERVA)

	0,5 mg ranibizumaba (n=119)	Placebo (n=59)
Vidējās BCVA izmaiņas no sākotnējiem rādītājiem līdz 2. mēnesim ^a	9,5 burti	-0,4 burti
Pacienti, kuriem pieaugums par ≥ 15 burtiem salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem vai sasniedz 84 burtus 2. mēnesī	31,4%	12,3%
Pacienti, kuri nezaudē >15 burtus no sākuma līdz 2. mēnesim	99,2%	94,7%
CSFT ^b samazināšanās no sākuma līdz 2. mēnesim ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Vienpusējās p <0,001 salīdzināšana ar placebo kontroli

^b CSFT - tīklenes centrālās daļas biezums

3. attēls. Vidējā BCVA izmaiņas no sākuma līdz 12. mēnesim (MINERVA)



2. mēnesī, salīdzinot ranibizumabu un placebo, novēroja konsekventu terapijas ietekmi gan kopumā, gan arī apakšgrupās, kas veidotas atbilstoši etioloģijas veidam terapijas sākumā:

4. tabula. Terapijas ietekme kopumā un apakšgrupās, kas veidotas atbilstoši etioloģijas veidam terapijas sākumā

Kopumā un atbilstoši etioloģijas veidam terapijas sākumā	Terapijas efekts pār placebo [burti]	Pacientu skaits [n] (terapija +placebo)
Kopumā	9,9	178
Angioīdas strijas	14,6	27
Pēciekaisuma retinohoroidopātija	6,5	28
Centrāla seroza horioretinopātija	5,0	23
Idiopātiska horioretinopātija	11,4	63
Dažādas etioloģijas ^a	10,6	37

^a ietver dažādus, reti sastopamus etioloģijas veidus, kas nav iekļauti citās apakšgrupās

Centrālā pētījumā G2301 (MINERVA) pieci pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar sekundāriem CNV izraisītiem redzes traucējumiem sākumā saņēma atklātu ārstēšanu ar 0,5 mg ranibizumaba, kam sekoja individuāli piemērota terapijas shēma līdzīgi kā pieaugušo populācijā. Visiem pieciem pacientiem BCVA rādītāji no sākuma līdz 12. mēnesim uzlabojās diapazonā līdz 5 līdz 38 burtiem (vidēji 16,6 burti). Redzes uzlabošanas pavadīja tīklenes centrālās daļas biezuma stabilizēšanās vai samazinājums 12 mēnešu laikā. Vidējais ranibizumaba injekciju skaits pētāmajā acī 12 mēnešu laikā bija 3 (diapazons: 2 līdz 5). Kopumā ranibizumaba terapija bija labi panesama.

DME radītu redzes traucējumu ārstēšana

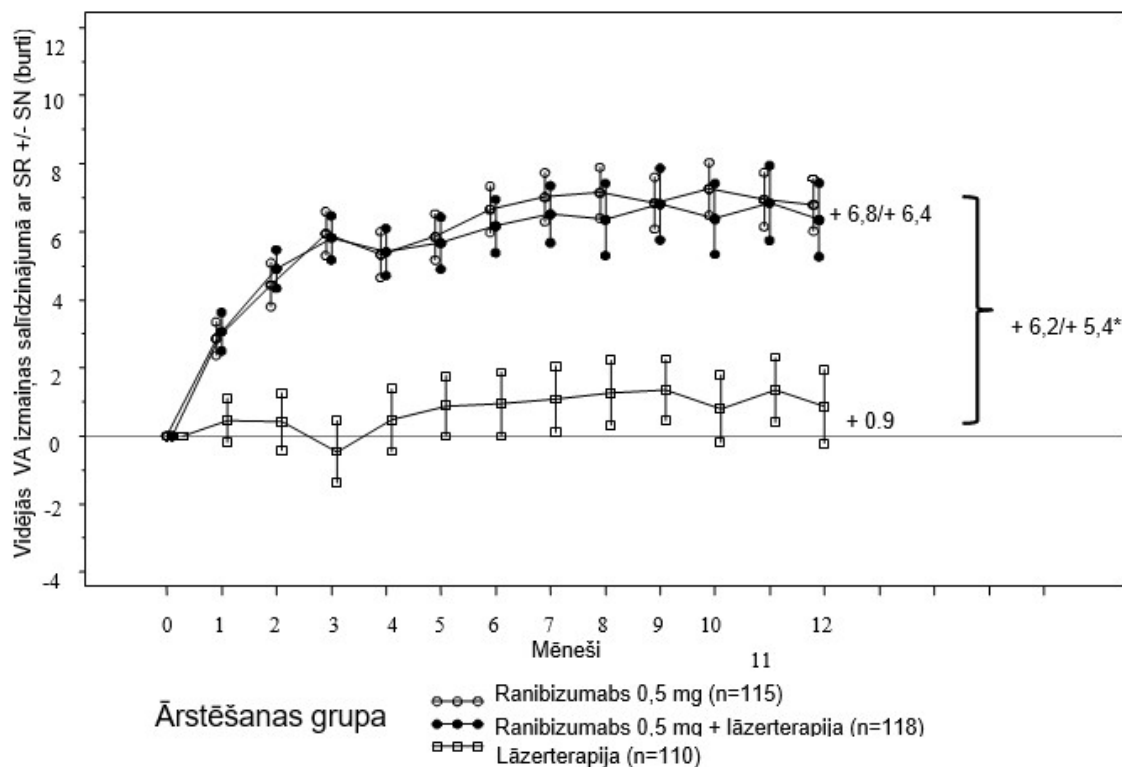
Ranibizumaba efektivitāti un drošumu vērtēja trīs randomizētos, kontrolētos vismaz 12 mēnešu ilgos pētījumos. Kopumā šajos pētījumos iesaistīja 868 pacientus (708 aktīvās terapijas un 160 kontroles grupā).

II fāzes pētījumā D2201 (RESOLVE) 151 pacients tika ārstēts ar ranibizumabu (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) vai placebo (n=49), reizi mēnesī saņemot intravitreālas injekcijas. Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 12. mēnesim, salīdzinot ar sākumstāvokli bija +7,8 ($\pm 7,72$) burti, apkopojot datus par pacientiem, kas tika ārstēti ar ranibizumabu (n=102) salīdzinājumā ar -0,1 ($\pm 9,77$) burtiem pacientiem, kuri saņēma placebo; un vidējās BCVA izmaiņas 12. mēnesī, salīdzinot ar sākumstāvokli bija attiecīgi 10,3 ($\pm 9,1$) burti un -1,4 ($\pm 14,2$) burti ($p < 0,0001$ atšķirībai ārstēšanas rezultātos).

III fāzes pētījumā D2301 (RESTORE) 345 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu 0,5 mg ranibizumaba monoterapijas veidā un placebo fotokoagulāciju ar lāzeru, 0,5 mg ranibizumaba un fotokoagulāciju ar lāzeri kombinācijā vai placebo injekciju un fotokoagulāciju ar lāzeru. 240 pacienti, kuri iepriekš pabeidza 12 mēnešu ilgu RESTORE pētījumu, tika iekļauti atklātajā, daudzcentru 24 mēnešu ilgajā pagarinājuma (RESTORE Extension) pētījumā. Pacienti tika ārstēti ar 0,5 mg ranibizumaba *pro re nata* (PRN), veicot injekciju tajā pašā acī, kas tika izvēlēta pamata (D2301 RESTORE) pētījumā.

Galvenie rezultāta rādītāji apkopoti 5. tabulā (RESTORE un Extension) un 4. attēlā (RESTORE).

4. attēls. Vidējās redzes asuma izmaiņas laika gaitā no pētījuma sākuma D2301 (RESTORE)



SR = sākotnējie rādītāji; SN = vidējās vērtības standarta kļūda

* Atšķirība pēc mazāko kvadrātu metodes, $p < 0,0001/0,0004$, pamatojoties uz divpusējo stratificēto Cochran-Mantel-Haenszel testu

Šādu ietekmi 12. mēnesī konsekventi novēroja lielākajā daļā apakšgrupu. Tomēr pacienti ar sākotnējiem BCVA rādītājiem >73 burti un makulas tūsku ar tīklenes biežumu centrālajā daļā $<300 \mu\text{m}$ neguva labumu no ārstēšanas ar ranibizumabu salīdzinājumā ar lāzera fotokoagulāciju.

5. tabula. Pētījuma D2301 (RESTORE) ārstēšanas rezultāti 12. mēnesī un pētījuma D2301-E1 (RESTORE Extension) ārstēšanas rezultāti 36. mēnesī

Rezultāta rādītājs 12. mēnesī salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem pētījumā D2301 (RESTORE)	0,5 mg ranibizumaba n=115	0,5 mg ranibizumaba + lāzerterapija n=118	Lāzerterapija n=110
Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 12. mēnesim ^a (\pm SN)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Vidējās BCVA izmaiņas 12. mēnesī (\pm SN)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Pieaugums par ≥ 15 burtiem jeb BCVA ≥ 84 burtiem 12. mēnesī (%)	22,6	22,9	8,2
Vidējais injekciju skaits (0-11 mēneši)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
Rezultāta rādītājs 36. mēnesī salīdzinājumā ar D2301 (RESTORE) sākotnējiem rādītājiem pētījumā D2301-E1 (RESTORE Extension)	Pirms tam 0,5 mg ranibizumaba n=83	Pirms tam 0,5 mg ranibizumaba + lāzerterapija n=83	Pirms tam lāzerterapija n=74
Vidējās BCVA izmaiņas 24. mēnesī (SN)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Vidējās BCVA izmaiņas 36. mēnesī (SN)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)

Rezultāta rādītājs 12. mēnesī salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem pētījumā D2301 (RESTORE)	0,5 mg ranibizumaba n=115	0,5 mg ranibizumaba + lāzerterapija n=118	Lāzerterapija n=110
Pieaugums par ≥ 15 burtiem jeb BCVA ≥ 84 burtiem 36. mēnesī (%)	27,7	30,1	21,6
Vidējais injekciju skaits (12-35 mēneši)*	6,8	6,0	6,5

^a $p < 0,0001$ ranibizumaba ārstēšanas grupu salīdzinājumam ar lāzerterapijas ārstēšanas grupu. n D2301-E1 (RESTORE Extension) pētījumā ir pacientu skaits ar rādītāju gan D2301 (RESTORE) sākumstāvoklī (0. mēnesī), gan vizītē 36. mēnesī.

* Pacientu proporcija, kuriem nebija vajadzīga ārstēšana ar ranibizumabu pagarinājuma pētījumā, bija 19% grupā, kura iepriekš saņēma ranibizumabu, 25% grupā, kura iepriekš saņēma ranibizumabu un lāzerterapiju, un 20% grupā, kura iepriekš saņēma lāzerterapiju.

Salīdzinot ar kontroles grupu, statistiski nozīmīgāki pacientu ziņotie redzes uzlabošanās guvumi, kas noteikti atbilstoši NEI VFQ-25, tika novēroti ārstēšanai ar ranibizumabu (ar lāzerterapiju vai bez tās). Citās šīs anketas apakšgrupās atšķirības ārstēšanās rezultātos nevarēja noteikt.

Ilgstošs ranibizumaba drošuma profils, kas novērots 24 mēnešu ilgajā pagarinājuma pētījumā, sakrīt ar zināmu ranibizumaba drošuma profilu.

D2304 (RETAIN) pētījuma IIIb fāzē 372 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu:

- 0,5 mg ranibizumaba ar vienlaicīgu fotokoagulāciju ar lāzeri pēc „ārstēt un pagarināt [*treat-and-extend* (TE)]” shēmas,
- 0,5 mg ranibizumaba monoterapijas veidā pēc TE shēmas,
- 0,5 mg ranibizumaba monoterapijas veidā pēc *pro re nata* (PRN) shēmas.

Visās grupās ranibizumabs tika lietots vienu reizi mēnesī līdz brīdim, kad veicot pārbaudes trīs mēnešus pēc kārtas, konstatēja BCVA stabilizāciju. Pēc TE shēmas ranibizumabs tika lietots ar 2–3 mēnešu ārstēšanas intervālu. Visās grupās ārstēšana ar viena mēneša intervālu tika atsākta, ja konstatēja ar DME progresiju izraisītu BCVA samazinājumu un tā tika turpināta līdz BCVA atkal stabilizējās.

Plānoto ārstēšanas vizīšu skaits pēc sākotnējām 3 injekcijām saskaņā ar TE un PRN shēmu bija attiecīgi 13 un 20. Ievērojot abas TE shēmas, vairāk nekā 70% pacientu saglabāja savus BCVA rādītājus ar vidējo vizīšu biežumu ≥ 2 mēneši.

Galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Pētījuma D2304 (RETAIN) ārstēšanas rezultāti

Rezultāta rādītājs salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem	TE 0,5 mg ranibizumaba + lāzerterapija n=117	TE tikai 0,5 mg ranibizumaba n=125	PRN 0,5 mg ranibizumaba n=117
Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 12. mēnesim (SN)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Vidējās BCVA izmaiņas no 1. līdz 24. mēnesim (SN)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Vidējās BCVA izmaiņas 24. mēnesī (SN)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Pieaugums par ≥ 15 burtiem jeb BCVA ≥ 84 burtiem	25,6	28,0	30,8

Rezultāta rādītājs salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem	TE 0,5 mg ranibizumaba + lāzerterapija n=117	TE tikai 0,5 mg ranibizumaba n=125	PRN 0,5 mg ranibizumaba n=117
24. mēnesī (%)			
Vidējais injekciju skaits (0-23 mēneši)	12,4	12,8	10,7

^a p < 0,0001 nepārākuma novērtējumam, salīdzinot ar PRN

DME pētījumos uzlabojums BCVA bija saistīts ar vidējā CSFT samazinājumu laika gaitā visās terapijas grupās.

PDR ārstēšana

Ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar PDR izvērtēta S Protokolā, kur tika vērtēta ārstēšana ar ranibizumaba 0,5 mg intravitreālām injekcijām salīdzinājumā ar panretinālu fotokoagulāciju (PRP). Primārais mērķa kritērijs bija vidējās redzes asuma izmaiņas 2. gadā. Papildus tika vērtētas diabētiskas retinopātijas (DR) smaguma izmaiņas, balstoties uz fundus (acs dibena) kameras uzņemtām fotogrāfijām, izmantojot DR smaguma rādītāju (DRSS – *DR severity score*).

S Protokols bija daudzcentru, randomizēts, ar aktīvo vielu kontrolēts, paralēlu grupu, ne mazākas iedarbības III fāzes pētījums, kurā tika randomizēti 305 pacienti (394 pētāmās acis) ar PDR ar vai bez sākotnējo DME. Pētījumā tika salīdzinātas ranibizumaba 0,5 mg intravitreālas injekcijas ar standarta ārstēšanu ar PRP. Kopumā 191 acs (48,5%) tika randomizēta ranibizumaba 0,5 mg ievadīšanai un 203 acis (51,5%) tika randomizētas PRP terapijai. Kopumā 88 acīm (22,3%) bija sākotnējais DME: 42 (22,0%) un 46 (22,7%) acis attiecīgi ranibizumaba un PRP terapijas grupās.

Šajā pētījumā vidējās redzes asuma izmaiņas 2. gadā bija +2,7 burti ranibizumaba grupā, salīdzinot ar -0,7 burtiem PRP grupā. Mazāko kvadrātu vidējo vērtību atšķirība bija 3,5 burti (95% TI: [0,2 līdz 6,7]).

1. gadā 41,8% acu bija ≥ 2 soļu DRSS uzlabošanās pēc ārstēšanas ar ranibizumabu (n=189) salīdzinājumā ar 14,6% acu, kas tika ārstētas ar PRP (n=199). Novērtētā atšķirība starp ranibizumabu un lāzerterapiju bija 27,4% (95% TI: [18,9, 35,9]).

7. tabula DRSS uzlabošanās vai pasliktināšanās ≥ 2 vai ≥ 3 soļi 1. gadā S Protokola ietvaros (LOCF Metode)

Kategorizētās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo	Protokols		
	Ranibizumabs 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Attiecību atšķirība (%), TI
≥ 2 soļu uzlabojums			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9, 35,9)
≥ 3 soļu uzlabojums			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9, 32,6)
≥ 2 soļu pasliktināšanās			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7, -5,2)
≥ 3 soļu pasliktināšanās			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3, -0,5)
DRSS = diabētiskas retinopātijas smaguma punkti, n = pacientu skaits, kuru stāvoklis bija apmierinošs vizītes laikā, N = kopējais pētāmo acu skaits.			

1. gadā S Protokola ranibizumaba terapijas grupā, ≥ 2 soļu uzlabošanās DRSS bija pastāvīgs acīm bez DME (39,9%) un ar sākotnējo DME (48,8%).

S Protokola 2. gada analīzes dati parādīja, ka 42,3% (n=80) acu ranibizumaba terapijas grupā bija ≥ 2 soļu sākotnējā DRSS uzlabošanās salīdzinājumā ar 23,1% (n=46) acīm PRP grupā. Ranibizumaba terapijas grupā, ≥ 2 soļu sākotnējā DRSS uzlabošanās bija novērota 58,5% (n=24) acu ar sākotnējo DME un 37,8% (n=56) acu bez DME.

Diabētiskas retinopātijas smaguma pakāpes rezultāts (DRSS - *diabetic retinopathy severity score*) bija izvērtēts arī trijos atsevišķos, aktīvi kontrolētos III fāzes DME pētījumos (ranibizumabs 0,5 mg PRN salīdzinot ar lāzertterapiju), kas kopumā iekļāva 875 pacientus, no kuriem apmēram 75% bija aziātu izcelsmes. Šo pētījumu metaanalīzē 48,4% no 315 pacientiem, kuru DRSS rezultāts iedalā tos pacientu apakšgrupā ar vidēji smagu neproliferatīvu DR (NPDR) vai smagāku sākuma stāvokli, bija ≥ 2 pakāpju uzlabojums DRSS rezultātos 12. mēnesī, lietojot ranibizumabu (n=192), salīdzinot ar 14,6% pacientu, kurus ārstēja ar lāzertterapiju (n=123). Aprēķinātā atšķirība starp ranibizumabu un lāzertterapiju bija 29,9% (95% TI: [20,0; 39,7]). 405 pacientiem, kuru DRSS rezultāts tos iedalīja pacientu apakšgrupā ar vidēju NPDR vai labāku stāvokli, ≥ 2 pakāpju uzlabojumu novēroja attiecīgi 1,4% un 0,9% ranibizumaba un lāzertterapijas grupās.

Ar RVO saistītas sekundāras makulāras tūskas izraisītu redzes traucējumu ārstēšana

Ranibizumaba klīnisko efektivitāti un drošumu vērtēja randomizētos, dubultmaskētos, kontrolētos pētījumos BRAVO un CRUISE, kuros piedalījās pacienti ar RVO saistītas sekundāras makulas tūskas izraisītiem redzes traucējumiem, attiecīgi ar BRVO (n=397) un CRVO (n=392). Abos pētījumos pacienti saņēma vai nu 0,3 mg vai 0,5 mg ranibizumaba, vai placebo injekcijas. Pēc 6 mēnešiem placebo kontroles grupas pacientiem nomainīja terapiju uz ārstēšanu ar 0,5 mg ranibizumaba.

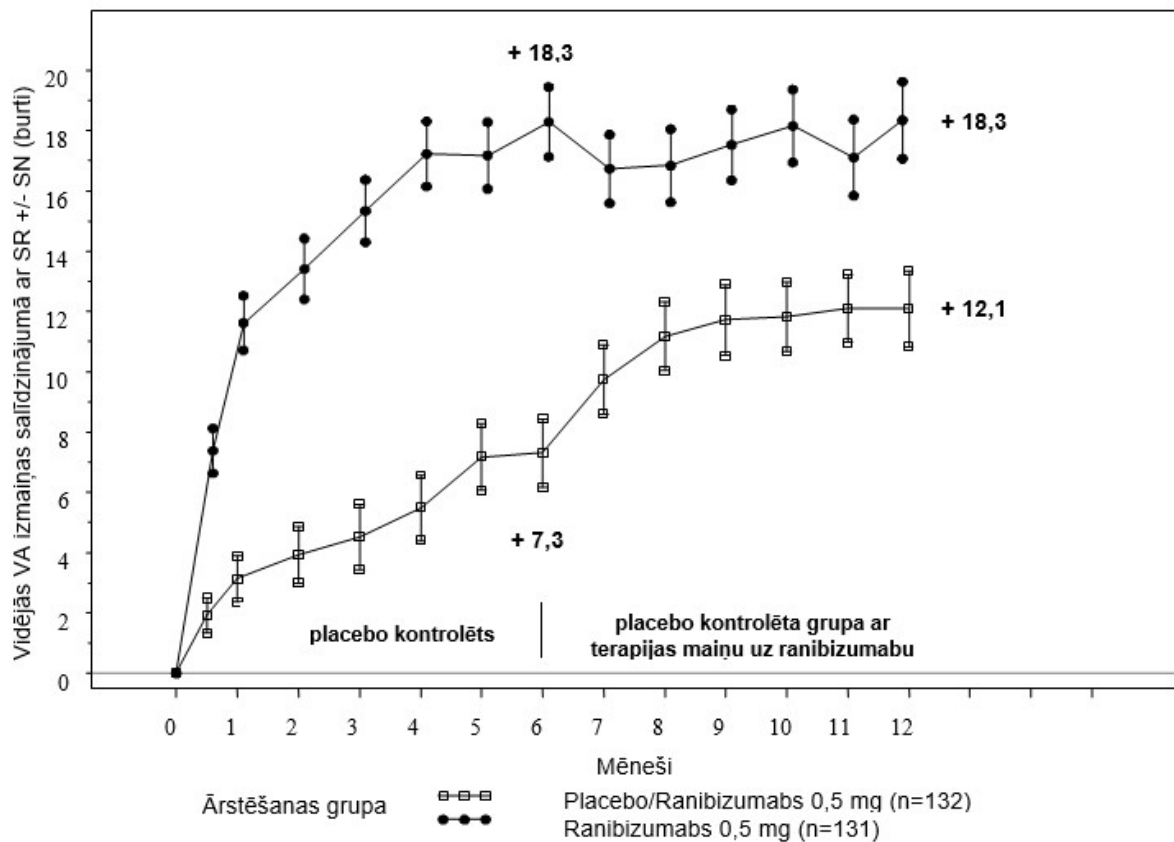
BRAVO un CRUISE galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 8. tabulā un 5. un 6. attēlā.

8. tabula. Rezultāti 6. un 12. mēnesī (BRAVO un CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Placebo/ ranibizumabs 0,5 mg (n=132)	Ranibizumabs 0,5 mg (n=131)	Placebo/ ranibizumabs 0,5 mg (n=130)	Ranibizumabs 0,5 mg (n=130)
Vidējās redzes asuma pārmaiņas 6. mēnesī ^a (burti) (SN) (primārais mērķa kritērijs)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Vidējās BCVA izmaiņas 12. mēnesī (burti) (SN)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
≥15 burtu pieaugums redzes asumā (%) pēc 6 mēnešiem ^a	28,8	61,1	16,9	47,7
≥15 burtu pieaugums redzes asumā (%) pēc 12 mēnešiem	43,9	60,3	33,1	50,8
Pacientu īpatsvars (%), kuriem 12 mēnešu pētījuma laikā veica fotokoagulāciju ar lāzeru	61,4	34,4	NP	NP

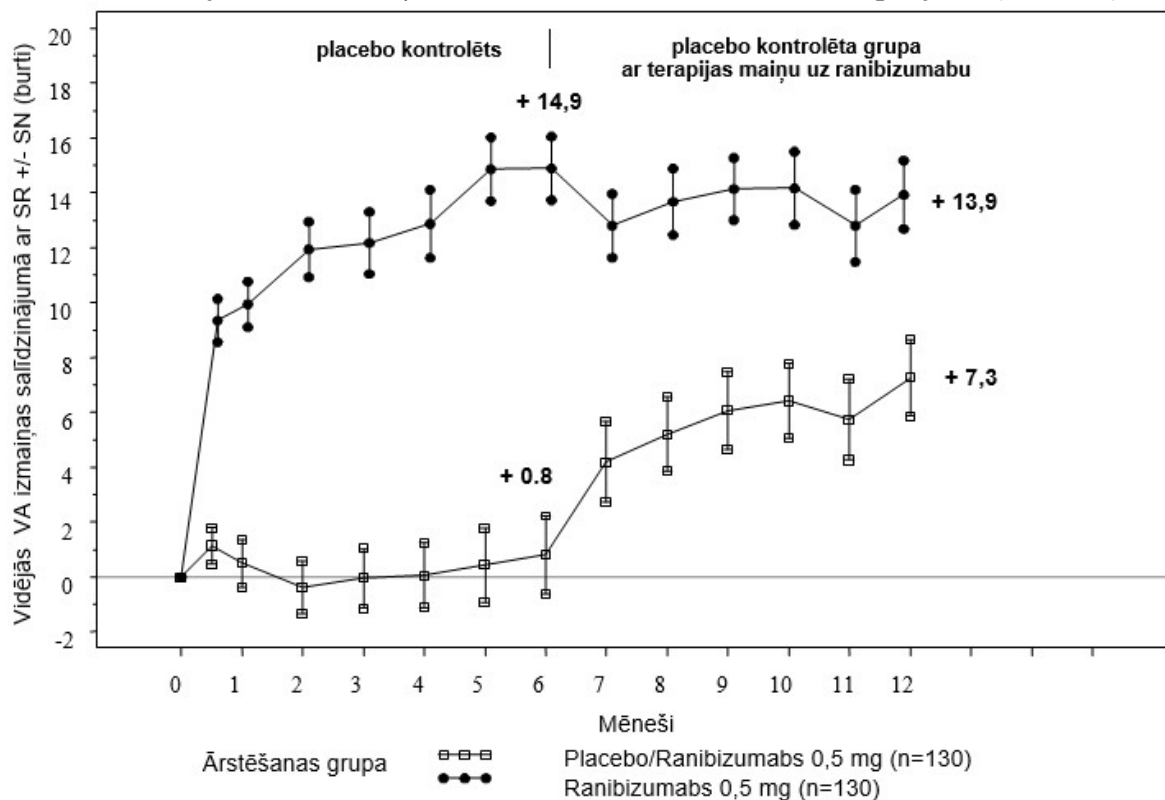
^a p < 0,0001 abiem pētījumiem

5. attēls. Vidējā BCVA izmaiņas no sākuma līdz 6. un 12. mēnesim pētījumā (BRAVO)



SR = sākotnējie rādītāji; SN = vidējās vērtības standarta kļūda

6. attēls. Vidējā BCVA izmaiņas no sākuma līdz 6. un 12. mēnesim pētījumā (CRUISE)



SR = sākotnējie rādītāji; SN = vidējās vērtības standarta kļūda

Abos pētījumos redzes uzlabošanas pavadīja pastāvīga un būtiska makulārās tūskas samazināšanās, par ko liecināja tīklenes centrālās daļas biezuma mērījumi.

Pacienti ar CRVO (CRUISE un pagarinājuma pētījums HORIZON): pacienti, kuri pirmo 6 mēnešu laikā saņēma ārstēšanu ar placebo un vēlāk saņēma ranibizumabu, nesaņiedza līdzīgu redzes asuma uzlabošanu līdz 24. mēnesim (~6 burti) salīdzinot ar pacientiem, kuri jau no pētījuma sākuma tika ārstēti ar ranibizumabu (~12 burti).

Salīdzinot ar kontroles grupu, „tuvuma aktivitātes” un „tāluma aktivitātes” apakšgrupas statistiski nozīmīgāki pacientu ziņotie redzes uzlabošanās guvumi, kas noteikti atbilstoši NEI VFQ-25, tika novēroti ārstēšanai ar ranibizumabu.

Ilgtermiņa (24 mēnešu) ranibizumaba klīniskais drošums un efektivitāte pacientiem ar RVO saistītas sekundāras makulas tūskas izraisītiem redzes traucējumiem tika vērtēts BRIGHTER (BRAVO) un CRYSTAL (CRVO) pētījumos. Abos pētījumos pacienti saņēma 0,5 mg ranibizumaba pēc PRN shēmas, kas pamatota ar individuāliem stabilizēšanās kritērijiem. BRIGHTER bija 3 grupu randomizēts, aktīvi kontrolēts pētījums, kurā 0,5 mg ranibizumaba lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar papildus lāzera fotokoagulāciju salīdzināja ar atsevišķu lāzera fotokoagulācijas lietošanu. Tās grupas pacienti, kuri sākotnēji saņēma tikai lāzertterapiju, pēc 6 mēnešiem varēja saņemt 0,5 mg ranibizumaba. CRYSTAL bija vienas grupas pētījums par 0,5 mg ranibizumaba lietošanu monoterapijā.

BRIGHTER un CRYSTAL galvenie rezultātu rādītāji apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. Rezultāti 6. un 24. mēnesī (BRIGHTER un CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumabs 0,5 mg n=180	Ranibizumabs 0,5 mg + lāzers n=178	Lāzers* n=90	Ranibizumabs 0,5 mg n=356
Vidējās BCVA pārmaiņas 6. mēnesī ^a (burti) (SN)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Vidējās BCVA pārmaiņas 24. mēnesī ^b (burti) (SN)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
≥15 burtu pieaugums BCVA (%) pēc 24 mēnešiem ^a	52,8	59,6	43,3	49,2
Vidējais injekciju skaits (SN) (0-23 mēneši)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NP	13,1 (6,39)
^a p <0,0001 abu grupu salīdzinājumam BRIGHTER pētījumā 6. mēnesī: ranibizumabs 0,5 mg salīdzinājumā ar lāzeru un ranibizumabs 0,5 mg + lāzers salīdzinājumā ar lāzeru. ^b p <0,0001 nulles hipotēzei CRYSTAL pētījumā; vidējās izmaiņas 24. mēnesī, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, ir nulle. * ārstēšana ar 0,5 mg ranibizumabu bija atļauta sākot no 6. mēneša (24 pacienti bija ārstēti tikai ar lāzeru).				

BRIGHTER pētījuma 24. mēnesī 0,5 mg ranibizumaba lietošana kopā ar lāzeru neuzrādīja pārākumu par ranibizumaba lietošanu monoterapijā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (95% TI – 2,8; 1,4).

Abos pētījumos straujš un statistiski nozīmīgs tīklenes centrālās daļas biezuma samazinājums bija novērots 1. mēnesī. Šis efekts saglabājās līdz 24. mēnesim.

Neatkarīgi no tīklenes išēmijas ranibizumaba terapijas efekts bija līdzīgs. BRIGHTER pētījumā pacientiem ar esošu išēmiju (n=46) vai tās trūkumu (n=133), kuri ārstēti ar ranibizumabu monoterapijā, vidējās izmaiņas 24. mēnesī salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem bija attiecīgi +15,3 un +15,6 burti. CRYSTAL pētījumā pacientiem ar esošu išēmiju (n=53) vai tās trūkumu (n=300), kuri ārstēti ar ranibizumabu monoterapijā, vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija attiecīgi +15,0 un +11,5 burti.

Efektu, kas izteikts kā redzes uzlabošanās, neatkarīgi no slimības ilguma novēroja gan BRIGHTER gan CRYSTAL pētījumā visiem pacientiem, kurus ārstēja ar 0,5 mg ranibizumaba monoterapijā. Pacientiem, kuru slimības ilgums bija <3 mēneši, BRIGHTER un CRYSTAL pētījumos novēroja redzes asuma palielināšanos attiecīgi par 13,3 un 10,0 burtiem 1. mēnesī un par 17,7 un 13,2 burtiem 24. mēnesī. Pacientiem, kuru slimības ilgums bija ≥12 mēneši, atbilstoša redzes asuma palielināšanās attiecīgajos pētījumos bija 8,6 un 8,4 burti. Jāapsver ārstēšanas uzsākšana diagnozes noteikšanas brīdī.

Ranibizumaba ilgtermiņa drošuma profils, ko novēroja 24 mēnešus ilgajos pētījumos, ir atbilstošs zināmajam ranibizumaba drošuma profilam.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ranibizumabam visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar neovaskulārās, ar vecumu saistītās makulārās deģenerācijas, DME izraisītu redzes traucējumu, ar RVO saistītās sekundāras makulāras tūskas, CNV izraisītu redzes traucējumu un diabētiskas retinopātijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc ranibizumaba intravitreālas ievadīšanas reizi mēnesī pacientiem ar neovaskulāru AMD ranibizumaba koncentrācija serumā parasti bija zema, maksimālais līmenis (C_{max}) parasti bija zemāks par koncentrāciju, kāda nepieciešama VEGF bioloģiskās aktivitātes nomākšanai par 50% (11-27 ng/ml, kā novērtēts *in vitro* šūnu proliferācijas testā). Lietojot devu 0,05-1,0 mg/acī, C_{max} bija proporcionāls devai. Koncentrācija serumā ierobežotam skaitam pacientu ar DME liecina, ka nevar izslēgt nedaudz palielinātas sistēmiskas iedarbības iespējamību, salīdzinot ar to, kādu novēroja pacientiem ar neovaskulāru AMD. Ranibizumaba koncentrācija serumā pacientiem ar RVO bija līdzīga vai nedaudz paaugstināta salīdzinot ar to, kādu novēroja pacientiem ar neovaskulāru AMD.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi un ranibizumaba izvadīšanu no seruma pacientiem ar neovaskulāru AMD, kas ārstēti ar 0,5 mg devu, vidējais ranibizumaba eliminācijas pusperiods no stiklveida ķermeņa ir aptuveni 9 dienas. Paredzams, ka ranibizumaba C_{max} serumā, kas sasniegta aptuveni 1 dienu pēc devas lietošanas, ievadot ranibizumabu 0,5 mg acī intravitreāli reizi mēnesī, būs robežās no 0,79 līdz 2,90 ng/ml, un C_{min} būs 0,07-0,49 ng/ml. Paredzams, ka ranibizumaba koncentrācija serumā būs aptuveni 90 000 reižu mazāka par koncentrāciju stiklveida ķermenī.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem: formāli pētījumi ranibizumaba farmakokinētikas noteikšanai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Pacientu ar neovaskulāru AMD populācijas farmakokinētikas analīzē 68% (136 no 200) bija nieru darbības traucējumi (46,5% viegli [50-80 ml/min], 20% vidēji smagi [30-50 ml/min] un 1,5% smagi [<30 ml/min]). Pacientiem ar RVO 48,2% pacientu (253 no 525) bija nieru darbības traucējumi (36,4% viegli, 9,5% vidēji smagi un 2,3% smagi). Sistēmiskais klīrenss bija nedaudz mazāks, bet tas nebija klīniski nozīmīgs.

Aknu darbības traucējumi: formāli pētījumi ranibizumaba farmakokinētikas noteikšanai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Abpusēja intravitreāla 0,25 mg līdz 2,0 mg ranibizumaba ievadīšana acī makaka sugas pērtiķiem vienu reizi 2 nedēļās līdz 26 nedēļām ilgi izraisīja no devas atkarīgu ietekmi uz aci.

Intraokulāri novēroja no devas atkarīgu priekšējās kameras miglaina izskata un šūnuskaita palielināšanos ar maksimumu 2 dienas pēc injekcijas. Iekaisuma atbildes reakcijas smaguma pakāpe parasti mazinājās, veicot nākamās injekcijas, vai atveseļošanās laikā. Mugurējā segmentā konstatēja stiklveida ķermeņa šūnu infiltrāciju un izgulsnējumus, kam arī bija tendence būt atkarīgiem no devas un parasti saglabājās līdz ārstēšanas perioda beigām. 26 nedēļu pētījumā stiklveida ķermeņa iekaisuma smaguma pakāpe palielinājās līdz ar injekciju skaitu. Tomēr pēc atveseļošanās novēroja šo parādību atgriezeniskumu. Mugurējā segmenta iekaisuma raksturs un rašanās laiks liecina par imūnmediētu antivielu atbildes reakciju, kas var būt klīniski nenozīmīga. Dažiem dzīvniekiem pēc relatīvi ilga intensīva iekaisuma novēroja kataraktas veidošanos, kas liecina, ka lēcas pārmaiņas bija sekundāras pēc smaga iekaisuma. Pārejošu intraokulārā spiediena palielināšanos pēc devas ievadīšanas novēroja pēc intravitreālām injekcijām, neatkarīgi no devas.

Mikroskopiskas acu pārmaiņas bija saistītas ar iekaisumu un neliecināja par deģeneratīviem procesiem. Granulomatozas iekaisīgas pārmaiņas novēroja dažu acu redzes nervu diskos. Šīs mugurējā segmenta pārmaiņas mazinājās un dažos gadījumos izzuda atveseļošanās periodā.

Pēc intravitreālas ievadīšanas sistēmiska toksiskuma pazīmes nekonstatēja. Ārstēto dzīvnieku apakšgrupā konstatēja antivielas pret ranibizumabu serumā un stiklveida ķermeņi.

Dati par kancerogenitāti vai mutagenitāti nav pieejami.

Grūsnēm pērtiķiem intravitreāla ranibizumaba lietošana izraisīja maksimālu sistēmisku iedarbību, kas 0,9-7 reizes pārsniedza nelabvēlīgākajā klīniskajā gadījumā novēroto zāļu iedarbību, nav saistīta ar toksisku ietekmi uz attīstību vai teratogenitāti, kā arī nekonstatēja ietekmi uz placentas masu vai struktūru, lai gan, pamatojoties uz ranibizumaba farmakoloģisko iedarbību, iespējama teratogēna un embrio-/fetotoksiska iedarbība.

Ranibizumaba mediētu efektu trūkums uz embrionālo/augļa attīstību visticamāk saistīts ar Fab fragmenta nespēju šķērsot placentu. Tomēr aprakstīts gadījums, kad mātei konstatēts augsts ranibizumaba līmenis serumā, un ranibizumabs konstatēts augļa serumā, kas liecina, ka anti-ranibizumaba antivielas darbojas kā (Fc reģiona saturoša) ranibizumaba nesējproteīns, tādējādi pazeminot tā seruma klīrensu mātes organismā un nodrošinot tā spēju šķērsot placentu. Tā kā embrionālās/augļa attīstības pētījumi veikti veselīgiem grūsnēm dzīvniekiem un slimības (piemēram, diabēts) var izmainīt placentas caurlaidību attiecībā pret Fab fragmentu, interpretējot pētījuma rezultātus jāievēro piesardzība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

α,α -trehalozes dihidrāts
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Histidīns
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Pirms lietošanas neatvērto flakonu 2 mēnesi drīkst uzglabāt temperatūrā, kas nepārsniedz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Tikai flakonu saturošs iepakojums

Viens flakons (I klases stikls) ar aizbāzni (hlorbutila gumija), kas satur 0,23 ml sterila šķīduma.

Flakona + filtra adatas + injekcijas adatas iepakojums

Viens flakons (I klases stikls) ar aizbāzni (hlorbutila gumija), kas satur 0,23 ml sterila šķīduma, 1 noapaļota filtra adata (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) un 1 injekcijas adata (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

Visi iepakojuma veidi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai flakonu saturošs iepakojums

Flakons paredzēts tikai vienai lietošanas reizei. Pēc injekcijas visi neizmantotie produkti ir jāizmet. Ja kāds flakons ir bojāts vai atvērts, to nedrīkst lietot. Vienīgi neskarts iepakojuma drošības marķējums garantē tā sterilitāti.

Intravitrēālās injekcijas sagatavošanai un veikšanai ir nepieciešamas sekojošās vienreizējas lietošanas medicīniskās ierīces:

- 5 µm filtra adata (18G)
- injekcijas adata (30G x ½") un 1 ml sterila šļirce (ar 0,05 ml atzīmi)

Šīs medicīniskās ierīces nav iekļautas šajā iepakojumā.

Flakona + filtra adatas + injekcijas adatas iepakojums

Flakons, filtra adata un injekcijas adata paredzēti tikai vienai lietošanas reizei. Atkārtota lietošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/bojājumus. Visi komponenti ir sterili. Ja kāda komponenta iepakojums ir bojāts vai atvērts, to nedrīkst lietot. Vienīgi neskarts komponenta iepakojuma drošības marķējums garantē tā sterilitāti.

Intravitrēālās injekcijas sagatavošanai un veikšanai ir nepieciešamas sekojošās vienreizējas lietošanas medicīniskās ierīces:

- 5 µm filtra adata (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, ietilpst komplektācijā)
- injekcijas adata (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm, ietilpst komplektācijā)
- 1 ml sterila šļirce (ar 0,05 ml atzīmi, nav iekļauta šajā iepakojumā)

Lai sagatavotu Byooviz intravitrēalai injekcijai pieaugušajiem, lūdzam Jūs ievērot sekojošus norādījumus:

1. Pirms šķiduma ievilkšanas šļircē jādezinficē flakona gumijas aizbāžņa ārējā daļa.
2. Pie 1 ml šļirces aseptiskos apstākļos piestiprina 5 µm filtra adatu (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm). Noapaļoto filtra adatu ieduriet flakona aizbāžņa centrā līdz adatas gals skar flakona apakšējo malu.
3. Turot flakonu vertikālā stāvoklī, ievelciet šļircē visu šķidrumu, nedaudz pieliecot flakonu, lai atvieglotu atlikušā šķiduma ievilkšanu.
4. Pārliecinieties, vai šļirces virzulis flakona satura atvilkšanas laikā ir atvilks pietiekami, lai nodrošinātu filtra adatas pilnīgu iztukšošanu.
5. Atstājiet noapaļoto filtra adatu flakona aizbāznī un atvienojiet šļirci no filtra adatas. Filtra adata pēc flakona satura atvilkšanas ir jāizmet – to nedrīkst izmantot intravitrēalajai injekcijai.
6. Aseptiskos apstākļos cieši piestipriniet injekcijas adatu (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm) pie šļirces.
7. Neatvienojot injekcijas adatu no šļirces, uzmanīgi noņemiet tās vāciņu.

Piezīme: lai noņemtu injekcijas adatas vāciņu, satveriet to aiz pamatnes.

8. Uzmanīgi izspiediet gaisu no šļirces kopā ar lieko šķidrumu un pielāgojiet devu līdz atzīmei 0,05 ml uz šļirces. Šļirce ir sagatavota injekcijas veikšanai.

Piezīme: nenoslaukiet injekcijas adatu. Neatvelciet atpakaļ šļirces virzuli.

Pēc injekcijas neuzvelciet atpakaļ adatas vāciņu un neatvienojiet adatu no šļirces. Izmetiet izmantoto šļirci kopā ar adatu tvertnē asiem priekšmetiem vai atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 18. augusts.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Byooviz izplatīšanas uzsākšanas katras dalībvalsts Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) izglītojošo materiālu saturs un formāts jāsaskaņo ar valsts kompetento institūciju.

Izglītojoši materiālu mērķis ir atbilstoši izglītēt pacientu par iespējamo nevēlamo blakusparādību galvenajām pazīmēm un simptomiem un to, kad steidzami jāvērsas pie ārsta, lai nodrošinātu šo blakusparādību ātru identificēšanu un ārstēšanu.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur Byooviz ir pārdots, visām oftalmoloģiskajām klīnikām, kuras plāno lietot Byooviz, ir izsniegta papildināta zāļu informācijas pakete pacientam.

Zāļu informācijas paketei pacientam jābūt gan pacienta informācijas bukletu veidā, gan audio faila veidā, kas satur šādu pamatinformāciju:

- lietošanas instrukcija;
- kā sagatavoties ārstēšanai ar Byooviz;
- kas jā dara pēc ārstēšanas ar Byooviz;
- nopietnu blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi, tai skaitā paaugstināts intraokulārais spiediens, intraokulārs iekaisums, tīklenes atslāņošanās un tīklenes plīsums, un infekciozs endoftalmīts;
- kad jāmeklē steidzama veselības aprūpes speciālista palīdzība.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

FLAKONS + FILTRA ADATA + INJEKCIJAS ADATA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Byooviz 10 mg/ml šķīdums injekcijām
ranibizumabum
2,3 mg/0,23 ml

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml satur 10 mg ranibizumaba. Katrs flakons satur 2,3 mg ranibizumaba 0,23 mililitros šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī α, α -trehalozes dihidrātu, histidīna hidrohlorīda monohidrātu, histidīnu, polisorbātu 20, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 x 0,23 ml flakons (2,3 mg),
1 filtra adata,
1 injekcijas adata.

Viena deva pieaugušajiem: 0,5 mg/0,05 ml. Lieko šķīdumu izvadīt.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravitrēlai lietošanai.

Flakons un adatas paredzētas tikai vienai lietošanas reizei.

Filtra adata nav paredzēta injekcijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1572/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Byooviz 10 mg/ml
Injekcija
ranibizumabum
Intravitreālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,3 mg/0,23 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Byooviz 10 mg/ml šķīdums injekcijām
ranibizumabum
2,3 mg/0,23 ml

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml satur 10 mg ranibizumaba. Katrs flakons satur 2,3 mg ranibizumaba 0,23 mililitros šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī α, α -trehalozes dihidrātu, histidīna hidrohlorīda monohidrātu, histidīnu, polisorbātu 20, ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 x 0,23 ml flakons (2,3 mg).
Viena deva pieaugušajiem: 0,5 mg/0,05 ml. Lieko šķīdumu izvadīt.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravitreālai lietošanai.
Flakons paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1572/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIĶETE

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Byooviz 10 mg/ml
Injekcija
ranibizumabum
Intravitreālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,3 mg/0,23 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pieaugušam pacientam

Byooviz 10 mg/ml šķīdums injekcijām *ranibizumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

PIEAUGUŠIE

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Byooviz un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Byooviz lietošanas
3. Kā tiek ievadītas Byooviz
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Byooviz
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Byooviz un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Byooviz

Byooviz ir šķīdums, kas tiek injicēts acī. Byooviz pieder pie zāļu grupas, kuru sauc par antineovaskularizācijas preparātiem. Tās satur aktīvo vielu, ko sauc par ranibizumabu.

Kādam nolūkam Byooviz lieto

Byooviz lieto pieaugušajiem, lai ārstētu dažādas acu slimības, kas izraisa redzes traucējumus.

Šīs slimības rodas sakarā ar tīklenes (gaismas jutīgs acs ābola slānis acs aizmugurējā daļā) bojājumu, ko izraisa:

- Bojātu, patoloģisku asinsvadu augšana. Tas novērots tādu slimību, kā ar vecumu saistītas makulāras deģenerācijas (AMD) un proliferatīvas diabētiskās retinopātijas (PDR, slimība, ko izraisa diabēts). Tas arī var būt saistīts ar dzīslenes neovaskularizāciju (CNV) patoloģiskas miopijas (PM) gadījumā, angioīdām strijām, centrālu serozu horioretinopātiju vai iekaisīgu CNV.
- Makulāra tūska (tīklenes centrālās daļas tūska). To var izraisīt cukura diabēts (slimība, ko sauc par diabētisko makulāro tūsku (DME)) vai tīklenes vēnu nosprostošanās (slimība, ko sauc par tīklenes vēnu oklūziju (RVO)).

Kā Byooviz iedarbojas

Byooviz specifiski atpazīst, un tas saistās pie olbaltumvielas, ko sauc par cilvēka asinsvadu endotēlija augšanas faktoru A (*VEGF-A*), kurš ir acī. Ja *VEGF-A* veidojas pārmērīgi, tas izraisa patoloģisku asinsvadu augšanu un tūska acī, kas var izraisīt redzes traucējumus un radīt tādas slimības kā AMD, DME, PDR, RVO, PM un CNV. Saistoties ar *VEGF-A*, Byooviz var bloķēt tā efektu un nepieļaut patoloģisku augšanu un tūska.

Diagnosticējot šīs slimības, Byooviz var palīdzēt stabilizēt Jūsu redzi un daudzos gadījumos to uzlabot.

2. Kas Jums jāzina pirms Byooviz lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Byooviz

- Ja Jums ir alerģija pret ranibizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Ja Jums ir infekcija acī vai ap to;
- Ja Jums acī ir sāpes vai apsārtums (smags intraokulārs iekaisums).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Byooviz lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- Byooviz acī ievada injekcijas veidā. Reizēm pēc ārstēšanas ar Byooviz var rasties acs iekšējās daļas infekcija, sāpes vai apsārtums (iekaisums), viena no acs aizmugurējās daļas slāņa atslāņošanās vai plīsums (tīklenes atslāņošanās vai plīsums un tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās vai plīsums) vai lēcas apduļķošanās (katarakta). Ir svarīgi pēc iespējas ātrāk atklāt un ārstēt šādu infekciju vai tīklenes atslāņošanos. Lūdzu, nekavējoties pasakiet ārstam, ja Jums rodas tādas pazīmes kā sāpes acī vai pastiprināta diskomforta sajūta, acs apsārtuma pastiprināšanās, redzes miglošanās vai pavājināšanās, palielināts sīko punktiņu daudzums redzes laukā vai pastiprināta jutība pret gaismu.
- Dažiem pacientiem uz neilgu laiku uzreiz pēc injekcijas var paaugstināties spiediens acī. To Jūs varat arī nejust, tāpēc ārsts var to pārbaudīt pēc katras injekcijas.
- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums pirms tam ir bijušas acu slimības vai acu ārstēšana, ja Jums bijis insults vai pārejošas insulta pazīmes (ekstremitāšu vai sejas vājums vai paralīze, runas vai uztveres traucējumi). Ārsts šo informāciju ņems vērā nosakot, vai ārstēšana ar Byooviz Jums ir piemērota.

Sīkāku informāciju par nevēlamām blakusparādībām, kas var rasties terapijas ar Byooviz laikā, lūdzu skatīt 4. punktā (“Iespējamās blakusparādības”).

Bērni un pusaudži (līdz 18 gadu vecumam)

Byooviz lietošana bērniem un pusaudžiem nav noteikta, tāpēc to neiesaka.

Citas zāles un Byooviz

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, ārstēšanās laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Byooviz injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.
- Nav pieredzes par Byooviz lietošanu grūtniecēm. Byooviz grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien iespējamais guvums neatsver risku nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms ārstēšanas ar Byooviz konsultējieties ar ārstu.
- Neliels daudzums ranibizumab var nonākt mātes pienā, tādēļ Byooviz barošanas ar krūti periodā lietot nav ieteicams. Pirms ārstēšanas ar Byooviz konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc ārstēšanas ar Byooviz Jūs varat izjust īslaicīgu redzes miglošanos. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, līdz tas pāriet.

3. Kā tiek ievadītas Byooviz

Byooviz ievada Jūsu acu ārsts atsevišķas injekcijas veidā Jūsu acī vietējā anestēzijā. Parastā injekcijas deva ir 0,05 ml (kuri satur 0,5 mg aktīvās vielas). Jābūt vismaz četras nedēļas ilgam starplaikam starp divām devu ievadīšanas reizēm vienā acī. Visas Byooviz injekcijas veiks Jūsu acu ārsts.

Pirms injekcijas Jūsu ārsts rūpīgi izskalos Jums aci, lai novērstu infekciju. Ārsts Jums ievadīs arī vietējās anestēzijas līdzekli, lai mazinātu vai novērstu jebkādas sāpes, kas Jums iespējamas injekcijas laikā.

Ārstēšanu uzsāk, ievadot vienu Byooviz injekciju mēnesī. Jūsu ārsts pārbaudīs Jūsu acs stāvokli un atkarībā no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu izlems, vai Jums būtu nepieciešama tālāka ārstēšana un kad tā jāsaņem.

Detalizēti norādījumi par lietošanu ir atrodami šīs instrukcijas beigās “Kā sagatavot un ievadīt Byooviz”.

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Byooviz var lietot 65 gadus veci un vecāki cilvēki, nepielāgojot devu.

Pirms ārstēšanas ar Byooviz pārtraukšanas

Ja apsverat pārtraukt ārstēšanu ar Byooviz, lūdzu, dodieties uz ieplānoto vizīti un apspriediet to ar savu ārstu. Ārsts dos Jums padomu un nolems, cik ilgi Jums ir jāārstējas ar Byooviz.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības, kuras ir saistītas ar Byooviz ievadīšanu, rodas vai nu zāļu, vai nu injekcijas procedūras dēļ un pārsvarā skar aci.

Visnopietnākās blakusparādības ir aprakstītas zemāk.

Bieži novērojamās nopietnās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10 cilvēkiem): acs aizmugurējās daļas atslāņošanās vai plīsums (tīklenes atslāņošanās vai plīsums), kas izpaužas kā gaismas uzplaisnījumi ar izgulsnējumiem, kas progresējot izraisa pastāvīgu redzes zudumu, vai lēcas apduļķošanu (kataraktu).

Retāk novērojamās nopietnās blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100 cilvēkiem): aklums, acs ābola infekcija (endofthalmīts) ar acs iekšējās daļas iekaisumu.

Iespējamie simptomi ir sāpes vai palielināts diskomforts acī, palielināts acs apsārtums, miglaina vai pavājināta redze, palielināts sīko daļiņu daudzums redzes laukā vai palielināta jutība pret gaismu. **Lūdzu, nekavējoties sazinieties ar Jūsu ārstu, ja Jums rodas kādas no šīm blakusparādībām.**

Visbiežāk novērotās blakusparādības ir aprakstītas zemāk.

Ļoti bieži novērojamās blakusparādības (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no 10 cilvēkiem)

Ar redzi saistītas blakusparādības ir acs iekaisums, asiņošana acs aizmugurējā daļā (tīklenes asiņošana), redzes traucējumi, sāpes acī, sīkas daļiņas vai punktiņi redzes laukā (izgulsnējumi), asinīm pieplūduši acs, acs kairinājums, svešķermeņa sajūta acī, pastiprināta asaru veidošanās, plakstiņu malu iekaisums vai infekcija, acs sausums, acs apsārtums vai nieze un paaugstināts acs spiediens.

Ar redzi nesaistītās blakusparādības ir iekaisis kakls, apgrūtināta elpošana caur degunu, iesnas, galvassāpes un sāpes locītavās.

Citas blakusparādības, kuras var rasties pēc ārstēšanas ar Byooviz, ir aprakstītas zemāk.

Bieži novērojamās blakusparādības

Ar redzi saistītas blakusparādības ir samazināts redzes asums, acs daļas (acs ābola asinsvadu apvalka, radzenes) pietūkums, radzenes iekaisums (acs priekšēja daļa), nelieli acs ābola virsmas bojājumi, redzes miglošanās, asiņošana injekcijas vietā, asiņošana acī, izdalījumi no acs un nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), jutība pret gaismu, diskomforta sajūta acī, plakstiņa tūska, sāpes plakstiņos.

Ar redzi nesaistītās blakusparādības ir urīnceļu infekcija, zems sarkano asins šūnu daudzums (ar tādiem simptomiem kā nogurums, elpas trūkums, reibonis, bāla ādas krāsa), trauksme, klepus, slikta dūša, alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, nātrene, nieze un ādas apsārtums.

Retāk novērojamās blakusparādības

Ar redzi saistītas blakusparādības ir iekaisums un asiņošana acs priekšpusē, strutu uzkrāšanās acs priekšējā daļā, acs virsmas centrālās daļas pārmaiņas, sāpes vai kairinājums injekcijas vietā, diskomforta sajūta acī, plakstiņa kairinājums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Byooviz

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc “Derīgs līdz” / “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
- Pirms lietošanas neatvērto flakonu 2 mēnesi drīkst uzglabāt temperatūrā, kas nepārsniedz 30°C.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietot zāles, ja iepakojums ir bojāts.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Byooviz satur

- Aktīvā viela ir ranibizumabs. Katrs ml satur 10 mg ranibizumaba. Katrs flakons satur 2,3 mg ranibizumaba/0,23 ml šķīduma. Tas ir pietiekošs daudzums, lai nodrošinātu vienu 0,05 ml devu, kas satur 0,5 mg ranibizumaba.
- Citas sastāvdaļas ir α,α -trehalozes dihidrāts; histidīna hidrohlorīda monohidrāts; histidīns; polisorbāts 20; ūdens injekcijām.

Byooviz ārējais izskats un iepakojums

Byooviz ir šķīdums injekcijām flakonā (0,23 ml). Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens ūdens šķīdums.

Ir pieejami divi atšķirīgi iepakojuma veidi

Tikai flakonu saturošs iepakojums

Iepakojums satur vienu stikla flakonu, kas satur ranibizumabu, ar hlorbutila gumijas aizbāzni. Flakons paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Flakona + filtra adatas + injekcijas adatas iepakojums

Iepakojums satur vienu stikla flakonu, kas satur ranibizumabu, ar hlorbutila gumijas aizbāzni, vienu noapaļotu filtra adatu (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometri) flakona satura ievilkšanai, un vienu injekcijas adatu (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm). Visi komponenti ir paredzēti tikai vienai lietošanas reizei.

Visi iepakojuma veidi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A

Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 52 07 91 38

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

TĀLĀK SNIEGTĀ INFORMĀCIJA PAREDZĒTA TIKAI VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM:

Lūdzu arī skatīt 3. punktu "Kā tiek ievadītas Byooviz".

Kā sagatavot un ievadīt Byooviz pieaugušajiem

Vienreizējās lietošanas flakons tikai intravitreālu injekciju veikšanai.

Byooviz jāievada kvalificētam oftalmologam, kuram ir intravitreālu injekciju pieredze.

Ārstējot AMD mitro formu, CNV, PDR un DME izraisītus redzes traucējumus, vai ar RVO saistītu sekundāru makulas tūsku, Byooviz ieteicamā deva ir 0,5 mg, ievadot vienas intravitreālas injekcijas veidā. Tas atbilst injekcijas tilpumam 0,05 ml. Starplaikam starp divām devu ievadīšanas reizēm vienā acī jābūt vismaz četras nedēļas.

Ārstēšana jāsāk ar vienu injekciju mēnesī un jāturpina līdz brīdim, kad ir panākts maksimālais redzes asums, un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, t.i. nav izmaiņu redzes asumā un nav citu slimības simptomu un pazīmju, turpinot ārstēšanu. Pacientiem ar mitro AMD, DME, PDR un RVO sākotnēji var būt nepieciešamas trīs vai vairākas secīgas, ikmēneša injekcijas.

Pēc tam, pārbaužu biežums un ārstēšanas intervāli jānosaka ārstam, un tiem jābūt pamatoti ar slimības aktivitāti, novērtējot redzes asumu un/vai anatomiskos parametrus.

Ja ārsts uzskata, ka vizuālie un anatomiskie parametri liecina par to, ka pacientam nav uzlabojumu pēc secīgas ārstēšanas, Byooviz lietošana jāpārtrauc.

Slimības aktivitātes uzraudzība var ietvert klīnisku izmeklēšanu, funkcionālu testu vai attēldiagnostikas metodes (piemēram, optiskās koherences tomogrāfiju vai fluorescēna angiogrāfiju).

Ja pacienti tiek ārstēti pēc „ārstēt un pagarināt (*treat-and-extend*)” shēmas, tiklīdz ir panākts maksimālais redzes asums un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, ir iespējams pakāpeniski pagarināt ārstēšanas intervālus līdz brīdim, kad atkārtoti parādās slimības aktivitātes vai redzes traucējumu pazīmes. Mitrās AMD gadījumā ārstēšanas intervāls var tikt pagarināts ne vairāk kā divas nedēļas vienā reizē, un DME gadījumā – ne vairāk kā vienu mēnesi viena reizē. Arī PDR un RVO gadījumā ārstēšanas intervāli var tikt pakāpeniski pagarināti, tomēr nav pietiekamu datu, lai izdarītu secinājumu par šo intervālu garumu. Ja slimības aktivitāte parādās atkārtoti, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

CNV izraisītu redzes traucējumu ārstēšana jānosaka katram pacientam individuāli, ņemot vērā slimības aktivitāti. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama tikai viena injekcija pirmajos 12 mēnešos, citiem var būt nepieciešama biežāka ārstēšana, tostarp injekcija katru mēnesi. Daudziem pacientiem ar sekundāru CNV, kas saistīta ar patoloģisku miopiju (PM), var būt nepieciešama tikai viena vai divas injekcijas pirmā gada laikā.

Ranibizumabs un fotokoagulācijas ar lāzeru lietošana DME pacientiem un pacientiem ar BRVO saistītu sekundāru makulāru tūsku

Ir zināma pieredze par ranibizumaba lietošanu vienlaikus ar fotokoagulāciju, izmantojot lāzera staru. Lietojot vienā un tajā pašā dienā, ranibizumabs jālieto vismaz 30 minūtes pēc lāzera fotokoagulācijas. Ranibizumabu var lietot pacientiem, kuriem iepriekš veikta lāzera fotokoagulācija.

Ranibizumabs un verteporfīna fotodinamiskā terapija ar PM saistītas sekundāras CNV gadījumā

Nav pieredzes par ranibizumaba un verteporfīna vienlaikus lietošanu.

Byooviz pirms ievadīšanas jāapskata, vai nav cietu daļiņu, vai nav mainīta krāsa.

Pati injekcija jāveic aseptiskos apstākļos, kas ietver ķirurģisku roku dezinfekciju, sterilus cimdus, sterilu pārklāju un sterilu plakstiņu spoguļi (vai ekvivalentu) un sterilas paracentēzes pieejamību (ja nepieciešama). Pirms intravitreālās manipulācijas veikšanas rūpīgi jāizvērtē pacienta anamnēze, lai izslēgtu paaugstinātas jutības reakciju. Pirms injekcijas jālieto atbilstošs anestēzijas līdzeklis un plaša spektra arīgi lietojams mikrobiocīds līdzeklis, lai dezinficētu ādas apvidu ap acīm, plakstiņu un acs virsmu saskaņā ar vietējo praksi.

Tikai flakonu saturošs iepakojums

Flakons paredzēts tikai vienai lietošanas reizei. Pēc injekcijas visi neizmantotie līdzekļi ir jāizmet. Ja kāds flakons ir bojāts vai atvērts, to nedrīkst lietot. Vienīgi neskarts iepakojuma drošības marķējums garantē tā sterilitāti.

Intravitreālās injekcijas sagatavošanai un veikšanai ir nepieciešamas sekojošās vienreizējas lietošanas medicīniskās ierīces:

- 5 µm filtra adata (18G)
- injekcijas adata (30G x ½")
- 1 ml sterila šļirce (ar 0,05 ml atzīmi).

Šīs medicīniskās ierīces nav iekļautas Byooviz iepakojumā.

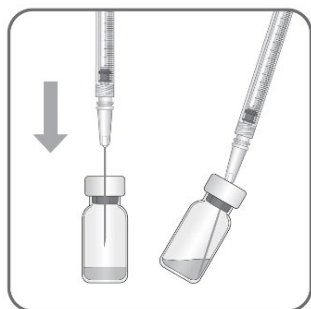
Flakona + filtra adatas + injekcijas adatas iepakojums

Visi komponenti ir sterili un paredzēti tikai vienai lietošanas reizei. Ja kāda komponenta iepakojums ir bojāts vai atvērts, to nedrīkst lietot. Vienīgi neskarts komponenta iepakojuma drošības marķējums garantē tā sterilitāti. Atkārtota lietošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/bojājumus.

Intravitreālās injekcijas sagatavošanai un veikšanai ir nepieciešamas sekojošās vienreizējas lietošanas medicīniskās ierīces:

- 5 µm filtra adata (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, ietilpst komplektācijā)
- injekcijas adata (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm, ietilpst komplektācijā)
- 1 ml sterila šļirce (ar 0,05 ml atzīmi, nav iekļauta Byooviz iepakojumā)

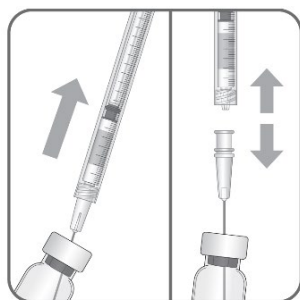
Lai sagatavotu Byooviz intravitreālai injekcijai pieaugušajiem, lūdzam Jūs ievērot šādus norādījumus:



1. Pirms šķīduma ievilkšanas šļircē jādezinficē flakona gumijas aizbāžņa ārējā daļa.

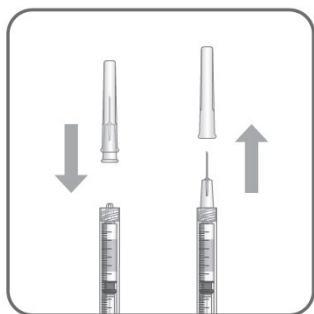
2. Pie 1 ml šļircēs aseptiskos apstākļos piestiprina 5 µm filtra adatu (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm). Noapaļoto filtra adatu ieduriet flakona aizbāžņa centrā, līdz adatas gals skar flakona apakšējo malu.

3. Turot flakonu vertikālā stāvoklī, ievelciet šļircē visu šķidrumu, nedaudz pieliecot flakonu, lai atvieglotu atlikušā šķīduma ievilkšanu.



4. Pārliecinieties, vai šļircēs virzulis flakona saturā atvilkšanas laikā ir atvilks pietiekami, lai nodrošinātu filtra adatas pilnīgu iztukšošanu.

5. Atstājiet noapaļoto filtra adatu flakonā un atvienojiet šļirci no noapaļotās filtra adatas. Filtra adata pēc flakona saturā atvilkšanas ir jāizmet – to nedrīkst izmantot intravitreālajai injekcijai.



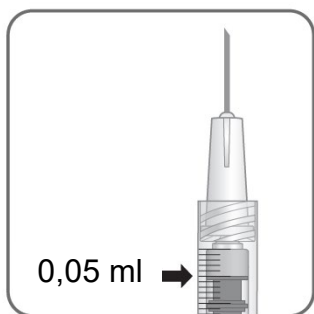
6. Aseptiskos apstākļos cieši piestipriniet injekcijas adatu (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm) pie šļirces.

7. Neatvienojot injekcijas adatu no šļirces, uzmanīgi noņemiet injekcijas adatas vāciņu.

Piezīme: lai noņemtu injekcijas adatas vāciņu, satveriet adatu aiz pamatnes.

8. Uzmanīgi izspiediet gaisu kopā ar lieko šķīdumu no šļirces un pielāgojiet devu līdz atzīmei 0,05 ml uz šļirces. Šļirce ir sagatavota injekcijas veikšanai.

Piezīme: nenoslaukiet injekcijas adatu. Neatvelciet atpakaļ šļirces virzuli.



Injekcijas adata jāiedur 3,5-4,0 mm aiz *limbus* stiklveida ķermenī, izvairoties no horizontālā meridiāna un mērķējot uz acs ābola centru. Tad ievada 0,05 ml injekciju šķīduma; turpmākajām injekcijām ir jāizvēlas cita sklēras vieta.

Pēc injekcijas neuzvelciet atpakaļ adatas vāciņu un neatvienojiet adatu no šļirces. Izmetiet izmantoto šļirci kopā ar adatu tvertnē asiem priekšmetiem vai atbilstoši vietējām prasībām.