

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rexatilux 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder 10 mg ranibizumab*. Hvert hætteglas indeholder 2,3 mg ranibizumab i 0,23 ml opløsning. Dette giver en brugbar mængde til at levere en enkelt dosis på 0,05 ml indeholdende 0,5 mg ranibizumab til voksne.

*Ranibizumab er et humaniseret monoklonalt antistoffragment fremstillet i *Escherichia coli*-celler vha. rekombinant dna-teknologi.

Hjælpestof med kendt virkning

Dette lægemiddel indeholder 0,005 mg polysorbat 20 pr. administreret dosis på 0,05 ml, svarende til 0,10 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til svagt gul vandig opløsning, pH 5,2-5,8, osmolalitet 270 til 375 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rexatilux er indiceret hos voksne til:

- Behandling af neovaskulær (våd) aldersrelateret maculadegeneration (AMD)
- Behandling af synsnedsættelse grundet diabetisk maculaødem (DME)
- Behandling af proliferativ diabetisk retinopati (PDR)
- Behandling af synsnedsættelse grundet maculaødem som følge af retinal veneokklusion (RVO) (grenveneokklusion eller centralveneokklusion)
- Behandling af synsnedsættelse grundet koroidal neovaskularisation (CNV)

4.2 Dosering og administration

Rexatilux skal administreres af en øjenlæge med erfaring i intravitreale injektioner.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis af Rexatilux til voksne er 0,5 mg givet som en enkelt intravitreal injektion. Dette svarer til et injiceret volumen på 0,05 ml. Intervallet mellem to injektioner i samme øje skal være mindst fire uger.

Behandlingen af voksne initieres med én injektion pr. måned, indtil maksimal synsskarphed er opnået, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, dvs at der ikke er nogen ændring i synsskarphed og i andre tegn og symptomer på sygdommen under fortsat behandling. Hos patienter med våd AMD, DME, PDR og RVO kan det initielt være nødvendigt at indgive tre eller flere konsekutive månedlige injektioner.

Derefter skal monitorerings- og behandlingsintervaller afgøres af lægen på basis af sygdomsaktivitet vurderet ved synsskarphed og/eller anatomiske parametre.

Hvis lægen vurderer, at visuelle og anatomiske parametre indikerer, at patienten ikke får gavn af fortsat behandling, bør Rexatilux seponeres.

Monitorering for sygdomsaktivitet kan inkludere klinisk undersøgelse, funktionstest eller billeddiagnostik (f.eks. optisk kohærenstomografi eller fluorescensangiografi).

Hvis patienterne behandles efter et *treat-and-extend*-regime, kan behandlingsintervallerne, når der er opnået maksimal synsskarphed, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, øges trinvist, indtil der igen opstår tegn på sygdomsaktivitet eller synsnedsættelse. Behandlingsintervallerne bør højst øges med to uger ad gangen ved våd AMD og kan øges med op til en måned ad gangen ved DME. Ved PDR og RVO kan behandlingsintervallerne ligeledes øges gradvist, der er dog ikke tilstrækkelige data til at konkludere på længden af disse intervaller. Hvis der igen opstår tegn på sygdomsaktivitet, skal behandlingsintervallerne forkortes tilsvarende.

Behandling af synsnedsættelse grundet CNV bør fastlægges individuelt baseret på den enkelte patients sygdomsaktivitet. Nogle patienter vil måske kun have behov for én injektion i de første 12 måneder, mens andre kan have behov for hyppigere behandling, herunder injektion hver måned. Ved CNV som følge af patologisk myopi (PM) vil mange patienter måske kun have behov for en eller to injektioner det første år (se pkt. 5.1).

Ranibizumab og laserbehandling ved DME og ved maculaødem som følge af BRVO

Der er nogen erfaring med ranibizumab-administration sammen med laserbehandling (se pkt. 5.1). Når det gives samme dag, bør Rexatilux gives mindst 30 minutter efter laserbehandlingen. Rexatilux kan anvendes til patienter, der tidligere er blevet behandlet med laser.

Behandling med ranibizumab og fotodynamisk behandling med verteporfin ved CNV som følge af PM

Der er ingen erfaringer med samtidig administration af ranibizumab og verteporfin.

Specielle populationer

Leverinsufficiens

Ranibizumab er ikke undersøgt hos patienter med leverinsufficiens. Specielle hensyn er imidlertid ikke nødvendige hos denne population.

Nyreinsufficiens

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre. Der er begrænset erfaring med DME-patienter ældre end 75 år.

Pædiatrisk population

Ranibizumabs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data for unge patienter i alderen 12 til 17 år med synsnedsættelse grundet CNV er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering..

Administration

Engangshætteglas kun til intravitreal anvendelse.

Da volumet indeholdt i hætteglasset (0,23 ml) er større end den anbefalede dosis (0,05 ml for voksne), skal en del af volumet indeholdt i hætteglasset kasseres inden administration.

Rexatilux skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.

For information om tilberedning af Rexatilux, se pkt. 6.6.

Injektionsproceduren skal udføres under aseptiske forhold, hvilket omfatter brug af kirurgisk hånddesinfektion, sterile handsker, et sterilt afdækningsstykke og et sterilt øjenlågsspekel (eller tilsvarende) og mulighed for steril paracentese (hvis påkrævet). Patientens anamnese mht. overfølsomhedsreaktioner skal vurderes omhyggeligt før udførelse af den intravitreale procedure (se pkt. 4.4). Hensigtsmæssig anæstesi og et bredspektret topisk mikrobicid til desinficering af periokulær hud, øjenlåg og okulær overflade skal administreres før injektionen i henhold til lokal praksis.

Voksne

Hos voksne skal injektionskanylen føres ind 3,5-4,0 mm posteriort for limbus i corpus vitreum-hulen, idet den horisontale meridian undgås, og der sigtes mod øjæblets centrum. Herefter indsprøjtes injektionsvolumenet på 0,05 ml. Stedet på sklera skal roteres ved efterfølgende injektioner.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med aktive eller mistænkte okulære eller periokulære infektioner.

Patienter med aktiv svær intraokulær inflammation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Intravitreale injektions-relaterede reaktioner

Intravitreale injektioner, herunder injektioner med ranibizumab, er blevet sat i forbindelse med endoftalmit, intraokulær inflammation, rheimatogen nethindeløsning, nethinderift og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Der skal altid anvendes korrekt aseptisk injektionsteknik ved indgivelse af Rexatilux. Desuden skal patienterne monitoreres i ugen efter injektionen for at muliggøre tidlig behandling, hvis der skulle forekomme en infektion. Patienterne skal instrueres i ufortøvet at indberette alle symptomer, der tyder på endoftalmit eller en eller flere af ovennævnte hændelser.

Stigning i intraokulært tryk

Hos voksne er der set forbigående stigning i det intraokulære tryk (IOP) inden for 60 minutter efter injektion af ranibizumab. Vedvarende forhøjet IOP er også set (se pkt. 4.8). Både intraokulært tryk og perfusionen af synsnervepapillen skal monitoreres og behandles på behørig vis.

Patienter bør informeres om symptomerne på disse potentielle bivirkninger, og instrueres i at informere deres læge, hvis de udvikler symptomer såsom øjensmerter eller øget utilpashed, forværring af røde øjne, sløret eller nedsat syn, et øget antal små partikler i deres synsfelt eller øget lysfølsomhed (se pkt. 4.8).

Bilateral behandling

Begrænsede data om bilateral anvendelse af ranibizumab (inklusive administration samme dag) tyder ikke på en øget risiko for systemiske bivirkninger sammenlignet med unilateral behandling.

Immunogenicitet

Der er risiko for immunogenicitet ved brug af ranibizumab. Da der muligvis er øget systemisk eksponering hos patienter med DME, kan en øget risiko for overfølsomhedsreaktioner hos disse patienter ikke udelukkes. Patienterne bør også instrueres i at rapportere de tilfælde, hvor en intraokular inflammation forværres. Dette kan være et klinisk tegn på intraokulær antistofdannelse.

Samtidig brug af andre anti-VEGF (vaskulær endotelial vækstfaktor)

Ranibizumab bør ikke administreres samtidig med andre anti-VEGF lægemidler (systemisk eller okulært).

Tilbageholdelse af Rexatilux hos voksne

Dosis bør tilbageholdes, og behandlingen bør ikke genoptages tidligere end den næste fastsatte behandling, i følgende tilfælde:

- Et fald i bedst korrigeret synsskarphed (BCVA) af ≥ 30 bogstaver sammenlignet med den sidste bestemmelse af synsskarphed;
- Et intraokulært tryk ≥ 30 mmHg;
- En nethinderift;
- En subretinal blødning der omfatter centret af fovea, eller hvis størrelsen af blødningen er ≥ 50 % af det totale læsionsareal;
- Udførte eller planlagte intraokulære operationer inden for de foregående eller næste 28 dage.

Rifter i pigmentepitelcellelaget i retina

Risikofaktorer forbundet med udvikling af en rift i pigmentepitelcellelaget i retina efter anti-VEGF-behandling for våd AMD og muligvis også andre former for CNV inkluderer en stor/eller høj retinal pigmentepitelløsning. Ved opstart af ranibizumab-behandling bør der udvises forsigtighed hos patienter med disse risikofaktorer for rifter i pigmentepitelcellelaget i retina.

Rhegmatogen nethindeløsning eller maculært hul hos voksne

Behandlingen bør afbrydes hos individer med rhegmatogen nethindeløsning eller maculært hul i stadium 3 eller 4.

Populationer med begrænset data

Der er kun begrænset erfaring med behandlingen af patienter med DME, som skyldes type I-diabetes. Ranibizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter, der tidligere har fået intravitreale injektioner, hos patienter med aktive systemiske infektioner eller hos patienter med samtidig øjensygdom såsom nethindeløsning eller makulært hul. Der er begrænset erfaring med ranibizumab-behandling hos diabetiske patienter med HbA1c over 108 mmol/mol (12 %) og ingen erfaring hos patienter med ukontrolleret hypertension. Lægen bør tage denne manglende dokumentation i betragtning, ved behandling hos disse patienter.

Der er utilstrækkelige data til at kunne konkludere på effekten af ranibizumab hos patienter med RVO, som har irreversibelt, iskæmisk synstab.

Der er begrænsede data vedrørende effekten af ranibizumab hos patienter med PM, der tidligere har fået fotodynamisk terapi med verteporfin (vPDT) uden succes. Derudover er der, på trods af, at der er set en

konsistent effekt hos patienter med subfoveale og jukstafoveale læsioner, utilstrækkelige data til at konkludere på ranibizumab effekt hos patienter med PM, der har ekstrafoveale læsioner.

Systemiske bivirkninger efter intravitreal anvendelse

Systemiske bivirkninger, herunder ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hændelser, er blevet rapporteret efter intravitreal injektion af VEGF-hæmmere.

Der er begrænsede sikkerhedsdata vedrørende behandling af patienter med henholdsvis DME, maculaødem som følge af RVO og CNV som følge af PM, der tidligere har haft apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI). Der skal udvises forsigtighed ved behandling af sådanne patienter (se pkt. 4.8).

Rexatilux indeholder polysorbat.

Dette lægemiddel indeholder 0,005 mg polysorbat 20 pr. administreret dosis på 0,05 ml, svarende til 0,10 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

For supplerende anvendelse af fotodynamisk terapi (PDT) med verteporfin og ranibizumab ved våd AMD og PM, se pkt. 5.1.

For supplerende anvendelse af laserbehandling og ranibizumab ved DME og BRVO, se pkt. 4.2 og 5.1.

I kliniske studier vedrørende behandling af nedsat syn grundet DME var resultatet med hensyn til synsskarphed eller central retinadelfeltykkelse (CSFT) hos patienter, der blev behandlet med ranibizumab, ikke påvirket af samtidig behandling med thiazolidindioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til kvinder

Kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception under behandlingen.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af ranibizumab til gravide kvinder. Studier på cynomolgusaber indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet eller embryonal/føtal udvikling (se pkt. 5.3). Den systemiske eksponering for ranibizumab er meget lille efter okulær indgivelse, men på grund af dets virkningsmekanisme skal ranibizumab betragtes som potentielt teratogent og embryo-/fötotoksisk. Ranibizumab må derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre den forventede fordel ved behandlingen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Kvinder, der ønsker at blive gravide, og som er blevet behandlet med ranibizumab, anbefales at vente i mindst 3 måneder efter den sidste behandling, før barnet undfanges.

Amning

Baseret på meget begrænset data, kan ranibizumab udskilles i modermælken ved lave niveauer. Ranibizumabs virkninger på det ammede nyfødte/spædbarn er ukendt. Som en sikkerhedsforanstaltning frarådes amning under behandling med Rexatilux.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Behandlingsproceduren kan fremkalde midlertidige synsforstyrrelser, som kan påvirke evnen til at føre bil eller betjene maskiner (se pkt. 4.8). Patienter, som får disse symptomer, må ikke føre bil eller betjene maskiner, før disse midlertidige synsforstyrrelser aftager.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over bivirkninger

Størstedelen af bivirkninger, som er rapporteret efter behandling med ranibizumab, er relateret til den intravitreale injektionsprocedure.

De hyppigst forekommende okulære bivirkninger efter behandling med ranibizumab er: øjensmerter, okulær hyperæmi, øget intraokulært tryk, vitrit, corpus vitreum-løsning, nethindeblødning, synsforstyrrelser, mouches volantes, konjunktival blødning, øjenirritation, fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene, øget tåreflåd, blepharitis, tørt øje og øjenkløe.

De hyppigst rapporterede non-okulære bivirkninger er hovedpine, nasofaryngitis og artralgi.

Mindre hyppigt rapporterede, men mere alvorlige, bivirkninger omfatter endoftalmit, blindhed, nethindeløsning, nethinderift og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.4).

Bivirkninger efter administration af ranibizumab i kliniske studie er beskrevet i tabellen nedenfor.

Skematisk oversigt over bivirkninger[#]

Bivirkningerne er opført efter organsystemklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme

<i>Meget almindelig</i>	Nasofaryngitis
<i>Almindelig</i>	Urinvejsinfektion*

Blod og lymfesystem

<i>Almindelig</i>	Anæmi
-------------------	-------

Immunsystemet

<i>Almindelig</i>	Overfølsomhed
-------------------	---------------

Psykiske forstyrrelser

<i>Almindelig</i>	Angst
-------------------	-------

Nervesystemet

<i>Meget almindelig</i>	Hovedpine
-------------------------	-----------

Øjne

<i>Meget almindelig</i>	Vitrit, corpus vitreum-løsning, nethindeblødning, synsforstyrrelse, øjensmerter, mouches volantes, konjunktival blødning, øjenirritation, fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene, øget tåreflåd, blefarit, tørt øje, okulær hyperæmi, øjenkløe.
<i>Almindelig</i>	Nethindedegeneration, nethindesygdom, nethindeløsning, retinarift, retinal pigmentepitelløsning, retinal pigmentepitelrift, nedsat syn, corpus vitreum blødning, corpus vitreum-sygdom,

<i>Ikke almindelig</i>	uveit, irit, iridocyklit, katarakt, nukleær katarakt, opacifikation af bageste kapsel, punktfornet keratit, hornhindeabrasion, flare i forreste kammer, sløret syn, blødninger ved injektionsstedet, øjenblødninger, konjunktivitis, allergisk konjunktivitis, øjenflåd, lysførmelser som flimren, fotofobi, okulært ubehag, øjenlågsødem, øjenlågsirritation, øjenlågssmerter, konjunktival hyperæmi. Blindhed, endoftalmitis, hypopyon, hyfæma, keratopati, iris adhæsion, hornhindeaflejring, hornhindeødem, striae corneae, smerter ved injektionsstedet, irritation ved injektionsstedet, abnorm følelse i øjet, øjenlågsirritation.
Luftveje, thorax og mediastinum <i>Almindelig</i>	Hoste
Mave-tarm-kanalen <i>Almindelig</i>	Kvalme
Hud og subkutane væv <i>Almindelig</i>	Allergiske reaktioner (udslæt, urticaria, pruritus, erytem)
Knogler, led, muskler og bindevæv <i>Meget almindelig</i>	Artralgi

Undersøgelser

Meget almindelig

Førhøjet intraokulært tryk

Bivirkninger blev defineret som hændelser (i mindst 0,5 procentpoint af patienter) der forekom ved en højere frekvens (mindst 2 procentpoint) hos patienter der fik behandling med ranibizumab 0,5 mg i forhold til de patienter, der fik kontrolbehandling (sham eller Verteporfin PDT)

* Kun set hos DME-populationen

Klasse-relaterede bivirkninger

I våd AMD fase III-studierne var den samlede frekvens af ikke-okulære blødninger, en bivirkning som potentielt er relateret til VEGF (vaskulær endotelial vækstfaktor)-hæmning, let øget hos ranibizumab-behandlede patienter. Der var imidlertid ikke noget fast mønster blandt de forskellige former for blødning. Der er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hændelser inklusive apopleksi og myokardieinfarkt ved intravitreal anvendelse af VEGF-hæmmere. Der blev observeret en lav forekomst af arterielle tromboemboliske tilfælde i de kliniske studier med ranibizumab hos patienter med AMD, DME, PDR, RVO og CNV, og der var ingen større forskel mellem de grupper, der blev behandlet med ranibizumab, og kontrolgrupperne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tilfælde af overdosis givet ved uheld er blevet indberettet fra de kliniske studier i våd AMD og fra post-marketing data. De hændelser, som var mest forbundet med disse tilfælde var stigning i det intraokulære tryk, forbigående synstab, nedsat synsskarphed, cornea ødem, smerte i cornea og øjensmerter. Hvis en overdosis forekommer, skal det intraokulære tryk monitoreres og behandles, i fald den behandlende læge skønner det nødvendigt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologika, antineovaskulære midler, ATC-kode: S01LA04

Rexatilux er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger kan findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Ranibizumab er et humaniseret rekombinant monoklonalt antistoffragment rettet mod human vaskulær endotelial vækstfaktor A (VEGF-A). Det binder sig med høj affinitet til isoformer af VEGF-A (f.eks. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ og VEGF₁₆₅), hvorved det forhindrer binding af VEGF-A til dets receptorer VEGFR-1 og VEGFR-2. Binding af VEGF-A til dets receptorer medfører endotelial celleproliferation og neovaskularisation samt vaskulær lækage, som alt sammen menes at bidrage til progressionen af den neovaskulære form af aldersrelateret maculadegeneration, patologisk myopi og CNV eller til synsnedsættelse forårsaget af enten diabetisk maculaødem eller maculaødem som følge af RVO hos voksne.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling af våd AMD

Den kliniske sikkerhed og effekt af ranibizumab ved våd AMD er blevet vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, sham- eller aktivt kontrollerede studier af 24 måneders varighed hos patienter med neovaskulær AMD. I alt 1.323 patienter (879 aktiv og 444 kontrol) blev indrullet i disse studier.

I studie FVF2598g (MARINA) blev 716 patienter med minimalt klassiske eller okkulte og ingen klassiske læsioner randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få månedlige injektioner af ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg eller sham.

I studie FVF2587g (ANCHOR) blev 423 patienter med overvejende klassiske CNV-læsioner randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få ranibizumab 0,3 mg månedligt, ranibizumab 0,5 mg månedligt eller verteporfin-PDT (ved *baseline* og hver 3. måned derefter, hvis fluorescensangiografi viste persistens eller recidiv af vaskulær lækage).

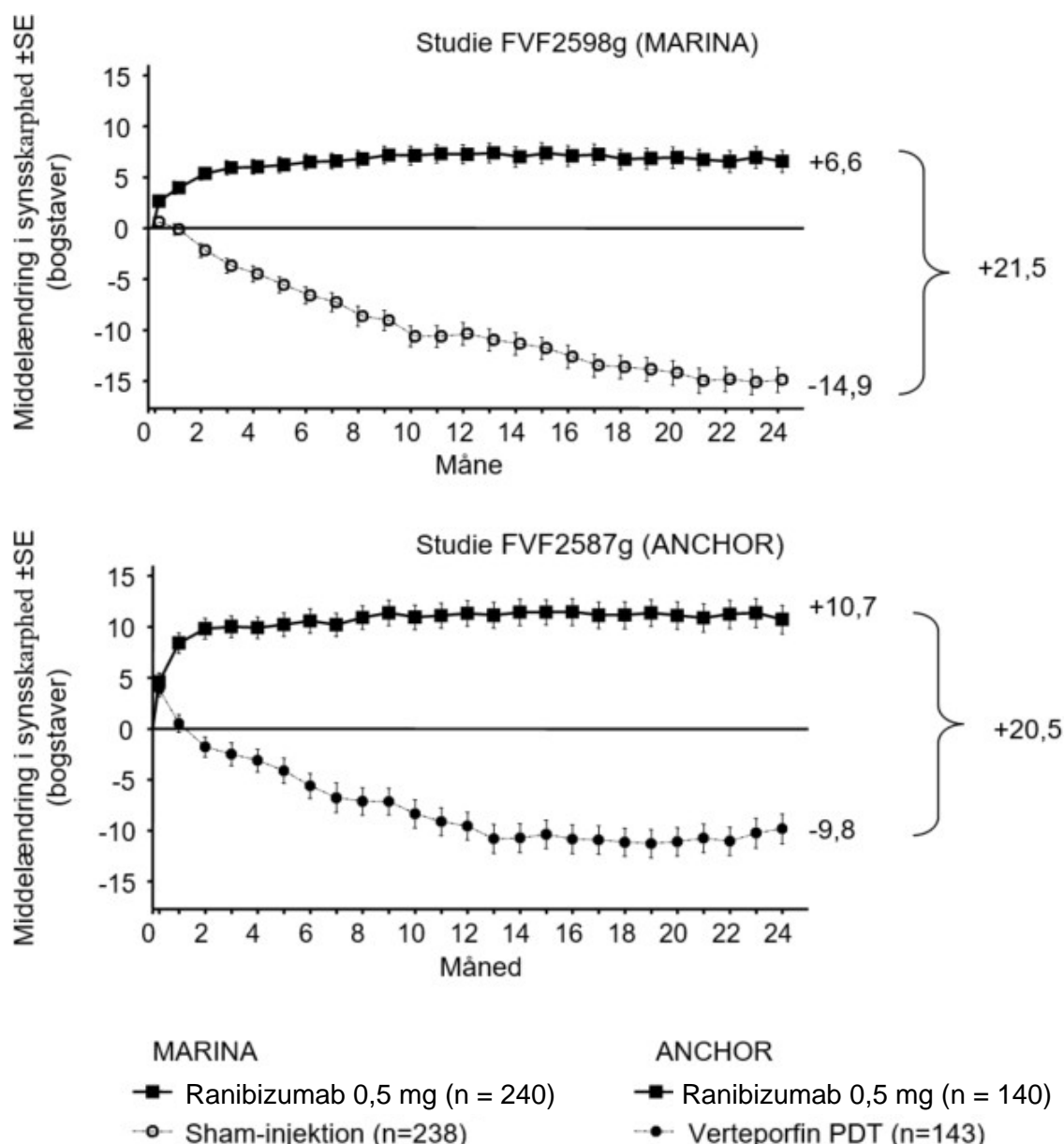
De vigtigste resultater er sammenfattet i Tabel 1 og Figur 1.

Tabel 1 Resultater efter måned 12 og måned 24 i studie FVF2598g (MARINA) og FVF2587g (ANCHOR)

Resultatmålemetode	Måned	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Sham (n=238)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	Verteporfin- PDT (n=143)	Ranibizumab 0,5 mg (n=140)
Tab af <15 bogstaver i synsskarphed (%) ^a (Synsbevarelse, primært endepunkt)	Måned 12	62 %	95 %	64 %	96 %
	Måned 24	53 %	90 %	66 %	90 %
Gevinst på ≥15 bogstaver i synsskarphed (%) ^a	Måned 12	5 %	34 %	6 %	40 %
	Måned 24	4 %	33 %	6 %	41 %
Middelændring i synsskarphed (bogstaver) (SD) ^a	Måned 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Måned 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Figur 1 Middelændring i synsskarphed fra udgangsværdi til måned 24 i studie FVF2598g (MARINA) og studie FVF2587g (ANCHOR)



Resultater fra begge studier viste, at kontinuerlig ranibizumab-behandling også kan være en fordel hos de patienter, som har mistet ≥ 15 bogstaver af bedst korrigeret synsskarphed (BCVA) i det første år af behandlingen.

Statistisk signifikante patientrapporterede fordele med hensyn til synsfunktion blev observeret i både MARINA og ANCHOR ved behandling med ranibizumab i forhold til kontrolgruppen, bedømt ved NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*).

I studie FVF3192g (PIER) blev 184 patienter med alle former for neovaskulær AMD randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg eller sham injektioner en gang om måneden i 3 på hinanden følgende måneder efterfulgt af en dosis indgivet en gang hver 3. måned. Fra studiets måned 14 fik de sham-behandlede patienter tilladelse til at få ranibizumab-behandling, og fra måned 19 var hyppigere behandlinger muligt. Patienter behandlet med ranibizumab i PIER fik i gennemsnit 10 hele behandlinger.

Efter en initial forbedring af synsskarphed (efter månedlig dosering) sås et gennemsnitligt fald i patienternes synsskarphed ved kvartalsvis behandling, og synsskarphed var vendt tilbage til

udgangsværdien ved måned 12. Denne virkning var bevaret hos de fleste ranibizumab-behandlede patienter (82%) ved måned 24. Begrænsede data fra patienter, der fik sham, og som senere fik ranibizumab, viste, at tidlig opstart af behandling kan være forbundet med bedre synsbevarelse.

Data fra to studier (MONT BLANC, BPD952A2308 og DENALI, BPD952A2309), udført efter godkendelse, bekræftede ranibizumab' virkning, men viste ikke yderligere effekt ved kombinationsbehandling med verteporfin (Visudyne fotodynamisk terapi) og ranibizumab, sammenlignet med ranibizumab som monoterapi.

Behandling af synsnedsættelse grundet CNV som følge af PM

Ranibizumab' kliniske sikkerhed og effekt hos patienter med synsnedsættelse grundet CNV som følge af PM er blevet vurderet på baggrund af data fra det dobbeltblinde, kontrollerede pivotale studie F2301 af 12 måneders varighed (RADIANCE). I dette studie blev 277 patienter randomiseret i forholdet 2:2:1 til følgende arme:

- Gruppe I (ranibizumab 0,5 mg, doseringsregime bestemt af kriterier for "stabilitet", defineret som ingen ændring i BCVA ved sammenligning med de to foregående månedlige vurderinger)
- Gruppe II (ranibizumab 0,5 mg, doseringsregime bestemt af kriterier for "sygdomsaktivitet", defineret som synsnedsættelse forårsaget af intra- eller subretinal væske eller aktiv lækage på grund af CNV-læsion, vurderet ved optisk kohærenstomografi og/eller fluorescensangiografi)
- Gruppe III (vPDT – patienterne måtte få ranibizumab-behandling fra og med måned 3).

I gruppe II, som fik den anbefalede dosering (se pkt. 4.2), havde 50,9 % af patienterne behov for 1 eller 2 injektioner, 34,5 % havde behov for 3 til 5 injektioner, og 14,7 % havde behov for 6 til 12 injektioner i studieperioden på 12 måneder. 62,9 % af patienterne i gruppe II havde ikke behov for injektion i den sidste 6-måneders periode af studiet.

Hovedresultaterne fra RADIANCE er opsummeret i Tabel 2 og Figur 2.

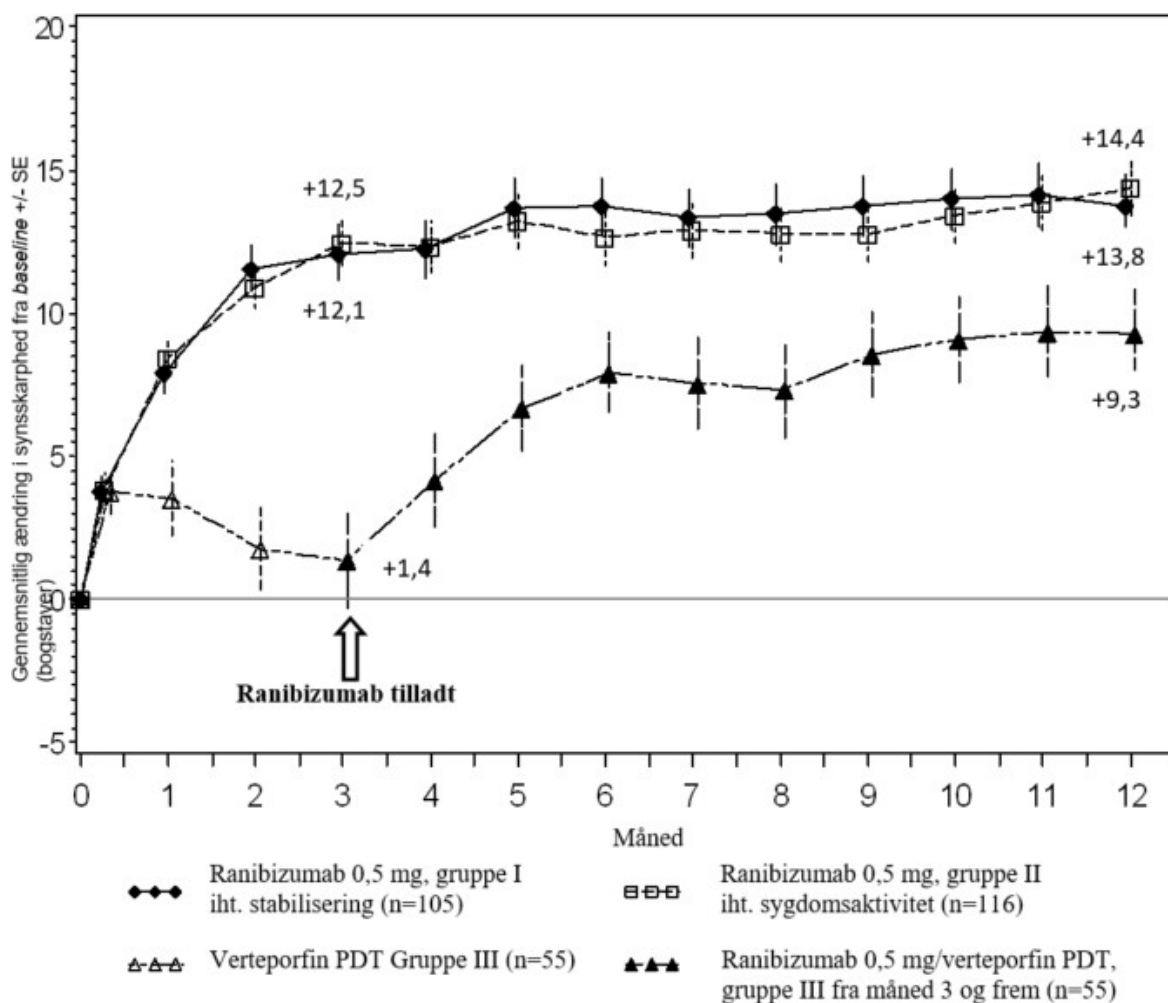
Tabel 2 Resultater ved måned 3 og 12 (RADIANCE)

	Gruppe I Ranibizumab 0,5 mg "synsstabilitet" (n=105)	Gruppe II Ranibizumab 0,5 mg "sygdomsaktivitet" (n=116)	Gruppe III vPDT^b (n=55)
Måned 3			
Gennemsnitlig ændring i BCVA fra måned 1 til måned 3 i forhold til <i>baseline</i> ^a (bogstaver)	+10,5	+10,6	+2,2
Andel af patienter med forbedring: ≥15 bogstaver, eller som nåede ≥84 bogstaver i BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Måned 12			
Antal injektioner indtil måned 12:			
Gennemsnit	4,6	3,5	Ikke relevant
Median	4,0	2,5	Ikke relevant
Gennemsnitlig ændring i BCVA fra måned 1 til måned 12 i forhold til <i>baseline</i> (bogstaver)	+12,8	+12,5	Ikke relevant
Andel af patienter med forbedring: ≥15 bogstaver, eller som nåede ≥84 bogstaver i BCVA	53,3 %	51,7 %	Ikke relevant

^a p<0,00001 sammenlignet med vPDT-kontrol

^b Komparativ kontrol op til måned 3. Det var tilladt, at patienter randomiseret til vPDT fik ranibizumab fra og med måned 3 (i gruppe III fik 38 patienter ranibizumab fra og med måned 3).

Figur 2 Gennemsnitlig ændring i BCVA fra baseline over tid frem til måned 12 (RADIANCE)



Synsforbedringen var ledsaget af en reduktion i central retinal tykkelse.

Der blev observeret patientrapporterede fordele i de 2 behandlingsarme med ranibizumab i forhold til vPDT ($p < 0,05$) i form af forbedring i sammenlagt pointscore og adskillige underskalaer (generelt syn, nærsyn, mental sundhed og selvhjulpethed) i NEI VFQ-25.

Behandling af synsnedsettelse grundet CNV (undtagen sekundært til PM og våd AMD)

Ranibizumab' kliniske sikkerhed og virkning hos patienter med synsnedsettelse grundet CNV er blevet vurderet på baggrund af det dobbeltblinde, sham-kontrollerede pivotale studie G2301 af 12 måneders varighed (MINERVA). I dette studie blev 178 voksne patienter randomiseret i forholdet 2:1 til at få:

- ranibizumab 0,5 mg ved *baseline*, efterfulgt af et individualiseret doseringsregime bestemt af sygdomsaktivitet vurderet ved synsskarphed og/eller anatomiske parametre (fx nedsat synsskarphed, intra/subretinal væske, blødning og lækage);
- sham-injektion ved *baseline*, efterfulgt af et individualiseret doseringsregime bestemt af sygdomsaktivitet.

Fra måned 2 fik alle patienter åben behandling med ranibizumab efter behov.

Hovedresultaterne fra MINERVA er opsummeret i Tabel 3 og Figur 3. Der blev observeret en forbedring af synet, ledsaget af en reduktion i central retinal tykkelse over 12-måneders perioden.

Det gennemsnitlige antal injektioner givet over 12 måneder var 5,8 i ranibizumab-armen *versus* 5,4 hos de patienter i sham-armen, som var egnede til at få ranibizumab fra måned 2 og frem. I sham-armen fik 7 ud af 59 patienter ingen behandling med ranibizumab i forsøgsøjet i 12-måneders perioden.

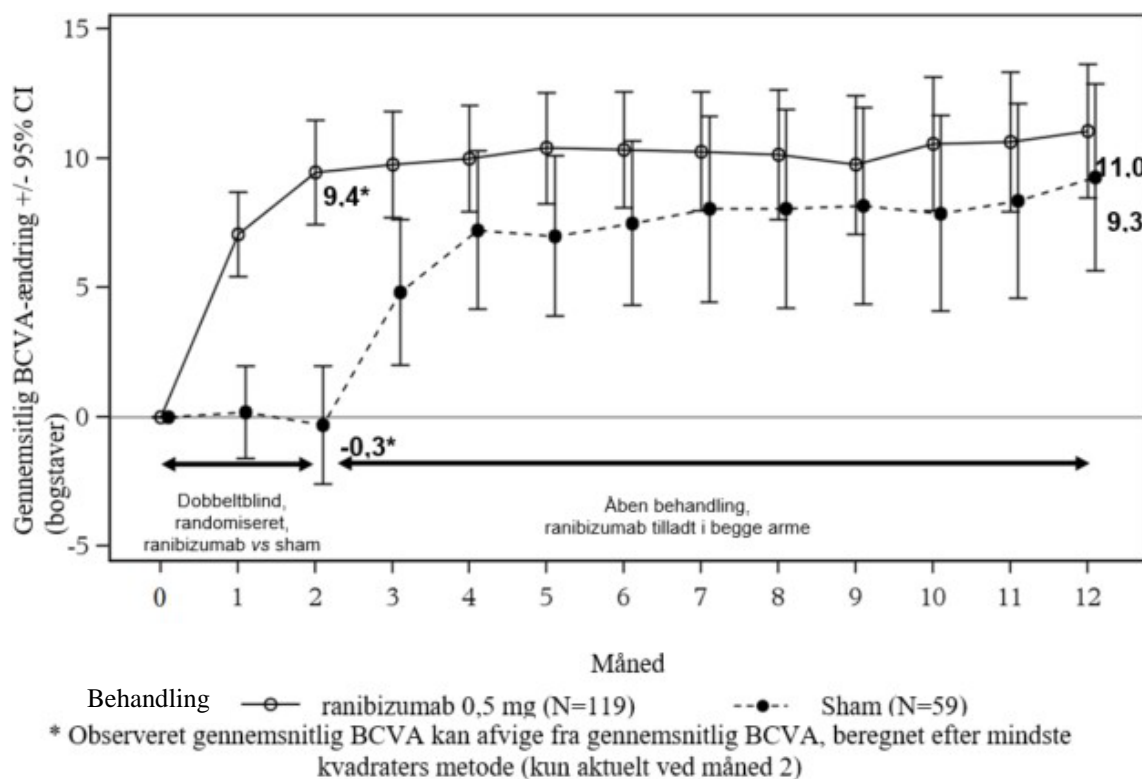
Tabel 3 Resultater ved måned 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Sham (n=59)
Gennemsnitlig ændring i BCVA fra <i>baseline</i> til måned 2 ^a	9,5 bogstaver	-0,4 bogstaver
Patienter med forbedring ≥ 15 fra <i>baseline</i> , eller som nåede 84 bogstaver ved måned 2	31,4 %	12,3 %
Patienter, som ikke havde forringelse >15 bogstaver fra <i>baseline</i> ved måned 2	99,2 %	94,7 %
Reduktion i CSFT ^b fra <i>baseline</i> til måned 2 ^a	77 μm	-9,8 μm

^a En-sidet $p < 0,001$ sammenligning med sham-kontrol

^b CSFT – central retinal delfelt-tykkelse

Figur 3 Gennemsnitlig ændring i BCVA fra *baseline* over tid til måned 12 (MINERVA)



Når behandling med ranibizumab sammenlignes med sham-kontrol ved måned 2, blev der observeret en ensartet behandlingseffekt både generelt og på tværs af ætiologiske undergrupper ved *baseline*:

Tabel 4 Behandlingseffekt generelt og på tværs af ætiologiske undergrupper ved *baseline*

Generelt og i henhold til ætiologi ved <i>Baseline</i>	Behandlingseffekt bedre end sham [bogstaver]	Antal patienter [n] (behandling+sham)
Generelt	9,9	178
<i>Angioid streaks</i>	14,6	27
Post-inflammatorisk korioretinopati	6,5	28
Central serøs korioretinopati	5,0	23
Idiopatisk korioretinopati	11,4	63
Diverse ætiologier ^a	10,6	37

^a omfatter forskellige ætiologier med lav hyppighed, som ikke er inkluderet i andre undergrupper

I pivotalstudiet G2301 (MINERVA) fik fem unge patienter i alderen 12 til 17 år med synsnedsættelse grundet CNV åben behandling med 0,5 mg ranibizumab ved *baseline* efterfulgt af det samme individualiserede behandlingsregime som for den voksne population. BCVA var forbedret hos alle fem patienter i et interval fra 5 til 38 bogstaver (gennemsnitligt 16,6 bogstaver) i forhold til *baseline* ved måned 12. Forbedringen af synet blev ledsaget af en stabilisering eller reduktion i central retinal tykkelse over 12-måneders-perioden. Det gennemsnitlige antal injektioner af ranibizumab givet i forsøgsøjet over 12 måneder var 3 (fra 2 til 5 injektioner). Generelt var ranibizumab-behandlingen veltolereret.

Behandling af synsnedsættelse grundet DME

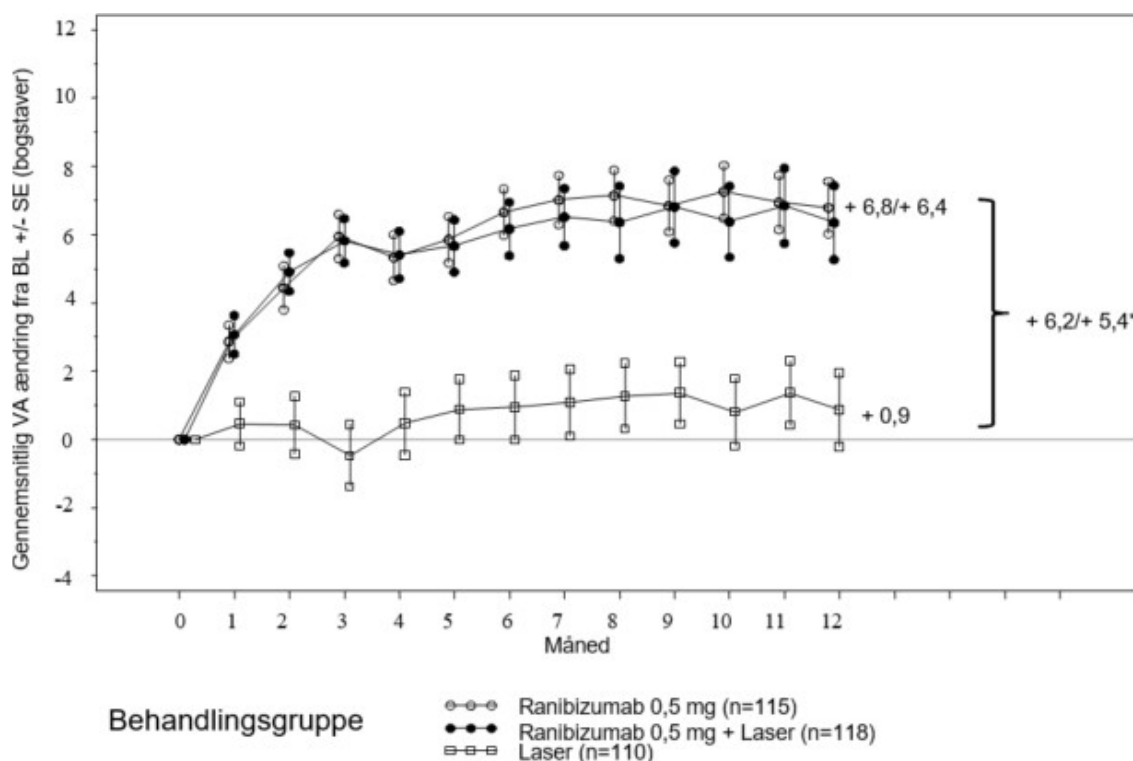
Ranibizumab' effekt og sikkerhed blev vurderet i tre randomiserede, kontrollerede studier af mindst 12 måneders varighed. I alt deltog 868 patienter (708 aktive og 160 kontroller) i disse studier.

I fase II-studiet D2201 (RESOLVE) blev 151 patienter behandlet med ranibizumab (6 mg/ml, n=51; 10 mg/ml, n=51) eller sham (n=49) som månedlige intravitreale injektioner. Den gennemsnitlige middellændring i BCVA fra måned 1 til måned 12 i forhold til *baseline* var +7,8 ($\pm 7,72$) bogstaver hos de ranibizumab-behandlede patienter (n=102) sammenlignet med -0,1 ($\pm 9,77$) bogstaver hos de patienter, der fik sham, og gennemsnitsændringen i BCVA ved måned 12 fra *baseline* var henholdsvis 10,3 ($\pm 9,1$) bogstaver og -1,4 ($\pm 14,2$) bogstaver ($p < 0,0001$ for behandlingsforskellen).

I fase III-studiet D2301 (RESTORE) blev 345 patienter randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få ranibizumab 0,5 mg monoterapi og sham-laserbehandling, kombineret ranibizumab 0,5 mg og laserbehandling eller sham-injektion og laserbehandling. 240 patienter, der tidligere havde gennemført det 12 måneder lange RESTORE-studie, blev indskrevet i det 24 måneder lange, åbne multicenter-forlængelsesstudie (RESTORE Extension). Patienterne blev behandlet med ranibizumab 0,5 mg *pro re nata* (p.n.) i det samme øje, som i kernestudiet (D2301 RESTORE).

De vigtigste resultater er sammenfattet i Tabel 5 (RESTORE og Extension) og Figur 4 (RESTORE).

Figur 4 Gennemsnitlig ændring i synsskarphed fra udgangsværdien over tid i studie D2301(RESTORE)



BL = *baseline*; SE= standardfejl på middelværdi

* Forskel i mindste kvadraters middelværdi, $p < 0,0001/0,0004$ baseret på to-sidet stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test

Virkningen ved 12 måneder var konsistent i de fleste delgrupper. Dog syntes forsøgspersoner med *baseline*-BCVA >73 bogstaver og maculaødem med central retinatykkelse <300 µm ikke at have gavn af behandling med ranibizumab sammenlignet med laserbehandling.

Tabel 5 Resultater ved måned 12 i studie D2301 (RESTORE) og ved måned 36 i studie D2301-E1 (RESTORE Extension)

Resultater ved måned 12 sammenlignet med <i>baseline</i> i studie D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	Laser n=110
Gennemsnitlig middellændring i BCVA fra måned 1 til måned 12 ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 12 (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Bedring på ≥15 bogstaver eller BCVA ≥84 bogstaver ved måned 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Gennemsnitligt antal injektioner (måned 0-11)	7,0	6,8	7,3 (sham)
Resultat ved måned 36 sammenlignet med <i>baseline</i> fra D2301 (RESTORE) i studie D2301-E1 (RESTORE Extension)	Tidligere ranibizumab 0,5 mg n=83	Tidligere ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Tidligere laser n=74*
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 36 (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Bedring på ≥15 bogstaver eller BCVA ≥84 bogstaver ved måned 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Gennemsnitligt antal injektioner (måned 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0,0001 for sammenligninger af ranibizumab-arme vs. laser-arm.

n i D2301-E1 (RESTORE Extension) er antal patienter med en værdi både ved *baseline* i D2301 (RESTORE) (måned 0) og ved besøget ved måned 36.

* Andelen af patienter, der ikke havde behov for behandling med ranibizumab i forlængelsesfasen, var 19 %, 25 % og 20 % i de grupper, der tidligere havde fået henholdsvis ranibizumab, ranibizumab + laser og laser.

Der blev observeret statistisk signifikante patientrapporterede fordele for de fleste synsrelaterede funktioner ved behandling med ranibizumab (med eller uden laser) i forhold til kontrolgruppen, bedømt ved NEI VFQ-25. For andre af dette spørgeskemas underskalaer kunne der ikke fastslås en behandlingsforskel.

Langtidssikkerhedsprofilen for ranibizumab, der blev observeret i den 24 måneder lange studieudvidelse, stemte overens med den kendte sikkerhedsprofil for ranibizumab.

I fase IIIb-studiet D2304 (RETAIN) blev 372 patienter randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få:

- ranibizumab 0,5 mg med samtidig laserbehandling på et *treat-and-extend* (TE)-regime,
- ranibizumab 0,5 mg som monoterapi på et TE-regime,
- ranibizumab 0,5 mg som monoterapi på et p.n.-regime.

I alle grupperne blev ranibizumab administreret månedligt, indtil BCVA var stabil ved mindst tre på hinanden følgende månedlige vurderinger. Ved TE-regime blev ranibizumab administreret med intervaller på 2-3 måneder. I alle grupperne blev månedlig behandling gen-initieret ved fald i BCVA som følge af DME-progression og fortsat, indtil stabil BCVA igen blev opnået.

Antallet af planlagte behandlingsbesøg efter de første 3 injektioner var 13 og 20 for henholdsvis TE-og p.n.-regime. Med begge TE-regimer bevarede mere end 70 % af patienterne deres BCVA med en gennemsnitlig besøgsfrekvens på ≥ 2 måneder.

De vigtigste resultatmål er opsummeret i Tabel 6.

Tabel 6 Resultater i studie D2304 (RETAIN)

Resultatmål sammenlignet med <i>baseline</i>	TE-ranibizumab 0,5 mg + laser n=117	TE-ranibizumab 0,5 mg alene n=125	p.n.-ranibizumab 0,5 mg n=117
Gennemsnitlig middelændring i BCVA fra måned 1 til måned 12 (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Gennemsnitlig middelændring i BCVA fra måned 1 til måned 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Forbedring på ≥ 15 bogstaver eller BCVA ≥ 84 bogstaver ved måned 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Gennemsnitligt antal injektioner (måned 0-23)	12,4	12,8	10,7

^ap<0,0001 for vurdering af non-inferioritet i forhold til p.n.

I DME-studier var forbedringen i BCVA ledsaget af et fald over tid i gennemsnitlig CSFT i alle behandlingsgrupper.

Behandling af PDR

Den kliniske sikkerhed og virkning af ranibizumab til patienter med PDR er blevet undersøgt i Protokol S, som evaluerede behandling med ranibizumab 0,5 mg intravitreale injektioner sammenlignet med panretinal fotokoagulation (PRP). Det primære endepunkt var den gennemsnitlige ændring i synsskarphed ved år 2. Yderligere blev ændringen i alvorligheden af diabetisk retinopati (DR) vurderet ud fra fundusfotografering ved brug af DR score for alvorlighedsgrad (DRSS).

Protokol S var et randomiseret, aktivt kontrolleret, non-inferioritets fase III-multicenterstudie med parallelle grupper, hvor 305 patienter (394 forsøgsøjne) med PDR med eller uden DME ved *baseline* blev inkluderet. Studiet sammenlignede ranibizumab 0,5 mg intravitreale injektioner med standardbehandling med PRP. Et total på 191 øjne (48,5 %) blev randomiseret til ranibizumab 0,5 mg og 203 øjne (51,5 %) blev randomiseret til PRP. Et total på 88 øjne (22,3 %) havde DME ved *baseline*: 42 (22,0 %) og 46 (22,7 %) øjne i henholdsvis ranibizumab og PRP-gruppen.

I dette studie var den gennemsnitlige ændring i synsskarphed ved år 2 +2,7 bogstaver i ranibizumab-gruppen sammenlignet med -0,7 bogstaver i PRP-gruppen. Forskellen i mindste kvadraters gennemsnit var 3,5 bogstaver (95 % CI [0,2 til 6,7]).

Ved år 1 opnåede 41,8 % af øjnene ≥ 2 -trins forbedring i DRSS ved behandling med ranibizumab (n=189) sammenlignet med 14,6 % af øjnene behandlet med PRP (n=199). Den estimerede forskel mellem ranibizumab og laser var 27,4 % (95 % CI [18,9; 35,9]).

Tabel 7 DRSS forbedring eller forværring på ≥ 2 eller ≥ 3 trin ved 1 år i Protokol S (LOCF metode)

Kategoriseret ændring fra <i>baseline</i>	Protokol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Forskel i forhold (%), CI
≥ 2 -trins forbedring			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 -trins forbedring			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 -trins forværring			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 -trins forværring			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)

DRSS = diabetisk retinopati sværhedsgrads-score, n = antallet af patienter, som opfyldte tilstanden ved besøget, N = total antal forsøgsøjne.

Ved år 1 i Protokol S var ≥ 2 -trins forbedring i DRSS for øjne uden DME (39,9 %) i overensstemmelse med øjne med DME ved *baseline* (48,8 %) for den ranibizumab-behandlede gruppe.

En analyse af år 2 data fra Protokol S viste, at 42,3 % (n=80) af øjnene i den ranibizumab-behandlede gruppe havde ≥ 2 -trins forbedring i DRSS i forhold til *baseline* sammenlignet med 23,1 % (n=46) af øjnene i PRP-gruppen. I den ranibizumab-behandlede gruppe blev der set ≥ 2 -trins forbedring i DRSS i forhold til *baseline* i 58,5 % (n=24) af øjnene med DME ved *baseline* og i 37,8 % (n=56) af øjnene uden DME ved *baseline*.

DRSS blev også vurderet i tre særskilte aktivt kontrollerede fase III DME-studier (ranibizumab 0,5 mg p.n. mod laser), som i alt inkluderede 875 patienter, hvoraf cirka 75 % var af asiatisk oprindelse. I en metaanalyse af disse studier oplevede 48,4 % ud af de 315 patienter med graduerede DRSS-scoring hos undergruppen af patienter med moderat svær non-proliferativ DR (NPDR) eller værre ved *baseline* en ≥ 2 -trins forbedring i DRSS ved måned 12 ved behandling med ranibizumab (n=192) mod 14,6 % af patienter behandlet med laser (n=123). Den estimerede forskel mellem ranibizumab og laser var 29,9 % (95 % CI: [20,0; 39,7]). For de 405 DRSS-graduerede patienter med moderat NPDR eller bedre, blev der observeret en ≥ 2 -trins DRSS forbedring hos 1,4 % og 0,9 % i henholdsvis ranibizumab- og lasergruppen.

Behandling af synsnedsettelse grundet maculaødem som følge af RVO

Den kliniske sikkerhed og effekt af ranibizumab er blevet undersøgt hos patienter med synsnedsettelse grundet maculaødem som følge af RVO i de to randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede studier, BRAVO og CRUISE, til hvilke der blev rekrutteret patienter med henholdsvis BRVO (n=397) og CRVO (n=392). I begge studier fik patienterne enten 0,3 mg eller 0,5 mg ranibizumab eller shaminjektion. Efter 6 måneder blev patienterne i sham-armen skiftet til 0,5 mg ranibizumab.

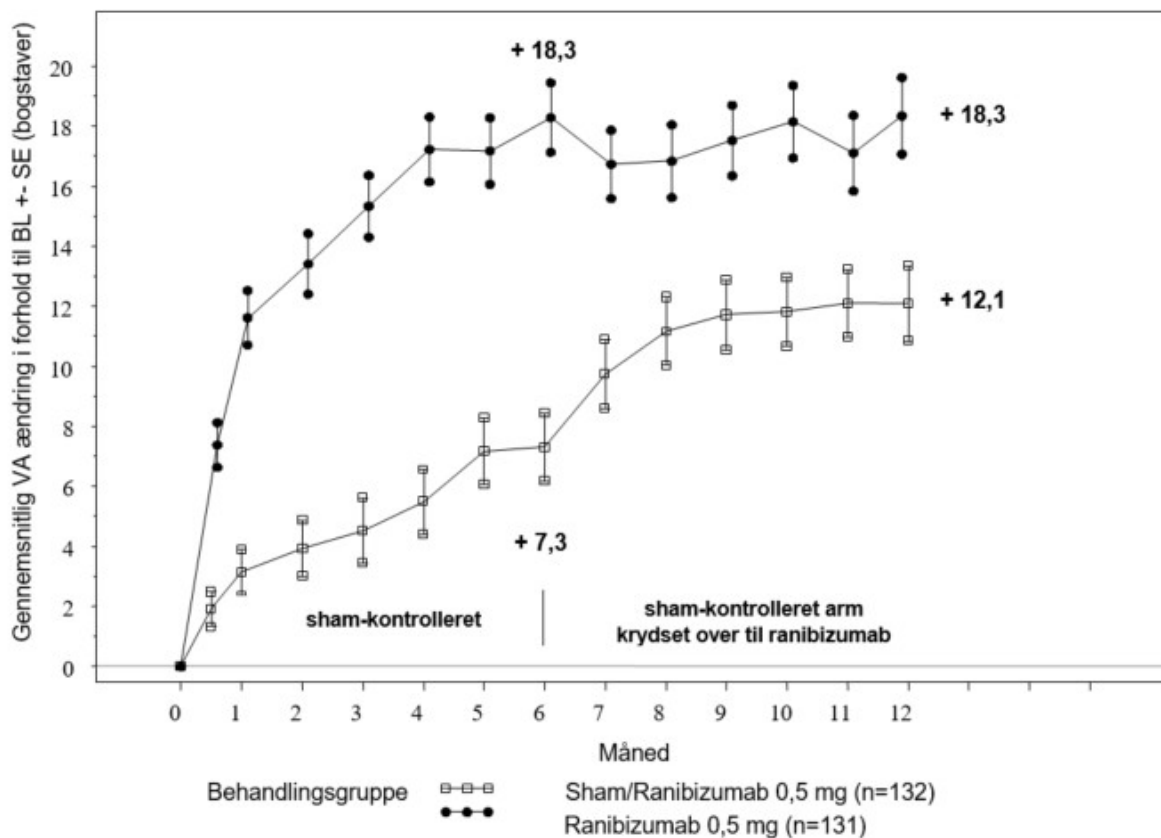
De vigtigste resultater fra BRAVO og CRUISE er sammenfattet i Tabel 8 og i Figur 5 og 6.

Tabel 8 Resultater ved måned 6 og 12 (BRAVO og CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Sham/Ranibizumab 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab 0,5 mg (n=131)	Sham/Ranibizumab 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab 0,5 mg (n=130)
Gennemsnitlig ændring i synsskarphed ved måned 6 ^a (bogstaver) (SD) (primært endepunkt)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 12 (bogstaver) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Forbedring i synsskarphed på ≥15 bogstaver ved måned 6 ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Forbedring i synsskarphed på ≥15 bogstaver ved måned 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Andel (%) der fik laser rescue i løbet af 12 måneder	61,4	34,4	NA	NA

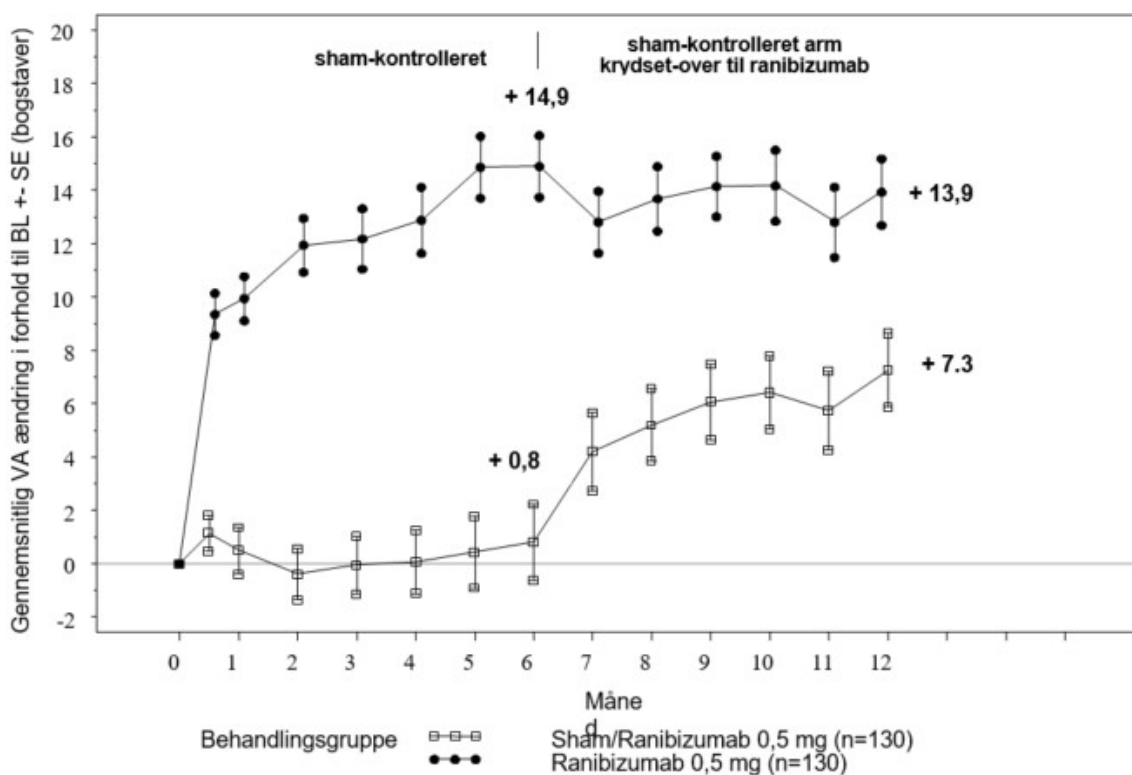
^ap<0,0001 for begge studier

Figur 5 Gennemsnitlig ændring i forhold til baseline-BCVA over tid til måned 6 og måned 12 (BRAVO)



BL = baseline; SE = standardafvigelse på middelværdi

Figur 6 Gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline*-BCVA over tid til måned 6 og måned 12 (CRUISE)



BL = *baseline*; SE = standardafvigelse på middelværdi

Forbedringen af synet var i begge studier ledsaget af en vedvarende og signifikant reduktion i det makulære ødem, målt ved den centrale retinale tykkelse.

Hos patienter med CRVO (CRUISE og forlængelsesstudiet HORIZON): Patienter, der blev behandlet med sham de første 6 måneder, og som derefter fik ranibizumab, opnåede ikke tilsvarende forbedringer i nedsat synsskarphede ved måned 24 (~6 bogstaver) som patienter der blev behandlet med ranibizumab fra start (~12 bogstaver).

Der blev observeret statistisk signifikante patientrapporterede fordele i underskalaer vedrørende læsesyn og afstandssyn ved behandling med ranibizumab i forhold til kontrolgruppen, bedømt ved NEI VFQ-25.

Den langsigtede (24 måneder) kliniske sikkerhed og effekt af ranibizumab hos patienter med synsnedsættelse grundet makulaødem som følge af RVO blev vurderet i BRIGHTER (BRVO) og CRYSTAL (CRVO) studierne. I begge studier fik patienterne et doseringsregime med 0,5 mg ranibizumab efter behov (p.n.) drevet af individuelle stabilisationskriterier. BRIGHTER var et 3-armet randomiseret, aktivt kontrolleret studie, der sammenlignede 0,5 mg ranibizumab, givet som monoterapi eller i kombination med supplerende laserbehandling, med laserbehandling alene. Efter 6 måneder kunne patienter i laser-armen få behandling med 0,5 mg ranibizumab. CRYSTAL var et enkeltarmsstudie med 0,5 mg ranibizumab som monoterapi.

Hovedresultaterne fra BRIGHTER og CRYSTAL er vist i tabel 9.

Tabel 9 Resultater ved måned 6 og 24 (BRIGHTER og CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg N=180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Ranibizumab 0,5 mg N=356
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 6 ^a (bogstaver) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 24 ^b (bogstaver) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Forbedring på ≥15 bogstaver i BCVA ved måned 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Gennemsnitlig antal af injektioner (SD) (måned 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a p<0,0001 for begge sammenligninger i BRIGHTER ved måned 6: ranibizumab 0,5 mg vs laser og ranibizumab 0,5 mg + laser vs laser. ^b p<0,0001 for null-hypotesen i CRYSTAL at den gennemsnitlige ændring ved måned 24 fra <i>baseline</i> er nul. * Fra måned 6 og var behandling med ranibizumab 0,5 mg tilladt (24 patienter blev behandlet med laser alene).				

I BRIGHTER blev der demonstreret non-inferioritet af ranibizumab 0,5 mg med supplerende laserbehandling *versus* ranibizumab monoterapi fra *baseline* til måned 24 (95 % CI: -2,8; 1,4).

I begge studier blev der observeret et hurtig og statistisk signifikant fald fra *baseline* i central retinadelfeltykkelse ved måned 1. Denne effekt var vedligeholdt op til måned 24.

Effekten af behandlingen med ranibizumab var tilsvarende, uanset tilstedeværelse af retinal iskæmi. I BRIGHTER havde patienter med (N = 46) eller uden (N = 133) iskæmi, som blev behandlet med ranibizumab monoterapi, en gennemsnitlig ændring fra *baseline* på henholdsvis +15,3 og +15,6 bogstaver ved måned 24. I CRYSTAL havde patienter med (N = 53) eller uden (N = 300) iskæmi, som blev behandlet med ranibizumab monoterapi, en gennemsnitlig ændring fra *baseline* på henholdsvis +15,0 og +11,5 bogstaver.

Effekten, i form af forbedring af synet, blev observeret hos alle patienter, der fik behandling med 0,5 mg ranibizumab monoterapi i både BRIGHTER og CRYSTAL, uanset deres sygdomsvarighed.

For patienter med en sygdomsvarighed < 3 måneder blev der set en stigning i synsskarphed på 13,3 og 10,0 bogstaver ved måned 1 samt 17,7 og 13,2 bogstaver ved måned 24 i henholdsvis BRIGHTER og CRYSTAL. Den tilsvarende forbedring i synsskarphed hos patienter med en sygdomsvarighed ≥ 12 måneder, var 8,6 og 8,4 bogstaver for de respektive studier. Det bør overvejes at opstarte behandling ved tidspunktet for diagnosen.

Langtidssikkerhedsprofilen for ranibizumab, observeret i 24-månedersstudierne, er i overensstemmelse med den kendte ranibizumab sikkerhedsprofil.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ranibizumab i alle undergrupper af den pædiatriske population med neovaskulær AMD, synsnedsettelse grundet DME, synsnedsettelse grundet maculaødem som følge af RVO, synsnedsettelse grundet CNV og diabetisk retinopati (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter månedlig intravitreal indgivelse af ranibizumab til patienter med neovaskulær AMD var serumkoncentrationerne af ranibizumab generelt lave. De maksimale niveauer (C_{max}) var generelt under den ranibizumabkoncentration, der er nødvendig for at hæmme den biologiske aktivitet af VEGF med 50 % (11-27 ng/ml vurderet ved en cellulær *in vitro*-proliferationsanalyse). C_{max} var dosisproportional gennem dosisintervallet på 0,05-1,0 mg/øje. Serumkoncentrationer hos et begrænset antal DME-patienter viser, at en lidt højere systemisk eksponering ikke kan udelukkes sammenlignet med dem, der blev observeret hos patienter med neovaskulær AMD. Serumkoncentrationer af ranibizumab hos RVO-patienter var tilsvarende eller lidt højere end koncentrationer, observeret hos patienter med neovaskulær AMD.

På basis af analyse af populationsfarmakokinetik og ranibizumabs forsvinden fra serum for patienter med neovaskulær AMD behandlet med dosen på 0,5 mg er den gennemsnitlige corpus vitreum-eliminationshalveringstid for ranibizumab ca. 9 dage. Ved månedlig intravitreal indgivelse af ranibizumab 0,5 mg/øje forventes C_{max} for serum ranibizumab opnået ca. 1 dag efter dosering generelt at ligge mellem 0,79 og 2,90 ng/ml. C_{min} forventes generelt at ligge mellem 0,07 og 0,49 ng/ml. Serum-ranibizumab koncentrationer forudsiges at være ca. 90.000 gange lavere end corpus vitreum-ranibizumab koncentrationer.

Patienter med nyreinsufficiens: Der er ikke udført formelle studier til undersøgelse af farmakokinetikken af ranibizumab hos patienter med nyreinsufficiens. I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med neovaskulær AMD havde 68 procent (136 ud af 200) af patienterne nyreinsufficiens (46,5 % let [50-80 ml/min], 20 % moderat [30-50 ml/min] og 1,5 % svær [<30 ml/min]). Hos patienter med RVO havde 48,2 % (253 af 525) nyreinsufficiens (36,4 % let, 9,5 % moderat og 2,3 % svær). Den systemiske clearance var lidt lavere, men dette var ikke klinisk signifikant.

Leverinsufficiens: Der er ikke udført formelle studier til undersøgelse af farmakokinetikken af ranibizumab hos patienter med leverinsufficiens.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Bilateral intravitreal indgivelse af ranibizumab til cynomolgusaber i doser på mellem 0,25 mg/øje og 2,0 mg/øje en gang hver 2. uge i op til 26 uger resulterede i dosisafhængige øjenvirkninger.

Intraokulært var der dosisafhængig forøgelse af lysesøj og celler i forreste kammer, med maksimum 2 dage efter injektion. Sværhedsgraden af det inflammatoriske respons mindskedes generelt ved efterfølgende injektioner eller under restitution. I det bageste segment var der vitreal celleinfiltration og mouches volantes, som også havde tendens til at være dosisafhængige, og de varede generelt ved til udgangen af behandlingsperioden. I studiet på 26 uger steg sværhedsgraden af corpus vitreum-inflammationen med antallet af injektioner. Der sås imidlertid tegn på reversibilitet efter restitution. Arten og tidspunktet for inflammationen i det bageste segment tyder på et immunmedieret antistofrespons, som måske er klinisk irrelevant. Kataraktdannelse sås hos nogle dyr efter en relativt lang periode med intens inflammation, hvilket tyder på, at linseforandringerne var sekundære til svær inflammation. Der sås en kortvarig stigning i det intraokulære tryk efter intravitreale injektioner, uanset dosis.

Mikroskopiske øjenforandringer blev relateret til inflammation og indikerede ikke degenerative processer. I nogle øjne blev granulomatøse inflammatoriske forandringer bemærket i synsnervepapillen.

Disse forandringer i det bageste segment mindskedes og svandt i nogle tilfælde i løbet af restitutionsperioden.

Efter intravitreal indgivelse blev der ikke påvist tegn på systemisk toksicitet. Serum- og corpus vitreum-antistoffer mod ranibizumab blev fundet i en delmængde af de behandlede dyr.

Der foreligger ingen data vedr. karcinogenicitet eller mutagenicitet.

Intravitreal ranibizumab-behandling, resulterende i maksimal systemisk eksponering i størrelsesordenen 0,9-7 gange den værst tænkelige kliniske eksponering, fremkaldte ingen udviklingstoksicitet eller teratogenicitet hos drægtige aber og havde ingen effekt på vægt eller struktur af placenta. Dette selvom ranibizumab bør anses som potentielt teratogent og embryo-/fötotoksisk baseret på dets farmakologiske virkning.

Fravær af ranibizumab-virkninger på embryonal-/fötaludvikling er sandsynligvis hovedsagligt relateret til Fab-fragmentets manglende evne til at passere placenta. Der er dog beskrevet et tilfælde med høje maternelle serumværdier af ranibizumab og tilstedeværelse af ranibizumab i fötalt serum, indikerende at anti-ranibizumab-antistof virkede som (Fc-region indeholdende) proteinbærer for ranibizumab, hvorved den maternelle serum-clearance blev sænket, og overførsel over placenta blev muliggjort. Da de embryonale/fötale udviklingsundersøgelser blev udført på raske drægtige dyr, og da sygdom (såsom diabetes) kan påvirke permeabiliteten af placenta over for et Fab-fragment, skal studiet fortolkes med forsigtighed.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidin
 α,α -trehalosedihydrat
Polysorbat 20 (E 432)
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Forud for brug kan hætteglasset opbevares ved stuetemperatur (25 °C) i op til 30 dage.

Når hætteglasset først har været opbevaret ved stuetemperatur (25 °C), må det ikke lægges tilbage i køleskab og skal kasseres, hvis det ikke anvendes inden for 30 dage eller inden den oprindelige udløbsdato, alt efter hvad der indtræffer først.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med hætteglas + filterkanyle

Et hætteglas (type I-glas) med en prop (bromobutylgummi) med 0,23 ml steril opløsning og 1 stump filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pakning med hætteglas + filterkanyle

Hætteglasset og filterkanylen er kun til engangsbrug. Genbrug kan medføre infektion eller andre sygdomme/skader. Alle komponenter er sterile. Hvis der er tegn på, at emballagen til en eller flere af komponenterne er beskadiget, eller det ser ud som om, der er pillet ved emballagen, må komponenten ikke bruges. Sterilitet kan ikke garanteres, medmindre forseglingen af hver enkelt komponent er intakt.

Følgende medicinsk udstyr til engangsbrug er nødvendigt ved klargøring og intravitreal injektion:

- en 5 µm filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, vedlagt)
- en 1 ml steril sprøjte (med streg, der markerer 0,05 ml, ikke vedlagt i pakningen) og en injektionskanyle (30G x ½"; ikke vedlagt i pakningen) til voksne patienter

Følg nedenstående vejledning ved klargøring af Rexatilux til den intravitreale injektion **til voksne**:

1. Før optrækning, fjern hættten på hætteglasset, og rens hætteglassets gummiprop (f.eks. med en 70 % spritserviet).
2. Der skal monteres en 5 µm filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) på en 1 ml sprøjte under anvendelse af aseptisk teknik. Pres filterkanylen ned i midten af hætteglassets gummiprop indtil nålen når hætteglassets bund.
3. Hold hætteglasset i oprejst stilling, og træk indholdet op. For at få hele indholdet op holdes hætteglasset en anelse på skrå.
4. Sørg for at stemplet trækkes tilstrækkeligt tilbage, når hætteglasset tømmes for at være sikker på at filterkanylen tømmes helt.
5. Lad filterkanylen blive siddende i hætteglasset og fjern sprøjten fra filterkanylen. Filterkanylen skal kasseres efter optrækning af hætteglasindholdet og må ikke anvendes til den intravitreale injektion.
6. En steril kanyle (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) monteres aseptisk på sprøjten.
7. Fjern forsigtigt hættten fra den sterile kanyle uden at fjerne kanylen fra sprøjten.

Bemærk: Hold om den nedre del på den sterile kanyle mens hættten fjernes.

8. Fjern forsigtigt luften sammen med det overskydende opløsning og justér dosis, så at stempelspidsen er på linje med den streg, der markerer 0,05 ml på sprøjten. Sprøjten er nu klar til injektion.

Bemærk: Sprøjten må ikke aftørres, og stemplet må ikke trækkes tilbage.

Hættten må ikke sættes på kanylen igen efter injektionen, og kanylen må ikke fjernes fra sprøjten. Bortskaf den brugte sprøjte sammen med kanylen i en kanyleboks eller i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2043/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rexatilux 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder 10 mg ranibizumab*. Én fyldt injektionssprøjte indeholder 0,165 ml svarende til 1,65 mg ranibizumab. Det er muligt at udtage et volumen på 0,1 ml fra den fyldte injektionssprøjte. Dette giver en disponibel mængde til at indgive en enkelt dosis på 0,05 ml, indeholdende 0,5 mg ranibizumab.

*Ranibizumab er et humaniseret monoklonalt antistoffragment fremstillet i *Escherichia coli*-celler vha. rekombinant dna-teknologi.

Hjælpestof med kendt virkning

Dette lægemiddel indeholder 0,005 mg polysorbat 20 pr. administreret dosis på 0,05 ml, svarende til 0,10 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til svagt gul vandig opløsning, pH 5,2-5,8, osmolalitet 270 til 375 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rexatilux er indiceret hos voksne til:

- Behandling af neovaskulær (våd) aldersrelateret maculadegeneration (AMD)
- Behandling af synsnedsættelse grundet diabetisk maculaødem (DME)
- Behandling af proliferativ diabetisk retinopati (PDR)
- Behandling af synsnedsættelse grundet maculaødem som følge af retinal veneokklusion (RVO) (grenveneokklusion eller centralveneokklusion)
- Behandling af synsnedsættelse grundet koroidal neovaskularisation (CNV)

4.2 Dosering og administration

Rexatilux skal administreres af en øjenlæge med erfaring i intravitreale injektioner.

Dosering

Den anbefalede dosis af Rexatilux til voksne er 0,5 mg givet som en enkelt intravitreal injektion. Dette svarer til et injiceret volumen på 0,05 ml. Intervallet mellem to injektioner i samme øje skal være mindst fire uger.

Behandlingen initieres med én injektion pr. måned, indtil maksimal synsskarphed er opnået, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, dvs. ingen ændring i synsskarphed og i andre tegn og symptomer på sygdommen under fortsat behandling. Hos patienter med våd AMD, DME, PDR og RVO kan det initielt være nødvendigt at indgive tre eller flere konsekutive månedlige injektioner.

Derefter skal monitorerings- og behandlingsintervaller afgøres af lægen på basis af sygdomsaktivitet vurderet ved synsskarphed og/eller anatomiske parametre.

Hvis lægen vurderer, at visuelle og anatomiske parametre indikerer, at patienten ikke får gavn af fortsat behandling, bør Rexatilux seponeres.

Monitorering for sygdomsaktivitet kan inkludere klinisk undersøgelse, funktionstest eller billeddiagnostik (f.eks. optisk kohærenstomografi eller fluorescensangiografi).

Hvis patienterne behandles efter et *treat-and-extend*-regime, kan behandlingsintervallerne, når der er opnået maksimal synsskarphed, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, øges trinvist, indtil der igen opstår tegn på sygdomsaktivitet eller synsnedsættelse. Behandlingsintervallerne bør højst øges med to uger ad gangen ved våd AMD og kan øges med op til en måned ad gangen ved DME. Ved PDR og RVO kan behandlingsintervallerne ligeledes øges gradvist, der er dog ikke tilstrækkelige data til at konkludere på længden af disse intervaller. Hvis der igen opstår tegn på sygdomsaktivitet, skal behandlingsintervallerne forkortes tilsvarende.

Behandling af synsnedsættelse grundet CNV bør fastlægges individuelt baseret på den enkelte patients sygdomsaktivitet. Nogle patienter vil måske kun have behov for én injektion i de første 12 måneder, mens andre kan have behov for hyppigere behandling, herunder injektion hver måned. Ved CNV som følge af patologisk myopi (PM) vil mange patienter måske kun have behov for en eller to injektioner det første år (se pkt. 5.1).

Ranibizumab og laserbehandling ved DME og ved maculaødem som følge af BRVO

Der er nogen erfaring med ranibizumab-administration sammen med laserbehandling (se pkt. 5.1). Når det gives samme dag, bør Rexatilux gives mindst 30 minutter efter laserbehandlingen. Rexatilux kan anvendes til patienter, der tidligere er blevet behandlet med laser.

Behandling med ranibizumab og fotodynamisk behandling med verteporfin ved CNV som følge af PM

Der er ingen erfaringer med samtidig administration af ranibizumab og verteporfin.

Specielle populationer

Leverinsufficiens

Ranibizumab er ikke undersøgt hos patienter med leverinsufficiens. Specielle hensyn er imidlertid ikke nødvendige hos denne population.

Nyreinsufficiens

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre. Der er begrænset erfaring med DME-patienter ældre end 75 år.

Pædiatrisk population

Ranibizumabs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data for unge patienter i alderen 12 til 17 år med synsnedsættelse grundet CNV er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering..

Administration

Fyldt injektionssprøjte til engangsbrug, kun til intravitreal anvendelse. Den fyldte injektionssprøjte indeholder mere end den anbefalede dosis på 0,5 mg. Hele det udtagelige volumen fra den fyldte injektionssprøjte (0,1 ml) må ikke anvendes. Det overskydende volumen skal presses ud inden injektion. Hvis hele det udtagelige volumen injiceres, kan det medføre overdosering. For at fjerne luftbobler sammen med det overskydende lægemiddel trykkes stemplet forsigtigt ind, til kanten under gummistopperens runding er på linje med den sorte doseringslinje på sprøjten (dette svarer til 0,05 ml, dvs. 0,5 mg ranibizumab).

Rexatilux skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.

Injektionsproceduren skal udføres under aseptiske forhold, hvilket omfatter brug af kirurgisk hånddesinfektion, sterile handsker, et sterilt afdækningsstykke og et sterilt øjenlågsspekel (eller tilsvarende) og mulighed for steril paracentese (hvis påkrævet). Patientens anamnese mht. overfølsomhedsreaktioner skal vurderes omhyggeligt før udførelse af den intravitreale procedure (se pkt. 4.4). Hensigtsmæssig anæstesi og et bredspektret topisk mikrobicid til desinficering af periokulær hud, øjenlåg og okulær overflade skal administreres før injektionen i henhold til lokal praksis.

For information om tilberedning af Rexatilux, se pkt. 6.6.

Injektionskanylen skal føres ind 3,5-4,0 mm posteriort for limbus i corpus vitreum-hulen, idet den horisontale meridian undgås, og der sigtes mod øjeæblets centrum. Herefter indsprøjtes injektionsvolumenet på 0,05 ml. Stedet på sklera skal roteres ved efterfølgende injektioner. Hver fyldte injektionssprøjte må kun anvendes til behandling af ét øje.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med aktive eller mistænkte okulære eller periokulære infektioner.

Patienter med aktiv svær intraokulær inflammation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Intravitreale injektions-relaterede reaktioner

Intravitreale injektioner, herunder injektioner med ranibizumab, er blevet sat i forbindelse med endoftalmit, intraokulær inflammation, rhygmotogen nethindeløsning, nethinderift og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Der skal altid anvendes korrekt aseptisk injektionsteknik ved indgivelse af Rexatilux. Desuden skal patienterne monitoreres i ugen efter injektionen for at muliggøre tidlig behandling, hvis der skulle forekomme en infektion. Patienterne skal instrueres i ufortøvet at indberette alle symptomer, der tyder på endoftalmit eller en eller flere af ovennævnte hændelser.

Stigning i intraokulært tryk

Der er set forbigående stigning i det intraokulære tryk (IOP) inden for 60 minutter efter injektion af ranibizumab. Vedvarende forhøjet IOP er også set (se pkt. 4.8). Både intraokulært tryk og perfusionen af synsnervepapillen skal monitoreres og behandles på behørig vis.

Patienter bør informeres om symptomerne på disse potentielle bivirkninger, og instrueres i at informere deres læge, hvis de udvikler symptomer såsom øjensmerter eller øget utilpashed, forværring af røde øjne, sløret eller nedsat syn, et øget antal små partikler i deres synsfelt eller øget lysfølsomhed (se pkt. 4.8).

Bilateral behandling

Begrænsede data om bilateral anvendelse af ranibizumab (inklusive administration samme dag) tyder ikke på en øget risiko for systemiske bivirkninger sammenlignet med unilateral behandling.

Immunogenicitet

Der er risiko for immunogenicitet ved brug af ranibizumab. Da der muligvis er øget systemisk eksponering hos patienter med DME, kan en øget risiko for overfølsomhedsreaktioner hos disse patienter ikke udelukkes. Patienterne bør også instrueres i at rapportere de tilfælde, hvor en intraokular inflammation forværres. Dette kan være et klinisk tegn på intraokulær antistofdannelse.

Samtidig brug af andre anti-VEGF (vaskulær endotelial vækstfaktor)

Ranibizumab bør ikke administreres samtidig med andre anti-VEGF lægemidler (systemisk eller okulært).

Tilbageholdelse af Rexasilux

Dosis bør tilbageholdes, og behandlingen bør ikke genoptages tidligere end den næste fastsatte behandling, i følgende tilfælde:

- Et fald i bedst korrigeret synsskarphed (BCVA) af ≥ 30 bogstaver sammenlignet med den sidste bestemmelse af synsskarpheden;
- Et intraokulært tryk ≥ 30 mmHg;
- En nethinderift;
- En subretinal blødning der omfatter centret af fovea, eller hvis størrelsen af blødningen er ≥ 50 % af det totale læsionsareal;
- Udførte eller planlagte intraokulære operationer inden for de foregående eller næste 28 dage.

Rifter i pigmentepitelcellelaget i retina

Risikofaktorer forbundet med udvikling af en rift i pigmentepitelcellelaget i retina efter anti-VEGF-behandling for våd AMD og muligvis også andre former for CNV inkluderer en stor/eller høj retinal pigmentepitelløsning. Ved opstart af ranibizumab-behandling bør der udvises forsigtighed hos patienter med disse risikofaktorer for rifter i pigmentepitelcellelaget i retina.

Rhegmatogen nethindeløsning eller maculært hul

Behandlingen bør afbrydes hos individer med rhegmatogen nethindeløsning eller maculært hul i stadium 3 eller 4.

Populationer med begrænset data

Der er kun begrænset erfaring med behandlingen af patienter med DME, som skyldes type I-diabetes. Ranibizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter, der tidligere har fået intravitreale injektioner, hos patienter med aktive systemiske infektioner eller hos patienter med samtidig øjensygdom såsom nethindeløsning eller makulært hul. Der er begrænset erfaring med ranibizumab-behandling hos diabetiske patienter med HbA1c over 108 mmol/mol (12 %) og ingen erfaring hos patienter med ukontrolleret hypertension. Lægen bør tage denne manglende dokumentation i betragtning, ved behandling hos disse patienter.

Der er utilstrækkelige data til at kunne konkludere på effekten af ranibizumab hos patienter med RVO, som har irreversibelt, iskæmisk synstab.

Der er begrænsede data vedrørende effekten af ranibizumab hos patienter med PM, der tidligere har fået fotodynamisk terapi med verteporfin (vPDT) uden succes. Derudover er der, på trods af, at der er set en konsistent effekt hos patienter med subfoveale og jukstafoveale læsioner, utilstrækkelige data til at konkludere på ranibizumab effekt hos patienter med PM, der har ekstrafoveale læsioner.

Systemiske bivirkninger efter intravitreal anvendelse

Systemiske bivirkninger, herunder ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hændelser, er blevet rapporteret efter intravitreal injektion af VEGF-hæmmere.

Der er begrænsede sikkerhedsdata vedrørende behandling af patienter med henholdsvis DME, maculaødem som følge af RVO og CNV som følge af PM, der tidligere har haft apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI). Der skal udvises forsigtighed ved behandling af sådanne patienter (se pkt. 4.8).

Rexatilux indeholder polysorbat.

Dette lægemiddel indeholder 0,005 mg polysorbat 20 pr. administreret dosis på 0,05 ml, svarende til 0,10 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

For supplerende anvendelse af fotodynamisk terapi (PDT) med verteporfin og Rexatilux ved våd AMD og PM, se pkt. 5.1.

For supplerende anvendelse af laserbehandling og Rexatilux ved DME og BRVO, se pkt. 4.2 og 5.1.

I kliniske studier vedrørende behandling af nedsat syn grundet DME var resultatet med hensyn til synsskarphed eller central retinadelfeltykkelse (CSFT) hos patienter, der blev behandlet med ranibizumab, ikke påvirket af samtidig behandling med thiazolidindioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til kvinder

Kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception under behandlingen.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af ranibizumab til gravide kvinder. Studier på cynomolgusaber indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet eller embryonal/føtal udvikling (se pkt. 5.3). Den systemiske eksponering for ranibizumab er meget lille efter okulær indgivelse, men på grund af dets virkningsmekanisme skal ranibizumab betragtes som potentielt teratogent og embryo-/fötotoksisk. Ranibizumab må derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre den forventede fordel ved behandlingen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Kvinder, der ønsker at blive gravide, og som er blevet behandlet med ranibizumab, anbefales at vente i mindst 3 måneder efter den sidste behandling, før barnet undfanges.

Amning

Baseret på meget begrænset data, kan ranibizumab udskilles i modermælken ved lave niveauer. Ranibizumabs virkninger på det ammede nyfødte/spædbarn er ukendt. Som en sikkerhedsforanstaltning frarådes amning under behandling med Rexatilux.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Behandlingsproceduren kan fremkalde midlertidige synsforstyrrelser, som kan påvirke evnen til at føre bil eller betjene maskiner (se pkt. 4.8). Patienter, som får disse symptomer, må ikke føre bil eller betjene maskiner, før disse midlertidige synsforstyrrelser aftager.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over bivirkninger

Størstedelen af bivirkninger, som er rapporteret efter behandling med ranibizumab, er relateret til den intravitreale injektionsprocedure.

De hyppigst forekommende okulære bivirkninger efter behandling med ranibizumab er: øjensmerter, okulær hyperæmi, øget intraokulært tryk, vitrit, corpus vitreum-løsning, nethindeblødning, synsforstyrrelser, mouches volantes, konjunktival blødning, øjenirritation, fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene, øget tåreflåd, blepharitis, tørt øje og øjenkløe.

De hyppigst rapporterede non-okulære bivirkninger er hovedpine, nasofaryngitis og artralgi.

Mindre hyppigt rapporterede, men mere alvorlige, bivirkninger omfatter endoftalmit, blindhed, nethindeløsning, nethinderift og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.4).

Bivirkninger efter administration af ranibizumab i kliniske studier er beskrevet i tabellen nedenfor.

Skematisk oversigt over bivirkninger[#]

Bivirkningerne er opført efter organsystemklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme

<i>Meget almindelig</i>	Nasofaryngitis
<i>Almindelig</i>	Urinvejsinfektion*

Blod og lymfesystem

<i>Almindelig</i>	Anæmi
-------------------	-------

Immunsystemet

<i>Almindelig</i>	Overfølsomhed
-------------------	---------------

Psykiske forstyrrelser

<i>Almindelig</i>	Angst
-------------------	-------

Nervesystemet <i>Meget almindelig</i>	Hovedpine
Øjne <i>Meget almindelig</i>	Vitrit, corpus vitreum-løsning, nethindeblødning, synsforstyrrelse, øjensmerter, mouches volantes, konjunktival blødning, øjenirritation, fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene, øget tåreflåd, blefarit, tørt øje, okulær hyperæmi, øjenkløe.
<i>Almindelig</i>	Nethindedegeneration, nethindesygdom, nethindeløsning, retinairift, retinal pigmentepitelløsning, retinal pigmentepitelrift, nedsat syn, corpus vitreum blødning, corpus vitreum-sygdom, uveit, irit, iridocyklit, katarakt, nukleær katarakt, opacifikation af bageste kapsel, punktformet keratit, hornhindeabrasion, flare i forreste kammer, sløret syn, blødninger ved injektionsstedet, øjenblødninger, konjunktivitis, allergisk konjunktivitis, øjenflåd, lysfornemmelser som flimren, fotofobi, okulært ubehag, øjenlågsødem, øjenlågssirritation, øjenlågssmerter, konjunktival hyperæmi.
<i>Ikke almindelig</i>	Blindhed, endoftalmitis, hypopyon, hyfæma, keratopati, iris adhæsion, hornhindeaflejring, hornhindeødem, striae corneae, smerter ved injektionsstedet, irritation ved injektionsstedet, abnorm følelse i øjet, øjenlågssirritation.
Luftveje, thorax og mediastinum <i>Almindelig</i>	Hoste
Mave-tarm-kanalen <i>Almindelig</i>	Kvalme
Hud og subkutane væv <i>Almindelig</i>	Allergiske reaktioner (udslæt, urticaria, pruritus, eksem)
Knogler, led, muskler og bindevæv <i>Meget almindelig</i>	Artralgi
Undersøgelser <i>Meget almindelig</i>	Forhøjet intraokulært tryk

Bivirkninger blev defineret som hændelser (i mindst 0,5 procentpoint af patienter) der forekom ved en højere frekvens (mindst 2 procentpoint) hos patienter der fik behandling med ranibizumab 0,5 mg i forhold til de patienter, der fik kontrolbehandling (sham eller Verteporfin PDT)

* Kun set hos DME-populationen

Klasse-relaterede bivirkninger

I våd AMD fase III-studierne var den samlede frekvens af ikke-okulære blødninger, en bivirkning som potentielt er relateret til VEGF (vaskulær endotelial vækstoffaktor)-hæmning, let øget hos ranibizumab-behandlede patienter. Der var imidlertid ikke noget fast mønster blandt de forskellige former for blødning. Der er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hændelser inklusive apopleksi og myokardieinfarkt ved intravitreal anvendelse af VEGF-hæmmere. Der blev observeret en lav forekomst af arterielle tromboemboliske tilfælde i de kliniske studier med ranibizumab hos patienter med AMD, DME, PDR, RVO og CNV og der var ingen større forskel mellem de grupper, der blev behandlet med ranibizumab, og kontrolgrupperne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tilfælde af overdosis givet ved uheld er blevet indberettet fra de kliniske studier i våd AMD og fra post-marketing data. De hændelser, som var mest forbundet med disse tilfælde var stigning i det intraokulære tryk, forbigående synstab, nedsat synsskarphed, cornea ødem, smerte i cornea og øjensmerter. Hvis en overdosis forekommer, skal det intraokulære tryk monitoreres og behandles, i fald den behandlende læge skønner det nødvendigt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologika, antineovaskulære midler, ATC-kode: S01LA04

Rexatilux er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på webstedet for European Medicines Agency (EMA): <https://www.ema.europa.eu>

Virkningsmekanisme

Ranibizumab er et humaniseret rekombinant monoklonalt antistoffragment rettet mod human vaskulær endotelial vækstfaktor A (VEGF-A). Det binder sig med høj affinitet til isoformer af VEGF-A (f.eks. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ og VEGF₁₆₅), hvorved det forhindrer binding af VEGF-A til dets receptorer VEGFR-1 og VEGFR-2. Binding af VEGF-A til dets receptorer medfører endotelial celleproliferation og neovaskularisation samt vaskulær lækage, som alt sammen menes at bidrage til progressionen af den neovaskulære form af aldersrelateret maculadegeneration, patologisk myopi og CNV eller til synsnedsættelse forårsaget af enten diabetisk maculaødem eller maculaødem som følge af RVO hos voksne.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling af våd AMD

Den kliniske sikkerhed og effekt af ranibizumab ved våd AMD er blevet vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, sham- eller aktivt kontrollerede studier af 24 måneders varighed hos patienter med neovaskulær AMD. I alt 1.323 patienter (879 aktiv og 444 kontrol) blev indrullet i disse studier.

I studie FVF2598g (MARINA) blev 716 patienter med minimalt klassiske eller okkulte og ingen klassiske læsioner randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få månedlige injektioner af ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg eller sham.

I studie FVF2587g (ANCHOR) blev 423 patienter med overvejende klassiske CNV-læsioner randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få ranibizumab 0,3 mg månedligt, ranibizumab 0,5 mg månedligt eller verteporfin-PDT (ved *baseline* og hver 3. måned derefter, hvis fluorescensangiografi viste persistens eller recidiv af vaskulær lækage).

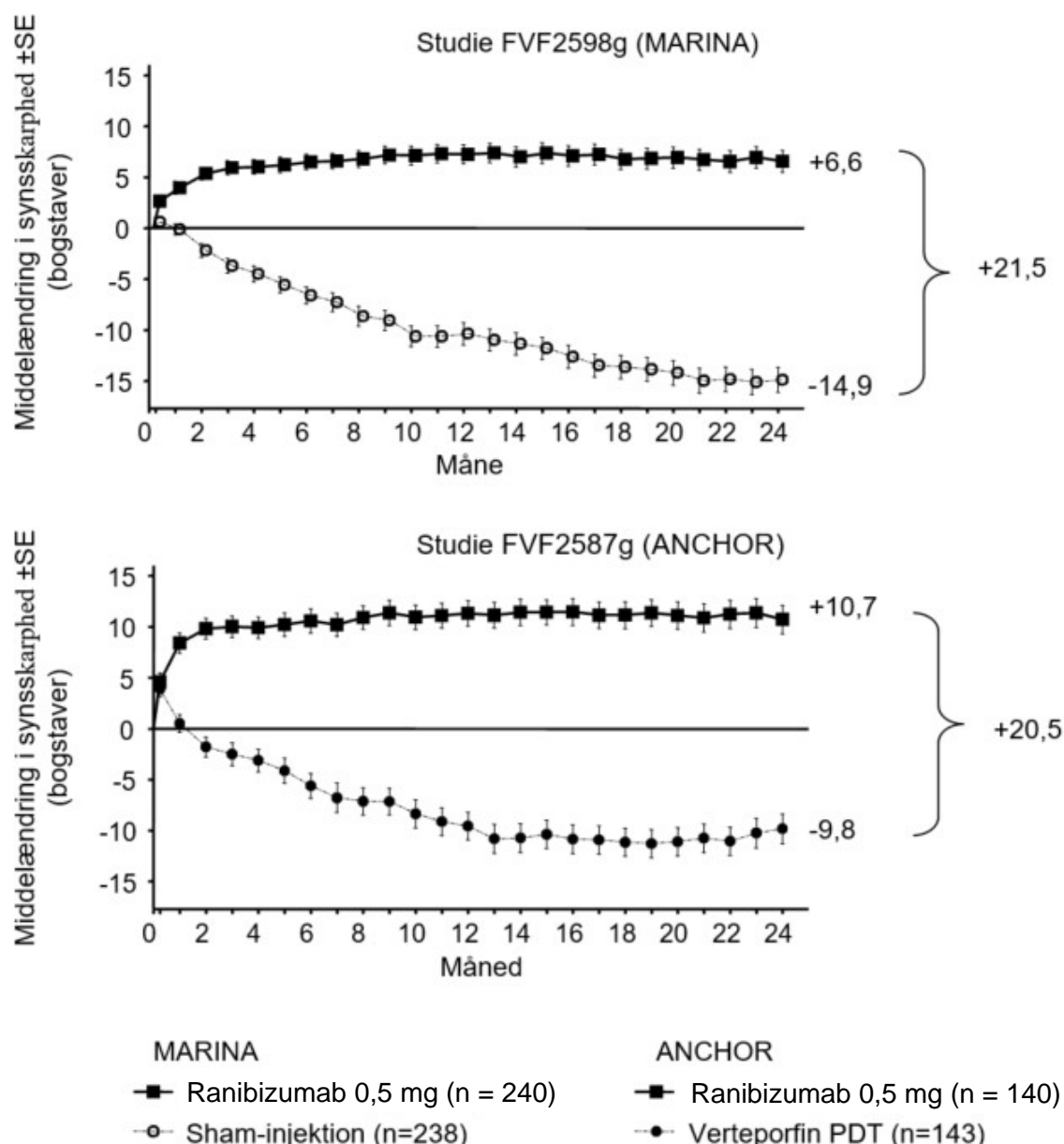
De vigtigste resultater er sammenfattet i Tabel 1 og Figur 1.

Tabel 1 Resultater efter måned 12 og måned 24 i studie FVF2598g (MARINA) og FVF2587g (ANCHOR)

Resultatmålemetode	Måned	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Sham (n=238)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	Verteporfin- PDT (n=143)	Ranibizumab 0,5 mg (n=140)
Tab af <15 bogstaver i synsskarphed (%) ^a (Synsbevarelse, primært endepunkt)	Måned 12	62 %	95 %	64 %	96 %
	Måned 24	53 %	90 %	66 %	90 %
Gevinst på ≥15 bogstaver i synsskarphed (%) ^a	Måned 12	5 %	34 %	6 %	40 %
	Måned 24	4 %	33 %	6 %	41 %
Middelændring i synsskarphed (bogstaver) (SD) ^a	Måned 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Måned 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Figur 1 Middellændring i synsskarphed fra udgangsværdi til måned 24 i studie FVF2598g (MARINA) og studie FVF2587g (ANCHOR)



Resultater fra begge studier viste, at kontinuerlig ranibizumab-behandling også kan være en fordel hos de patienter, som har mistet ≥ 15 bogstaver af bedst korrigeret synsskarphed (BCVA) i det første år af behandlingen.

Statistisk signifikante patientrapporterede fordele med hensyn til synsfunktion blev observeret i både MARINA og ANCHOR ved behandling med ranibizumab i forhold til kontrolgruppen, bedømt ved NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*).

I studie FVF3192g (PIER) blev 184 patienter med alle former for neovaskulær AMD randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg eller sham injektioner en gang om måneden i 3 på hinanden følgende måneder efterfulgt af en dosis indgivet en gang hver 3. måned. Fra studiets måned 14 fik de sham-behandlede patienter tilladelse til at få ranibizumab-behandling, og fra måned 19 var hyppigere behandlinger muligt. Patienter behandlet med ranibizumab i PIER fik i gennemsnit 10 hele behandlinger.

Efter en initial forbedring af synsskarpheden (efter månedlig dosering) sås et gennemsnitligt fald i patienternes synsskarphed ved kvartalsvis behandling, og synsskarpheden var vendt tilbage til

udgangsværdien ved måned 12. Denne virkning var bevaret hos de fleste ranibizumab-behandlede patienter (82%) ved måned 24. Begrænsede data fra patienter, der fik sham, og som senere fik ranibizumab, viste, at tidlig opstart af behandling kan være forbundet med bedre synsbevarelse.

Data fra to studier (MONT BLANC, BPD952A2308 og DENALI, BPD952A2309), udført efter godkendelse, bekræftede ranibizumab' virkning, men viste ikke yderligere effekt ved kombinationsbehandling med verteporfin (Visudyne fotodynamisk terapi) og ranibizumab, sammenlignet med ranibizumab som monoterapi.

Behandling af synsnedsettelse grundet CNV som følge af PM

Ranibizumab' kliniske sikkerhed og effekt hos patienter med synsnedsettelse grundet CNV som følge af PM er blevet vurderet på baggrund af data fra det dobbeltblinde, kontrollerede pivotale studie F2301 af 12 måneders varighed (RADIANCE). I dette studie blev 277 patienter randomiseret i forholdet 2:2:1 til følgende arme:

- Gruppe I (ranibizumab 0,5 mg, doseringsregime bestemt af kriterier for "stabilitet", defineret som ingen ændring i BCVA ved sammenligning med de to foregående månedlige vurderinger)
- Gruppe II (ranibizumab 0,5 mg, doseringsregime bestemt af kriterier for "sygdomsaktivitet", defineret som synsnedsettelse forårsaget af intra- eller subretinal væske eller aktiv lækage på grund af CNV-læsion, vurderet ved optisk kohærenstomografi og/eller fluorescensangiografi)
- Gruppe III (vPDT – patienterne måtte få ranibizumab-behandling fra og med måned 3).

I gruppe II, som fik den anbefalede dosering (se pkt. 4.2), havde 50,9 % af patienterne behov for 1 eller 2 injektioner, 34,5 % havde behov for 3 til 5 injektioner, og 14,7 % havde behov for 6 til 12 injektioner i studieperioden på 12 måneder. 62,9 % af patienterne i gruppe II havde ikke behov for injektion i den sidste 6-måneders periode af studiet.

Hovedresultaterne fra RADIANCE er opsummeret i Tabel 2 og Figur 2.

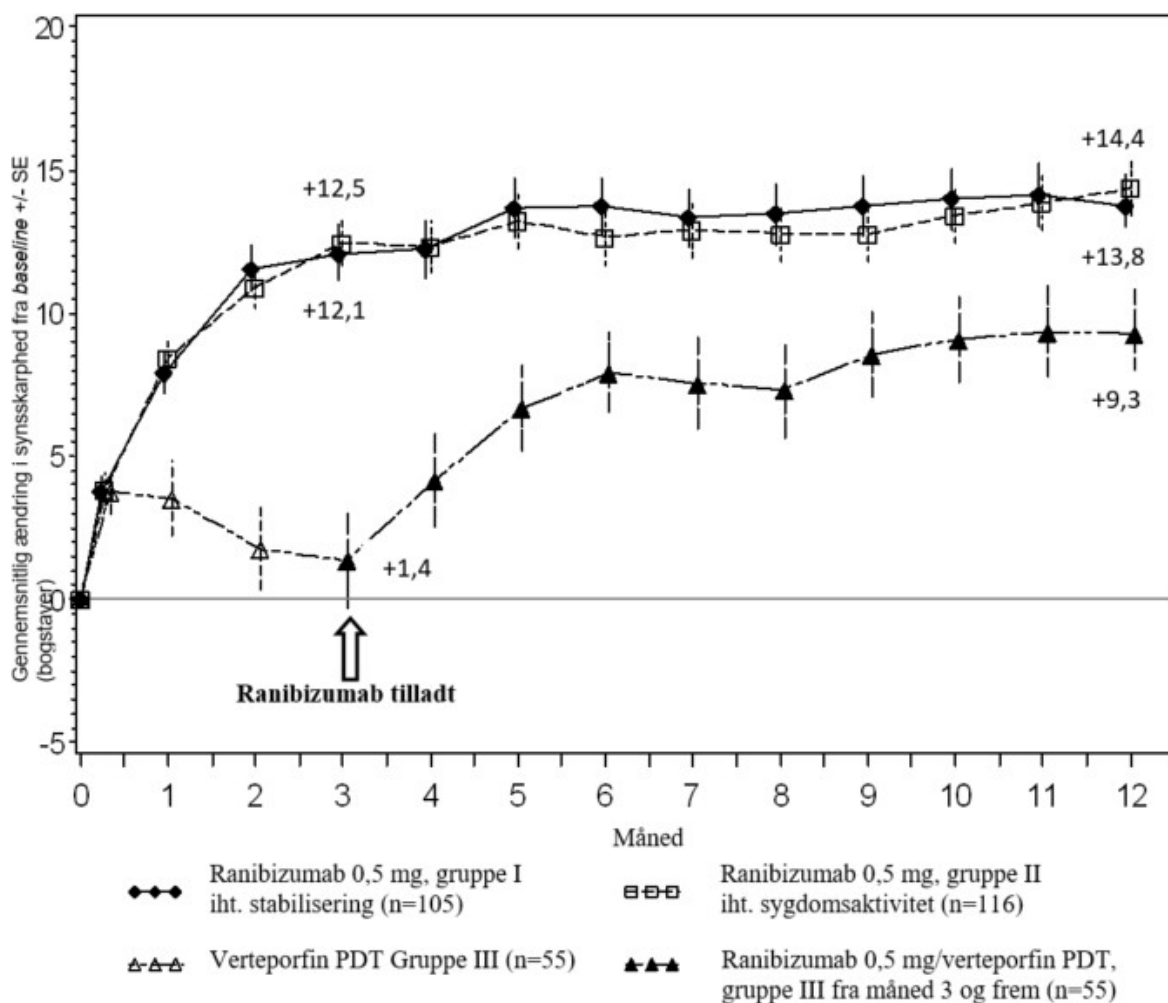
Tabel 2 Resultater ved måned 3 og 12 (RADIANCE)

	Gruppe I Ranibizumab 0,5 mg "synsstabilitet" (n=105)	Gruppe II Ranibizumab 0,5 mg "sygdomsaktivitet" (n=116)	Gruppe III vPDT^b (n=55)
Måned 3			
Gennemsnitlig ændring i BCVA fra måned 1 til måned 3 i forhold til <i>baseline</i> ^a (bogstaver)	+10,5	+10,6	+2,2
Andel af patienter med forbedring: ≥15 bogstaver, eller som nåede ≥84 bogstaver i BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Måned 12			
Antal injektioner indtil måned 12: Gennemsnit	4,6	3,5	Ikke relevant
Median	4,0	2,5	Ikke relevant
Gennemsnitlig ændring i BCVA fra måned 1 til måned 12 i forhold til <i>baseline</i> (bogstaver)	+12,8	+12,5	Ikke relevant
Andel af patienter med forbedring: ≥15 bogstaver, eller som nåede ≥84 bogstaver i BCVA	53,3 %	51,7 %	Ikke relevant

^a p<0,00001 sammenlignet med vPDT-kontrol

^b Komparativ kontrol op til måned 3. Det var tilladt, at patienter randomiseret til vPDT fik ranibizumab fra og med måned 3 (i gruppe III fik 38 patienter ranibizumab fra og med måned 3).

Figur 2 Gennemsnitlig ændring i BCVA fra baseline over tid frem til måned 12 (RADIANCE)



Synsforbedringen var ledsaget af en reduktion i central retinal tykkelse.

Der blev observeret patientrapporterede fordele i de 2 behandlingsarme med ranibizumab i forhold til vPDT ($p < 0,05$) i form af forbedring i sammenlagt pointscore og adskillige underskalaer (generelt syn, nærsyn, mental sundhed og selvhjulpethed) i NEI VFQ-25.

Behandling af synsnedsættelse grundet CNV (undtagen sekundært til PM og våd AMD)

Ranibizumab' kliniske sikkerhed og virkning hos patienter med synsnedsættelse grundet CNV er blevet vurderet på baggrund af det dobbeltblinde, sham-kontrollerede pivotale studie G2301 af 12 måneders varighed (MINERVA). I dette studie blev 178 voksne patienter randomiseret i forholdet 2:1 til at få:

- ranibizumab 0,5 mg ved *baseline*, efterfulgt af et individualiseret doseringsregime bestemt af sygdomsaktivitet vurderet ved synsskarphed og/eller anatomiske parametre (fx nedsat synsskarphed, intra/subretinal væske, blødning og lækage);
- sham-injektion ved *baseline*, efterfulgt af et individualiseret doseringsregime bestemt af sygdomsaktivitet.

Fra måned 2 fik alle patienter åben behandling med ranibizumab efter behov.

Hovedresultaterne fra MINERVA er opsummeret i Tabel 3 og Figur 3. Der blev observeret en forbedring af synet, ledsaget af en reduktion i central retinal tykkelse over 12-måneders perioden.

Det gennemsnitlige antal injektioner givet over 12 måneder var 5,8 i ranibizumab-armen *versus* 5,4 hos de patienter i sham-armen, som var egnede til at få ranibizumab fra måned 2 og frem. I sham-armen fik 7 ud af 59 patienter ingen behandling med ranibizumab i forsøgsøjet i 12-måneders perioden.

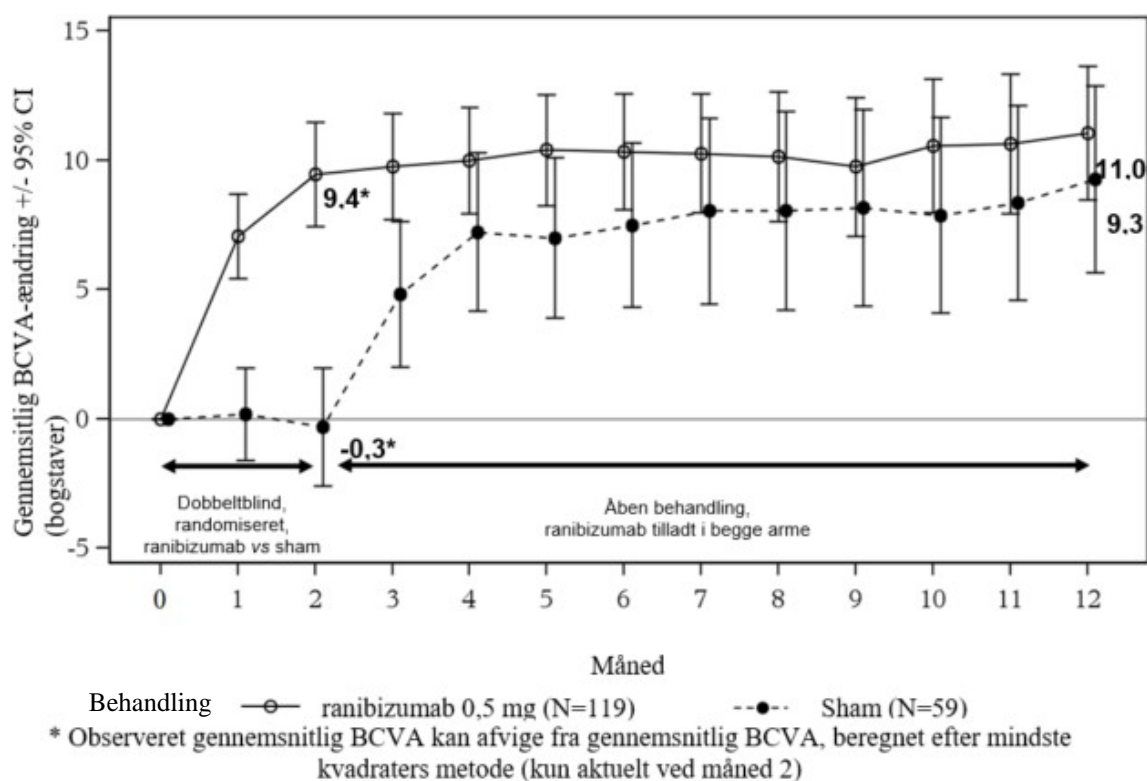
Tabel 3 Resultater ved måned 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Sham (n=59)
Gennemsnitlig ændring i BCVA fra <i>baseline</i> til måned 2 ^a	9,5 bogstaver	-0,4 bogstaver
Patienter med forbedring ≥ 15 fra <i>baseline</i> , eller som nåede 84 bogstaver ved måned 2	31,4 %	12,3 %
Patienter, som ikke havde forringelse >15 bogstaver fra <i>baseline</i> ved måned 2	99,2 %	94,7 %
Reduktion i CSFT ^b fra <i>baseline</i> til måned 2 ^a	77 μm	-9,8 μm

^a En-sidet $p < 0,001$ sammenligning med sham-kontrol

^b CSFT – central retinal delfelt-tykkelse

Figur 3 Gennemsnitlig ændring i BCVA fra *baseline* over tid til måned 12 (MINERVA)



Når behandling med ranibizumab sammenlignes med sham-kontrol ved måned 2, blev der observeret en ensartet behandlingseffekt både generelt og på tværs af ætiologiske undergrupper ved *baseline*:

Tabel 4 Behandlingseffekt generelt og på tværs af ætiologiske undergrupper ved *baseline*

Generelt og i henhold til ætiologi ved <i>Baseline</i>	Behandlingseffekt bedre end sham [bogstaver]	Antal patienter [n] (behandling+sham)
Generelt	9,9	178
<i>Angioid streaks</i>	14,6	27
Post-inflammatorisk korioretinopati	6,5	28
Central serøs korioretinopati	5,0	23
Idiopatisk korioretinopati	11,4	63
Diverse ætiologier ^a	10,6	37

^a omfatter forskellige ætiologier med lav hyppighed, som ikke er inkluderet i andre undergrupper

I pivotalstudiet G2301 (MINERVA) fik fem unge patienter i alderen 12 til 17 år med synsnedsettelse grundet CNV åben behandling med 0,5 mg ranibizumab ved *baseline* efterfulgt af det samme individualiserede behandlingsregime som for den voksne population. BCVA var forbedret hos alle fem patienter i et interval fra 5 til 38 bogstaver (gennemsnitligt 16,6 bogstaver) i forhold til *baseline* ved måned 12. Forbedringen af synet blev ledsaget af en stabilisering eller reduktion i central retinal tykkelse over 12-måneders-perioden. Det gennemsnitlige antal injektioner af ranibizumab givet i forsøgsøjet over 12 måneder var 3 (fra 2 til 5 injektioner). Generelt var ranibizumab-behandlingen veltolereret.

Behandling af synsnedsettelse grundet DME

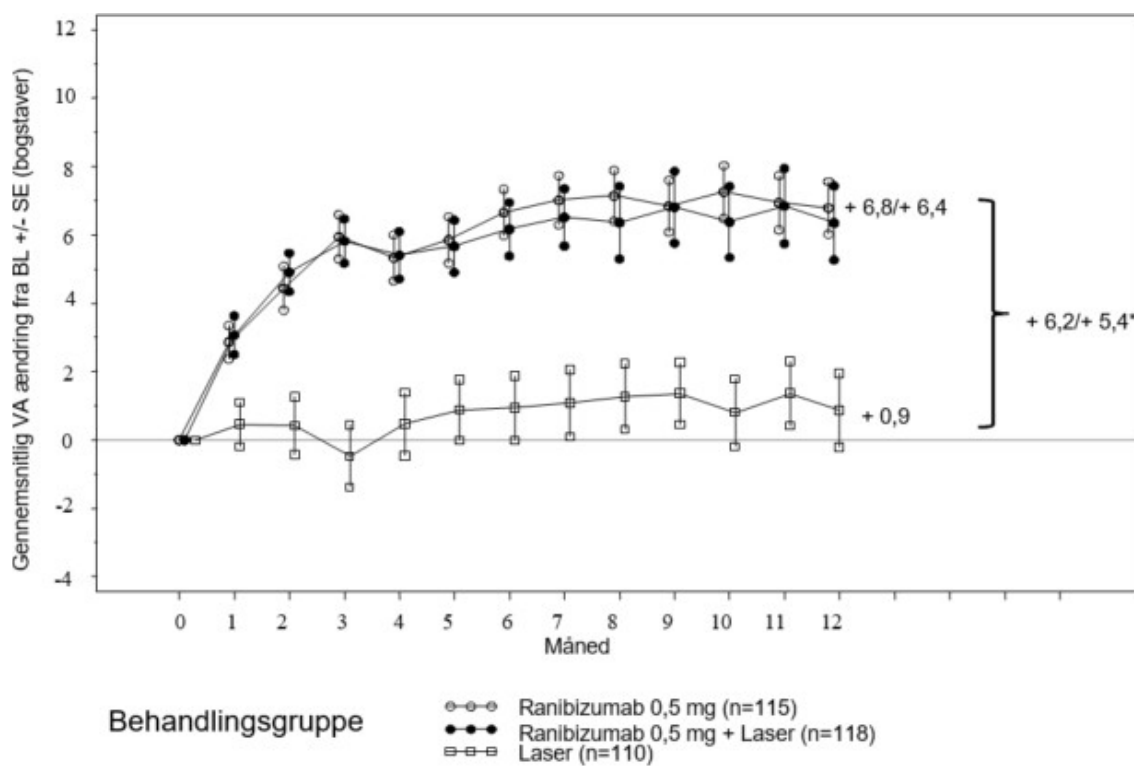
Ranibizumab' effekt og sikkerhed blev vurderet i tre randomiserede, kontrollerede studier af mindst 12 måneders varighed. I alt deltog 868 patienter (708 aktive og 160 kontroller) i disse studier.

I fase II-studiet D2201 (RESOLVE) blev 151 patienter behandlet med ranibizumab (6 mg/ml, n=51; 10 mg/ml, n=51) eller sham (n=49) som månedlige intravitreale injektioner. Den gennemsnitlige middelændring i BCVA fra måned 1 til måned 12 i forhold til *baseline* var +7,8 ($\pm 7,72$) bogstaver hos de ranibizumab-behandlede patienter (n=102) sammenlignet med -0,1 ($\pm 9,77$) bogstaver hos de patienter, der fik sham, og gennemsnitsændringen i BCVA ved måned 12 fra *baseline* var henholdsvis 10,3 ($\pm 9,1$) bogstaver og -1,4 ($\pm 14,2$) bogstaver ($p < 0,0001$ for behandlingsforskellen).

I fase III-studiet D2301 (RESTORE) blev 345 patienter randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få ranibizumab 0,5 mg monoterapi og sham-laserbehandling, kombineret ranibizumab 0,5 mg og laserbehandling eller sham-injektion og laserbehandling. 240 patienter, der tidligere havde gennemført det 12 måneder lange RESTORE-studie, blev indskrevet i det 24 måneder lange, åbne multicenter-forlængelsesstudie (RESTORE Extension). Patienterne blev behandlet med ranibizumab 0,5 mg *pro re nata* (p.n.) i det samme øje, som i kernestudiet (D2301 RESTORE).

De vigtigste resultater er sammenfattet i Tabel 5 (RESTORE og Extension) og Figur 4 (RESTORE).

Figur 4 Gennemsnitlig ændring i synsskarphed fra udgangsværdien over tid i studie D2301(RESTORE)



BL = *baseline*; SE= standardfejl på middelværdi

* Forskel i mindste kvadraters middelværdi, $p < 0,0001/0,0004$ baseret på to-sidet stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test

Virkingen ved 12 måneder var konsistent i de fleste delgrupper. Dog syntes forsøgspersoner med *baseline*-BCVA >73 bogstaver og maculaødem med central retinatykkelse <300 μm ikke at have gavn af behandling med ranibizumab sammenlignet med laserbehandling.

Tabel 5 Resultater ved måned 12 i studie D2301 (RESTORE) og ved måned 36 i studie D2301-E1 (RESTORE Extension)

Resultater ved måned 12 sammenlignet med <i>baseline</i> i studie D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	Laser n=110
Gennemsnitlig middelhændring i BCVA fra måned 1 til måned 12 ^a (\pm SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 12 (\pm SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Bedring på \geq 15 bogstaver eller BCVA \geq 84 bogstaver ved måned 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Gennemsnitligt antal injektioner (måned 0-11)	7,0	6,8	7,3 (sham)
Resultat ved måned 36 sammenlignet med <i>baseline</i> fra D2301 (RESTORE) i studie D2301-E1 (RESTORE Extension)	Tidligere ranibizumab 0,5 mg n=83	Tidligere ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Tidligere laser n=74*
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 36 (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Bedring på \geq 15 bogstaver eller BCVA \geq 84 bogstaver ved måned 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Gennemsnitligt antal injektioner (måned 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0,0001 for sammenligninger af ranibizumab-arme vs. laser-arm.

n i D2301-E1 (RESTORE Extension) er antal patienter med en værdi både ved *baseline* i D2301 (RESTORE) (måned 0) og ved besøget ved måned 36.

* Andelen af patienter, der ikke havde behov for behandling med ranibizumab i forlængelsesfasen, var 19 %, 25 % og 20 % i de grupper, der tidligere havde fået henholdsvis ranibizumab, ranibizumab + laser og laser.

D

r blev observeret statistisk signifikante patientrapporterede fordele for de fleste synsrelaterede funktioner ved behandling med ranibizumab (med eller uden laser) i forhold til kontrolgruppen, bedømt ved NEI VFQ-25. For andre af dette spørgeskemas underskalaer kunne der ikke fastslås en behandlingsforskel.

Langtidssikkerhedsprofilen for ranibizumab, der blev observeret i den 24 måneder lange studieudvidelse, stemte overens med den kendte sikkerhedsprofil for ranibizumab.

I fase IIIb-studiet D2304 (RETAIN) blev 372 patienter randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få:

- ranibizumab 0,5 mg med samtidig laserbehandling på et *treat-and-extend* (TE)-regime,
- ranibizumab 0,5 mg som monoterapi på et TE-regime,
- ranibizumab 0,5 mg som monoterapi på et p.n.-regime.

I alle grupperne blev ranibizumab administreret månedligt, indtil BCVA var stabil ved mindst tre på hinanden følgende månedlige vurderinger. Ved TE-regime blev ranibizumab administreret med intervaller på 2-3 måneder. I alle grupperne blev månedlig behandling gen-initieret ved fald i BCVA som følge af DME-progression og fortsat, indtil stabil BCVA igen blev opnået.

Antallet af planlagte behandlingsbesøg efter de første 3 injektioner var 13 og 20 for henholdsvis TE- og p.n.-regime. Med begge TE-regimer bevarede mere end 70 % af patienterne deres BCVA med en gennemsnitlig besøgsfrekvens på \geq 2 måneder.

De vigtigste resultatmål er opsummeret i Tabel 6.

Tabel 6 Resultater i studie D2304 (RETAIN)

Resultatmål sammenlignet med <i>Baseline</i>	TE-ranibizumab 0,5 mg + laser n=117	TE-ranibizumab 0,5 mg alene n=125	p.n.-ranibizumab 0,5 mg n=117
Gennemsnitlig middellændring i BCVA fra måned 1 til måned 12 (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Gennemsnitlig middellændring i BCVA fra måned 1 til måned 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Forbedring på ≥15 bogstaver eller BCVA ≥84 bogstaver ved måned 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Gennemsnitligt antal injektioner (måned 0-23)	12,4	12,8	10,7

^ap<0,0001 for vurdering af non-inferioritet i forhold til p.n.

I DME-studier var forbedringen i BCVA ledsaget af et fald over tid i gennemsnitlig CSFT i alle behandlingsgrupper.

Diabetisk retinopati sværhedsgrads-score (DRSS) blev vurderet i tre særskilte aktivt kontrollerede fase III-studier (ranibizumab 0,5 mg p.n. mod laser), som i alt inkluderede 875 patienter, hvoraf cirka 75 % var af asiatisk oprindelse. I en metaanalyse af disse studier oplevede 48,4 % ud af de 315 patienter med graduerede DRSS-scorer hos undergruppen af patienter med moderat svær non-proliferativ DR (NPDR) eller værre ved *baseline* en ≥2-trins forbedring i DRSS ved 12. måned ved behandling med ranibizumab (n=192) mod 14,6 % i patienter behandlet med laser (n=123). Den estimerede forskel mellem ranibizumab og laser var 29,9 % (95 % CI: [20,0, 39,7]). For de 405 DRSS-graduerede patienter med moderat NPDR eller bedre, blev der observeret en ≥2-trins DRSS forbedring hos 1,4 % og 0,9 % i henholdsvis ranibizumab- og lasergruppen.

Behandling af PDR

Den kliniske sikkerhed og virkning af ranibizumab til patienter med PDR er blevet undersøgt i Protokol S, som evaluerede behandling med ranibizumab 0,5 mg intravitreale injektioner sammenlignet med panretinal fotokoagulation (PRP). Det primære endepunkt var den gennemsnitlige ændring i synsskarphed ved år 2. Yderligere blev ændringen i alvorligheden af diabetisk retinopati (DR) vurderet ud fra fundusfotografering ved brug af DR score for alvorlighedsgrad (DRSS).

Protokol S var et randomiseret, aktivt kontrolleret, non-inferioritets fase III-multicenterstudie med parallelle grupper, hvor 305 patienter (394 forsøgsøjne) med PDR med eller uden DME ved *baseline* blev inkluderet. Studiet sammenlignede ranibizumab 0,5 mg intravitreale injektioner med standardbehandling med PRP. Et total på 191 øjne (48,5 %) blev randomiseret til ranibizumab 0,5 mg og 203 øjne (51,5 %) blev randomiseret til PRP. Et total på 88 øjne (22,3 %) havde DME ved *baseline*: 42 (22,0 %) og 46 (22,7 %) øjne i henholdsvis ranibizumab og PRP-gruppen.

I dette studie var den gennemsnitlige ændring i synsskarphed ved år 2 +2,7 bogstaver i ranibizumab-gruppen sammenlignet med -0,7 bogstaver i PRP-gruppen. Forskellen i mindste kvadraters gennemsnit var 3,5 bogstaver (95 % CI [0,2 til 6,7]).

Ved år 1 opnåede 41,8 % af øjnene ≥ 2 -trins forbedring i DRSS ved behandling med ranibizumab (n=189) sammenlignet med 14,6 % af øjnene behandlet med PRP (n=199). Den estimerede forskel mellem ranibizumab og laser var 27,4 % (95 % CI [18,9; 35,9]).

Tabel 7 DRSS forbedring eller forværring på ≥ 2 eller ≥ 3 trin ved 1 år i Protokol S (LOCF metode)

Kategoriseret ændring fra <i>baseline</i>	Protokol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Forskel i forhold (%), CI
≥ 2 -trins forbedring			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 -trins forbedring			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 -trins forværring			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 -trins forværring			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3; -0,5)

DRSS = diabetisk retinopati sværhedsgrads-score, n = antallet af patienter, som opfyldte tilstanden ved besøget, N = total antal forsøgsøjne.

Ved år 1 i Protokol S var ≥ 2 -trins forbedring i DRSS for øjne uden DME (39,9 %) i overensstemmelse med øjne med DME ved *baseline* (48,8 %) for den ranibizumab-behandlede gruppe.

En analyse af år 2 data fra Protokol S viste, at 42,3 % (n=80) af øjnene i den ranibizumab-behandlede gruppe havde ≥ 2 -trins forbedring i DRSS i forhold til *baseline* sammenlignet med 23,1 % (n=46) af øjnene i PRP-gruppen. I den ranibizumab-behandlede gruppe blev der set ≥ 2 -trins forbedring i DRSS i forhold til *baseline* i 58,5 % (n=24) af øjnene med DME ved *baseline* og i 37,8 % (n=56) af øjnene uden DME ved *baseline*.

DRSS blev også vurderet i tre særskilte aktivt kontrollerede fase III-studier (ranibizumab 0,5 mg p.n. mod laser), som i alt inkluderede 875 patienter, hvoraf cirka 75 % var af asiatisk oprindelse. I en metaanalyse af disse studier oplevede 48,4 % ud af de 315 patienter med graduerede DRSS-scoring hos undergruppen af patienter med moderat svær non-proliferativ DR (NPDR) eller værre ved *baseline* en ≥ 2 -trins forbedring i DRSS ved måned 12 ved behandling med ranibizumab (n=192) mod 14,6 % i patienter behandlet med laser (n=123). Den estimerede forskel mellem ranibizumab og laser var 29,9 % (95 % CI: [20,0; 39,7]). For de 405 DRSS-graduerede patienter med moderat NPDR eller bedre, blev der observeret en ≥ 2 -trins DRSS forbedring hos 1,4 % og 0,9 % i henholdsvis ranibizumab- og lasergruppen.

Behandling af synsnedsettelse grundet maculaødem som følge af RVO

Den kliniske sikkerhed og effekt af ranibizumab er blevet undersøgt hos patienter med synsnedsettelse grundet maculaødem som følge af RVO i de to randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede studier, BRAVO og CRUISE, til hvilke der blev rekrutteret patienter med henholdsvis BRVO (n=397) og CRVO (n=392). I begge studier fik patienterne enten 0,3 mg eller 0,5 mg ranibizumab eller shaminjektion. Efter 6 måneder blev patienterne i sham-armen skiftet til 0,5 mg ranibizumab.

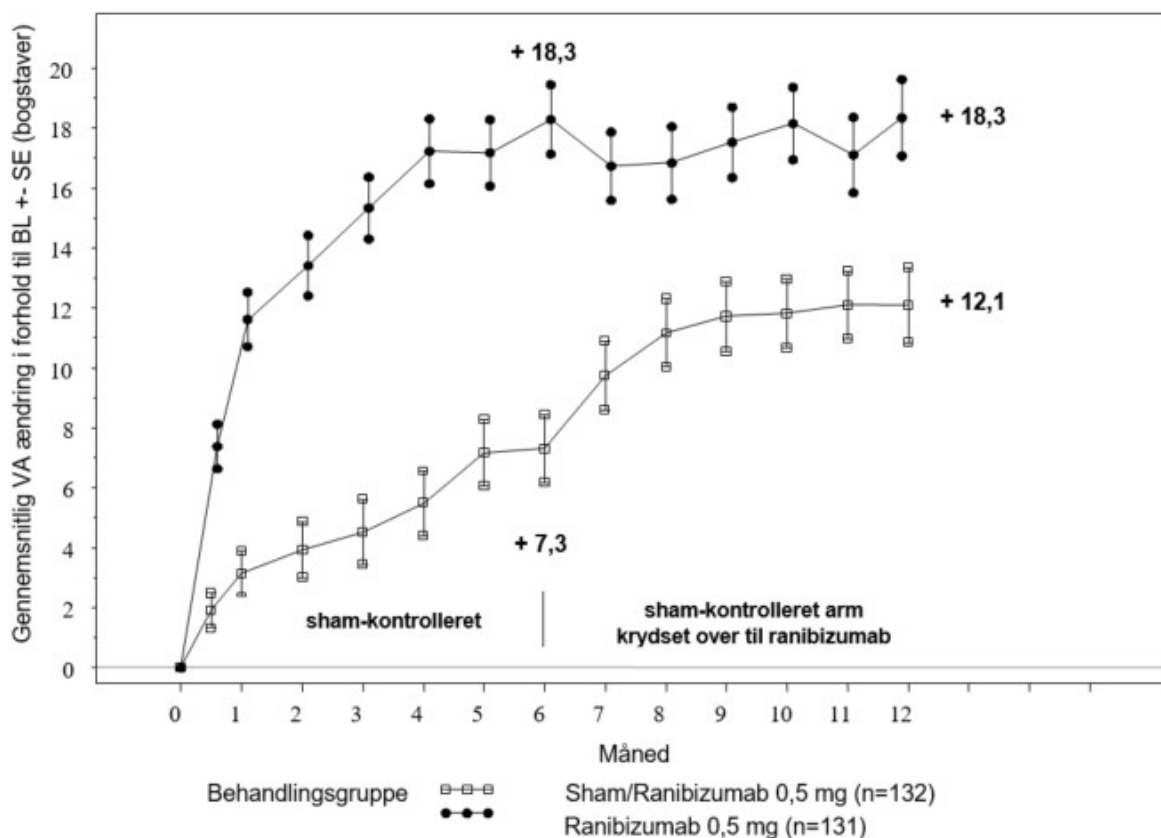
De vigtigste resultater fra BRAVO og CRUISE er sammenfattet i Tabel 8 og i Figur 5 og 6.

Tabel 8 Resultater ved måned 6 og 12 (BRAVO og CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Sham/Ranibizumab 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab 0,5 mg (n=131)	Sham/Ranibizumab 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab 0,5 mg (n=130)
Gennemsnitlig ændring i synsskarphed ved måned 6 ^a (bogstaver) (SD) (primært endepunkt)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 12 (bogstaver) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Forbedring i synsskarphed på ≥15 bogstaver ved måned 6 ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Forbedring i synsskarphed på ≥15 bogstaver ved måned 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Andel (%) der fik laser rescue i løbet af 12 måneder	61,4	34,4	NA	NA

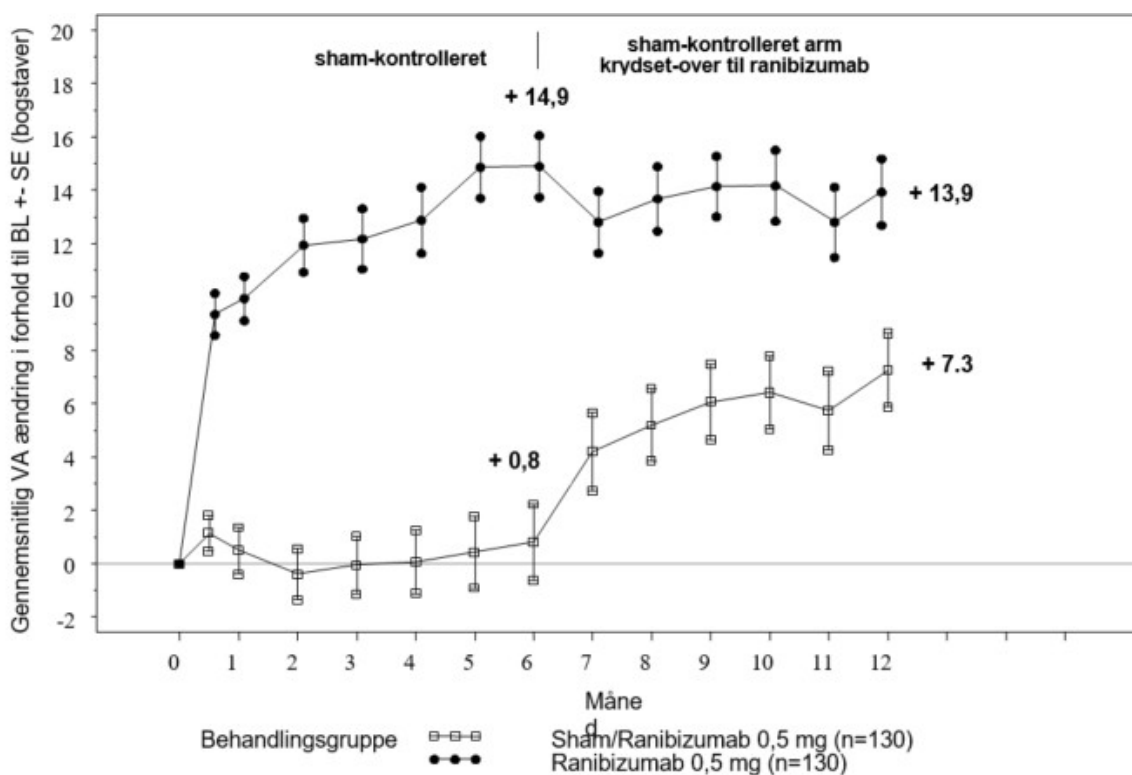
^ap<0,0001 for begge studier

Figur 5 Gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline*-BCVA over tid til måned 6 og måned 12 (BRAVO)



BL = baseline; SE = standardafvigelse på middelværdi

Figur 6 Gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline*-BCVA over tid til måned 6 og måned 12 (CRUISE)



BL = *baseline*; SE = standardafvigelse på middelværdi

Forbedringen af synet var i begge studier ledsaget af en vedvarende og signifikant reduktion i det makulære ødem, målt ved den centrale retinale tykkelse.

Hos patienter med CRVO (CRUISE og forlængelsesstudiet HORIZON): Patienter, der blev behandlet med sham de første 6 måneder, og som derefter fik ranibizumab, opnåede ikke tilsvarende forbedringer i nedsat synsskarphe ved måned 24 (~6 bogstaver) som patienter der blev behandlet med ranibizumab fra start (~12 bogstaver).

Der blev observeret statistisk signifikante patientrapporterede fordele i underskalaer vedrørende læsesyn og afstandssyn ved behandling med ranibizumab i forhold til kontrolgruppen, bedømt ved NEI VFQ-25.

Den langsigtede (24 måneder) kliniske sikkerhed og effekt af ranibizumab hos patienter med synsnedsættelse grundet makulaødem som følge af RVO blev vurderet i BRIGHTER (BRVO) og CRYSTAL (CRVO) studierne. I begge studier fik patienterne et doseringsregime med 0,5 mg ranibizumab efter behov (p.n.) drevet af individuelle stabilisationskriterier. BRIGHTER var et 3-armet randomiseret, aktivt kontrolleret studie, der sammenlignede 0,5 mg ranibizumab, givet som monoterapi eller i kombination med supplerende laserbehandling, med laserbehandling alene. Efter 6 måneder kunne patienter i laser-armen få behandling med 0,5 mg ranibizumab. CRYSTAL var et enkeltarmsstudie med 0,5 mg ranibizumab som monoterapi.

Hovedresultaterne fra BRIGHTER og CRYSTAL er vist i tabel 9.

Tabel 9 Resultater ved måned 6 og 24 (BRIGHTER og CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg N=180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Ranibizumab 0,5 mg N=356
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 6 ^a (bogstaver) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 24 ^b (bogstaver) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Forbedring på ≥15 bogstaver i BCVA ved måned 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Gennemsnitlig antal af injektioner (SD) (måned 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a	p<0,0001 for begge sammenligninger i BRIGHTER ved måned 6: ranibizumab 0,5 mg vs laser og ranibizumab 0,5 mg + laser vs laser.			
^b	p<0,0001 for null-hypotesen i CRYSTAL at den gennemsnitlige ændring ved måned 24 fra <i>baseline</i> er nul.			
*	Fra måned 6 og var behandling med ranibizumab 0,5 mg tilladt (24 patienter blev behandlet med laser alene).			

I BRIGHTER blev der demonstreret non-inferioritet af ranibizumab 0,5 mg med supplerende laserbehandling *versus* ranibizumab monoterapi fra *baseline* til måned 24 (95 % CI: -2,8; 1,4).

I begge studier blev der observeret et hurtig og statistisk signifikant fald fra *baseline* i central retinadelfeltykkelse ved måned 1. Denne effekt var vedligeholdt op til måned 24.

Effekten af behandlingen med ranibizumab var tilsvarende, uanset tilstedeværelse af retinal iskæmi. I BRIGHTER havde patienter med (N = 46) eller uden (N = 133) iskæmi, som blev behandlet med ranibizumab monoterapi, en gennemsnitlig ændring fra *baseline* på henholdsvis +15,3 og +15,6 bogstaver ved måned 24. I CRYSTAL havde patienter med (N = 53) eller uden (N = 300) iskæmi, som blev behandlet med ranibizumab monoterapi, en gennemsnitlig ændring fra *baseline* på henholdsvis +15,0 og +11,5 bogstaver.

Effekten, i form af forbedring af synet, blev observeret hos alle patienter, der fik behandling med 0,5 mg ranibizumab monoterapi i både BRIGHTER og CRYSTAL, uanset deres sygdomsvarighed. For patienter med en sygdomsvarighed < 3 måneder blev der set en stigning i synsskarphe på 13,3 og 10,0 bogstaver ved måned 1 samt 17,7 og 13,2 bogstaver ved måned 24 i henholdsvis BRIGHTER og CRYSTAL. Den tilsvarende forbedring i synsskarphe hos patienter med en sygdomsvarighed ≥ 12 måneder, var 8,6 og 8,4 bogstaver for de respektive studier. Det bør overvejes at opstarte behandling ved tidspunktet for diagnosen.

Langtidssikkerhedsprofilen for ranibizumab, observeret i 24-månedersstudierne, er i overensstemmelse med den kendte ranibizumab sikkerhedsprofil.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af ranibizumab 0,5 mg i fyldt injektionssprøjte til børn er ikke undersøgt.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ranibizumab i alle undergrupper af den pædiatriske population med neovaskulær AMD, synsnedsættelse grundet DME, synsnedsættelse grundet maculaødem som følge af RVO og synsnedsættelse grundet CNV og diabetisk retinopati (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter månedlig intravitreal indgivelse af ranibizumab til patienter med neovaskulær AMD var serumkoncentrationerne af ranibizumab generelt lave. De maksimale niveauer (C_{\max}) var generelt under den ranibizumabkoncentration, der er nødvendig for at hæmme den biologiske aktivitet af VEGF med 50 % (11-27 ng/ml vurderet ved en cellulær *in vitro*-proliferationsanalyse). C_{\max} var dosisproportional gennem dosisintervallet på 0,05-1,0 mg/øje. Serumkoncentrationer hos et begrænset antal DME-patienter viser, at en lidt højere systemisk eksponering ikke kan udelukkes sammenlignet med dem, der blev observeret hos patienter med neovaskulær AMD. Serumkoncentrationer af ranibizumab hos RVO-patienter var tilsvarende eller lidt højere end koncentrationer, observeret hos patienter med neovaskulær AMD.

På basis af analyse af populationsfarmakokinetik og ranibizumabs forsvinden fra serum for patienter med neovaskulær AMD behandlet med dosen på 0,5 mg er den gennemsnitlige corpus vitreum-eliminationshalveringstid for ranibizumab ca. 9 dage. Ved månedlig intravitreal indgivelse af ranibizumab 0,5 mg/øje forventes C_{\max} for serumranibizumab opnået ca. 1 dag efter dosering generelt at ligge mellem 0,79 og 2,90 ng/ml. C_{\min} forventes generelt at ligge mellem 0,07 og 0,49 ng/ml. Serumranibizumab koncentrationer forudsiges at være ca. 90.000 gange lavere end corpus vitreum-ranibizumab koncentrationer.

Patienter med nyreinsufficiens: Der er ikke udført formelle studier til undersøgelse af farmakokinetikken af ranibizumab hos patienter med nyreinsufficiens. I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med neovaskulær AMD havde 68 procent (136 ud af 200) af patienterne nyreinsufficiens (46,5 % let [50-80 ml/min], 20 % moderat [30-50 ml/min] og 1,5 % svær [<30 ml/min]). Hos patienter med RVO havde 48,2 % (253 af 525) nyreinsufficiens (36,4 % let, 9,5 % moderat og 2,3 % svær). Den systemiske clearance var lidt lavere, men dette var ikke klinisk signifikant.

Leverinsufficiens: Der er ikke udført formelle studier til undersøgelse af farmakokinetikken af ranibizumab hos patienter med leverinsufficiens.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Bilateral intravitreal indgivelse af ranibizumab til cynomolgusaber i doser på mellem 0,25 mg/øje og 2,0 mg/øje en gang hver 2. uge i op til 26 uger resulterede i dosisafhængige øjenvirkninger.

Intraokulært var der dosisafhængig forøgelse af lysvej og celler i forreste kammer, med maksimum 2 dage efter injektion. Sværhedsgraden af det inflammatoriske respons mindskedes generelt ved efterfølgende injektioner eller under restitution. I det bageste segment var der vitreal celleinfiltration og mouches volantes, som også havde tendens til at være dosisafhængige, og de varede generelt ved til udgangen af behandlingsperioden. I studiet på 26 uger steg sværhedsgraden af corpus vitreum-inflammationen med antallet af injektioner. Der sås imidlertid tegn på reversibilitet efter restitution. Arten og tidspunktet for inflammationen i det bageste segment tyder på et immunmedieret antistofrespons, som måske er klinisk irrelevant. Kataraktdannelse sås hos nogle dyr efter en relativt lang periode med intens inflammation, hvilket tyder på, at linseforandringerne var sekundære til svær inflammation. Der sås en kortvarig stigning i det intraokulære tryk efter intravitreale injektioner, uanset dosis.

Mikroskopiske øjenforandringer blev relateret til inflammation og indikerede ikke degenerative processer. I nogle øjne blev granulomatøse inflammatoriske forandringer bemærket i synsnervepapillen. Disse forandringer i det bageste segment mindskedes og svandt i nogle tilfælde i løbet af restitutionsperioden.

Efter intravitreal indgivelse blev der ikke påvist tegn på systemisk toksicitet. Serum- og corpus vitreum-antistoffer mod ranibizumab blev fundet i en delmængde af de behandlede dyr.

Der foreligger ingen data vedr. karcinogenicitet eller mutagenicitet.

Intravitreal ranibizumab-behandling, resulterende i maksimal systemisk eksponering i størrelsesordenen 0,9-7 gange den værst tænkelige kliniske eksponering, fremkaldte ingen udviklingstoksicitet eller teratogenicitet hos drægtige aber og havde ingen effekt på vægt eller struktur af placenta. Dette selvom ranibizumab bør anses som potentielt teratogent og embryo-/fötotoksisk baseret på dets farmakologiske virkning.

Fravær af ranibizumab-virkninger på embryonal-/fötaludvikling er sandsynligvis hovedsagligt relateret til Fab-fragmentets manglende evne til at passere placenta. Der er dog beskrevet et tilfælde med høje maternelle serumværdier af ranibizumab og tilstedeværelse af ranibizumab i fötalt serum, indikerende at anti-ranibizumab-antistof virkede som (Fc-region indeholdende) proteinbærer for ranibizumab, hvorved den maternelle serum-clearance blev sænket, og overførsel over placenta blev muliggjort. Da de embryonale/fötale udviklingsundersøgelser blev udført på raske drægtige dyr, og da sygdom (såsom diabetes) kan påvirke permeabiliteten af placenta over for et Fab-fragment, skal studiet fortolkes med forsigtighed.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidin
 α,α -trehalosedihydrat
Polysorbat 20 (E 432)
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den forseglede bakke i den ydre karton for at beskytte mod lys. Inden brug kan den uåbnede bakke opbevares ved stuetemperatur (25 °C) i op til 30 dage.
Når den fyldte injektionssprøjte først har været opbevaret ved stuetemperatur (25 °C), må den ikke lægges tilbage i køleskab og skal kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 30 dage eller inden den oprindelige udløbsdato, alt efter hvad der indtræffer først.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,165 ml steril injektionsvæske i en fyldt injektionssprøjte (type I glas) med en stempelstopper af brombutyl-gummi og en sprøjte-hætte bestående af en hvid, manipulerings sikker, hård forsegling med en grå hættetop af brombutyl-gummi samt en Luer-lock-adapter. Den fyldte injektionssprøjte har et stempel og et fingergreb og er pakket i en forsegllet bakke.

Pakningen indeholder én fyldt injektionssprøjte.

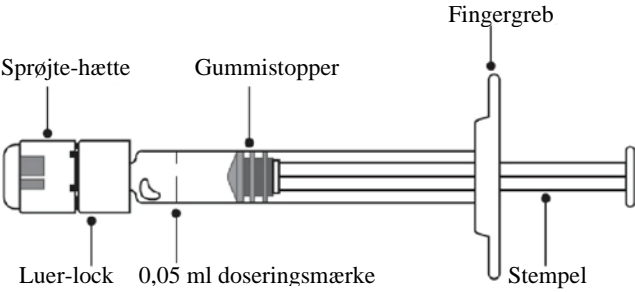
6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering


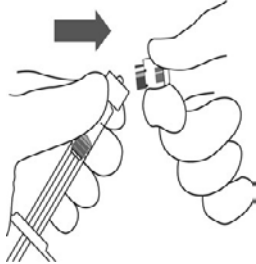



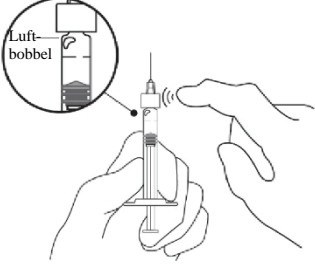
Den fyldte injektionssprøjte er kun til engangsbrug. Den fyldte injektionssprøjte er steril. Præparatet må ikke anvendes, hvis pakningen er beskadiget. Den fyldte injektionssprøjtes sterilitet kan ikke garanteres, medmindre bakken er forseglet. Den fyldte injektionssprøjte må ikke anvendes, hvis injektionsvæsken er misfarvet, uklar eller indeholder partikler.

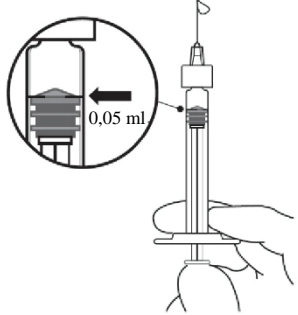
Den fyldte injektionssprøjte indeholder mere end den anbefalede dosis på 0,5 mg. Hele det udtagelige volumen fra den fyldte injektionssprøjte (0,1 ml) må ikke anvendes. Det overskydende volumen skal presses ud inden injektion. Hvis hele det udtagelige volumen injiceres, kan det medføre overdosering. For at fjerne luftbobler sammen med det overskydende lægemiddel trykkes stemplet forsigtigt ind, til kanten under gummistopperens runding er på linje med den sorte doseringslinje på sprøjten (dette svarer til 0,05 ml, dvs. 0,5 mg ranibizumab).

Til den intravitreale injektion skal en 30G x ½" steril injektionskanyle anvendes.

Følg nedenstående vejledning ved klargøring af Rexatilux til den intravitreale injektion:

Introduktion	<p>Læs alle instruktioner omhyggeligt inden anvendelse af den fyldte injektionssprøjte.</p> <p>Den fyldte injektionssprøjte er kun til engangsbrug. Den fyldte injektionssprøjte er steril. Anvend ikke præparatet, hvis pakningen er beskadiget. Åbning af den forseglede bakke og alle efterfølgende trin skal udføres under aseptiske betingelser.</p> <p>Bemærk: Dosis skal indstilles til 0,05 ml.</p>	
Beskrivelse af den fyldte injektionssprøjte	 <p style="text-align: center;">Figur 1</p>	
Forberedelse	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrollér, at pakningen indeholder: <ul style="list-style-type: none"> • En steril, fyldt injektionssprøjte i en forseglet bakke. 2. Træk låget af sprøjtes bakke og udtag forsigtigt sprøjten under aseptiske betingelser. 	
Efterse sprøjten	<ol style="list-style-type: none"> 3. Kontrollér at: <ul style="list-style-type: none"> • Sprøjte-hætten ikke er adskilt fra Luer-lock-adapteren. • Sprøjten ikke er beskadiget. • Injektionsvæsken er klar, farveløs til svagt gul og ikke indeholder partikler. 4. Hvis noget af ovenstående er tilfældet, skal den fyldte injektionssprøjte bortskaffes og en ny anvendes i stedet. 	

<p>Fjern sprøjte-hætten</p>	<ol style="list-style-type: none"> 5. Knæk sprøjte-hætten af (må ikke drejes eller skrues) (se figur 2). 6. Smid sprøjte-hætten ud (se figur 3). 	 <p>Figur 2</p>  <p>Figur 3</p>
<p>Sæt kanylen på</p>	<ol style="list-style-type: none"> 7. Sæt en 30G x ½" steril injektionskanyle fast på sprøjten ved at skrue den godt fast på Luer-lock-adapteren (se figur 4). 8. Fjern forsigtigt kanyle-hætten ved at trække den lige af (se figur 5). <p>Bemærk: Kanylen må på intet tidspunkt aftørres.</p>	  <p>Figur 4</p>  <p>Figur 5</p>
<p>Fjern luftbobler</p>	<ol style="list-style-type: none"> 9. Hold sprøjten lodret. 10. Hvis der er luftbobler, slås let på sprøjten med en finger, indtil boblerne søger mod toppen (se figur 6). 	 <p>Figur 6</p>

<p>Indstil dosis</p>	<p>11. Hold sprøjten i niveau med øjnene og tryk forsigtigt stemplet ind, indtil kanten under gummistopperens runding er på linje med doseringsmærket (se figur 7). Dette vil presse luft og overskydende injektionsvæske ud og indstille dosis på 0,05 ml.</p> <p>Bemærk: Enden af stemplet er fastgjort til gummistopperen. Træk ikke stemplet tilbage, da dette er for at forhindre, at luft trækkes ind i sprøjten.</p>	 <p>Figur 7</p>
<p>Injektion</p>	<p>Injektionen skal udføres under aseptiske betingelser.</p> <p>12. Injektionskanylen skal føres ind 3,5-4,0 mm posteriort for limbus i corpus vitreum-hulen, idet den horisontale meridian undgås, og der sigtes mod øjeæblets centrum.</p> <p>13. Injicér injektionsvæsken langsomt, indtil gummistopperen når bunden af sprøjten, for at injicere injektionsvoluminet på 0,05 ml.</p> <p>14. Stedet på sclera skal roteres ved efterfølgende injektioner.</p> <p>15. Hætten må ikke sættes på kanylen igen efter injektionen, og kanylen må ikke fjernes fra sprøjten. Bortskaf den brugte sprøjte sammen med kanylen i en kanyleboks eller i henhold til lokale retningslinjer.</p>	

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2043/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for seneste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DE(T) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DE(T) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren(e) af de(t) biologisk aktive stof(fer)

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot no 423/P/A.
Sarkhej-Bavla Highway,
Village Moraiya, Taluka Sanand,
Ahmedabad – 382213
Gujarat,
INDIEN

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Kymos S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Spanien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for markedsføring i hver enkelt medlemsstat skal markedsføringsindehaveren drøfte det endelige uddannelsesmateriale med den relevante nationale myndighed.

Før og efter markedsføringen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen, efter drøftelser og aftale med de relevante nationale myndigheder i hvert medlemsland, hvor Rexatilux markedsføres, sikre, at alle oftalmologiske afdelinger og klinikker, hvor Rexatilux forventes anvendt, får udleveret en opdateret informationspakke til patienterne.

Patientinformationspakken skal præsenteres både i form af patientinformationsfoldere og en lydfil indeholdende følgende nøgleelementer:

- Indlægsseddel
- Forberedelse til Rexatilux-behandling
- Hvad sker der efter behandlingen med Rexatilux
- Vigtige tegn og symptomer på alvorlige bivirkninger inklusive forhøjet intraokulært tryk, intraokulær inflammation, nethindeløsning & nethinderift og infektiøs endophthalmitis
- Hvornår man omgående skal henvende sig til den behandlende læge

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL

HÆTTEGLAS + FILTERKANYLE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rexatilux 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning
ranibizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml indeholder 10 mg ranibizumab. Hætteglas indeholder 2,3 mg ranibizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: histidin; α , α -trehalosedihydrat; polysorbat 20; saltsyre; natriumhydroxid; vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 x 0,23 ml hætteglas, 1 filterkanyle.

Enkeltdosis til voksne: 0,5 mg/0,05 ml. Overskydende volumen skal presses ud.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravitreal anvendelse.

Hætteglas og filterkanyle er kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Filterkanylen må ikke anvendes til injektion.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2043/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rexatilux 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning

ranibizumab

Intravitreal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,3 mg/0,23 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rexatilux 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ranibizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte med 0,165 ml injektionsvæske indeholder 1,65 mg ranibizumab (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: L-histidin; α , α -trehalosedihydrat; polysorbat 20; saltsyre; natriumhydroxid; vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte med 0,165 ml.
Enkeltdosis af 0,5 mg/0,05 ml.
Overskydende volumen skal fjernes inden injektion.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug. Ved åbning af den forseglede bakke fortsættes under aseptiske betingelser.
Indstil dosis til 0,05 ml-doseringsmærket.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravitreal anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i dens forseglede bakke i kartonen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,

08039, Barcelona,

Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2043/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BLISTER TIL

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rexatilux 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

ranibizumab

Intravitreal anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

0,165 ml

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rexatilux 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning
ranibizumab
Intravitreal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,165 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDEL

Indlægsseddel: Information til den voksne patient

Rexatilux 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning ranibizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

VOKSNE

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Rexatilux
3. Sådan gives Rexatilux
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Rexatilux
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse Hvad Rexatilux er

Rexatilux er en opløsning, som injiceres i øjet. Rexatilux tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes anti-neovaskulære midler. Det indeholder det aktive indholdsstof ranibizumab.

Hvad Rexatilux bruges til

Rexatilux bruges hos voksne til at behandle flere forskellige øjensygdomme, der giver synsnedsettelse.

Disse sygdomme forårsages af skader på nethinden (det lysfølsomme lag bagest i øjet) som følge af:

- Unormal vækst af blodkar, der er utætte, så der siver væske ud. Dette ses ved sygdomme såsom alders-relateret maculadegeneration (AMD) og proliferativ diabetisk retinopati (PDR, en sygdom som forårsages af diabetes). Det kan også være forbundet med koroidal neovaskularisation (CNV) som følge af patologisk myopi (PM), karlignende striber, central serøs korioretinopati eller inflammatorisk (betændelseslignende) CNV.
- Maculaødem (opsvulmen af den midterste del af nethinden). Denne opsvulmen kan forårsages af sukkersyge (sygdommen kaldes så diabetisk maculaødem (DME)) eller ved blokering af vener i nethinden (sygdommen kaldes så retinal veneokklusion (RVO)).

Hvordan Rexatilux virker

Rexatilux genkender specifikt og bindes til et protein, der kaldes human vaskulær endotel vækstfaktor A (VEGF-A), som findes i øjet. Når VEGF-A er i overskud i øjet, forårsager det en unormal vækst af blodårer og opsvulmen i øjet, der kan medføre synsnedsettelse ved sygdomme som AMD, DME, PDR, RVO, PM og CNV. Ved at bindes til VEGF-A kan Rexatilux blokere dets funktion og forhindre denne unormale vækst og opsvulmen.

Ved disse sygdomme kan Rexatilux hjælpe til at stabilisere, og i mange tilfælde forbedre, dit syn.

2. Det skal du vide, før du får Rexatilux

Du bør ikke få Rexatilux

- Hvis du er allergisk over for ranibizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rexatilux (angivet i punkt 6).
- Hvis du har en infektion i eller omkring øjet.
- Hvis du har smerter eller rødme (svær intraokulær inflammation) i øjet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du får Rexatilux.

- Rexatilux gives som en indsprøjtning i øjet. Lejlighedsvist kan en infektion i den indre del af øjet, smerter eller rødme (inflammation), løsning eller rift i et af lagene bagest i øjet (nethindeløsning eller –rift og løsning eller rift i nethindepigmentepitel) eller uklarhed af linsen (katarakt) forekomme efter behandling med Rexatilux. Det er vigtigt at identificere og behandle sådan en infektion eller nethindeløsning så hurtigt som muligt. Du bedes straks oplyse din læge det, hvis du udvikler symptomer såsom øjensmerter eller øget ubehag, forværring af rødme i øjet, sløret eller nedsat syn, et øget antal små partikler i synsfeltet eller øget følsomhed for lys.
- Hos nogle patienter kan trykket i øjet stige i en kort periode lige efter indsprøjtningen. Det er noget, som du nok ikke bemærker, hvorfor din læge muligvis vil kontrollere dette efter hver indsprøjtning.
- Fortæl det til din læge, hvis du har haft tidligere tilfælde af øjensygdomme eller øjenbehandlinger, eller hvis du har haft et slagtilfælde eller oplevet forbigående tegn på slagtilfælde (svaghed eller lammelse af arme, ben eller ansigt, besvær med at tale eller opfatte). Denne information vil blive medtaget i vurderingen af, om Rexatilux er en passende behandling til dig.

Se punkt 4 (“Bivirkninger”) for at få mere detaljeret information om de bivirkninger, som kan opstå under behandling med Rexatilux.

Børn og unge (under 18 år)

Rexatilux er ikke blevet undersøgt hos børn og unge og anbefales derfor ikke.

Brug af anden medicin sammen med Rexatilux

Fortæl altid lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet og amning

- Kvinder, der kan blive gravide skal bruge effektiv prævention under behandling, og i mindst 3 måneder efter sidste injektion af Rexatilux.
- Der foreligger ingen erfaring med brug af Rexatilux til gravide kvinder. Rexatilux bør ikke anvendes under graviditet med mindre de mulige fordele overvejer de eventuelle risici for det ufødte barn. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds før behandling med Rexatilux.
- Små mængder af Rexatilux kan gå over i modermælken, derfor anbefales Rexatilux ikke under amning. Spørg din læge eller apoteket til råds, før behandling med Rexatilux.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Efter behandling med Rexatilux kan du opleve en vis midlertidig sløring af synet. Hvis det sker, må du ikke køre bil eller betjene maskiner, før det er forsvundet.

Rexatilux indeholder polysorbat.

Dette lægemiddel indeholder 0,005 mg polysorbat 20 pr. administreret dosis på 0,05 ml, svarende til 0,10 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt lægen, hvis du har allergi.

3. Sådan gives Rexatilux

Rexatilux administreres som en enkel injektion i dit øje af din øjelæge, under lokalbedøvelse. Den sædvanlige dosis af en injektion er 0,05 ml (som indeholder 0,5 mg af det aktive stof). Intervallet mellem to doser, der gives i samme øje, bør være mindst fire uger. Alle indsprøjtninger vil blive givet af din øjenlæge.

Før injektionen vil din læge vaske dit øje forsigtigt for at undgå infektion i øjet. Din læge vil også give dig lokalbedøvelse for at mindske eller forhindre smerte i forbindelse med injektionen.

Behandlingen indledes med én Rexatilux-injektion hver måned. Din læge vil kontrollere dit øje, og afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen, vil lægen beslutte, om og hvornår du skal have efterfølgende behandling.

Detaljerede instruktioner for brugen er angivet sidst i denne indlægsseddel under ”Tilberedning og administration af Rexatilux til voksne”.

Ældre (65 år og derover)

Rexatilux kan anvendes til personer på 65 år og derover uden dosisjustering.

Hvis du holder op med at få behandling med Rexatilux

Hvis du overvejer at holde op med Rexatilux-behandlingen, bedes du komme til din næste aftale og drøfte det med din læge. Din læge vil rådgive dig og beslutte, hvor længe du bør behandles med Rexatilux.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne, der er forbundet med indgivelsen af Rexatilux, stammer enten fra medicinen eller fra injektionsproceduren og ses som regel i øjet.

De mest alvorlige bivirkninger er beskrevet herunder:

Almindelige bivirkninger, der er alvorlige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): Løsning eller rift i laget bagest i øjet (nethindeløsning eller -rift), som resulterer i lysglimt, som bevæger sig som ”flyvende fluer”, der kan udvikle sig til et midlertidigt synstab, eller uklarhed af linsen (grå stær). **Ikke almindelige bivirkninger, der er alvorlige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): Blindhed, infektion i øjenæblet (endoftalmit) med inflammation indeni øjet.

De symptomer du kan opleve, er øjensmerter eller øget ubehag i dit øje, forværring af rødme i øjet, sløret eller nedsat syn, et øget antal små partikler i synsfeltet, eller øget følsomhed for lys. **Fortæl det med det samme til din læge, hvis du oplever nogen af disse bivirkninger.**

De bivirkninger som forekommer oftest er beskrevet herunder:

Meget almindelige bivirkninger (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer)

Bivirkninger i øjet omfatter: Inflammation i øjet, blødning bagest i øjet (retinal blødning), synsforstyrrelser, øjensmerter, små partikler eller pletter i synsfeltet (”flyvende fluer”), blodskudt øje, øjenirritation, en fornemmelse af at have noget i øjet, øget tåreproduktion, inflammation eller infektion i øjenlågskanterne, tørt øje, røde øjne eller øjenkløe og forhøjet tryk i øjet.

Bivirkninger uden for øjet omfatter: Ondt i halsen, tilstoppet næse, løbende næse, hovedpine og smerte i leddene.

Andre bivirkninger som kan forekomme efter behandling med Rexatilux er beskrevet herunder:

Almindelige bivirkninger

Bivirkninger i øjet omfatter: Nedsat synsskarphed, hævelse på dele af øjet (uvea, hornhinden), inflammation i hornhinden (forsiden af øjet) små mærker på øjets overflade, sløret syn, blødning ved injektionsstedet, blødning i øjet, flåd fra øjet med ledsagende kløe, rødme og hævelse af øjet (konjunktivitis), lysfølsomhed, ubehag i øjet, øjenlågshævelse, øjenlågssmerter.

Bivirkninger uden for øjet omfatter: Urinvejsinfektion, lavt antal røde blodceller (med symptomer såsom træthed, åndenød, svimmelhed, bleg hud), angst, hoste, kvalme, allergiske reaktioner som udslæt, nældefeber, kløe og hudrødme.

Ikke almindelige bivirkninger

Bivirkninger i øjet omfatter: Inflammation og blødning i den forreste del af øjet, pusansamling i øjet, forandringer i den midterste del af øjets overflade, smerter eller irritation ved injektionsstedet, unormal følelse i øjet, øjenlågssirritation.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af Rexatilux

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Forud for brug kan det uåbnede hætteglas opbevares ved stuetemperatur (25 °C) i op til 30 dage. Hvis hætteglasset har været opbevaret ved stuetemperatur (25 °C), må det ikke lægges tilbage i køleskab. Det skal kasseres, hvis det ikke anvendes inden for 30 dage eller inden den oprindelige udløbsdato, alt efter hvad der indtræffer først.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Brug ikke Rexatilux, hvis pakningen er beskadiget.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rexatilux indeholder:

- Aktivt stof: ranibizumab. Hver ml indeholder 10 mg ranibizumab. Hvert hætteglas indeholder 2,3 mg ranibizumab i 0,23 ml opløsning. Dette er en passende mængde til at levere en enkeltdosis på 0,05 ml indeholdende 0,5 mg ranibizumab.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin; α,α -trehalosedihydrat; polysorbat 20 (E 432); saltsyre; natriumhydroxid; vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Rexatilux er en injektionsvæske, opløsning i et hætteglas (0,23 ml). Opløsningen er en klar, farveløs til en svagt gul vandig væske.

Pakning med hætteglas + filterkanyle

Pakning, der indeholder 1 hætteglas med ranibizumab med bromobutylgummiprop og 1 stump filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometer) til optrækning af hætteglasindholdet. Alle komponenter er udelukkende til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Spanien

Fremstiller

Kymos S.L.

Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona,
Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT/BE/BG/CY/CZ/DK/EE/FI/FR/HR/HU/IE/IT/LT/LV/LU/MT/NL/NO/PL/PT/RO/SE/SI/SK

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

Tel: +34 93 301 7351

DE

AxioNovo GmbH

Phone: +49 521 988 35 0

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

ES

Meiji Pharma Spain, S.A.

Tel: +34 91 887 09 80

Denne indlægsseddel blev senest ændret den <måned ÅÅÅÅ>.

NEDENSTÅENDE OPLYSNINGER ER TIL LÆGER OG SUNDHEDSPERSONALE:

Se også afsnit 3 ”Sådan gives Rexatilux”.

Tilberedning og administration af Ranibizumab til voksne

Engangshætteglas kun til intravitreal anvendelse.

Rexatilux skal administreres af en øjenlæge med erfaring i intravitreale injektioner.

Ved våd AMD, ved CNV, ved PDR og ved synsnedsettelse grundet DME eller maculaødem som følge af RVO er den anbefalede dosis Rexatilux 0,5 mg givet som en enkelt intravitreal injektion. Dette svarer til et injektionsvolumen på 0,05 ml. Intervallet mellem to injektioner i samme øje skal være mindst fire uger.

Behandlingen initieres med én injektion pr. måned, indtil maksimal synsskarphed er opnået og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, dvs. ingen ændring i synsskarphed og i andre tegn og symptomer på sygdommen under fortsat behandling. Hos patienter med våd AMD, DME, PDR og RVO kan det initielt være nødvendigt at indgive tre eller flere konsekutive, månedlige injektioner.

Derefter skal monitorerings- og behandlingsintervaller afgøres af lægen på basis af sygdomsaktivitet vurderet ved synsskarphed og/eller anatomiske parametre.

Hvis lægen vurderer, at visuelle og anatomiske parametre indikerer, at patienten ikke får gavn af fortsat behandling, bør Rexatilux seponeres.

Monitorering for sygdomsaktivitet kan inkludere klinisk undersøgelse, funktionstest eller billeddannende teknikker (f.eks. optisk kohærenstomografi eller fluorescensangiografi).

Hvis patienterne behandles efter et *treat-and-extend*-regime, kan behandlingsintervallerne, når der er opnået maksimal synsskarphed, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, øges trinvist, indtil der igen opstår tegn på sygdomsaktivitet eller synsnedsettelse. Behandlingsintervallerne bør højst øges med to uger ad gangen ved våd AMD og kan øges med op til en måned ad gangen ved DME. Ved PDR og RVO kan behandlingsintervallerne ligeledes øges gradvis, der er dog ikke tilstrækkelige data til at konkludere på længden af disse intervaller. Hvis der igen opstår tegn på sygdomsaktivitet, skal behandlingsintervallerne forkortes tilsvarende.

Behandling af synsnedsettelse grundet CNV bør fastlægges individuelt baseret på den enkelte patients sygdomsaktivitet. Nogle patienter vil måske kun have behov for én injektion i de første 12 måneder, mens andre kan have behov for hyppigere behandling, herunder injektion hver måned. Ved CNV som følge af patologisk myopi (PM) vil mange patienter måske kun have behov for en eller to injektioner det første år.

Ranibizumab og laserbehandling ved DME og maculaødem som følge af BRVO

Der er nogen erfaring med administrering af ranibizumab samtidig med laserbehandling. Når det gives samme dag, bør Rexatilux administreres mindst 30 minutter efter laserbehandlingen. Rexatilux kan administreres til patienter, der tidligere er behandlet med laser.

Behandling med ranibizumab og fotodynamisk behandling med verteporfin ved CNV som følge af PM

Der er ingen erfaringer med samtidig administration af ranibizumab og verteporfin.

Rexatilux skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før indgivelse.

Injektionsproceduren skal udføres under aseptiske forhold, hvilket omfatter brug af kirurgisk hånddesinfektion, sterile handsker, et sterilt afdækningsstykke og et sterilt øjenlågsspekel (eller tilsvarende) og mulighed for steril paracentese (hvis påkrævet). Patientens anamnese mht. overfølsomhedsreaktioner skal vurderes omhyggeligt før udførelse af den intravitreale procedure.

Hensigtsmæssig anæstesi og et bredspektret topisk mikrobicid til at desinficere periokulær hud, øjenlåg og okulær overflade skal administreres før injektionen i henhold til lokal praksis.

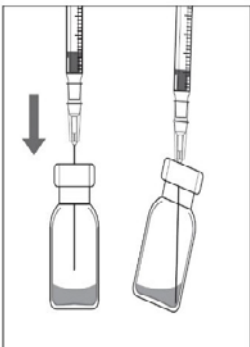
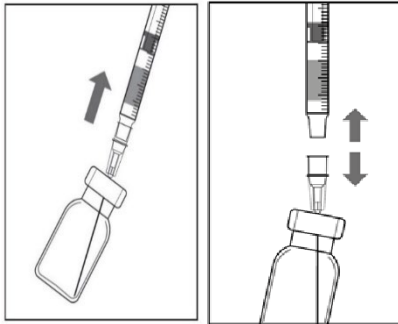
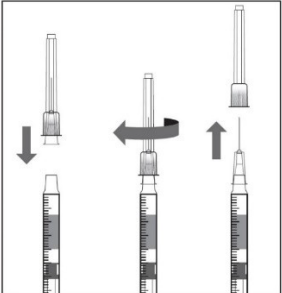

Pakning med hætteglas + filterkanyle

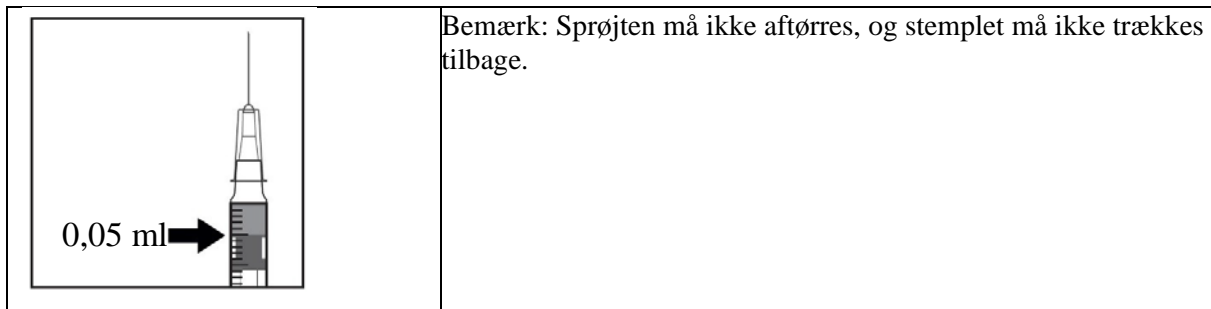
Alle komponenter er sterile og udelukkende til engangsbrug. Hvis der er tegn på, at emballagen til en eller flere af komponenterne er beskadiget, eller det ser ud som om, der er pillet ved emballagen, må komponenten ikke bruges. Sterilitet kan ikke garanteres, medmindre pakningens forsegling er intakt. Genbrug kan medføre infektion eller andre sygdomme/skader.

Følgende medicinsk udstyr til engangsbrug er nødvendigt til klargøring og intravitreal injektion:

- en 5 µm filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, vedlagt)
- en 1 ml steril sprøjte (med streg, der markerer 0,05 ml, ikke vedlagt i Rexatilux-pakningen)
- en injektionskanyle (30G x ½"; ikke vedlagt i Rexatilux-pakningen)

Følg nedenstående vejledning ved klargøring af Rexatilux til den intravitreale injektion til voksne patienter:

	<p>1. Før optrækning, fjern hættten på hætteglasset, og rens hætteglassets gummiprop (f.eks. med en 70 % spritserviet).</p> <p>2. En 5 µm filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) monteres på en 1 ml sprøjte under anvendelse af aseptisk teknik. Pres filterkanylen ned i midten af hætteglassets gummiprop, indtil kanylen når hætteglassets bund.</p>
	<p>3. Hold hætteglasset i oprejst stilling, og træk indholdet op. For at få hele indholdet op holdes hætteglasset en anelse på skrå.</p> <p>4. Sørg for at stemplet trækkes tilstrækkeligt tilbage, når hætteglasset tømmes for at være sikker på at filterkanylen tømmes helt.</p>
	<p>5. Lad filterkanylen blive siddende i hætteglasset og fjern sprøjten fra filterkanylen. Filterkanylen skal kasseres efter optrækning af hætteglasindholdet og må ikke anvendes til den intravitreale injektion.</p> <p>6. En steril kanyle (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) monteres aseptisk på sprøjten.</p> <p>7. Fjern forsigtigt hættten fra den sterile kanyle uden at fjerne kanylen fra sprøjten.</p>
	<p>Bemærk: Hold om underdelen på den sterile kanyle mens hættten fjernes.</p> <p>8. Tryk forsigtigt luften ud fra sprøjten sammen med den overskydende opløsning og justér dosis, så stempelspidsen er på linje med den streg, der markerer 0,05 ml på sprøjten. Sprøjten er nu klar til injektion.</p>



Injektionskanylen skal føres ind 3,5-4,0 mm posteriort for limbus i corpus vitreum-hulen, idet den horisontale meridian undgås, og der sigtes mod øjeæblets centrum. Injektionsvolumenet på 0,05 ml indsprøjtes så. Stedet på sklera skal roteres ved efterfølgende injektioner.

Hætten må ikke sættes på kanylen igen efter injektionen, og kanylen må ikke fjernes fra sprøjten. Bortskaf den brugte sprøjte sammen med kanylen i en kanyleboks eller i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til voksne patienter

Rexatilux 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte Ranibizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Rexatilux
3. Sådan gives Rexatilux
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Rexatilux
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse Hvad Rexatilux er

Rexatilux er en opløsning, som injiceres i øjet. Rexatilux tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes anti-neovaskulære midler. Det indeholder det aktive indholdsstof ranibizumab.

Hvad Rexatilux bruges til

Rexatilux bruges hos voksne til at behandle flere forskellige øjensygdomme, der giver synsnedsættelse.

Disse sygdomme forårsages af skade på nethinden (det lysfølsomme lag bagest i øjet) som følge af:

- Unormal vækst af blodkar, der er utætte, så der siver væske ud. Dette ses ved sygdomme såsom alders-relateret maculadegeneration (AMD) og proliferativ diabetisk retinopati (PDR, en sygdom som forårsages af diabetes). Det kan også være forbundet med koroidal neovaskularisation (CNV) som følge af patologisk myopi (PM), karlignende striber, central serøs korioretinopati eller inflammatorisk (betændelseslignende) CNV.
- Maculaødem (opsvulmen af den midterste del af nethinden). Denne opsvulmen kan forårsages af sukkersyge (sygdommen kaldes så diabetisk maculaødem (DME)) eller ved blokering af vener i nethinden (sygdommen kaldes så retinal veneokklusion (RVO)).

Hvordan Rexatilux virker

Rexatilux genkender specifikt og bindes til et protein, der kaldes human vaskulær endotel vækstfaktor A (VEGF-A), som findes i øjet. Når VEGF-A er i overskud i øjet, forårsager det en unormal vækst af blodårer og opsvulmen i øjet, der kan medføre synsnedsættelse ved sygdomme som AMD, DME, PDR, RVO PM og CNV. Ved at bindes til VEGF-A kan Rexatilux blokere dets funktion og forhindre denne unormale vækst og opsvulmen.

Ved disse sygdomme kan Rexatilux hjælpe til at stabilisere, og i mange tilfælde forbedre, dit syn.

2. Det skal du vide, før du får Rexatilux

Du bør ikke få Rexatilux

- Hvis du er allergisk over for ranibizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rexatilux (angivet i punkt 6).
- Hvis du har en infektion i eller omkring øjet.
- Hvis du har smerter eller rødme (svær intraokulær inflammation) i øjet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du får Rexatilux.

- Rexatilux gives som en indsprøjtning i øjet. Lejlighedsvist kan en infektion i den indre del af øjet, smerter eller rødme (inflammation), løsning eller rift i et af lagene bagest i øjet (nethindeløsning eller –rift og løsning eller rift i nethindepigmentepitel) eller uklarhed af linsen (katarakt) forekomme efter behandling med Rexatilux. Det er vigtigt at identificere og behandle sådan en infektion eller nethindeløsning så hurtigt som muligt. Du bedes straks oplyse din læge det, hvis du udvikler symptomer såsom øjensmerter eller øget ubehag, forværring af rødme i øjet, sløret eller nedsat syn, et øget antal små partikler i synsfeltet eller øget følsomhed for lys.
- Hos nogle patienter kan trykket i øjet stige i en kort periode lige efter indsprøjtningen. Det er noget, som du nok ikke bemærker, hvorfor din læge muligvis vil kontrollere dette efter hver indsprøjtning.
- Fortæl det til din læge, hvis du har haft tidligere tilfælde af øjensygdomme eller øjenbehandlinger, eller hvis du har haft et slagtilfælde eller oplevet forbigående tegn på slagtilfælde (svaghed eller lammelse af arme, ben eller ansigt, besvær med at tale eller opfatte). Denne information vil blive medtaget i vurderingen af, om Rexatilux er en passende behandling til dig.

Se punkt 4 (“Bivirkninger”) for at få mere detaljeret information om de bivirkninger, som kan opstå under behandling med Rexatilux.

Børn og unge (under 18 år)

Rexatilux er ikke blevet undersøgt hos børn og unge og anbefales derfor ikke.

Brug af anden medicin sammen med Rexatilux

Fortæl altid lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet og amning

- Kvinder, der kan blive gravide skal bruge effektiv prævention under behandling, og i mindst 3 måneder efter sidste injektion af Rexatilux.
- Der foreligger ingen erfaring med brug af Rexatilux til gravide kvinder. Rexatilux bør ikke anvendes under graviditet med mindre de mulige fordele overvejer de eventuelle risici for det ufødte barn. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds før behandling med Rexatilux.
- Små mængder af Rexatilux kan gå over i modermælken, derfor anbefales Rexatilux ikke under amning. Spørg din læge eller apoteket til råds, før behandling med Rexatilux.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Efter behandling med Rexatilux kan du opleve en vis midlertidig sløring af synet. Hvis det sker, må du ikke køre bil eller betjene maskiner, før det er forsvundet.

Rexatilux indeholder polysorbat.

Dette lægemiddel indeholder 0,005 mg polysorbat 20 pr. administreret dosis på 0,05 ml, svarende til 0,10 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt lægen, hvis du har allergi.

3. Sådan gives Rexatilux

Rexatilux administreres som en enkel injektion i dit øje af din øjelæge, under lokalbedøvelse. Den sædvanlige dosis af en injektion er 0,05 ml (som indeholder 0,5 mg af det aktive stof). Den fyldte

injektionssprøjte indeholder mere end den anbefalede dosis på 0,5 mg. Hele det udtagelige volumen må ikke anvendes. Det overskydende volumen skal presses ud inden injektion. Hvis hele det udtagelige volumen indsprøjtes, kan det medføre overdosering.

Intervaller mellem to doser, der gives i samme øje, bør være mindst fire uger. Alle indsprøjtninger vil blive givet af din øjenlæge.

Før injektionen vil din læge vaske dit øje forsigtigt for at undgå infektion i øjet. Din læge vil også give dig lokalbedøvelse for at mindske eller forhindre smerte i forbindelse med injektionen.

Behandlingen indledes med én Rexatilux-injektion hver måned. Din læge vil kontrollere dit øje, og afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen, vil lægen beslutte, om og hvornår du skal have efterfølgende behandling.

Detaljerede instruktioner for brugen er angivet sidst i denne indlægsseddel under ”Tilberedning og administration af Rexatilux”.

Ældre (65 år og derover)

Rexatilux kan anvendes til personer på 65 år og derover uden dosisjustering.

Hvis du holder op med at få behandling med Rexatilux

Hvis du overvejer at holde op med Rexatilux-behandlingen, bedes du komme til din næste aftale og drøfte det med din læge. Din læge vil rådgive dig og beslutte, hvor længe du bør behandles med Rexatilux.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne, der er forbundet med indgivelsen af Rexatilux, stammer enten fra medicinen eller fra injektionsproceduren og ses som regel i øjet.

De mest alvorlige bivirkninger er beskrevet herunder:

Almindelige bivirkninger, der er alvorlige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): Løsning eller rift i laget bagest i øjet (nethindeløsning eller -rift), som resulterer i lysglimt, som bevæger sig som ”flyvende fluer”, der kan udvikle sig til et midlertidigt synstab, eller uklarhed af linsen (grå stær). **Ikke almindelige bivirkninger, der er alvorlige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): Blindhed, infektion i øjenæblet (endoftalmit) med inflammation indeni øjet.

De symptomer du kan opleve, er øjensmerter eller øget ubehag i dit øje, forværring af rødme i øjet, sløret eller nedsat syn, et øget antal små partikler i synsfeltet, eller øget følsomhed for lys. **Fortæl det med det samme til din læge, hvis du oplever nogen af disse bivirkninger.**

De bivirkninger som forekommer oftest er beskrevet herunder:

Meget almindelige bivirkninger (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer)

Bivirkninger i øjet omfatter: Inflammation i øjet, blødning bagest i øjet (retinal blødning), synsforstyrrelser, øjensmerter, små partikler eller pletter i synsfeltet (”flyvende fluer”), blodskudt øje, øjenirritation, en fornemmelse af at have noget i øjet, øget tåreproduktion, inflammation eller infektion i øjenlågskanterne, tørt øje, røde øjne eller øjenkløe og forhøjet tryk i øjet.

Bivirkninger uden for øjet omfatter: Ondt i halsen, tilstoppet næse, løbende næse, hovedpine og smerte i leddene.

Andre bivirkninger som kan forekomme efter behandling med Rexatilux er beskrevet herunder:

Almindelige bivirkninger

Bivirkninger i øjet omfatter: Nedsat synsskarphed, hævelse på dele af øjet (uvea, hornhinden), inflammation i hornhinden (forsiden af øjet) små mærker på øjets overflade, sløret syn, blødning ved injektionsstedet, blødning i øjet, flåd fra øjet med ledsagende kløe, rødme og hævelse af øjet (konjunktivitis), lysfølsomhed, ubehag i øjet, øjenlågshævelse, øjenlågssmerter.

Bivirkninger uden for øjet omfatter: Urinvejsinfektion, lavt antal røde blodceller (med symptomer såsom træthed, åndenød, svimmelhed, bleg hud), angst, hoste, kvalme, allergiske reaktioner som udslæt, nældefeber, kløe og hudrødme.

Ikke almindelige bivirkninger

Bivirkninger i øjet omfatter: Inflammation og blødning i den forreste del af øjet, pusansamling i øjet, forandringer i den midterste del af øjets overflade, smerter eller irritation ved injektionsstedet, unormal følelse i øjet, øjenlågssirritation.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af Rexatilux

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og den fyldte injektionssprøjtes etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Forud for brug kan den uåbnede bakke opbevares ved stuetemperatur (25 °C) i op til 30 dage. Hvis den fyldte injektionssprøjte har været opbevaret ved stuetemperatur (25 °C), må den ikke lægges tilbage i køleskab. Den skal kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 30 dage eller inden den oprindelige udløbsdato, alt efter hvad der indtræffer først.
- Opbevar den fyldte injektionssprøjte i ydre karton for at beskytte mod lys.
- Brug ikke Rexatilux, hvis pakningen er beskadiget.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rexatilux indeholder:

- Aktivt stof: ranibizumab. Hver ml indeholder 10 mg ranibizumab. En fyldt sprøjte indeholder 0,165 ml, svarende til 1,65 mg ranibizumab. Dette er en passende mængde til at levere en enkeltdosis på 0,05 ml indeholdende 0,5 mg ranibizumab.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin; α,α -trehalosedihydrat; polysorbat 20 (E 432); saltsyre; natriumhydroxid; vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Rexatilux er en injektionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte. Den fyldte injektionssprøjte indeholder 0,165 ml, klar, farveløs til svagt gul, vandig væske. Den fyldte injektionssprøjte indeholder mere end den anbefalede dosis på 0,5 mg. Hele det udtagelige volumen må ikke anvendes. Det overskydende volumen skal presses ud inden injektion. Hvis hele det udtagelige volumen indsprøjtes, kan det medføre overdosering.

Pakningen indeholder én fyldt injektionssprøjte. Den fyldte injektionssprøjte er kun til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Spanien

Fremstiller

Kymos S.L.

Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona,

Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT/BE/BG/CY/CZ/DK/EE/FI/FR/HR/HU/IE/IT/LT/LV/LU/MT/NL/NO/PL/PT/RO/SE/SI/SK

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

Tel: +34 93 301 7351

DE

AxioNovo GmbH

Phone: +49 521 988 35 0

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

ES

Meiji Pharma Spain, S.A.

Tel: +34 91 887 09 80

Denne indlægsseddel blev senest ændret den < måned ÅÅÅÅ >.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Se også afsnit 3 ”Sådan gives Rexatilux”.

Tilberedning og administration af Rexatilux

Fyldt injektionssprøjte til engangsbrug kun til intravitreal anvendelse.

Rexatilux skal administreres af en øjenlæge med erfaring i intravitreale injektioner.

Ved våd AMD, ved CNV, ved PDR og ved synsnedsettelse grundet DME eller maculaødem som følge af RVO er den anbefalede dosis Rexatilux 0,5 mg givet som en enkelt intravitreal injektion. Dette svarer til et injektionsvolumen på 0,05 ml. Intervallet mellem to injektioner i samme øje skal være mindst fire uger.

Behandlingen initieres med én injektion pr. måned, indtil maksimal synsskarphed er opnået og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, dvs. ingen ændring i synsskarphed og i andre tegn og symptomer på sygdommen under fortsat behandling. Hos patienter med våd AMD, DME, PDR og RVO kan det initielt være nødvendigt at indgive tre eller flere konsekutive, månedlige injektioner.

Derefter skal monitorerings- og behandlingsintervaller afgøres af lægen på basis af sygdomsaktivitet vurderet ved synsskarphed og/eller anatomiske parametre.

Hvis lægen vurderer, at visuelle og anatomiske parametre indikerer, at patienten ikke får gavn af fortsat behandling, bør Rexatilux seponeres.

Monitorering for sygdomsaktivitet kan inkludere klinisk undersøgelse, funktionstest eller billeddannende teknikker (f.eks. optisk kohærenstomografi eller fluorescensangiografi).

Hvis patienterne behandles efter et *treat-and-extend*-regime, kan behandlingsintervallerne, når der er opnået maksimal synsskarphed, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, øges trinvist, indtil der igen opstår tegn på sygdomsaktivitet eller synsnedsettelse. Behandlingsintervallerne bør højst øges med to uger ad gangen ved våd AMD og kan øges med op til en måned ad gangen ved DME. Ved PDR og RVO kan behandlingsintervallerne ligeledes øges gradvis, der er dog ikke tilstrækkelige data til at konkludere på længden af disse intervaller. Hvis der igen opstår tegn på sygdomsaktivitet, skal behandlingsintervallerne forkortes tilsvarende.

Behandling af synsnedsettelse grundet CNV bør fastlægges individuelt baseret på den enkelte patients sygdomsaktivitet. Nogle patienter vil måske kun have behov for én injektion i de første 12 måneder, mens andre kan have behov for hyppigere behandling, herunder injektion hver måned. Ved CNV som følge af patologisk myopi (PM) vil mange patienter måske kun have behov for en eller to injektioner det første år.

Ranibizumab og laserbehandling ved DME og maculaødem som følge af BRVO

Der er nogen erfaring med administrering af ranibizumab samtidig med laserbehandling. Når det gives samme dag, bør Rexatilux administreres mindst 30 minutter efter laserbehandlingen. Rexatilux kan administreres til patienter, der tidligere er behandlet med laser.

Behandling med ranibizumab og fotodynamisk behandling med verteporfin ved CNV som følge af PM

Der er ingen erfaringer med samtidig administration af ranibizumab og verteporfin.

Rexatilux skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før indgivelse.

Injektionsproceduren skal udføres under aseptiske forhold, hvilket omfatter brug af kirurgisk hånddesinfektion, sterile handsker, et sterilt afdækningsstykke og et sterilt øjenlågsspekel (eller tilsvarende) og mulighed for steril paracentese (hvis påkrævet). Patientens anamnese mht. overfølsomhedsreaktioner skal vurderes omhyggeligt før udførelse af den intravitreale procedure.

Hensigtsmæssig anæstesi og et bredspektret topisk mikrobicid til at desinficere periokulær hud, øjenlåg og okulær overflade skal administreres før injektionen i henhold til lokal praksis.

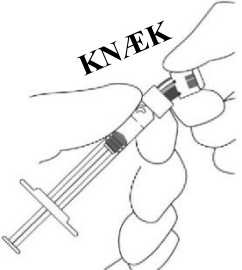
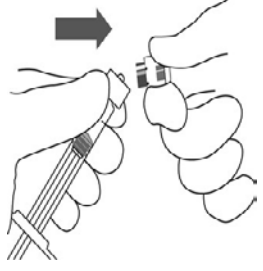
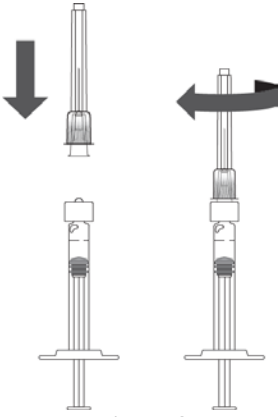
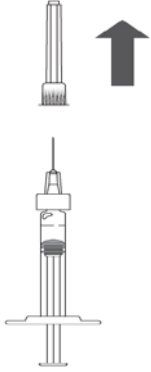
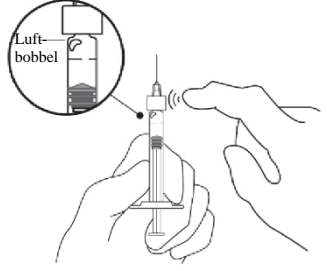
Den fyldte injektionssprøjte er kun til engangsbrug. Den fyldte injektionssprøjte er steril. Præparatet må ikke anvendes, hvis pakningen er beskadiget. Den fyldte injektionssprøjtes sterilitet kan ikke garanteres, medmindre bakken er forseglet. Den fyldte injektionssprøjte må ikke anvendes, hvis injektionsvæsken er misfarvet, uklar eller indeholder partikler.

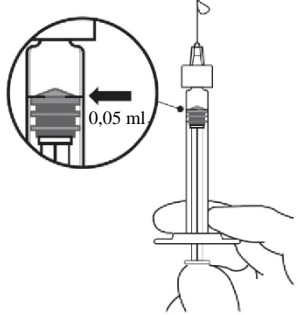
Den fyldte injektionssprøjte indeholder mere end den anbefalede dosis på 0,5 mg. Hele det udtagelige volumen fra den fyldte injektionssprøjte (0,1 ml) må ikke anvendes. Det overskydende volumen skal presses ud inden injektion. Hvis hele det udtagelige volumen injiceres, kan det medføre overdosering. For at fjerne luftbobler sammen med det overskydende lægemiddel trykkes stemplet forsigtigt ind, til kanten under gummistopperens runding er på linje med den sorte doseringslinje på sprøjten (dette svarer til 0,05 ml, dvs. 0,5 mg ranibizumab).

Til den intravitreale injektion skal en 30G x ½" steril injektionskanyle anvendes.

Følg nedenstående anvisninger ved klargøring af Rexatilux til den intravitreale injektion:

Introduktion	<p>Læs alle instruktioner omhyggeligt inden anvendelse af den fyldte injektionssprøjte.</p> <p>Den fyldte injektionssprøjte er kun til engangsbrug. Den fyldte injektionssprøjte er steril. Anvend ikke præparatet, hvis pakningen er beskadiget. Åbning af den forseglede bakke og alle efterfølgende trin skal udføres under aseptiske betingelser.</p> <p>Bemærk: Dosis skal indstilles til 0,05 ml.</p>	
Beskrivelse af den fyldte injektionssprøjte	<p style="text-align: center;">Figur 1</p>	
Forberedelse	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrollér at pakningen indeholder: <ul style="list-style-type: none"> • En steril, fyldt injektionssprøjte i en forseglet bakke. 2. Træk låget af sprøjtes bakke og udtag forsigtigt sprøjten under aseptiske betingelser. 	
Efterse sprøjten	<ol style="list-style-type: none"> 3. Kontrollér at: <ul style="list-style-type: none"> • Sprøjte-hætten ikke er adskilt fra Luer-lock-adapteren. • Sprøjten ikke er beskadiget. • Injektionsvæsken er klar, farveløs til svagt gul og ikke indeholder partikler. 4. Hvis noget af ovenstående er tilfældet, skal den fyldte injektionssprøjte bortskaffes og en ny anvendes i stedet. 	

<p>Fjern sprøjte-hætten</p>	<ol style="list-style-type: none"> 5. Knæk sprøjte-hætten af (må ikke drejes eller skrues) (se figur 2). 6. Smid sprøjte-hætten ud (se figur 3). 	 <p>Figur 2</p>  <p>Figur 3</p>
<p>Sæt kanylen på</p>	<ol style="list-style-type: none"> 7. Sæt en 30G x ½" steril injektionskanyle fast på sprøjten ved at skrue den godt fast på Luer-lock-adapteren (se figur 4). 8. Fjern forsigtigt kanyle-hætten ved at trække den lige af (se figur 5). <p>Bemærk: Kanylen må på intet tidspunkt aftørres.</p>	 <p>Figur 4</p>  <p>Figur 5</p>
<p>Fjern luftbobler</p>	<ol style="list-style-type: none"> 9. Hold sprøjten lodret. 10. Hvis der er luftbobler, slås let på sprøjten med en finger, indtil boblerne søger mod toppen (se figur 6). 	 <p>Figur 6</p>

<p>Indstil dosis</p>	<p>11. Hold sprøjten i niveau med øjnene og tryk forsigtigt stemplet ind, indtil kanten under gummistopperens runding er på linje med doseringsmærket (se figur 7). Dette vil presse luft og overskydende injektionsvæske ud og indstille dosis på 0,05 ml.</p> <p>Bemærk: Enden af stemplet er fastgjort til gummistopperen. Træk ikke stemplet tilbage, da dette er for at forhindre, at luft trækkes ind i sprøjten.</p>	 <p style="text-align: center;">Figur 7</p>
<p>Injektion</p>	<p>Injektionen skal udføres under aseptiske betingelser.</p> <p>12. Injektionskanylen skal føres ind 3,5-4,0 mm posteriort for limbus i corpus vitreum-hulen, idet den horisontale meridian undgås, og der sigtes mod øjeæblets centrum.</p> <p>13. Injicér injektionsvæsken langsomt, indtil gummistopperen når bunden af sprøjten, for at injicere injektionsvoluminet på 0,05 ml.</p> <p>14. Stedet på sclera skal roteres ved efterfølgende injektioner.</p> <p>15. Hætten må ikke sættes på kanylen igen efter injektionen, og kanylen må ikke fjernes fra sprøjten. Bortskaf den brugte sprøjte sammen med kanylen i en kanyleboks eller i henhold til lokale retningslinjer.</p>	