

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rexatilux 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml περιέχει 10 mg ρανιβιζουμάμπης*. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3 mg ρανιβιζουμάμπης σε διάλυμα 0,23 ml. Ο όγκος αυτός παρέχει μια ποσότητα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποδώσει μία εφάπαξ δόση 0,05 ml η οποία περιέχει 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης σε ενήλικες ασθενείς.

*Η ρανιβιζουμάμπη είναι ένα τμήμα ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος που παράγεται από κύτταρα *Escherichia coli* μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,005 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε χορηγούμενη δόση των 0,05 ml, που αντιστοιχεί σε 0,10 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο προς ωχροκίτρινο υδατικό διάλυμα, pH 5,2-5,8, ωσμωγραμμομοριακότητα 270 έως 375 mOsmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rexatilux ενδείκνυται σε ενήλικες για:

- Τη θεραπεία της νεοαγγειακής (υγρής μορφής) ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας.
- Τη θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε οίδημα ωχράς κηλίδας διαβητικής αιτιολογίας (DME).
- Τη θεραπεία της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (PDR).
- Τη θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO κλάδου ή κεντρική RVO).
- Τη θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε νεοαγγείωση του χοριοειδούς (CNV).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Rexatilux πρέπει να χορηγείται από οφθαλμίατρο με εμπειρία στις ενδοϋαλώδεις ενέσεις.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του Rexatilux σε ενήλικες είναι 0,5 mg χορηγούμενα ως εφάπαξ ενδοϋαλώδης ένεση. Αυτό αντιστοιχεί σε όγκο ένεσης 0,05 ml. Το μεσοδιάστημα μεταξύ της χορήγησης δύο δόσεων με ένεση στον ίδιο οφθαλμό θα πρέπει να είναι τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες.

Η θεραπεία σε ενήλικες ξεκινά με μία ένεση ανά μήνα έως ότου επιτευχθεί μέγιστη οπτική οξύτητα ή/και δεν υπάρχουν σημεία δραστηριότητας της νόσου, δηλαδή καμία μεταβολή στην οπτική οξύτητα και σε άλλα σημεία και συμπτώματα της νόσου υπό συνεχιζόμενη θεραπεία. Σε ασθενείς με υγρή μορφή AMD, DME, PDR και RVO, αρχικά μπορεί να χρειαστούν τρεις ή περισσότερες διαδοχικές μηνιαίες ενέσεις.

Στη συνέχεια, η παρακολούθηση και τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα πρέπει να καθορίζονται από τον γιατρό και θα πρέπει να βασίζονται στην δραστηριότητα της νόσου, όπως αυτή αξιολογείται από την οπτική οξύτητα ή/και τις ανατομικές παραμέτρους.

Εάν κατά την άποψη του ιατρού, οι οπτικές και ανατομικές παράμετροι καταδεικνύουν ότι ο ασθενής δεν ωφελείται από την συνεχιζόμενη θεραπεία, το Rexatilux θα πρέπει να διακόπτεται.

Η παρακολούθηση για δραστηριότητα της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει κλινική εξέταση, ελέγχους λειτουργικότητας ή απεικονιστικές τεχνικές (π.χ. τομογραφία οπτικής πυκνότητας ή αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη).

Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με το σχήμα χορήγησης θεραπείας και παράτασης, τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα μπορούν σταδιακά να παραταθούν έως ότου επανεμφανιστούν σημεία δραστηριότητας της νόσου. Τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα πρέπει να παρατείνονται κατά όχι περισσότερο από δύο εβδομάδες κάθε φορά για την AMD και μπορεί να παραταθούν έως ένα μήνα κάθε φορά για το DME. Για την PDR και την RVO τα μεσοδιαστήματα θεραπείας μπορούν επίσης να παραταθούν σταδιακά, εντούτοις δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα ως προς την διάρκεια των μεσοδιαστημάτων. Αν η δραστηριότητα της νόσου επανεμφανισθεί, τα μεσοδιαστήματα θα πρέπει να συντομευθούν ανάλογα.

Η θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε CNV θα πρέπει να καθορίζεται ξεχωριστά για κάθε ασθενή με βάση τη δραστηριότητα της νόσου. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μόνο μία ή δύο ενέσεις κατά τους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας. Άλλοι μπορεί να χρειάζονται πιο συχνή θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μηνιαίας ένεσης. Σε δευτεροπαθή CNV από παθολογική μυωπία (PM), πολλοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μόνο μία ή δύο ενέσεις κατά το πρώτο έτος (βλ. παράγραφο 5.1).

Ρανιβιζουμάμπη και φωτοπηξία με laser στο DME και σε δευτεροπαθές οίδημα ωχράς κηλίδας από BRVO

Υπάρχει κάποια εμπειρία από τη χορήγηση της ρανιβιζουμάμπης ταυτόχρονα με φωτοπηξία με laser (βλ. παράγραφο 5.1) Όταν χορηγείται την ίδια ημέρα, το Rexatilux θα πρέπει να χορηγείται το λιγότερο 30 λεπτά μετά τη φωτοπηξία με laser. Το Rexatilux μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε φωτοπηξία με laser.

Ρανιβιζουμάμπη και φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη σε δευτεροπαθή CNV από PM

Δεν υπάρχει εμπειρία από την ταυτόχρονη χορήγηση ρανιβιζουμάμπης και βερτεπορφίνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η ρανιβιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Ωστόσο, δεν απαιτείται ειδική αντιμετώπιση για το συγκεκριμένο πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών με DME.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε CNV περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Φιαλίδιο μίας χρήσης αποκλειστικά για ενδοϋαλώδη χορήγηση.

Δεδομένου ότι ο όγκος που περιέχεται στο φιαλίδιο (0,23 ml) είναι μεγαλύτερος από την συνιστώμενη δόση (0,05 ml για ενήλικες), ένα μέρος του όγκου που περιέχεται στο φιαλίδιο πρέπει να απορρίπτεται πριν από τη χορήγηση.

Το Rexatilux πρέπει να ελέγχεται οπτικά για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση.

Για πληροφορίες σχετικά με την προετοιμασία του Rexatilux, βλ. παράγραφο 6.6.

Η διαδικασία της ένεσης πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες, στις οποίες περιλαμβάνεται η χειρουργική αντισηψία των χεριών, η χρήση αποστειρωμένων γαντιών, αποστειρωμένου ιματίου και αποστειρωμένου διαστολέα βλεφάρων (ή ισοδύναμου), καθώς και η δυνατότητα διενέργειας αποστειρωμένης παρακέντησης (εάν χρειαστεί). Πριν από τη διενέργεια της ενδοϋαλώδους ένεσης, πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς για αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4). Πριν από την ένεση, πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη αναισθησία και να εφαρμόζεται ένα τοπικό μικροβιοκτόνο ευρέως φάσματος για την απολύμανση του περιοφθαλμικού δέρματος, του βλεφάρου και της οφθαλμικής επιφάνειας, σύμφωνα με την ισχύουσα τοπική πρακτική.

Ενήλικες

Σε ενήλικες η βελόνα ένεσης πρέπει να εισάγεται 3,5-4,0 mm πίσω από τη σκληροκερατοειδή στεφάνη στην υαλοειδή κοιλότητα, αποφεύγοντας τον οριζόντιο μεσημβρινό και στοχεύοντας προς το κέντρο του οφθαλμικού βολβού. Κατόπιν, χορηγείται η ποσότητα ένεσης 0,05 ml. Στις μετέπειτα ενέσεις, θα πρέπει να χρησιμοποιείται διαφορετικό σημείο του σκληρού χιτώνα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με ενεργές ή πιθανολογούμενες οφθαλμικές ή περιοφθαλμικές λοιμώξεις.

Ασθενείς με ενεργή σοβαρή ενδοφθάλμια φλεγμονή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την ενδοϋαλώδη ένεση

Οι ενδοϋαλώδεις ενέσεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται αυτές με τη ρανιβιζουμάμπη, έχουν συνδεθεί με ενδοφθαλμίτιδα, ενδοφθάλμια φλεγμονή, ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, ρήξη του αμφιβληστροειδούς και ιατρογενή τραυματικό καταρράκτη (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη χορήγηση του Rexatilux, πρέπει να εφαρμόζονται πάντα κατάλληλες άσηπτες τεχνικές ένεσης. Επιπλέον, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά την ένεση προκειμένου να επιτραπεί η έγκαιρη θεραπεία τυχόν λοίμωξης. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα ενδεικτικά ενδοφθαλμίτιδας ή οποιουδήποτε από τα προαναφερθέντα χωρίς καμία καθυστέρηση.

Αυξήσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης

Εντός 60 λεπτών από την ένεση της ρανιβιζουμάμπης έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικες παροδικές αυξήσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ). Εμμένουσες αυξήσεις της ΕΟΠ έχουν επίσης ταυτοποιηθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα και η ενδοφθάλμια πίεση και η αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα συμπτώματα αυτών των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, και να τους δίνεται οδηγία να ενημερώνουν τον ιατρό τους εάν παρουσιάσουν σημεία όπως άλγος του οφθαλμού ή αυξημένη δυσφορία, ερυθρότητα του οφθαλμού που επιδεινώνεται, θολή ή μειωμένη όραση, αυξανόμενο αριθμό μικρών σωματιδίων στην όρασή τους, ή αυξημένη ευαισθησία στο φως (βλ. παράγραφο 4.8).

Αμφοτερόπλευρη θεραπεία

Περιορισμένα δεδομένα από την αμφοτερόπλευρη χρήση της ρανιβιζουμάμπης (περιλαμβανομένης της χορήγησης την ίδια μέρα) δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με την μονόπλευρη θεραπεία.

Ανοσογονικότητα

Υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας με τη ρανιβιζουμάμπη. Καθώς υπάρχει η πιθανότητα αυξημένης συστηματικής έκθεσης σε ασθενείς με DME, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ένας αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης υπερευαισθησίας σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Θα πρέπει επίσης να δίδονται οδηγίες στους ασθενείς να αναφέρουν αν αυξάνεται η σοβαρότητα μιας ενδοφθάλμιας φλεγμονής καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί κλινικό σημείο που να αποδίδεται στον ενδοφθάλμιο σχηματισμό αντισωμάτων.

Ταυτόχρονη χορήγηση άλλου αντι-VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας)

Η ρανιβιζουμάμπη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν άλλους αντι-VEGF (συστηματικά ή οφθαλμικά).

Αναστολή δόσης Rexatilux σε ενήλικες

Η δόση θα πρέπει να αναστέλλεται και η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξαναρχίζει νωρίτερα από την επόμενη προγραμματισμένη θεραπεία σε περίπτωση:

- Μείωσης της καλύτερα βελτιωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA) κατά ≥ 30 γράμματα σε σύγκριση με την τελευταία εκτίμηση της οπτικής οξύτητας
- Ενδοφθάλμιας πίεσης ≥ 30 mmHg
- Ρήξης του αμφιβληστροειδούς
- Υπαμφιβληστροειδικής αιμορραγίας που εμπλέκει το κέντρο του βοθρίου, ή αν το μέγεθος της αιμορραγίας είναι $\geq 50\%$, της συνολικής περιοχής της βλάβης
- Διεξαγωγής ή προγραμματισμού ενδοφθάλμιας χειρουργικής επέμβασης εντός των προηγούμενων ή επόμενων 28 ημερών.

Ρωγμή του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς

Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με την εμφάνιση ρωγμής του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς μετά από αντι-VEGF θεραπεία για υγρή AMD, και πιθανά και για άλλες μορφές CNV, περιλαμβάνουν μεγάλη και /ή υψηλή αποκόλληση μελαγχρού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς. Όταν ξεκινά θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη, θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με αυτούς του παράγοντες κινδύνου για ρωγμές του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς.

Ρηγματογενής αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπές της ωχράς κηλίδας σε ενήλικες

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με ρηγματογενή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς ή οπές της ωχράς κηλίδας σταδίου 3 ή 4.

Πληθυσμοί για τους οποίους υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με DME που οφείλεται σε διαβήτη τύπου I. Η ρανιβιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ενδοϋαλώδεις ενέσεις, σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις ή σε ασθενείς με συνυπάρχουσες οφθαλμικές παθήσεις όπως η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπή της ωχράς κηλίδας. Επίσης υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη σε ασθενείς με HbA1c πάνω από 108 mmol/mol (12%) και καμία εμπειρία σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτή η έλλειψη δεδομένων θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη από τον ιατρό όταν υποβάλλει σε θεραπεία τέτοιους ασθενείς.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για το αποτέλεσμα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με RVO που παρουσιάζουν μη αναστρέψιμη ισχαιμική απώλεια της οπτικής λειτουργίας.

Σε ασθενείς με PM, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για το αποτέλεσμα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε ανεπιτυχή φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη (vPDT). Επίσης, ενώ παρατηρήθηκε ένα σταθερό αποτέλεσμα σε ασθενείς με υποβοηθικές και παραβοηθικές βλάβες, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για τη δράση της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με PM και εξωβοηθιακές βλάβες.

Συστηματικές ενέργειες μετά από ενδοϋαλώδη ένεση

Συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες περιλαμβάνουν μη-οφθαλμικές αιμορραγίες και αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια έχουν αναφερθεί μετά από ενδοϋαλώδη ένεση αναστολέων VEGF.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια στη θεραπεία ασθενών με DME, οίδημα της ωχράς κηλίδας που οφείλεται σε RVO και δευτεροπαθή CNV από PM με προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αυτοί οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Rexatilux περιέχει πολυσορβικό

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,005 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε χορηγούμενη δόση των 0,05 ml, που αντιστοιχεί σε 0,10 mg/ml. Το πολυσορβικό μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Για τη συμπληρωματική χρήση φωτοδυναμικής θεραπείας (PDT) με βερτεπορφίνη και ρανιβιζουμάμπη στην υγρή AMD και την PM βλ. παράγραφο 5.1.

Για τη συμπληρωματική χρήση φωτοπηξίας με laser και ρανιβιζουμάμπη στο DME και τη BRVO βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1.

Σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε DME, το αποτέλεσμα ως προς την οπτική οξύτητα ή το πάχος του κεντρικού υποπεδίου του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη θεραπεία με θειζολιδινεδιόνες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από έκθεση κύσεων για τη ρανιβιζουμάμπη. Μελέτες σε πιθήκους cynomolgus δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην κύηση, ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Η συστηματική έκθεση στη ρανιβιζουμάμπη είναι χαμηλή μετά από οφθαλμική χορήγηση, αλλά λόγω του μηχανισμού δράσης του, η ρανιβιζουμάμπη πρέπει να θεωρείται ότι έχει δυνητικά τερατογόνο και εμβρυοτοξική δράση. Επομένως, η ρανιβιζουμάμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο. Σε γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες και έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη συνιστάται να περιμένουν το λιγότερο 3 μήνες μετά την τελευταία δόση ρανιβιζουμάμπης πριν τη σύλληψη παιδιού.

Θηλασμός

Σύμφωνα με πολύ περιορισμένα δεδομένα, η ρανιβιζουμάμπη μπορεί να απεκκριθεί σε χαμηλά επίπεδα στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση της ρανιβιζουμάμπης στα θηλάζοντα νεογένητα/βρέφη είναι άγνωστη. Ως προληπτικό μέτρο, ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της χρήσης του Rexatilux.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η διαδικασία της θεραπείας ενδέχεται να προκαλέσει παροδικές οπτικές διαταραχές, που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που εμφανίζουν τέτοια συμπτώματα δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα έως ότου αυτές οι παροδικές οπτικές διαταραχές υποχωρήσουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν μετά τη χορήγηση της ρανιβιζουμάμπης συνδέονται με την διαδικασία της ενδοϋαλώδους ένεσης.

Η συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την ένεση της ρανιβιζουμάμπης είναι: άλγος του οφθαλμού, υπεραιμία του οφθαλμού, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, φλεγμονή του υαλοειδούς σώματος, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, οπτική διαταραχή, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, αιμορραγία του επιπεφυκότα, ερεθισμός οφθαλμού,

αίσθημα ξένου σώματος στους οφθαλμούς, αυξημένη δακρύρροια, βλεφαρίτιδα, ξηρός οφθαλμός και κνησμός οφθαλμού.

Οι συχνότερα αναφερόμενες μη οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κεφαλαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα και αρθραλγία.

Λιγότερο συχνά αναφερόμενες αλλά σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ενδοφθαλμίτιδα, τύφλωση, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, ρήξη του αμφιβληστροειδούς και ιατρογενή τραυματικό καταρράκτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν μετά τη χορήγηση της ρανιβιζουμάμπης σε κλινικές μελέτες συνοφίζονται στον πίνακα παρακάτω.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα[#]

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με ταξινόμηση κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ συχνές

Ρινοφαρυγγίτιδα

Συχνές

Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος*

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Συχνές

Αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές

Υπερευαισθησία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές

Άγχος

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές

Κεφαλαλγία

Διαταραχές του οφθαλμού

Πολύ συχνές

Φλεγμονή του υαλοειδούς σώματος, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, οπτική διαταραχή, άλγος του οφθαλμού, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, αιμορραγία του επιπεφυκότα, ερεθισμός οφθαλμού, αίσθηση παρουσίας ξένου σώματος στους οφθαλμούς, δακρύρροια αυξημένη, βλεφαρίτιδα, ξηρός οφθαλμός, υπεραιμία του οφθαλμού, κνησμός οφθαλμού.

Συχνές

Εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς, διαταραχή του αμφιβληστροειδούς, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, ρήξη του αμφιβληστροειδούς, αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, ρήξη του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, μειωμένη οπτική οξύτητα, αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, διαταραχή του υαλοειδούς σώματος, ραγοειδίτιδα, ιρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, καταρράκτης, καταρράκτης υποκαψικός, αδιαφάνεια οπίσθιας κάψας, στικτή κερατίτιδα, εκδορά του κερατοειδούς, ερύθημα πρόσθιου θαλάμου, όραση θαμπή, αιμορραγία στη θέση ένεσης, αιμορραγία του οφθαλμού, επιπεφυκίτιδα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, οφθαλμικό έκκριμα,

Όχι συχνές φωτοψία, φωτοφοβία, δυσφορία του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, άλγος του βλεφάρου, υπεραιμία του επιπεφυκότα. Τύφλωση, ενδοφθαλμίτιδα, υπόπυο, ύφαιμα, κερατοπάθεια, συμφύσεις της ίριδας, εναποθέσεις του κερατοειδούς, οίδημα του κερατοειδούς, ραβδώσεις του κερατοειδούς, άλγος στη θέση ένεσης, ερεθισμός στη θέση ένεσης, μη φυσιολογική αισθητικότητα στον οφθαλμό, ερεθισμός βλεφάρου.

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου
Συχνές βήχας

Γαστρεντερικές διαταραχές
Συχνές Ναυτία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Συχνές Αλλεργικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός, ερύθημα)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού
Πολύ συχνές Αρθραλγία

Διερευνήσεις
Πολύ συχνές Ενδοφθάλμια πίεση αυξημένη

Ως ανεπιθύμητες ενέργειες ορίστηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα (σε τουλάχιστον 0,5 ποσοστιαίες μονάδες ασθενών) τα οποία παρουσιάστηκαν σε υψηλότερο ποσοστό (τουλάχιστον 2 εκατοστιαίες μονάδες) σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg από ότι σε εκείνους που ελάμβαναν θεραπεία ελέγχου (ψευδή θεραπεία ή PDT με βερτεπορφίνη).

* παρατηρήθηκε μόνο στον πληθυσμό με DME

Ανεπιθύμητες ενέργειες του προϊόντος που σχετίζονται με την κατηγορία

Στις μελέτες φάσης III για την υγρή AMD, η συνολική συχνότητα των μη οφθαλμικών αιμορραγιών, μιας ανεπιθύμητης ενέργειας που δυνητικά συνδέεται με τη συστηματική αναστολή του VEGF (ανθρώπινου αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα), ήταν ελαφρά αυξημένη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη. Εν τούτοις δεν υπήρχε συνεπές πρότυπο μεταξύ των διαφορετικών περιστατικών αιμορραγίας. Μετά την ενδοϋαλώδη χορήγηση αναστολέων του VEGF, υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, περιλαμβανομένων εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στις κλινικές μελέτες της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με AMD, DME, PDR, RVO και CNV παρατηρήθηκε μια χαμηλή συχνότητα εμφάνισης αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, χωρίς να υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των ομάδων που έλαβαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Περιστατικά τυχαίας υπερδοσολογίας έχουν αναφερθεί από τις κλινικές μελέτες στην υγρή AMD και τα δεδομένα που συλλέχθηκαν μετά τη διάθεσή του στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν συχνότερα με αυτά τα περιστατικά ήταν η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, η παροδική τύφλωση, η μειωμένη οπτική οξύτητα, το οίδημα κερατοειδούς, το άλγος του κερατοειδούς και το άλγος του οφθαλμού. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η ενδοφθάλμια πίεση πρέπει να παρακολουθείται και να αντιμετωπίζεται καταλλήλως, εάν κρίνεται απαραίτητο από το θεράποντα ιατρό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά, αντινεοαγγειωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: S01LA04

Το Rexatilux είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η ρανιβιζουμάμπη είναι ένα τμήμα ανασυνδυασμένου ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος που δρα κατά του ανθρώπινου αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα A (VEGF-A). Συνδέεται με μεγάλη συγγένεια με τις ισομορφές του VEGF-A (π.χ. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ και VEGF₁₆₅), αποτρέποντας με αυτό τον τρόπο τη σύνδεση του VEGF-A με τους υποδοχείς του VEGFR-1 και VEGFR-2. Η σύνδεση του VEGF-A με τους υποδοχείς του οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και νεοαγγείωση, καθώς και σε διαρροή των αγγείων. Όλα αυτά θεωρείται ότι συμβάλλουν στην εξέλιξη της νεοαγγειακής μορφής της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, της παθολογικής μυωπίας και CNV ή της ελάττωσης της όρασης που προκαλείται είτε από οίδημα της ωχράς κηλίδας διαβητικής αιτιολογίας ή δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO σε ενήλικες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία της υγρής AMD

Στην υγρή AMD η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης έχουν αξιολογηθεί σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες είτε με εικονική αγωγή είτε με δραστική ουσία μελέτες διάρκειας 24 μηνών σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD. Συνολικά 1.323 ασθενείς (879 έλαβαν δραστικό φάρμακο και 444 έλαβαν φάρμακο ελέγχου) συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες.

Στη μελέτη FVF2598g (MARINA), 716 ασθενείς με ελάχιστα κλασικές ή λανθάνουσες χωρίς κλασικά στοιχεία αλλοιώσεις τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν μηνιαίες ενέσεις ρανιβιζουμάμπης 0,3 mg, ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg, ή εικονικές ενέσεις.

Στη μελέτη FVF2587g (ANCHOR), 423 ασθενείς με αλλοιώσεις κυρίως κλασικής CNV τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν ρανιβιζουμάμπη 0,3 mg μηνιαία, ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg μηνιαία, είτε PDT βερτεπορφίνη (αρχικά και κατόπιν κάθε 3 μήνες, εάν η αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη έδειχνε επίμονη ή υποτροπιάζουσα διαρροή των αγγείων).

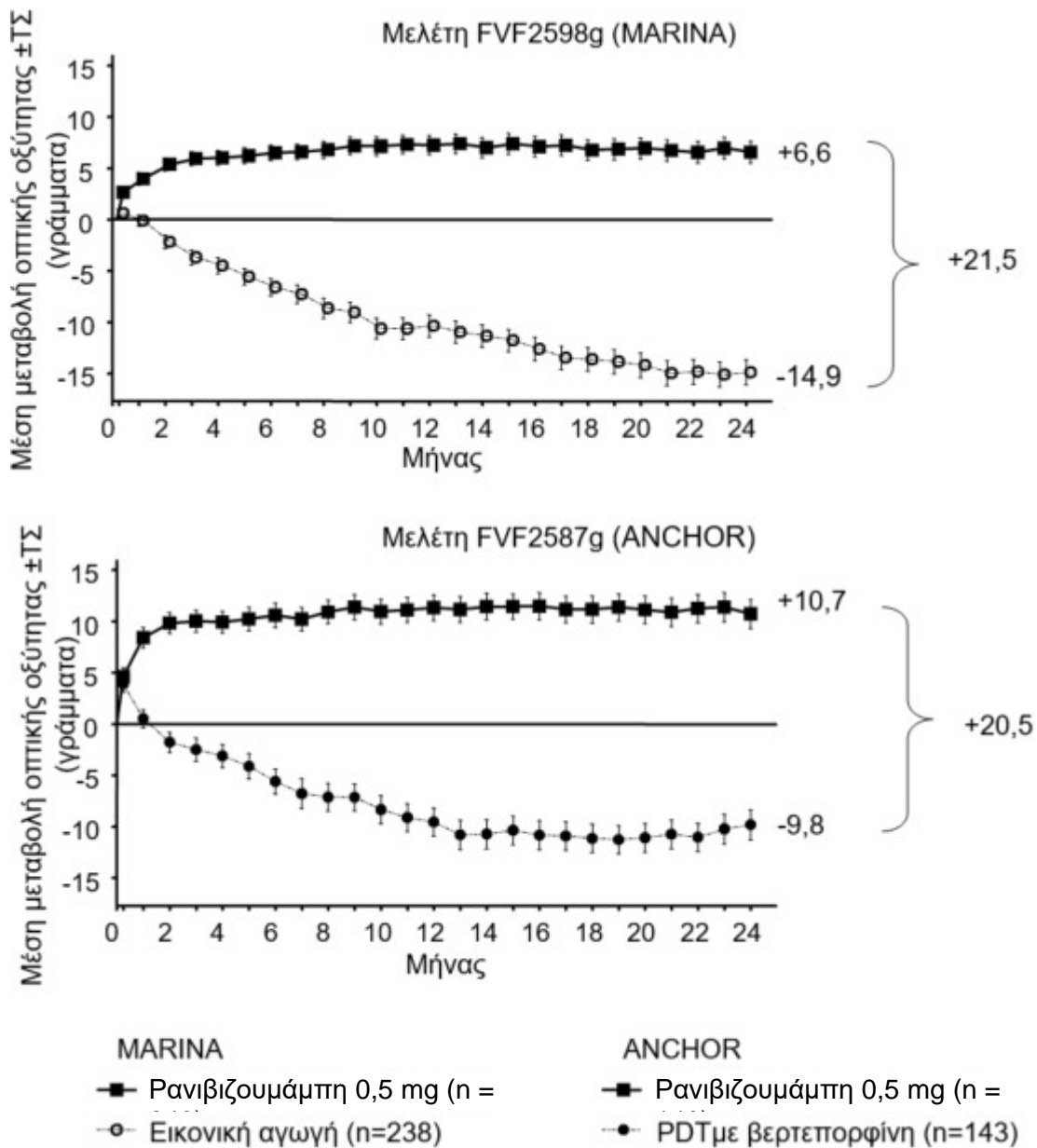
Οι κύριες μετρήσεις των αποτελεσμάτων συνοψίζονται στον Πίνακα 1 και την Εικόνα 1.

Πίνακας 1 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 12 και το μήνα 24 στις μελέτες FVF2598g (MARINA) και FVF2587g (ANCHOR)

Μέτρηση αποτελέσματος	Μήνας	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Εικονική αγωγή (n=238)	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg (n=240)	PDT με βερτεπορφίνη (n=143)	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg (n=140)
Απώλεια <15 γραμμάτων στον έλεγχο οπτικής οξύτητας (%) ^α (διατήρηση της όρασης, κύριο καταληκτικό σημείο)	Μήνας 12	62%	95%	64%	96%
	Μήνας 24	53%	90%	66%	90%
Κέρδος ≥15 γραμμάτων στον έλεγχο οπτικής οξύτητας (%) ^α	Μήνας 12	5%	34%	6%	40%
	Μήνας 24	4%	33%	6%	41%
Μέση μεταβολή οπτικής οξύτητας (γράμματα) (SD) ^α	Μήνας 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Μήνας 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^α p<0,01

Εικόνα 1 Μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας από την έναρξη έως το Μήνα 24 στη μελέτη FVF2598g (MARINA) και στη μελέτη FVF2587g (ANCHOR)



Τα αποτελέσματα και από τις δύο μελέτες έδειξαν ότι η συνεχιζόμενη θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη μπορεί να ωφελήσει και τους ασθενείς που απώλεσαν ≥ 15 γράμματα από την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας.

Στατιστικά σημαντικά αναφερόμενα από ασθενείς οφέλη της οπτικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν τόσο στην MARINA όσο και στην ANCHOR με τη θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη έναντι της ομάδας ελέγχου όπως μετρήθηκε από το ερωτηματολόγιο NEI VFQ-25.

Στη μελέτη FVF3192g (PIER) 184 ασθενείς με όλες τις μορφές της νεοαγγειακής AMD τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν ρανιβιζουμάμπη 0,3 mg, ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg ή εικονικές ενέσεις μία φορά το μήνα για 3 συνεχόμενες δόσεις, ακολουθούμενες από χορήγηση μίας δόσης μία φορά κάθε 3 μήνες. Από το Μήνα 14 της μελέτης, επιτράπη οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε ψευδή θεραπεία να λάβουν ρανιβιζουμάμπη και από τον Μήνα 19 ήταν δυνατόν να γίνονται συχνότερες θεραπείες. Οι ασθενείς που έλαβαν ρανιβιζουμάμπη στη μελέτη PIER έλαβαν κατά μέσο όρο συνολικά 10 θεραπείες.

Μετά από αρχική αύξηση κατά τον έλεγχο οπτικής οξύτητας (μετά από τη μηνιαία χορήγηση) κατά μέσο όρο, η οπτική οξύτητα, των ασθενών ελαττώθηκε με τριμηνιαία δόση επιστρέφοντας στην αρχική της τιμή το μήνα 12 και το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε στους περισσότερους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη (82%) τον Μήνα 24. Περιορισμένα δεδομένα από ασθενείς που έλαβαν ρανιβιζουμάμπη μετά από ψευδή θεραπεία υποδεικνύουν ότι η πρόωμη έναρξη της θεραπείας μπορεί να συνδέεται με καλύτερη διατήρηση της οπτικής οξύτητας.

Δεδομένα από δύο μελέτες (MONT BLANC, BPD952A2308 και DENALI, BPD952A2309) που διεξήχθησαν μετά την έγκριση επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης αλλά δεν κατέδειξαν επιπρόσθετη δράση από τη συνδυασμένη χορήγηση βερτεπορφίνης (Visudyne PDT) και ρανιβιζουμάμπη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ρανιβιζουμάμπη.

Θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθή CNV από PM

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε CNV στην PM αξιολογήθηκαν με βάση τα δεδομένα 12 μηνών της διπλής απόκρυψης, ελεγχόμενης ζωτικής μελέτης F2301 (RADIANCE). Σε αυτή τη μελέτη 277 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:1 στα ακόλουθα σκέλη:

- Ομάδα I (δοσολογικό σχήμα ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg καθοδηγούμενο από κριτήρια «σταθερότητας» που ορίζονται ως καμία μεταβολή στη BCVA σε σύγκριση με δύο προηγούμενες μηνιαίες αξιολογήσεις).
- Ομάδα II (δοσολογικό σχήμα ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg καθοδηγούμενο από κριτήρια «δραστηριότητας της νόσου» που ορίζονται ως ελάττωση της όρασης που χαρακτηρίζεται από ενδο- ή υπόαμφιβληστροειδικό υγρό ή ενεργή διαρροή που οφείλεται σε βλάβη από CNV όπως αξιολογείται από τομογραφία οπτικής συνοχής και /ή φλουοροαγγειογραφία).
- Ομάδα III (επετράπη σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε vPDT να λάβουν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη από το Μήνα 3).

Στην ομάδα II, η οποία είναι η συνιστώμενη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2) 50,9% των ασθενών απαίτησαν 1 ή 2 ενέσεις, 34,5% απαίτησαν 3 έως 5 ενέσεις και 14,7% απαίτησαν 6 έως 12 ενέσεις κατά τη 12μηνη περίοδο της μελέτης. Για το 62,9% των ασθενών της ομάδας II δεν απαιτήθηκαν ενέσεις στο δεύτερο 6μηνο της μελέτης.

Τα βασικά αποτελέσματα της RADIANCE συνοψίζονται στον Πίνακα 2 και την Εικόνα 2.

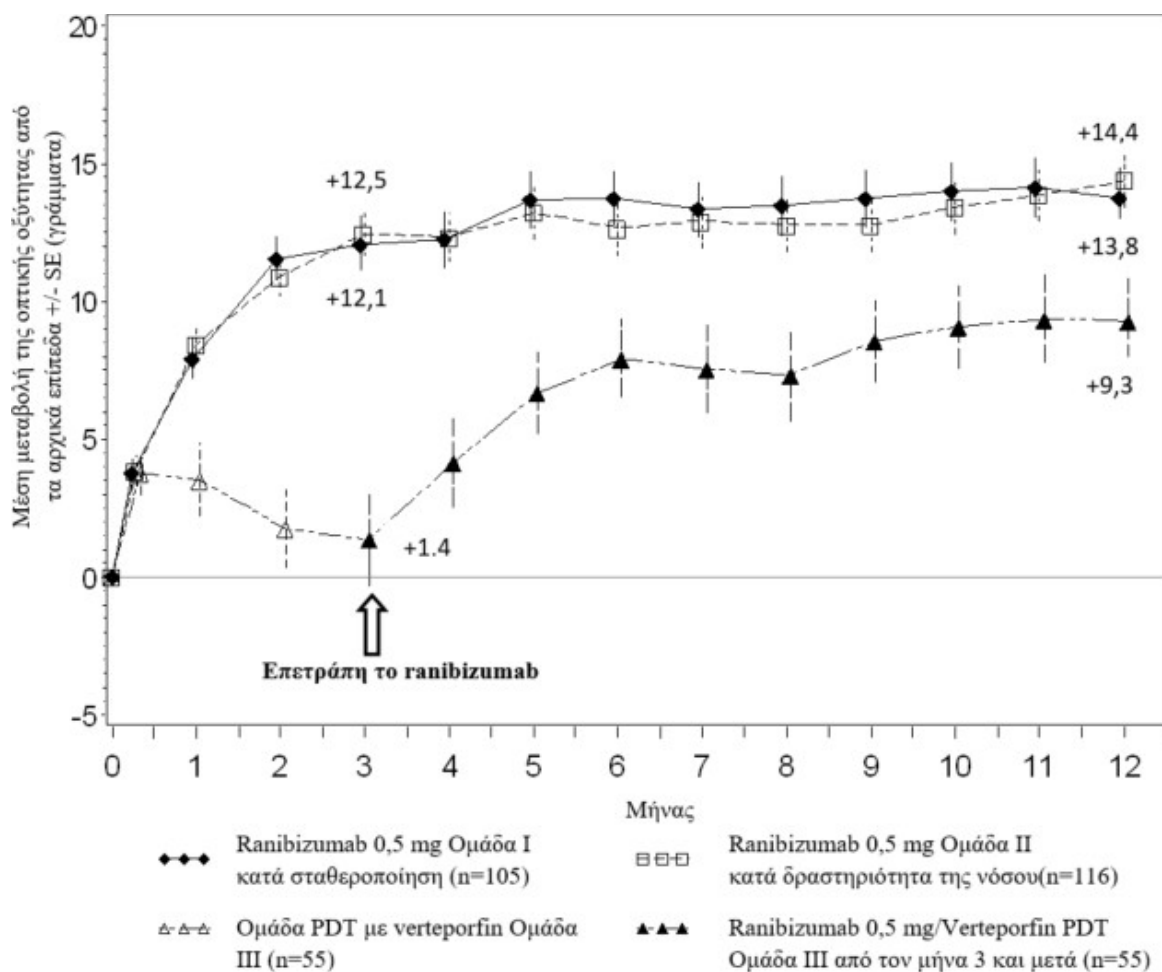
Πίνακας 2 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 3 και 12 (RADIANCE)

	Ομάδα I Ρανιβιζουμάμνη 0,5 mg “οπτική σταθερότητα” (n=105)	Ομάδα II Ρανιβιζουμάμνη 0,5 mg “Δραστηριότητα της νόσου” (n=116)	Ομάδα III vPDT^β (n=55)
Μήνας 3			
Μέση εκτίμηση μεταβολής της BCVA από το Μήνα 1 έως το Μήνα 3 σε σύγκριση με την αρχική ^α (γράμματα)	+10,5	+10,6	+2,2
Ποσοστό ασθενών που κέρδισαν: ≥15 γράμματα, ή επέτυχαν ≥84 γράμματα στη BCVA	38,1%	43,1%	14,5%
Μήνας 12			
Αριθμός ενέσεων έως το μήνα 12:			
Μέσος	4,6	3,5	N/A
Διάμεσος	4,0	2,5	N/A
Μέση εκτίμηση μεταβολής της BCVA από το Μήνα 1 έως το Μήνα 12 σε σύγκριση με την αρχική (γράμματα)	+12,8	+12,5	N/A
Ποσοστό ασθενών που κέρδισαν: ≥15 γράμματα, ή επέτυχαν ≥84 γράμματα στη BCVA	53,3%	51,7%	N/A

^α p<0.00001 σύγκριση με ομάδα ελέγχου vPDT

^β Συγκριτικός έλεγχος έως το Μήνα 3. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε vPDT και επιτράπη να λάβουν θεραπεία με ρανιβιζουμάμνη από τον Μήνα 3 (στην ομάδα III 38 ασθενείς έλαβαν ρανιβιζουμάμνη από το Μήνα 3)

Εικόνα 2 Μέση μεταβολή από την αρχική BCVA με το χρόνο έως το Μήνα 12 (RADIANCE)



Η βελτίωση της όρασης συνοδεύτηκε από μείωση στο πάχος του κεντρικού αμφιβληστροειδούς.

Τα αναφερόμενα από τους ασθενείς οφέλη παρατηρήθηκαν στα σκέλη θεραπείας με ρανιβιζουμάμπη έναντι της vPDT (τιμή $p < 0,05$) ως προς τη βελτίωση στη σύνθετη βαθμολογία και σε αρκετές υποκλίμακες (γενική όραση, κοντινές δραστηριότητες, ψυχική υγεία και εξάρτηση) του ερωτηματολογίου NEI VFQ-25.

Θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε CNV (εκτός από την δευτεροπαθή από PM και την υγρή μορφή AMD)

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε CNV αξιολογήθηκαν με βάση τα δεδομένα 12 μηνών της διπλής απόκρυψης, ελεγχόμενης με εικονική θεραπεία ζωτικής μελέτης G2301 (MINERVA). Σε αυτή τη μελέτη 178 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν:

- ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg αρχικά, ακολουθούμενο από εξατομικευμένο δοσολογικό σχήμα καθοδηγούμενο από τη δραστηριότητα της νόσου όπως αυτή αξιολογείται από την οπτική οξύτητα ή/και ανατομικές παραμέτρους (π.χ. ελάττωση της οπτικής οξύτητας, ενδο- ή υποαμφιβληστροειδικό υγρό, αιμορραγία ή διαρροή).
- Εικονική ένεση αρχικά, ακολουθούμενη από εξατομικευμένο θεραπευτικό σχήμα καθοδηγούμενο από τη δραστηριότητα της νόσου.

Κατά το Μήνα 2, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη σύμφωνα με τις ανάγκες τους.

Τα βασικά αποτελέσματα της MINERVA συνοψίζονται στον Πίνακα 3 και την Εικόνα 3. Παρατηρήθηκε βελτίωση της όρασης που συνοδεύτηκε από μείωση στο πάχος του κεντρικού υποπεδίου κατά την περίοδο των 12 μηνών.

Ο μέσος αριθμός των ενέσεων που χορηγήθηκαν σε διάστημα 12 μηνών ήταν 5,8 στον κλάδο του ρανιβιζουμάμπη έναντι 5,4 στους ασθενείς στον κλάδο της εικονικής ένεσης οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για να λάβουν ρανιβιζουμάμπη μετά τον Μήνα 2. Στον κλάδο της εικονικής θεραπείας 7 από τους 59 ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη στον υπό μελέτη οφθαλμό κατά τη διάρκεια της περιόδου των 12 μηνών.

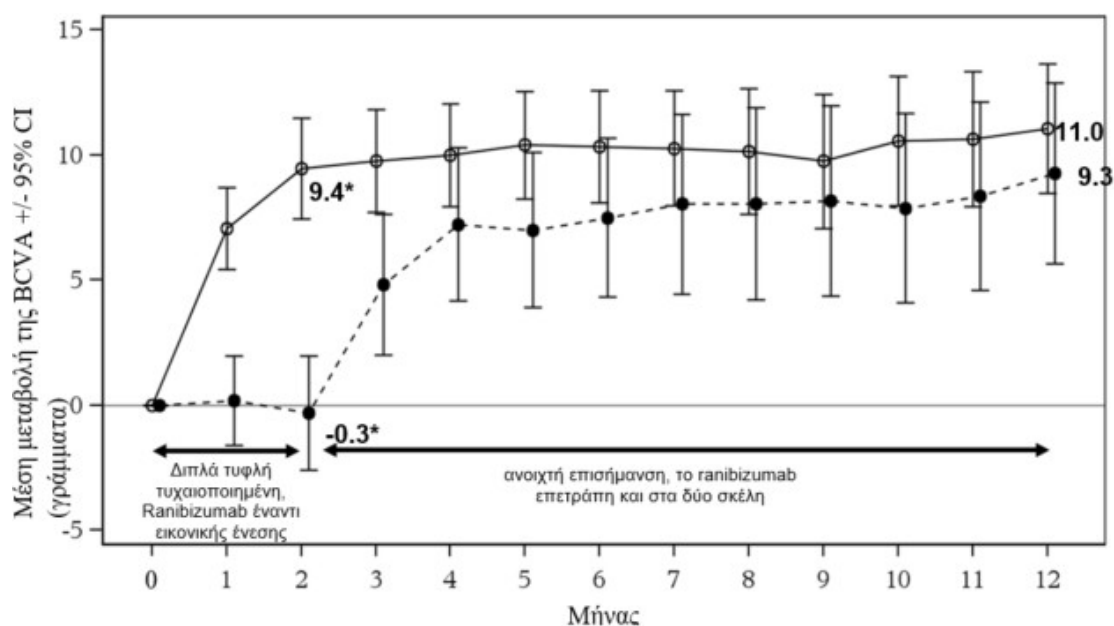
Πίνακας 3 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 2 (MINERVA)

	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg (n=119)	Εικονική θεραπεία (n=59)
Μέση μεταβολή της BCVA από την έναρξη έως το Μήνα 2 ^α	9,5 γράμματα	-0.4 γράμματα
Ασθενείς που κέρδισαν ≥ 15 γράμματα από την έναρξη ή επέτυχαν 84 γράμματα τον Μήνα 2	31,4%	12,3%
Ασθενείς που δεν έχασαν >15 γράμματα από την έναρξη έως τον Μήνα 2	99,2%	94,7%
Μείωση της CSFT ^β από την έναρξη έως το Μήνα 2 ^α	77 μm	-9,8 μm

^α Μονόπλευρη σύγκριση $p < 0,001$ με την ομάδα ελέγχου εικονικής θεραπείας

^β CSFT - πάχος του κεντρικού υποπεδίου του αμφιβληστροειδούς.

Εικόνα 3 Μέση μεταβολή από την αρχική BCVA με το χρόνο έως το Μήνα 12 (MINERVA)



Θεραπεία: —○— Ranibizumab 0,5 mg (N=119) --●-- Εικονική ένεση

* η παρατηρηθείσα μέση BCVA μπορεί να διαφέρει από την Μέση BCVA ελαχίστων τετραγώνων

Όταν συγκρίνεται η ρανιβιζουμάμπη έναντι ελέγχου με εικονική ένεση κατά το Μήνα 2 παρατηρήθηκε σταθερό αποτέλεσμα της θεραπείας τόσο συνολικά όσο και στο εύρος των υποομάδων αιτιολόγησης κατά την έναρξη:

Πίνακας 4 Αποτέλεσμα θεραπείας συνολικά και στο εύρος των υποομάδων αιτιολόγησης κατά την έναρξη

Συνολικά και ανά αιτιολόγηση κατά την έναρξη	Αποτέλεσμα θεραπείας έναντι εικονικής ένεσης [γράμματα]	Αριθμός ασθενών [n] (θεραπεία +εικονική ένεση)
Συνολικά	9,9	178
Αγγειοειδείς ταινίες	14,6	27
Μεταφλεγμονώδης αμφιβληστροχοριοειδοπάθεια	6,5	28
Κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια	5,0	23
Ίδιοπαθής χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια	11,4	63
Ποικίλες αιτιολογίες ^α	10,6	37

^α περιλαμβάνει διάφορες αιτιολογίες χαμηλής συχνότητας εμφάνισης που δεν περιλαμβάνονται στις άλλες υποομάδες

Στη ζωτική μελέτη G2301 (MINERVA), πέντε έφηβοι ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με δευτεροπαθή ελάττωση της όρασης από CNV έλαβαν ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg κατά την έναρξη ακολουθούμενη από εξατομικευμένο θεραπευτικό σχήμα όπως και για τους ενήλικες ασθενείς. Η BCVA παρουσίασε βελτίωση από την έναρξη έως το Μήνα 12 και στους πέντε ασθενείς η οποία κυμαίνονταν από 5 έως 38 γράμματα (μέσος όρος 16,6 γράμματα). Η βελτίωση της όρασης συνοδευόταν από μια σταθεροποίηση ή μείωση στο πάχος του κεντρικού υποπεδίου σε μία περίοδο 12 μηνών. Ο μέσος αριθμός των ενέσεων που χορηγήθηκε στον υπό μελέτη οφθαλμό σε διάστημα 12 μηνών ήταν 3 (κυμαίνονται από 2 έως 5) Συνολικά η θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη ήταν καλά ανεκτή.

Θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε DME

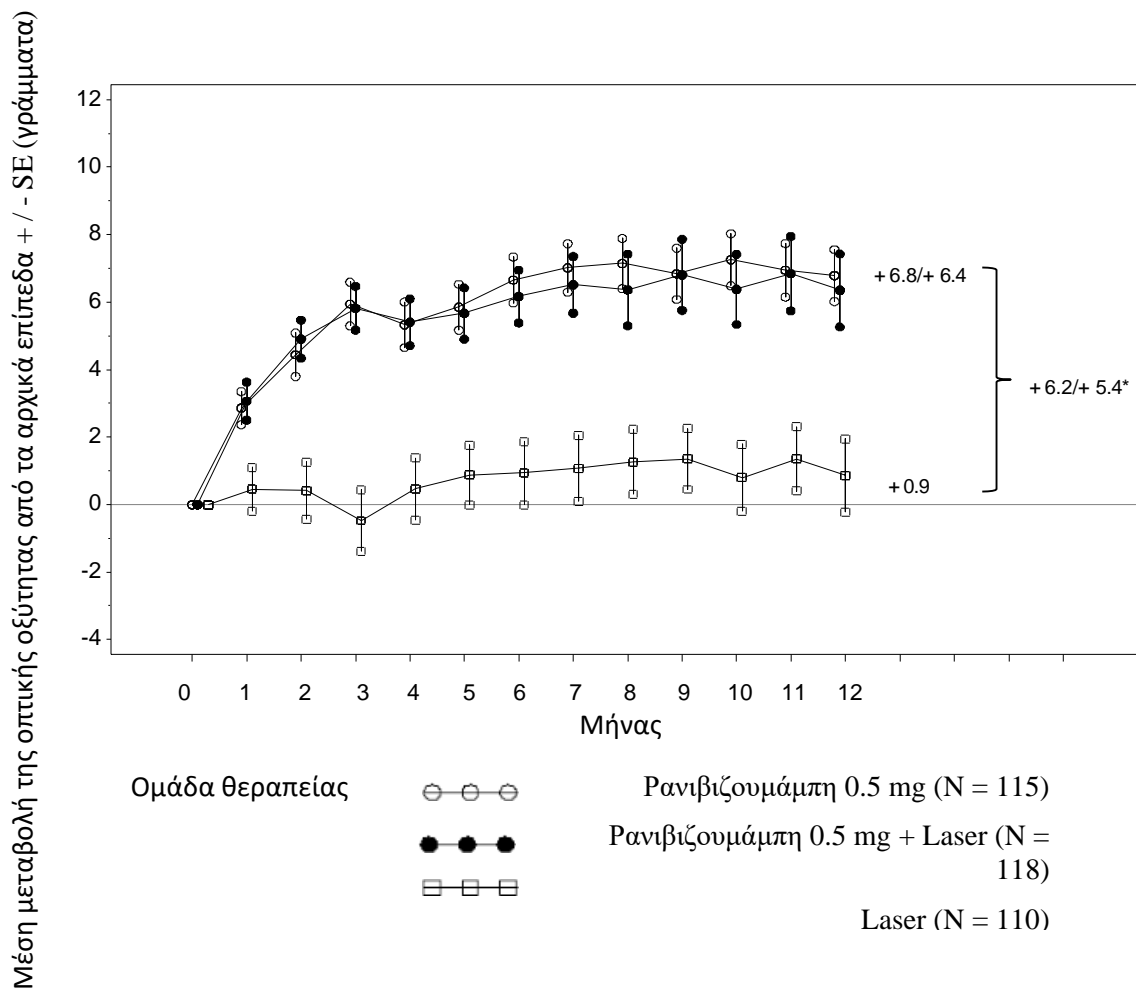
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρανιβιζουμάμπης αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες διάρκειας τουλάχιστον 12 μηνών. Συνολικά 868 ασθενείς (708 ενεργοί και 160 ελέγχου) συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες.

Στη μελέτη φάσης II D2201 (RESOLVE), 151 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml n=51) ή εικονική θεραπεία (n=49) με μηνιαίες ενδοϋαλώδεις ενέσεις. Η μεσοσταθμική μεταβολή στην BCVA από το μήνα 1 έως το μήνα 12 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα ήταν +7,8 (±7,72) γράμματα συγκεντρωτικά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη (n=102 σε σύγκριση με -0,1 (±9,77) γράμματα για τους ασθενείς υπό εικονική αγωγή και η μέση αλλαγή στη BCVA κατά το Μήνα 12 από τα αρχικά επίπεδα ήταν 10,3 (±9,1) γράμματα σε σύγκριση -1,4 (±14,2) γράμματα αντίστοιχα (p<0,0001 για τη διαφορά της θεραπείας).

Στη μελέτη φάσης III D2301 (RESTORE), 345 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν μονοθεραπεία με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg και εικονική αγωγή φωτοπηξίας με laser, συνδυασμό ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg και φωτοπηξίας με laser, ή εικονική ένεση και φωτοπηξία με laser. 240 ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως ολοκληρώσει τη 12μηνη μελέτη RESTORE, εντάχθηκαν στην ανοικτή πολυκεντρική 24μηνη παράταση της μελέτη (RESTORE Extension). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg *pro re nata* (PRN) στον ίδιο οφθαλμό με την κύρια μελέτη (D2301 RESTORE).

Οι κύριες μετρήσεις των αποτελεσμάτων συνοψίζονται στον Πίνακα 5 (RESTORE και Extension) και την Εικόνα 4 (RESTORE).

Εικόνα 4 Μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας από την έναρξη με την πάροδο του χρόνου στη μελέτη D2301 (RESTORE)



BL=αρχικά επίπεδα, SE=τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής (standard error of mean)

* Διαφορές μέσω ελαχίστων τετραγώνων, $p < 0,0001/0,0004$ βασισμένες σε αμφίπλευρη διαστρωματωμένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel

Το αποτέλεσμα στους 12 μήνες ήταν σταθερό στις περισσότερες υποομάδες. Εντούτοις, άτομα με αρχική BCVA > 73 γράμματα και οίδημα της ωχράς κηλίδας με πάχος κεντρικού αμφιβληστροειδούς < 300 μm δεν φάνηκε να επωφελούνται από τη θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη σε σύγκριση με φωτοπηξία laser.

Πίνακας 5 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 12 στη μελέτη D2301 (RESTORE) και κατά το Μήνα 36 στη Μελέτη D2301-E1 (RESTORE Extension)

Μέτρηση αποτελεσμάτων κατά τον Μήνα 12 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα στη μελέτη D2301 (RESTORE)	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg n=115	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg + Laser n=118	Laser n=110
Μεσοσταθμική μεταβολή στην BCVA από το Μήνα 1 έως το Μήνα 12 ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Μέση μεταβολή στην BCVA Κατά το Μήνα 12 (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Κέρδος ≥15 γράμματα ή BCVA ≥84 γράμματα κατά το Μήνα 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Μέσος αριθμός ενέσεων (Μήνες 0-11)	7,0	6,8	7,3 (εικονική ένεση)
Μέτρηση αποτελέσματος κατά το Μήνα 36 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα της D2301 (RESTORE) στη μελέτη D2301-E1 (RESTORE Extension)	Ρανιβιζουμάμπη προηγούμενος 0.5 mg n=83	Ρανιβιζουμάμπη προηγούμενος 0.5 mg + laser n=83	Laser προηγούμενος n=74
Μέση μεταβολή στη BCVA κατά το Μήνα 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Μέση μεταβολή στη BCVA κατά το Μήνα 36 (SD)	8,0 (10.1)	6,7 (9,6)	6,0 (9.4)
Κέρδος ≥15 γράμματα ή BCVA ≥84 γράμματα κατά το Μήνα 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Μέσος αριθμός ενέσεων (Μήνες 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0,0001 για συγκρίσεις των σκελών της ρανιβιζουμάμπης έναντι του σκέλους του laser n στην D2301-E1 (RESTORE Extension) είναι ο αριθμός των ασθενών με μέτρηση τόσο στην αρχική μέτρηση της D2301 (RESTORE) (Μήνας 0) όσο και κατά την επίσκεψη του Μήνα 36.

* Το ποσοστό των ασθενών που δεν χρειάστηκαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της μελέτης επέκτασης ήταν 19%, 25% και 20% στις ομάδες ασθενών που είχαν λάβει προηγούμενος ρανιβιζουμάμπη, ρανιβιζουμάμπη +laser και laser αντίστοιχα.

Στατιστικώς σημαντικά αναφερόμενα από τους ασθενείς οφέλη για τις περισσότερες σχετιζόμενες με την όραση λειτουργίες παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη (με ή χωρίς laser) έναντι της ομάδας ελέγχου όπως μετρήθηκε από το ερωτηματολόγιο NEI VFQ-25. Δεν μπόρεσαν να τεκμηριωθούν διαφορές στη θεραπεία για άλλες υποκλίμακες αυτού του ερωτηματολογίου.

Το προφίλ μακροπρόθεσμης ασφάλειας της ρανιβιζουμάμπης που παρατηρήθηκε στην 24μηνιαία μελέτη επέκτασης είναι σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ρανιβιζουμάμπης.

Στη μελέτη φάσης III D2304 (RETAIN), 372 ασθενείς με ελάττωση της όρασης λόγω DME τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν:

- ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg με ταυτόχρονη φωτοπηξία με laser σύμφωνα με θεραπευτικό σχήμα χορήγησης θεραπείας και παράτασης (TE),
- μονοθεραπεία ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg σύμφωνα με θεραπευτικό σχήμα TE,
- ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg σύμφωνα με θεραπευτικό σχήμα PRN.

Σε όλες τις ομάδες η ρανιβιζουμάμπη χορηγήθηκε σε μηνιαία μεσοδιαστήματα έως ότου η BCVA ήταν σταθερή για τουλάχιστον 3 συνεχόμενες μηνιαίες αξιολογήσεις. Υπό TE η ρανιβιζουμάμπη χορηγήθηκε σε μεσοδιαστήματα θεραπείας 2-3 μηνών. Σε όλες τις ομάδες η μηνιαία θεραπεία άρχιζε ξανά σε περίπτωση μείωσης της BCVA λόγω εξέλιξης του DME και συνεχίζονταν έως την επανεπίτευξη σταθερής BCVA.

Ο αριθμός των προγραμματισμένων επισκέψεων με χορήγηση θεραπείας μετά τις αρχικές 3 ενέσεις, ήταν 13 και 20 για το θεραπευτικό σχήμα TE και το θεραπευτικό σχήμα PRN αντίστοιχα. Με τα δύο

θεραπευτικά σχήματα TE περισσότερο από 70% των ασθενών διατήρησαν την BCVA με μια συχνότητα επισκέψεων ≥ 2 μηνών.

Οι κύριες μετρήσεις των αποτελεσμάτων συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6 Αποτελέσματα στη μελέτη D2304 (RETAIN)

Μέτρηση αποτελέσματος σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα	TE ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg + laser n=117	TE ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg μόνο n=125	PRN ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg n=117
Μεσοσταθμική μεταβολή στην BCVA από το Μήνα 1 έως το Μήνα 12 (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Μεσοσταθμική μεταβολή στην BCVA από το Μήνα 1 έως το Μήνα 24(SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Μέση μεταβολή στην BCVA Κατά το μήνα 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Κέρδος ≥ 15 γράμματα ή BCVA ≥ 84 γράμματα κατά το Μήνα 24(%)	25,6	28,0	30,8
Μέσος αριθμός ενέσεων (μήνες 0-23)	12,4	12,8	10,7

^ap<0,0001 για αξιολόγηση μη κατωτερότητας έναντι του PRN

Στις μελέτες του DME η βελτίωση της BCVA συνοδεύτηκε από μια μείωση με το χρόνο της μέσης CSFT σε όλες της ομάδες θεραπείας.

Θεραπεία της PDR

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με PDR έχει αξιολογηθεί από το Protocol S το οποίο αξιολόγησε τις ενδοϋαλώδεις ενέσεις με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg συγκρινόμενο με την παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία (PRP). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μέση αλλαγή οπτικής οξύτητας στο έτος 2. Επίσης, η μεταβολή της σοβαρότητας της αμφιβληστροειδοπάθειας διαβητικής αιτιολογίας (DR) αξιολογήθηκε με βάση τις φωτογραφίες βυθού χρησιμοποιώντας την βαθμολογία σοβαρότητας DR (κλίμακα DRSS).

Το Protocol S ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ενεργά-ελεγχόμενη, παράλληλης εγγραφής, μη κατωτερότητας μελέτη φάσης III, στην οποία ενεγράφησαν κατά την έναρξη 305 ασθενείς (394 μελετώμενοι οφθαλμοί) με PDR με ή χωρίς DME. Η μελέτη συνέκρινε ενδοϋαλώδεις ενέσεις ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg έναντι βασικής αγωγής με PRP. Συνολικά 191 μάτια (48,5%) τυχαιοποιήθηκαν σε ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg και 203 μάτια (51,5%) τυχαιοποιήθηκαν σε PRP. Συνολικά 88 οφθαλμοί (22,3%) είχαν DME στην έναρξη: 42 (22,0%) και 46 (22,7%) οφθαλμοί στις ομάδες ρανιβιζουμάμπης και PRP, αντίστοιχα.

Σε αυτή τη μελέτη, η μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας στο έτος 2 ήταν +2,7 γράμματα στην ομάδα ρανιβιζουμάμπης σε σύγκριση με -0,7 γράμματα στην ομάδα PRP. Η διαφορά με την μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων ήταν 3,5 γράμματα (95% CI: [0,2 έως 6,7]).

Το έτος 1, 41,8% των οφθαλμών εμφάνισε βελτίωση ≥ 2 βαθμίδες στην κλίμακα DRSS όταν έλαβαν αγωγή με ρανιβιζουμάμπη (n=189) συγκριτικά με το 14,6% των οφθαλμών που έλαβε θεραπεία με PRP (n=199). Η εκτιμώμενη διαφορά ανάμεσα στη ρανιβιζουμάμπη και το laser ήταν 27,4% (95% CI: [18,9, 35,9]).

Πίνακας 7 Βελτίωση ή επιδείνωση στην κλίμακα DRSS κατά ≥ 2 ή ≥ 3 βαθμίδες τον χρόνο 1 στο Protocol S (Μέθοδος LOCF)

Κατηγοριοποίηση μεταβολής από την έναρξη	Protocol S		
	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Διαφορά στην ποσόστωση (%), CI
≥ 2 βαθμίδες βελτίωση			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9, 35,9)
≥ 3 βαθμίδες βελτίωση			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9, 32,6)
≥ 2 βαθμίδες επιδείνωση			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7, -5,2)
≥ 3 βαθμίδες επιδείνωση			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3, -0,5)

DRSS = diabetic retinopathy severity score – βαθμολογία σοβαρότητας διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, n = αριθμός ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια κατά την επίσκεψη, N = συνολικός αριθμός μελετώμενων οφθαλμών.

Τον χρόνο 1 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη στο Protocol S, η βελτίωση ≥ 2 βαθμίδες κλίμακας DRSS ήταν σταθερή σε οφθαλμούς χωρίς DME (39,9%) και με DME κατά την έναρξη (48,8%).

Μια ανάλυση από τα αποτελέσματα στο έτος 2 από το Protocol S παρουσίασε ότι 42,3% (n=80) των οφθαλμών στην ομάδα που έλαβε ρανιβιζουμάμπη είχε βελτίωση ≥ 2 βαθμίδες στην κλίμακα DRSS από την έναρξη συγκρινόμενο με 23,1% (n=46) των οφθαλμών στην ομάδα PRP. Στην ομάδα που έλαβε ρανιβιζουμάμπη, παρατηρήθηκε βελτίωση ≥ 2 βαθμίδες στην κλίμακα DRSS από την αρχική τιμή στο 58,5% (n=24) των οφθαλμών με DME στην έναρξη και 37,8% (n=56) των οφθαλμών χωρίς DME.

Η DRSS αξιολογήθηκε επίσης σε τρεις ξεχωριστές μελέτες φάσης III DME (ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg PRN έναντι laser) που συμπεριελάμβαναν συνολικά 875 ασθενείς, εκ των οποίων το 75% ήταν ασιατικής καταγωγής. Σε μια μετα-ανάλυση αυτών των μελετών, το 48,4% των 315 ασθενών με αξιολογήσιμες βαθμολογίες DRSS στην υποομάδα ασθενών με μέτρια σοβαρή μη παραγωγική DR (NPDR) ή χειρότερα κατά την έναρξη της μελέτης εμφάνισαν βελτίωση ≥ 2 βαθμίδων στο DRSS στο Μήνα 12 όταν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη (n=192) έναντι 14,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με laser (n=123). Η εκτιμώμενη διαφορά μεταξύ ρανιβιζουμάμπης και laser ήταν 29,9% (95% CI: [20,0-39,7]). Σε 405 ασθενείς βαθμολογημένους κατά DRSS με μέτρια ή καλύτερη NPDR, παρατηρήθηκε ≥ 2 -βαθμίδες βελτίωση DRSS σε 1,4% και 0,9% των ομάδων ρανιβιζουμάμπης και laser, αντίστοιχα.

Θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO αξιολογήθηκε στις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες BRAVO και CRUISE στις οποίες εντάχθηκαν ασθενείς με BRVO (n=397) και CRVO (n=392), αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν είτε 0,3 mg ή 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης ή ψευδείς ενέσεις. Μετά από 6 μήνες οι ασθενείς του σκέλους ελέγχου που ελάμβαναν ψευδή θεραπεία μετακινήθηκαν σε ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg.

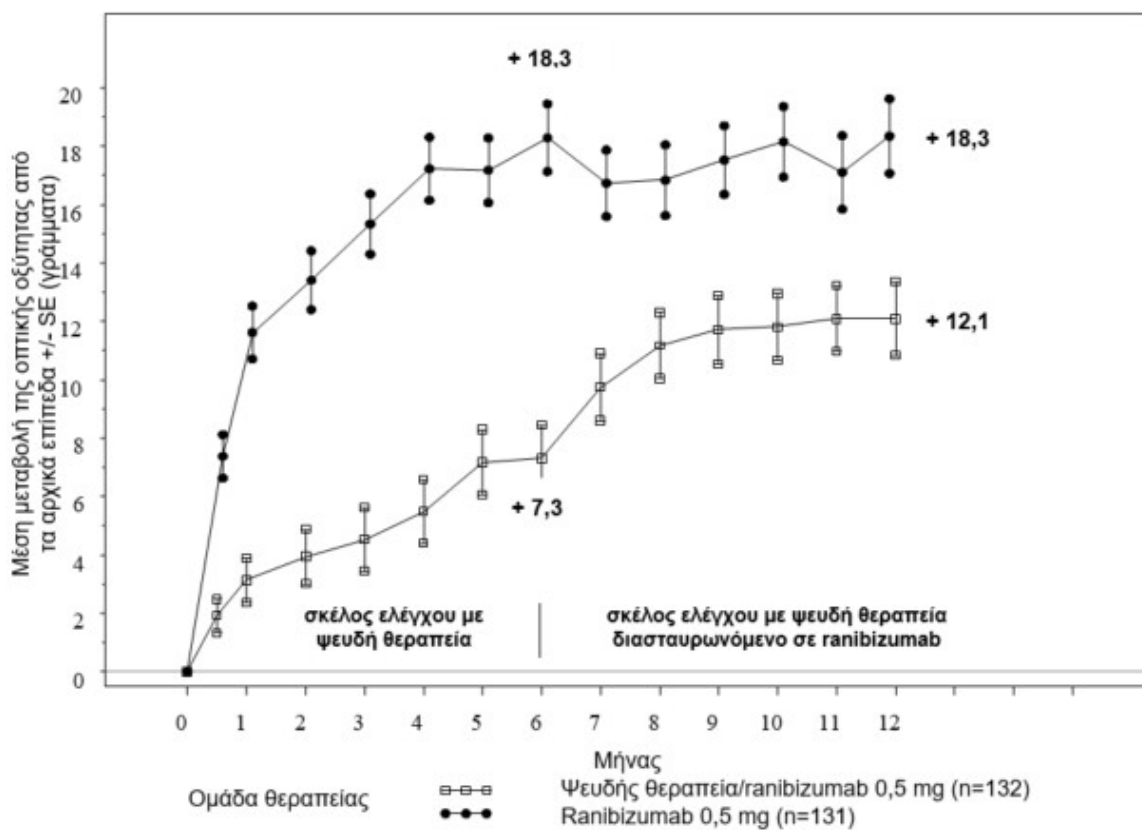
Οι κύριες μετρήσεις των αποτελεσμάτων από τις μελέτες BRAVO και CRUISE συνοψίζονται στον Πίνακα 8 και τις Εικόνες 5 και 6.

Πίνακας 8 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 6 και 12 (BRAVO και CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Ψευδής θεραπεία/Ρανιβιζουμ άμπη 0,5 mg (n=132)	Ρανιβιζουμά μπη 0,5 mg (n=131)	Ψευδής θεραπεία/Ρανιβιζουμ άμπη 0,5 mg (n=130)	Ρανιβιζουμάμ πη 0,5 mg (n=130)
Μέση μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 6 ^α (γράμματα) (SD) (κύριο καταληκτικό σημείο)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Μέση μεταβολή στη BCVA κατά το Μήνα 12 (γράμματα) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Κέρδος ≥15 γράμματα στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 6 ^α (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Κέρδος ≥15 γράμματα στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Ποσοστό (%) που έλαβε θεραπεία διάσωσης με laser κατά τη διάρκεια 12 μηνών	61,4	34,4	NA	NA

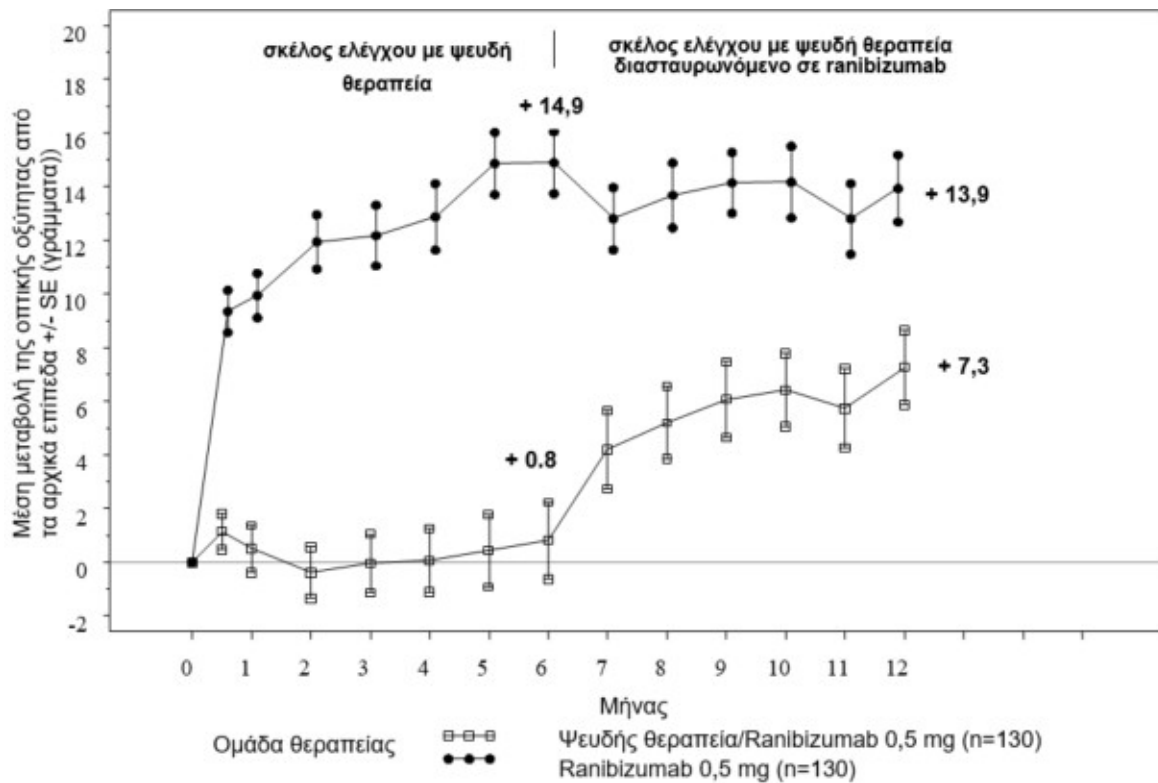
^ap<0,0001 και για τις δύο μελέτες

Εικόνα 5 Μέση μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα της BCVA με το χρόνο ως το Μήνα 6 και το Μήνα 12 (BRAVO)



BL=αρχικές τιμές SE=τοπικό σφάλμα από τη μέση τιμή (standard error of mean)

Εικόνα 6 Μέση μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα της BCVA με το χρόνο ως το Μήνα 6 και το Μήνα 12 (CRUISE)



BL=αρχικές τιμές SE=τυπικό σφάλμα από τη μέση τιμή (standard error of mean)

Και στις δύο μελέτες η βελτίωση της όρασης συνοδευόταν από μια συνεχή και σημαντική μείωση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας όπως μετρήθηκε από το πάχος του κεντρικού αμφιβληστροειδούς.

Σε ασθενείς με CRVO (CRUISE και μελέτη επέκτασης HORIZON): Οι ασθενείς που λάμβαναν ψευδή θεραπεία κατά τους πρώτους 6 μήνες και ακολούθως έλαβαν ρανιβιζουμάμπη δεν επέτυχαν συγκρίσιμα κέρδη στην οπτική οξύτητα έως το Μήνα 24 (~6 γράμματα) σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη από την έναρξη της μελέτης (~12 γράμματα).

Στατιστικώς σημαντικά οφέλη αναφερόμενα από ασθενείς σε υποκλίμακες που σχετίζονται με τη δραστηριότητα σε κοντινή και μακρινή απόσταση παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη έναντι της ομάδας ελέγχου όπως μετρήθηκαν από το Ερωτηματολόγιο για την Οπτική Λειτουργία του National Eye Institute (NEI VFQ-25).

Η μακροπρόθεσμη κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO αξιολογήθηκαν στις μελέτες BRIGHTER (BRVO) και CRYSTAL (CRVO). Και στις 2 μελέτες οι ασθενείς έλαβαν δοσολογικό σχήμα 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης PRN καθοδηγούμενο από εξατομικευμένα κριτήρια σταθεροποίησης. Η BRIGHTER ήταν μία μελέτη με 3 σκέλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία όπου συγκρίθηκαν τα 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης χορηγούμενα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με προστιθέμενη φωτοπηξία με laser με τη φωτοπηξία με laser μόνο. Μετά από 6 μήνες, οι ασθενείς στο σκέλος της φωτοπηξίας με laser μπορούσαν να λάβουν 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης. Η CRYSTAL ήταν μία μελέτη με ένα σκέλος με μονοθεραπεία 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης.

Οι κύριες μετρήσεις των αποτελεσμάτων από τις BRIGHTER και CRYSTAL συνοψίζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9 Αποτελέσματα στους Μήνες 6 και 24 (BRIGHTER και CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg N=180	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg N=356
Μέση μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 6 ^α (γράμματα) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Μέση μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 24 ^β (γράμματα) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Κέρδος ≥15 γράμματα στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Μέσος αριθμός ενέσεων (SD) (Μήνες 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^α	p<0,0001 και για τις 2 συγκρίσεις στην BRIGHTER τον Μήνα 6: ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg έναντι Laser και ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg + Laser έναντι Laser.			
^β	p<0,0001 για την μηδενική υπόθεση στην CRYSTAL ότι η μέση μεταβολή στον Μήνα 24 από τα αρχικά επίπεδα είναι μηδέν.			
*	Ξεκινώντας από τον Μήνα 6 η θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg επιτρεπόταν (24 ασθενείς έλαβαν μόνο θεραπεία laser).			

Στην BRIGHTER η θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg με προστιθέμενη φωτοπηξία με laser επέδειξε μη-κατωτερότητα έναντι της μονοθεραπείας ρανιβιζουμάμπης από τα αρχικά επίπεδα έως το Μήνα 24 (95% CI -2,8, 1,4)

Και στις δύο μελέτες παρατηρήθηκε ταχεία και στατιστικά σημαντική μείωση από τα αρχικά επίπεδα του πάχους του κεντρικού υποπεδίου αμφιβληστροειδούς τον Μήνα 1. Αυτό το αποτέλεσμα διατηρήθηκε έως τον Μήνα 24.

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με ρανιβιζουμάμπη ήταν παρόμοιο ανεξάρτητα από την παρουσία ισχαιμίας αμφιβληστροειδούς. Στην BRIGHTER, οι ασθενείς με παρουσία (N=46) ή απουσία (N=133) ισχαιμίας όπου έλαβαν μονοθεραπεία ρανιβιζουμάμπης είχαν μία μέση μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα +15,3 και +15,6 γραμμάτων, αντίστοιχα, τον Μήνα 24. Στην CRYSTAL οι ασθενείς με παρουσία (N=53) ή απουσία (N=300) ισχαιμίας όπου έλαβαν μονοθεραπεία ρανιβιζουμάμπης είχαν μία μέση μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα +15,0 και +11,5 γραμμάτων, αντίστοιχα.

Το αποτέλεσμα ως προς την οπτική βελτίωση παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς όπου έλαβαν μονοθεραπεία 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης ανεξαρτήτως από τη διάρκεια της νόσου των και στις δύο μελέτες, BRIGHTER και CRYSTAL. Στους ασθενείς με διάρκεια νόσου <3 μήνες παρατηρήθηκε αύξηση της οπτικής οξύτητας κατά 13,3 και 10,0 γραμμάτων τον Μήνα 1, και 17,7 και 13,2 γραμμάτων τον Μήνα 24 στην BRIGHTER και την CRYSTAL, αντίστοιχα. Το αντίστοιχο κέρδος οπτικής οξύτητας σε ασθενείς με διάρκεια νόσου ≥12 μήνες ήταν 8,6 και 8,4 γράμματα στις αντίστοιχες μελέτες. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής κατά την διάγνωση.

Το προφίλ μακροπρόθεσμης ασφάλειας της ρανιβιζουμάμπης που παρατηρήθηκε στις 24μηνες μελέτες είναι σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ρανιβιζουμάμπης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rexatilux σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη νεοαγγειακή AMD, στην οπτική διαταραχή λόγω DME, στην οπτική διαταραχή λόγω οιδήματος ωχράς κηλίδας δευτεροπαθώς σε RVO, στην οπτική διαταραχή λόγω CNV και στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από μηνιαία ενδοϋαλώδη χορήγηση ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD, οι συγκεντρώσεις της ρανιβιζουμάμπης στον ορό ήταν γενικά χαμηλές, με τα μέγιστα επίπεδα (C_{max}) να κυμαίνονται γενικά κάτω από τη συγκέντρωση της ρανιβιζουμάμπης που είναι απαραίτητη για την αναστολή της βιολογικής δράσης του VEGF κατά 50% (11-27 ng/ml, όπως εκτιμήθηκε σε μια *in vitro* δοκιμασία κυτταρικού πολλαπλασιασμού). Η C_{max} ήταν ανάλογη προς τη δόση σε εύρος δόσης 0,05 έως 1,0 mg/οφθαλμό. Οι συγκεντρώσεις στον ορό σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με DME δείχνουν ότι μια ελαφρά υψηλότερη συστηματική έκθεση δεν μπορεί να αποκλεισθεί σε σύγκριση με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD. Οι συγκεντρώσεις ρανιβιζουμάμπης στον ορό σε ασθενείς με RVO ήταν παρόμοια ή ελαφρά υψηλότερη σε σύγκριση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD.

Βάσει της ανάλυσης των δεδομένων φαρμακοκινητικής του πληθυσμού και της εξαφάνισης της ρανιβιζουμάμπης από τον ορό για τους ασθενείς με νεοαγγειακή AMD που έλαβαν δόση 0,5 mg, η μέση ημιζωή απομάκρυνσης της ρανιβιζουμάμπης από το υαλοειδές σώμα είναι περίπου 9 ημέρες. Μετά από μηνιαία ενδοϋαλώδη χορήγηση της ρανιβιζουμάμπης σε δόση 0,5 mg/οφθαλμό, η C_{max} της ρανιβιζουμάμπης στον ορό, που επετεύχθη περίπου 1 ημέρα μετά τη δόση, αναμένεται να κυμαίνεται γενικά μεταξύ 0,79 και 2,90 ng/ml, και η C_{min} αναμένεται να κυμαίνεται γενικά μεταξύ 0,07 και 0,49 ng/ml. Οι συγκεντρώσεις ρανιβιζουμάμπης στον ορό αναμένεται να είναι περίπου κατά 90.000 φορές μικρότερες απ' ό,τι οι συγκεντρώσεις ρανιβιζουμάμπης στο υαλοειδές.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με σκοπό να εξεταστεί η φαρμακοκινητική της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού των ασθενών με νεοαγγειακή AMD το 68% (136 από τους 200) των ασθενών παρουσίαζαν νεφρική δυσλειτουργία (46,5% ελαφριά [50-80 ml/min], 20% μέτρια [30-50 ml/min] και 1,5% σοβαρή [<30 ml/min]). Στους ασθενείς με RVO το 48,2% (253 από 525) είχαν νεφρική δυσλειτουργία (36,4% ήπια, 9,5% μέτρια και 2,3% σοβαρή). Η συστηματική κάθαρση ήταν ελαφρώς μικρότερη, κάτι όμως που δεν ήταν κλινικά σημαντικό.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με σκοπό να εξεταστεί η φαρμακοκινητική της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ενδοϋαλώδης χορήγηση της ρανιβιζουμάμπης και στους δύο οφθαλμούς σε πιθήκους *cynomolgus* σε δόσεις από 0,25 mg/οφθαλμό έως 2,0 mg/οφθαλμό μία φορά κάθε 2 εβδομάδες για έως 26 εβδομάδες οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενα οφθαλμικά αποτελέσματα.

Ενδοφθάλμια, παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις όσον αφορά το ερύθημα και τα κύτταρα του προσθίου θαλάμου με κορύφωση 2 ημέρες μετά την ένεση. Η βαρύτητα της φλεγμονώδους αντίδρασης κατά κανόνα μειώθηκε με τις επόμενες ενέσεις ή κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης. Στο οπίσθιο τμήμα, παρατηρήθηκαν διήθηση του υαλοειδούς με κύτταρα και εξιδρώματα, που επίσης έτειναν να είναι δοσοεξαρτώμενα και γενικά επέμειναν έως το τέλος της περιόδου θεραπείας. Στη μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων, η βαρύτητα της φλεγμονής του υαλοειδούς αυξήθηκε όσο αυξανόταν ο αριθμός των ενέσεων. Ωστόσο, καταγράφηκαν ενδείξεις αναστρεψιμότητας μετά την ανάρρωση. Η φύση και ο χρόνος εκδήλωσης της φλεγμονής του οπίσθιου τμήματος είναι ενδεικτικά της αντισωματικής απάντησης με τη μεσολάβηση του ανοσιακού συστήματος που μπορεί να είναι κλινικά άσχετη.

Ανάπτυξη καταρράκτη παρατηρήθηκε σε ορισμένα ζώα μετά από σχετικά μεγάλη περίοδο έντονης φλεγμονής, υποδεικνύοντας ότι οι αλλοιώσεις στο φακό οφείλονταν σε σοβαρή φλεγμονή. Παροδική αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά τη χορήγηση παρατηρήθηκε μετά από ενδοϋαλώδεις ενέσεις ανεξαρτήτως της δόσης.

Μικροσκοπικές οφθαλμικές αλλοιώσεις συνδέθηκαν με φλεγμονή και δεν ήταν ενδεικτικές εκφυλιστικών εξεργασιών. Κοκκιωματώδεις φλεγμονώδεις αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν στην οπτική θηλή ορισμένων οφθαλμών. Αυτές οι αλλοιώσεις του οπίσθιου τμήματος περιορίστηκαν και σε κάποιες περιπτώσεις υποχώρησαν πλήρως κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης.

Μετά από ενδοϋαλώδη χορήγηση, δεν εντοπίστηκαν σημεία συστηματικής τοξικότητας. Αντισώματα στον ορό και το υαλοειδές σώμα έναντι της ρανιβιζουμάμπης βρέθηκαν σε μια υποομάδα ζώων που έλαβαν θεραπεία.

Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με καρκινογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση.

Σε εγκύους πιθήκους, ενδοϋαλώδης θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη που κατέληξε σε μέγιστες συστηματικές εκθέσεις 0,9-7 φορές τη χειρότερη περίπτωση κλινικής έκθεσης δεν προκάλεσε τοξικότητα στην ανάπτυξη ή τερατογένεση και δεν είχε επίδραση στο βάρος ή τη δομή του πλακούντα, παρόλα αυτά με βάση τη φαρμακολογική δράση της η ρανιβιζουμάμπη θα πρέπει να θεωρείται ως δυνητικά τερατογόνο και εμβρυοτοξικό.

Η απουσία μεσολαβούμενων από τη ρανιβιζουμάμπη επιδράσεων στην ανάπτυξη του εμβρύου είναι εμφανώς σχετιζόμενη κυρίως με την αδυναμία του τμήματος Fab να διέλθει τον πλακούντα. Εντούτοις έχει περιγραφεί μια περίπτωση με υψηλά μητρικά επίπεδα ορού ρανιβιζουμάμπης και παρουσία ρανιβιζουμάμπης στον ορό του εμβρύου, υποδεικνύοντας ότι το αντίσωμα έναντι της ρανιβιζουμάμπης (περιέχοντας την περιοχή Fc) έδρασε ως πρωτεΐνη φορέας για τη ρανιβιζουμάμπη μειώνοντας την κάθαρση του μητρικού ορού και διευκολύνοντας τη μεταφορά μέσω του πλακούντα. Καθώς οι εξετάσεις για την εμβρυϊκή ανάπτυξη πραγματοποιήθηκαν σε υγιή έγκυα ζώα και νόσοι (όπως ο διαβήτης) μπορεί να τροποποιήσουν τη διαπερατότητα του πλακούντα ως προς ένα τμήμα Fab, η μελέτη θα πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
α,α-τρεχαλόζη διϋδρική
Πολυσορβικό 20 (E432)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Πριν από τη χρήση, το σφραγισμένο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) για έως 30 ημέρες. Μόλις το φιαλίδιο φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C), δεν πρέπει να επανατοποθετείται στο ψυγείο και πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 30 ημερών όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου ή μέχρι την αρχική ημερομηνία λήξης, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία που περιέχει φιαλίδιο + διηθητική βελόνα

Ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πάμα εισχώρησης (ελαστικό βρωμοβουτυλίου) το οποίο περιέχει 0,23 ml στείρου διαλύματος και 1 αμβλεία διηθητική βελόνα (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Συσκευασία που περιέχει φιαλίδιο + διηθητική βελόνα

Το φιαλίδιο και η διηθητική βελόνα προορίζονται για μία μόνο χρήση. Επαναχρησιμοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη ή άλλο νόσημα/τραύμα. Όλα τα στοιχεία της συσκευασίας είναι αποστειρωμένα. Οποιοδήποτε στοιχείο η συσκευασία του οποίου παρουσιάζει σημεία φθοράς ή παραποίησης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Η αποστείρωση δεν είναι εγγυημένη παρά μόνο εάν η σφράγιση του στοιχείου της συσκευασίας παραμένει άθικτη.

Για την προετοιμασία και την ενδοϋαλώδη ένεση χρειάζονται τα ακόλουθα ιατροτεχνολογικά προϊόντα μίας χρήσης:

- μία διηθητική βελόνα 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, περιλαμβάνεται στη συσκευασία)
- μία αποστειρωμένη σύριγγα 1 ml (που περιλαμβάνει επισήμανση στο 0,05 ml, δεν περιλαμβάνεται σε αυτήν τη συσκευασία) και μία βελόνα σύριγγας (30G x ½", δεν περιλαμβάνεται σε αυτήν τη συσκευασία) για ενήλικες ασθενείς

Για να ετοιμάσετε το Rexatilux για ενδοϋαλώδη χορήγηση **σε ενήλικες**, παρακαλείστε όπως ακολουθήσετε πιστά τις παρακάτω οδηγίες:

1. Πριν την αναρρόφηση, αφαιρέστε το πάμα του φιαλιδίου και καθαρίστε το διάφραγμα του φιαλιδίου (π.χ. με μαντηλάκι με 70% οινόπνευμα).
2. Συνδέστε μία διηθητική βελόνα 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) σε μία σύριγγα 1 ml χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική. Πιέστε την αμβλεία διηθητική βελόνα στο κέντρο του πάματος εισχώρησης του φιαλιδίου έως ότου η βελόνα αγγίξει την κάτω πλευρά του φιαλιδίου.
3. Αναρροφήστε όλο το υγρό από το φιαλίδιο, κρατώντας το φιαλίδιο σε όρθια θέση, με ελαφρά κλίση για να διευκολυνθεί η πλήρης αναρρόφηση.
4. Βεβαιωθείτε ότι όταν αδειάζετε το φιαλίδιο το έμβολο είναι αρκετά τραβηγμένο προς τα πίσω ώστε να αδειάσει εντελώς η διηθητική βελόνα.
5. Αφήστε την αμβλεία διηθητική βελόνα στο φιαλίδιο και αποσυνδέστε τη σύριγγα από την αμβλεία διηθητική βελόνα. Η διηθητική βελόνα πρέπει να απορρίπτεται μετά την αναρρόφηση του περιεχομένου του φιαλιδίου και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ενδοϋαλώδη ένεση.
6. Με άσηπτο τρόπο προσαρμόστε σταθερά μία βελόνα σύριγγας (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm,) στη σύριγγα.
7. Με προσοχή αφαιρέσατε το πάμα από τη βελόνα σύριγγας χωρίς να την αποσυνδέσετε από την σύριγγα.

Σημείωση: κρατήστε σφιχτά την σύνδεση της βελόνας της σύριγγας ενόσω αφαιρείτε το πόμα.

8. Προσεκτικά εκδιώξτε τον αέρα μαζί με την περίσσεια του διαλύματος και προσαρμόστε τη δόση στην ένδειξη 0,05 ml της σύριγγας. Η σύριγγα είναι έτοιμη για ένεση.

Σημείωση: Μην σκουπίσετε τη βελόνα για την ένεση. Μην τραβήξετε πίσω το έμβολο.

Μετά την ένεση, μην επανατοποθετήσετε το πόμα στη βελόνα και μην την αποσπάσετε από τη σύριγγα. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα μαζί με τη βελόνα σε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2043/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rexatilux 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml περιέχει 10 mg ρανιβιζουμάμπης*. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,165 ml ισοδύναμα με 1,65 mg ρανιβιζουμάμπης. Ο εξαγωγίμος όγκος από μία προγεμισμένη σύριγγα είναι 0,1 ml. Ο όγκος αυτός παρέχει μια ποσότητα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποδώσει μια εφάπαξ δόση 0,05 ml που περιέχει 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης.

*Η ρανιβιζουμάμπη είναι ένα τμήμα ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος που παράγεται από κύτταρα *Escherichia coli* μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

* Έκδοχο με γνωστή δράση.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,005 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε χορηγούμενη δόση των 0,05 ml, που αντιστοιχεί σε 0,10 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο προς ωχροκίτρινο υδατικό διάλυμα, pH 5,2-5,8, ωσμωτικότητα 270 έως 375 mOsmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rexatilux ενδείκνυται σε ενήλικες για:

- Τη θεραπεία της νεοαγγειακής (υγρής μορφής) ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας.
- Τη θεραπεία της έκπτωσης της όρασης που οφείλεται σε οίδημα της ωχράς κηλίδας διαβητικής αιτιολογίας (DME).
- Τη θεραπεία της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (PDR).
- Τη θεραπεία της έκπτωσης της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO κλάδου ή κεντρική RVO).
- Τη θεραπεία της έκπτωσης της όρασης που οφείλεται σε χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Rexatilux πρέπει να χορηγείται από οφθαλμίατρο με εμπειρία στις ενδοϋαλώδεις ενέσεις.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rexatilux σε ενήλικες είναι 0,5 mg χορηγούμενα ως εφάπαξ ενδοϋαλώδης ένεση. Αυτό αντιστοιχεί σε όγκο ένεσης 0,05 ml. Το μεσοδιάστημα μεταξύ της χορήγησης δύο δόσεων με ένεση στον ίδιο οφθαλμό θα πρέπει να είναι τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες.

Η θεραπεία ξεκινά με μία ένεση ανά μήνα έως ότου επιτευχθεί μέγιστη οπτική οξύτητα ή/και δεν υπάρχουν σημεία δραστηριότητας της νόσου, δηλαδή καμία μεταβολή στην οπτική οξύτητα και σε άλλα σημεία και συμπτώματα της νόσου υπό συνεχιζόμενη θεραπεία. Σε ασθενείς με υγρή μορφή AMD, DME, PDR και RVO, αρχικά μπορεί να χρειαστούν τρεις ή περισσότερες διαδοχικές μηνιαίες ενέσεις.

Στη συνέχεια, η παρακολούθηση και τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα πρέπει να καθορίζονται από τον γιατρό και θα πρέπει να βασίζονται στην δραστηριότητα της νόσου, όπως αυτή αξιολογείται από την οπτική οξύτητα ή/και τις ανατομικές παραμέτρους.

Εάν κατά την άποψη του γιατρού, οι οπτικές και ανατομικές παράμετροι καταδεικνύουν ότι ο ασθενής δεν ωφελείται από την συνεχιζόμενη θεραπεία, το Rexatilux θα πρέπει να διακόπτεται.

Η παρακολούθηση για δραστηριότητα της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει κλινική εξέταση, ελέγχους λειτουργικότητας ή απεικονιστικές τεχνικές (π.χ. τομογραφία οπτικής πυκνότητας ή αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη).

Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με το σχήμα χορήγησης θεραπείας και παράτασης, τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα μπορούν σταδιακά να παραταθούν έως ότου επανεμφανιστούν σημεία δραστηριότητας της νόσου. Τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα πρέπει να παρατείνονται κατά όχι περισσότερο από δύο εβδομάδες κάθε φορά για την AMD και μπορεί να παραταθούν έως ένα μήνα κάθε φορά για το DME. Για την PDR και την RVO τα μεσοδιαστήματα θεραπείας μπορούν επίσης να παραταθούν σταδιακά, εντούτοις δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα ως προς την διάρκεια των μεσοδιαστημάτων. Αν η δραστηριότητα της νόσου επανεμφανισθεί, τα μεσοδιαστήματα θα πρέπει να συντομευθούν ανάλογα.

Η θεραπεία της έκπτωσης της όρασης που οφείλεται σε χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV) θα πρέπει να καθορίζεται ξεχωριστά για κάθε ασθενή με βάση τη δραστηριότητα της νόσου. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μόνο μία ή δύο ενέσεις κατά τους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας. Άλλοι μπορεί να χρειάζονται πιο συχνή θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μηνιαίας ένεσης. Σε δευτεροπαθή χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV) από παθολογική μυωπία (PM), πολλοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μόνο μία ή δύο ενέσεις κατά το πρώτο έτος (βλ. παράγραφο 5.1).

Ρανιβιζουμάμπη και φωτοπηξία με laser στο DME και σε δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από απόφραξη κλάδου φλέβας του αμφιβληστροειδούς (BRVO)

Υπάρχει κάποια εμπειρία από τη χορήγηση της ρανιβιζουμάμπης ταυτόχρονα με φωτοπηξία με laser (βλ. Παράγραφο 5.1) Όταν χορηγείται την ίδια ημέρα, το Rexatilux θα πρέπει να χορηγείται το λιγότερο 30 λεπτά μετά τη φωτοπηξία με laser. Το Rexatilux μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε φωτοπηξία με laser.

Ρανιβιζουμάμπη και φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη σε δευτεροπαθή χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV) από παθολογική μυωπία (PM)

Δεν υπάρχει εμπειρία από την ταυτόχρονη χορήγηση ρανιβιζουμάμπης και βερτεπορφίνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ρανιβιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, δεν απαιτείται ειδική αντιμετώπιση για το συγκεκριμένο πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης στους ηλικιωμένους. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών με DME.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με έκπτωση της όρασης που οφείλεται σε CNV περιγράφονται στην παράγραφο 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης αποκλειστικά για ενδοϋαλώδη χορήγηση. Η προγεμισμένη σύριγγα έχει μεγαλύτερο περιεχόμενο από την συνιστώμενη δόση των 0,5 mg. Ο εξαγωγίμος όγκος της προγεμισμένης σύριγγας (0,1 ml) δεν προορίζεται στο σύνολό του για χρήση. Η επιπλέον ποσότητα πρέπει να αποβάλλεται πριν από την ένεση. Η ένεση του συνόλου του όγκου της προγεμισμένης σύριγγας θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την υπερδοσολογία. Για να απομακρύνετε τη φυσαλίδα αέρος μαζί με την περίσσεια φαρμάκου, πιέστε αργά το έμβολο έως ότου το άκρο κάτω από το θόλο του ελαστικού πώματος ευθυγραμμιστεί με τη μαύρη δοσολογική γραμμή της σύριγγας (που ισοδυναμεί με 0,05 ml δηλαδή, 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης).

Το Rexatilux πρέπει να ελέγχεται οπτικά για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Η διαδικασία της ένεσης πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες, στις οποίες περιλαμβάνεται η χειρουργική αντισηψία των χεριών, η χρήση αποστειρωμένων γαντιών, αποστειρωμένου ιατρείου και αποστειρωμένου διαστολέα βλεφάρων (ή ισοδύναμου), καθώς και η δυνατότητα διενέργειας αποστειρωμένης παρακέντησης (εάν χρειαστεί). Πριν από τη διενέργεια της ενδοϋαλώδους ένεσης, πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς για αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4). Πριν από την ένεση, πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη αναισθησία και να εφαρμόζεται ένα τοπικό μικροβιοκτόνο ευρέως φάσματος για την απολύμανση του περιοφθαλμικού δέρματος, του βλεφάρου και της οφθαλμικής επιφάνειας, σύμφωνα με την ισχύουσα τοπική πρακτική.

Για πληροφορίες σχετικά με την προετοιμασία του Rexatilux βλ. παράγραφο 6.6.

Η βελόνα ένεσης πρέπει να εισάγεται 3,5-4,0 mm πίσω από τη σκληροκερατοειδή στεφάνη στην υαλοειδή κοιλότητα, αποφεύγοντας τον οριζόντιο μεσημβρινό και στοχεύοντας προς το κέντρο του οφθαλμικού βολβού. Κατόπιν, χορηγείται η ποσότητα ένεσης 0,05 ml. Στις μετέπειτα ενέσεις, θα πρέπει να χρησιμοποιείται διαφορετικό σημείο του σκληρού χιτώνα. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός μόνο οφθαλμού.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με ενεργές ή πιθανολογούμενες οφθαλμικές ή περιοφθαλμικές λοιμώξεις.

Ασθενείς με ενεργή σοβαρή ενδοφθάλμια φλεγμονή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιγνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την ενδοϋαλώδη ένεση

Οι ενδοϋαλώδεις ενέσεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται αυτές με τη ρανιβιζουμάμπη, έχουν συνδεθεί με ενδοφθαλμίτιδα, ενδοφθάλμια φλεγμονή, ρηγματογενή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, ρήξη αμφιβληστροειδούς και ιατρογενή τραυματικό καταρράκτη (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη χορήγηση του Rexatilux, πρέπει να εφαρμόζονται πάντα κατάλληλες άσηπτες τεχνικές ένεσης. Επιπλέον, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά την ένεση προκειμένου να επιτραπεί η έγκαιρη θεραπεία τυχόν λοίμωξης. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα ενδεικτικά ενδοφθαλμίτιδας ή οποιουδήποτε από τα προαναφερθέντα χωρίς καμία καθυστέρηση.

Αυξήσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης

Εντός 60 λεπτών από την ένεση της ρανιβιζουμάμπης, έχουν παρατηρηθεί παροδικές αυξήσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ). Εμμένουσες αυξήσεις της ΕΟΠ έχουν επίσης ταυτοποιηθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα και η ενδοφθάλμια πίεση και η αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα συμπτώματα αυτών των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, και να τους δίνεται οδηγία να ενημερώνουν τον γιατρό τους εάν παρουσιάσουν σημεία όπως οφθαλμικό πόνο ή αυξημένη δυσφορία, ερυθρότητα του οφθαλμού που επιδεινώνεται, θολή ή μειωμένη όραση, αυξανόμενο αριθμό μικρών σωματιδίων στην όρασή τους, ή αυξημένη ευαισθησία στο φως (βλ. παράγραφο 4.8).

Αμφοτερόπλευρη θεραπεία

Περιορισμένα δεδομένα από την αμφοτερόπλευρη χρήση της ρανιβιζουμάμπης (περιλαμβανομένης της χορήγησης την ίδια μέρα) δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με την μονόπλευρη θεραπεία.

Ανοσογονικότητα

Υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας με τη ρανιβιζουμάμπη. Καθώς υπάρχει η πιθανότητα αυξημένης συστηματικής έκθεσης σε ασθενείς με DME, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ένας αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης υπερευαισθησίας σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Θα πρέπει επίσης να δίδονται οδηγίες στους ασθενείς να αναφέρουν αν αυξάνεται η σοβαρότητα μιας ενδοφθάλμιας φλεγμονής καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί κλινικό σημείο που να αποδίδεται στον ενδοφθάλμιο σχηματισμό αντισωμάτων.

Ταυτόχρονη χορήγηση άλλου αντι-VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας)

Η ρανιβιζουμάμπη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν άλλους αντι-VEGF (συστηματικούς ή οφθαλμικούς).

Παράλειψη δόσης Rexatilux

Η δόση θα πρέπει να παραλείπεται και η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξαναρχίζει νωρίτερα από την επόμενη προγραμματισμένη θεραπεία σε περίπτωση:

- Μείωσης της καλύτερα βελτιωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA) κατά ≥ 30 γράμματα σε σύγκριση με την τελευταία εκτίμηση της οπτικής οξύτητας
- Ενδοφθάλμιας πίεσης ≥ 30 mmHg
- Ρήξης του αμφιβληστροειδούς
- Υπαμφιβληστροειδικής αιμορραγίας που εμπλέκει το κέντρο του βοθρίου, ή αν το μέγεθος της αιμορραγίας είναι $\geq 50\%$, της συνολικής περιοχής της βλάβης

- Διεξαγωγής ή προγραμματισμού ενδοφθάλμιας χειρουργικής επέμβασης εντός των προηγούμενων ή επόμενων 28 ημερών.

Ρήξη του μελαγχρόου επιθηλίου

Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με την εμφάνιση ρήξης του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς μετά από αντι-VEGF θεραπεία για υγρή AMD, και πιθανά και για άλλες μορφές CNV, περιλαμβάνουν μεγάλη και /ή υψηλή αποκόλληση μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς. Όταν ξεκινά θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη, θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με αυτούς του παράγοντες κινδύνου για ρήξη του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς.

Ρηγματογενής αποκόλληση αμφιβληστροειδούς ή οπές της ωχράς κηλίδας

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με ρηγματογενή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς ή οπές της ωχράς κηλίδας σταδίου 3 ή 4.

Πληθυσμοί για τους οποίους υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με DME που οφείλεται σε διαβήτη τύπου I. Η ρανιβιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ενδοϋαλώδεις ενέσεις, σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις ή σε ασθενείς με συνυπάρχουσες οφθαλμικές παθήσεις όπως η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπή ωχράς κηλίδας. Επίσης υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη σε ασθενείς με HbA1c πάνω από 108 mmol/mol (12%) και καμία εμπειρία σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτή η έλλειψη δεδομένων θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη από τον ιατρό όταν υποβάλλει σε θεραπεία τέτοιους ασθενείς.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για το αποτέλεσμα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με RVO που παρουσιάζουν μη αναστρέψιμη ισχαιμική απώλεια της οπτικής λειτουργίας.

Σε ασθενείς με παθολογική μυωπία, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για το αποτέλεσμα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε ανεπιτυχή φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη (vPDT). Επίσης, ενώ παρατηρήθηκε ένα σταθερό αποτέλεσμα σε ασθενείς με υποβοηθικές και παραβοηθικές βλάβες, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για τη δράση της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με παθολογική μυωπία και εξωβοηθιακές βλάβες.

Συστηματικές ενέργειες μετά από ενδοϋαλώδη ένεση

Συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες περιλαμβάνουν μη-οφθαλμικές αιμορραγίες και αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια έχουν αναφερθεί μετά από ενδοϋαλώδη ένεση αναστολέων VEGF.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια στη θεραπεία ασθενών με DME, οίδημα της ωχράς κηλίδας που οφείλεται σε RVO και δευτεροπαθή CNV από PM με προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αυτοί οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Rexatilux περιέχει πολυσορβικό.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,005 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε χορηγούμενη δόση των 0,05 ml, που αντιστοιχεί σε 0,10 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Για τη συμπληρωματική χρήση φωτοδυναμικής θεραπείας (PDT) με βερτεπορφίνη και Rexatilux στην υγρή AMD και την PM βλ. παράγραφο 5.1.

Για τη συμπληρωματική χρήση φωτοπηξίας με laser και Rexatilux στο DME και τη BRVO βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1.

Σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της έκπτωσης της όρασης που οφείλεται σε DME, το αποτέλεσμα ως προς την οπτική οξύτητα ή το πάχος του κεντρικού υποπεδίου του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη θεραπεία με θειζολιδινεδιόνες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από έκθεση κύσεων για τη ρανιβιζουμάμπη. Μελέτες σε πθήκους cynomolgus δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην εγκυμοσύνη, ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Η συστηματική έκθεση στη ρανιβιζουμάμπη είναι χαμηλή μετά από οφθαλμική χορήγηση, αλλά λόγω του μηχανισμού δράσης του, η ρανιβιζουμάμπη πρέπει να θεωρείται ότι έχει δυνητικά τερατογόνο και εμβρυοτοξική δράση. Επομένως, η ρανιβιζουμάμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβryo. Σε γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες και έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη συνιστάται να περιμένουν το λιγότερο 3 μήνες μετά την τελευταία δόση ρανιβιζουμάμπης πριν τη σύλληψη παιδιού.

Θηλασμός

Σύμφωνα με πολύ περιορισμένα δεδομένα, η ρανιβιζουμάμπη μπορεί να απεκκριθεί σε χαμηλά επίπεδα στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση της ρανιβιζουμάμπης στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη είναι άγνωστη. Ως προληπτικό μέτρο, ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της χρήσης του Rexatilux.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η διαδικασία της θεραπείας ενδέχεται να προκαλέσει παροδικές οπτικές διαταραχές, που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που εμφανίζουν τέτοια συμπτώματα δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα έως ότου αυτές οι παροδικές οπτικές διαταραχές υποχωρήσουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν μετά τη χορήγηση της ρανιβιζουμάμπης συνδέονται με την διαδικασία της ενδοϋαλώδους ένεσης.

Η συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την ένεση της ρανιβιζουμάμπης είναι: οφθαλμικός πόνος, οφθαλμική υπεραϊμία, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, φλεγμονή του υαλοειδούς σώματος, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, οπτική διαταραχή, μυοψίες, αιμορραγία του επιπεφυκότα, οφθαλμικός ερεθισμός, αίσθημα ξένου σώματος στους οφθαλμούς, αυξημένη δακρύρροια, βλεφαρίτιδα, ξηροφθαλμία και οφθαλμικός κνησμός.

Οι συχνότερα αναφερόμενες μη οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πονοκέφαλος, ρινοφαρυγγίτιδα και αρθραλγία.

Λιγότερο συχνά αναφερόμενες αλλά σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ενδοφθαλμίτιδα, τύφλωση, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, η ρήξη αμφιβληστροειδούς και ο ιατρογενής τραυματικός καταρράκτης (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν μετά τη χορήγηση της ρανιβιζουμάμπης σε κλινικές μελέτες συνοψίζονται στον πίνακα παρακάτω.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα[#]

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με ταξινόμηση κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ συχνές

Ρινοφαρυγγίτιδα

Συχνές

Ουρολοίμωξη*

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές

Αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές

Υπερευαισθησία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές

Άγχος

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές

Κεφαλαλγία

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ συχνές

Φλεγμονή του υαλοειδούς σώματος, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, οπτική διαταραχή, πόνος του οφθαλμού, μυοψίες, αιμορραγία του επιπεφυκότα, ερεθισμός του οφθαλμού, αίσθηση παρουσίας ξένου σώματος στους οφθαλμούς, δακρύρροια αυξημένη, βλεφαρίτιδα, ξηροφθαλμία, υπεραϊμία του οφθαλμού, κνησμός του οφθαλμού.

Συχνές

Εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς, διαταραχή του αμφιβληστροειδούς, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, ρήξη του αμφιβληστροειδούς, αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, ρήξη του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, μειωμένη οπτική οξύτητα, αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, διαταραχή του υαλοειδούς σώματος, ραγοειδίτιδα, ιρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, καταρράκτης, καταρράκτης υποκάμπος, θολερότητα του οπίσθιου περιφακίου, στικτή κερατίτιδα, εκδορά του κερατοειδούς, φαινόμενο Tyndall στον

Όχι συχνές

πρόσθιο θάλαμο, θόλωση της όρασης, αιμορραγία στη θέση της ένεσης, αιμορραγία του οφθαλμού, επιπεφυκίτιδα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, οφθαλμικό έκκριμα, φωτοψία, φωτοφοβία, οφθαλμική δυσφορία, οίδημα του βλεφάρου, άλγος του βλεφάρου, υπεραιμία του επιπεφυκότα.

Τύφλωση, ενδοφθαλμίτιδα, υπόπυο, ύφαιμα, κερατοπάθεια, συμφύσεις της ίριδας, εναποθέσεις του κερατοειδούς, οίδημα του κερατοειδούς, γραμμώσεις του κερατοειδούς, άλγος στη θέση ένεσης, ερεθισμός στη θέση ένεσης, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, ερεθισμός του βλεφάρου.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου
Συχνές βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος`
Συχνές Ναυτία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Συχνές Αλλεργικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός, ερύθημα)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού
Πολύ συχνές Αρθραλγία

Παρακλινικές εξετάσεις
Πολύ συχνές Ενδοφθάλμια πίεση αυξημένη

Ως ανεπιθύμητες ενέργειες ορίστηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα (σε τουλάχιστον 0,5 ποσοστιαίες μονάδες ασθενών) οι οποίες παρουσιάστηκαν σε υψηλότερο ποσοστό (τουλάχιστον 2 εκατοστιαίες μονάδες) σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg από ότι σε εκείνους που ελάμβαναν θεραπεία ελέγχου (ψευδή θεραπεία ή PDT με Βερτεπορφίνη).

* παρατηρήθηκε μόνο στον πληθυσμό με DME

Ανεπιθύμητες ενέργειες του προϊόντος που σχετίζονται με την κατηγορία

Στις μελέτες φάσης III για την υγρή AMD, η συνολική συχνότητα των μη οφθαλμικών αιμορραγιών, μιας ανεπιθύμητης ενέργειας που δυνητικά συνδέεται με τη συστηματική αναστολή του VEGF (ανθρώπινου αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα), ήταν ελαφρά αυξημένη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη. Εν τούτοις δεν υπήρχε συνεπές πρότυπο μεταξύ των διαφορετικών περιστατικών αιμορραγίας. Μετά την ενδοϋαλώδη χορήγηση αναστολέων του ανθρώπινου αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, περιλαμβανομένων εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στις κλινικές μελέτες της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με AMD, DME, PDR, RVO και CNV παρατηρήθηκε μια χαμηλή συχνότητα εμφάνισης αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, χωρίς να υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των ομάδων που έλαβαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Περιστατικά τυχαίας υπερδοσολογίας έχουν αναφερθεί από τις κλινικές μελέτες στην υγρή AMD και τα δεδομένα που συλλέχθηκαν μετά τη διάθεσή του στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που

σχετίστηκαν συχνότερα με αυτά τα περιστατικά ήταν η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, η παροδική τύφλωση, η μειωμένη οπτική οξύτητα, το οίδημα του κερατοειδούς, ο πόνος του κερατοειδούς και ο οφθαλμικός πόνος. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η ενδοφθάλμια πίεση πρέπει να παρακολουθείται και να αντιμετωπίζεται καταλλήλως, εάν κρίνεται απαραίτητο από το θεράποντα ιατρό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά, αντινεοαγγειωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: S01LA04

Το Rexatilux είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες διατίθενται στον ιστότοπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η ρανιβιζουμάμπη είναι ένα τμήμα ανασυνδυασμένου ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος που δρα κατά του ανθρώπινου αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα A (VEGF-A). Συνδέεται με μεγάλη συγγένεια με τις ισομορφές του VEGF-A (π.χ. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ και VEGF₁₆₅), αποτρέποντας με αυτό τον τρόπο τη σύνδεση του VEGF-A με τους υποδοχείς του VEGFR-1 και VEGFR-2. Η σύνδεση του VEGF-A με τους υποδοχείς του οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και νεοαγγείωση, καθώς και σε διαρροή των αγγείων. Όλα αυτά θεωρείται ότι συμβάλλουν στην εξέλιξη της νεοαγγειακής μορφής της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, της παθολογικής μυωπίας και CNV ή της έκπτωσης της όρασης που προκαλείται είτε από οίδημα της ωχράς κηλίδας διαβητικής αιτιολογίας ή δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO σε ενήλικες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία της υγρής AMD

Στην υγρή AMD η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης έχουν αξιολογηθεί σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες είτε με εικονική αγωγή είτε με δραστική ουσία μελέτες διάρκειας 24 μηνών σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD. Συνολικά 1.323 ασθενείς (879 έλαβαν δραστικό φάρμακο και 444 έλαβαν φάρμακο ελέγχου) συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες.

Στη μελέτη FVF2598g (MARINA), 716 ασθενείς με ελάχιστα κλασικές ή λανθάνουσες χωρίς κλασικά στοιχεία αλλοιώσεις τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν μηνιαίες ενέσεις ρανιβιζουμάμπης 0,3 mg, ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg, ή εικονικές ενέσεις.

Στη μελέτη FVF2587g (ANCHOR), 423 ασθενείς με αλλοιώσεις κυρίως κλασικής CNV τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν ρανιβιζουμάμπη 0,3 mg μηνιαία, ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg μηνιαία, είτε PDT με τη δραστική ουσία βερτεπορφίνη. (αρχικά και κατόπιν κάθε 3 μήνες, εάν η αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη έδειχνε επίμονη ή υποτροπιάζουσα διαρροή των αγγείων).

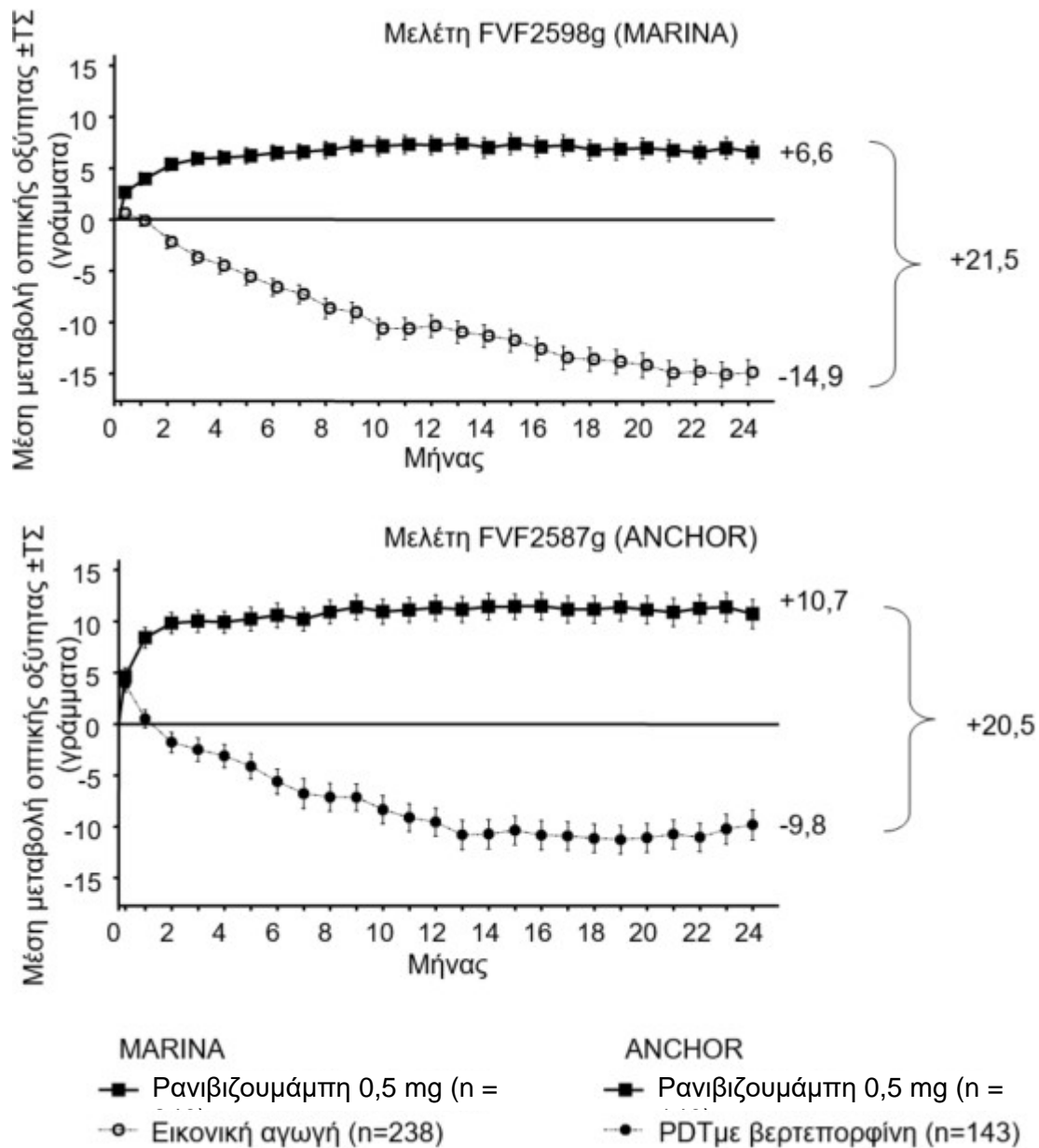
Οι κύριες μετρήσεις των αποτελεσμάτων συνοψίζονται στον Πίνακα 1 και την Εικόνα 1.

Πίνακας 1 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 12 και το μήνα 24 στις μελέτες FVF2598g (MARINA) και FVF2587g (ANCHOR)

Μέτρηση αποτελέσματος	Μήνας	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Εικονική αγωγή (n=238)	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg (n=240)	PDT με βερτεπορφίνη (n=143)	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg (n=140)
Απώλεια <15 γραμμάτων στον έλεγχο οπτικής οξύτητας (%) ^a (διατήρηση της όρασης, κύριο καταληκτικό σημείο)	Μήνας 12	62%	95%	64%	96%
	Μήνας 24	53%	90%	66%	90%
Κέρδος ≥15 γραμμάτων στον έλεγχο οπτικής οξύτητας (%) ^a	Μήνας 12	5%	34%	6%	40%
	Μήνας 24	4%	33%	6%	41%
Μέση μεταβολή οπτικής οξύτητας (γράμματα) (SD) ^a	Μήνας 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Μήνας 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Εικόνα 1 Μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας από την έναρξη έως το Μήνα 24 στη μελέτη FVF2598g (MARINA) και στη μελέτη FVF2587g (ANCHOR)



Τα αποτελέσματα και από τις δύο μελέτες έδειξαν ότι η συνεχιζόμενη θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη μπορεί να ωφελήσει και τους ασθενείς που απώλεσαν ≥ 15 γράμματα από την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας.

Στατιστικά σημαντικά αναφερόμενα από ασθενείς οφέλη της οπτικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν τόσο στην MARINA όσο και στην ANCHOR με τη θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη έναντι της ομάδας ελέγχου όπως μετρήθηκε από το ερωτηματολόγιο NEI VFQ-25.

Στη μελέτη FVF3192g (PIER) 184 ασθενείς με όλες τις μορφές της νεοαγγειακής AMD τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν ρανιβιζουμάμπη 0,3 mg, ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg ή εικονικές ενέσεις μία φορά το μήνα για 3 συνεχόμενες δόσεις, ακολουθούμενες από χορήγηση μίας δόσης μία φορά κάθε 3 μήνες. Από το Μήνα 14 της μελέτης, επετράπη οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε ψευδή θεραπεία να λάβουν ρανιβιζουμάμπη και από τον Μήνα 19 ήταν δυνατόν να γίνουν τα συχνότερες θεραπείες. Οι ασθενείς που έλαβαν ρανιβιζουμάμπη στη μελέτη PIER έλαβαν κατά μέσο όρο συνολικά 10 θεραπείες.

Μετά από αρχική αύξηση κατά τον έλεγχο οπτικής οξύτητας (μετά από τη μηνιαία χορήγηση) κατά μέσο όρο, η οπτική οξύτητα, των ασθενών ελαττώθηκε με τριμηνιαία δόση επιστρέφοντας στην αρχική της τιμή το μήνα 12 και το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε στους περισσότερους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη (82%) τον Μήνα 24. Περιορισμένα δεδομένα από ασθενείς που έλαβαν ρανιβιζουμάμπη μετά από ψευδή θεραπεία υποδεικνύουν ότι η πρόωμη έναρξη της θεραπείας μπορεί να συνδέεται με καλύτερη διατήρηση της οπτικής οξύτητας.

Δεδομένα από δύο μελέτες (MONT BLANC, BPD952A2308 και DENALI, BPD952A2309) που διεξήχθησαν μετά την έγκριση επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης αλλά δεν κατέδειξαν επιπρόσθετη δράση από τη συνδυασμένη χορήγηση βερτεπορφίνης (Visudyne PDT) και ρανιβιζουμάμπη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ρανιβιζουμάμπη.

Θεραπεία της έκπτωσης της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθή χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV) από παθολογική μυωπία (PM)

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με έκπτωση της όρασης που οφείλεται σε CNV στην παθολογική μυωπία (PM) αξιολογήθηκαν με βάση τα δεδομένα 12 μηνών της διπλής απόκρυψης, ελεγχόμενης ζωτικής μελέτης F2301 (RADIANCE). Σε αυτή τη μελέτη 277 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:1 στα ακόλουθα σκέλη:

- Ομάδα I (δοσολογικό σχήμα ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg καθοδηγούμενο από κριτήρια «σταθερότητας» που ορίζονται ως καμία μεταβολή στη βέλτιστα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) σε σύγκριση με δύο προηγούμενες μηνιαίες αξιολογήσεις.
- Ομάδα II (δοσολογικό σχήμα ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg καθοδηγούμενο από κριτήρια «δραστηριότητας της νόσου» που ορίζονται ως έκπτωση της όρασης που χαρακτηρίζεται από ενδο- ή υπόαμφιβληστροειδικό υγρό ή ενεργή διαρροή που οφείλεται σε βλάβη από CNV όπως αξιολογείται από τομογραφία οπτικής συνοχής (OCT) και /ή φλουοροαγγειογραφία (FA).
- Ομάδα III (επετράπει σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε vPDT να λάβουν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη από το Μήνα 3).

Στην ομάδα II, η οποία είναι η συνιστώμενη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2) 50,9% των ασθενών απαίτησαν 1 ή 2 ενέσεις, 34,5% απαίτησαν 3 έως 5 ενέσεις και 14,7% απαίτησαν 6 έως 12 ενέσεις κατά τη 12μηνη περίοδο της μελέτης. Για το 62,9% των ασθενών της ομάδας II δεν απαιτήθηκαν ενέσεις στο δεύτερο 6μηνο της μελέτης.

Τα βασικά αποτελέσματα της RADIANCE συνοψίζονται στον Πίνακα 2 και την Εικόνα 2.

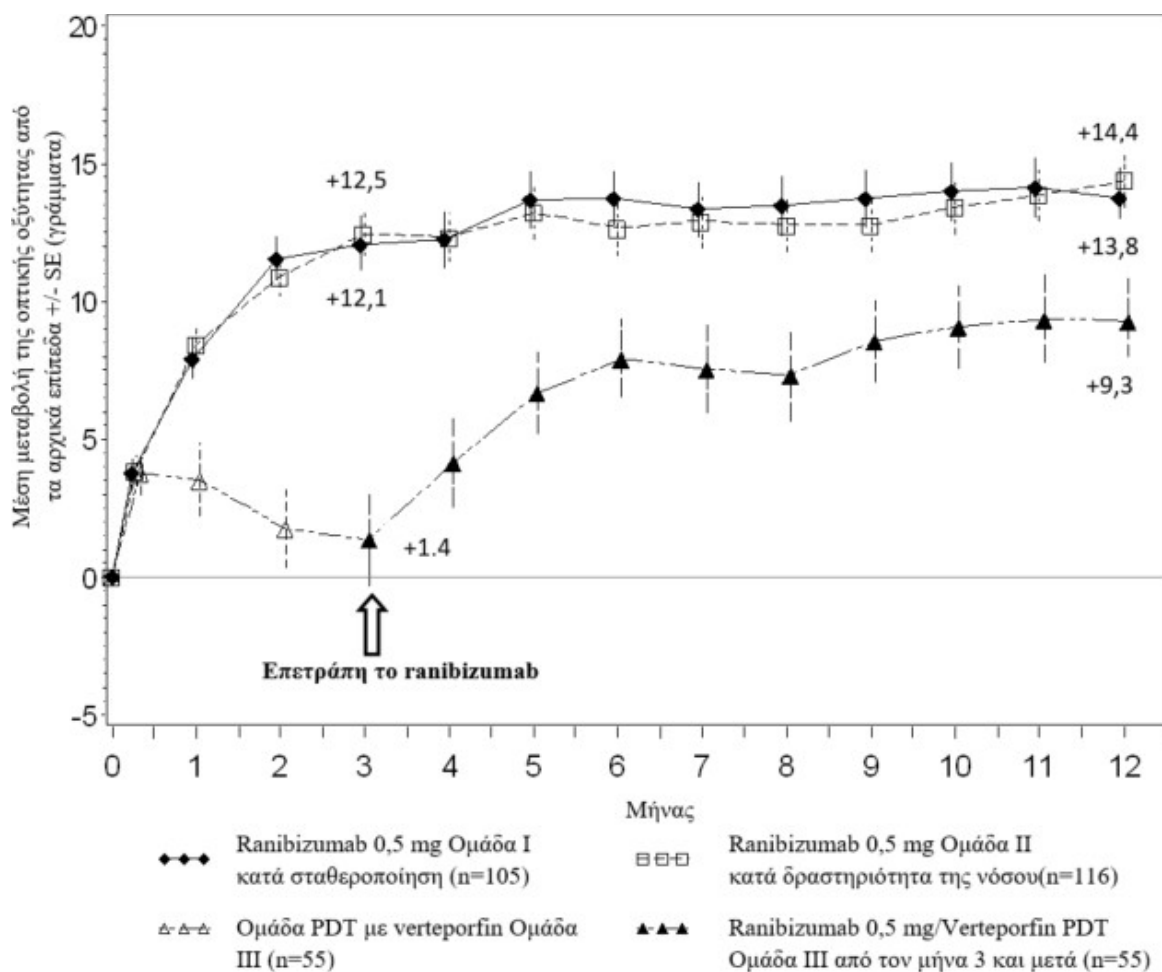
Πίνακας 2 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 3 και 12 (RADIANCE)

	Ομάδα I Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg “οπτική σταθερότητα” (n=105)	Ομάδα II Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg “Δραστηριότητα της νόσου” (n=116)	Ομάδα III vPDT^β (n=55)
Μήνας 3			
Μέση εκτίμηση μεταβολής της BCVA από το Μήνα 1 έως το Μήνα 3 σε σύγκριση με την αρχική ^α (γράμματα)	+10,5	+10,6	+2,2
Ποσοστό ασθενών που κέρδισαν: ≥ 15 γράμματα, ή επέτυχαν ≥ 84 γράμματα στη BCVA	38,1%	43,1%	14,5%
Μήνας 12			
Αριθμός ενέσεων έως το μήνα 12:			
Μέσος	4,6	3,5	N/A
Διάμεσος	4,0	2,5	N/A
Μέση εκτίμηση μεταβολής της BCVA από το Μήνα 1 έως το Μήνα 12 σε σύγκριση με την αρχική (γράμματα)	+12,8	+12,5	N/A
Ποσοστό ασθενών που κέρδισαν: ≥ 15 γράμματα, ή επέτυχαν ≥ 84 γράμματα στη BCVA	53,3%	51,7%	N/A

^α $p < 0.00001$ σύγκριση με ομάδα ελέγχου vPDT

^β Συγκριτικός έλεγχος έως το Μήνα 3. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε vPDT και επετράπη να λάβουν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη από τον Μήνα 3 (στην ομάδα III 38 ασθενείς έλαβαν ρανιβιζουμάμπη από το Μήνα 3)

Εικόνα 2 Μέση μεταβολή από την αρχική BCVA με το χρόνο έως το Μήνα 12 (RADIANCE)



Η βελτίωση της όρασης συνοδεύτηκε από μείωση στο πάχος του κεντρικού αμφιβληστροειδούς.

Τα αναφερόμενα από τους ασθενείς οφέλη παρατηρήθηκαν στα σκέλη θεραπείας με ρανιβιζουμάμπη έναντι της vPDT (τιμή $p < 0,05$) ως προς τη βελτίωση στη σύνθετη βαθμολογία και σε αρκετές υποκλίμακες (γενική όραση, κοντινές δραστηριότητες, ψυχική υγεία και εξάρτηση) του ερωτηματολόγιου NEI VFQ-25.

Θεραπεία της έκπτωσης της όρασης που οφείλεται σε χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV) (εκτός από την δευτεροπαθή από παθολογική μυωπία (PM) και την υγρής μορφής ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας)

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με έκπτωση της όρασης που οφείλεται σε CNV αξιολογήθηκαν με βάση τα δεδομένα 12 μηνών της διπλής απόκρυψης, ελεγχόμενης με εικονική θεραπεία ζωτικής μελέτης G2301 (MINERVA). Σε αυτή τη μελέτη 178 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν:

- ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg αρχικά, ακολουθούμενο από εξατομικευμένο δοσολογικό σχήμα καθοδηγούμενο από τη δραστηριότητα της νόσου όπως αυτή αξιολογείται από την οπτική οξύτητα ή/και ανατομικές παραμέτρους (π.χ. έκπτωση της οπτικής οξύτητας, ενδο- ή υποαμφιβληστροειδικό υγρό, αιμορραγία ή διαρροή).
- Εικονική ένεση αρχικά, ακολουθούμενη από εξατομικευμένο θεραπευτικό σχήμα καθοδηγούμενο από τη δραστηριότητα της νόσου.

Κατά το Μήνα 2, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ανοιχτής επισήμανσης θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη σύμφωνα με τις ανάγκες τους.

Τα βασικά αποτελέσματα της MINERVA συνοψίζονται στον Πίνακα 3 και την Εικόνα 3. Παρατηρήθηκε βελτίωση της όρασης που συνοδεύτηκε από μείωση στο πάχος του κεντρικού υποπεδίου κατά την περίοδο των 12 μηνών.

Ο μέσος αριθμός των ενέσεων που χορηγήθηκαν σε διάστημα 12 μηνών ήταν 5,8 στον κλάδο της ρανιβιζουμάμπης έναντι 5,4 στους ασθενείς στον κλάδο της εικονικής ένεσης οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για να λάβουν ρανιβιζουμάμπη μετά τον Μήνα 2. Στον κλάδο της εικονικής θεραπείας 7 από τους 59 ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη στον υπό μελέτη οφθαλμό κατά τη διάρκεια της περιόδου των 12 μηνών.

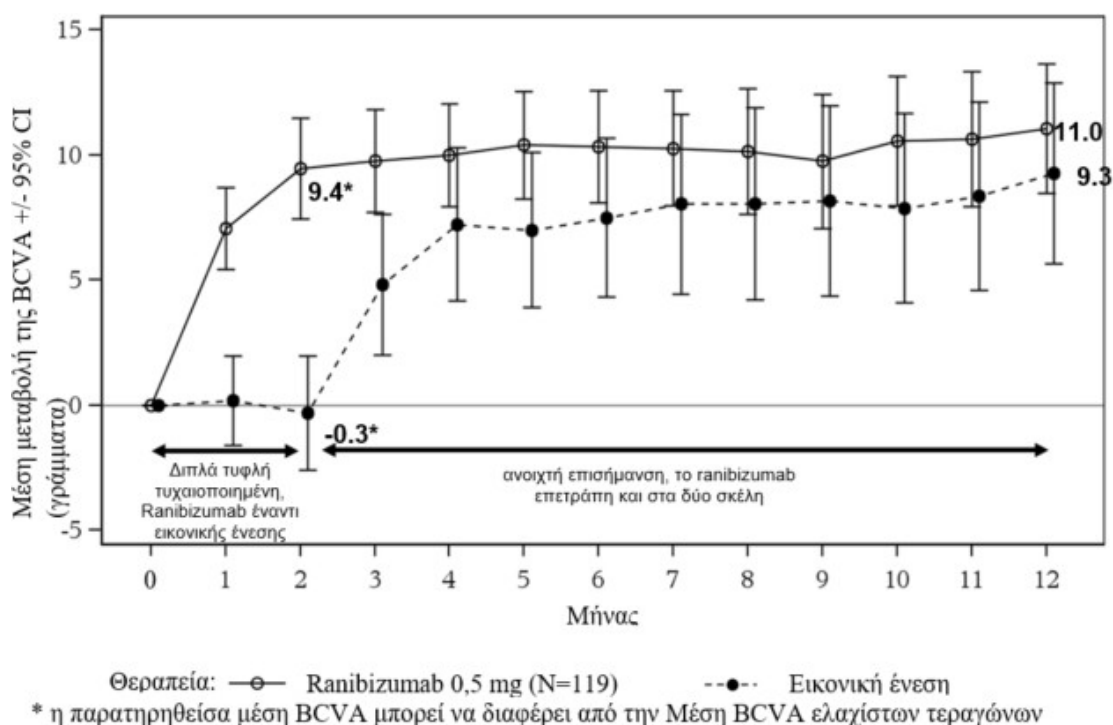
Πίνακας 3 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 2 (MINERVA)

	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg (n=119)	Εικονική θεραπεία (n=59)
Μέση μεταβολή της BCVA από την έναρξη έως το Μήνα 2 ^α	9,5 γράμματα	-0.4 γράμματα
Ασθενείς που κέρδισαν ≥ 15 γράμματα από την έναρξη ή επέτυχαν 84 γράμματα τον Μήνα 2	31,4%	12,3%
Ασθενείς που δεν έχασαν >15 γράμματα από την έναρξη έως τον Μήνα 2	99,2%	94,7%
Μείωση της CSFT ^β από την έναρξη έως το Μήνα 2 ^α	77 μm	-9,8 μm

^α Μονόπλευρη σύγκριση $p < 0,001$ με την ομάδα ελέγχου εικονικής θεραπείας

^β CSFT - πάχος του κεντρικού υποπεδίου του αμφιβληστροειδούς.

Εικόνα 3 Μέση μεταβολή από την αρχική BCVA με το χρόνο έως το Μήνα 12 (MINERVA)



Όταν συγκρίνεται η ρανιβιζουμάμπη έναντι ελέγχου με εικονική ένεση κατά το Μήνα 2 παρατηρήθηκε σταθερό αποτέλεσμα της θεραπείας τόσο συνολικά όσο και στο εύρος των υποομάδων αιτιολόγησης κατά την έναρξη:

Πίνακας 4 Αποτέλεσμα θεραπείας συνολικά και στο εύρος των υποομάδων αιτιολόγησης κατά την έναρξη

Συνολικά και ανά αιτιολόγηση κατά την έναρξη	Αποτέλεσμα θεραπείας έναντι εικονικής ένεσης [γράμματα]	Αριθμός ασθενών [n] (θεραπεία +εικονική ένεση)
Συνολικά	9,9	178
Αγγειοειδείς ταινίες	14,6	27
Μεταφλεγμονώδης αμφιβληστροχοριοειδοπάθεια,	6,5	28
Κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια	5,0	23
Ίδιοπαθής χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια	11,4	63
Ποικίλες αιτιολογίες ^α	10,6	37

^α περιλαμβάνει διάφορες αιτιολογίες χαμηλής συχνότητας εμφάνισης που δεν περιλαμβάνονται στις άλλες υποομάδες

Στη ζωτική μελέτη G2301 (MINERVA), πέντε έφηβοι ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με δευτεροπαθή έκπτωση της όρασης από CNV έλαβαν ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg κατά την έναρξη ακολουθούμενη από εξατομικευμένο θεραπευτικό σχήμα όπως και για τους ενήλικες ασθενείς. Η BCVA παρουσίασε βελτίωση από την έναρξη έως το Μήνα 12 και στους πέντε ασθενείς η οποία κυμαίνονταν από 5 έως 38 γράμματα (μέσος όρος 16,6 γράμματα). Η βελτίωση της όρασης συνοδευόταν από μια σταθεροποίηση ή μείωση στο πάχος του κεντρικού υποπεδίου σε μία περίοδο 12 μηνών. Ο μέσος αριθμός των ενέσεων που χορηγήθηκε στον υπό μελέτη οφθαλμό σε διάστημα 12 μηνών ήταν 3 (κυμαίνονται από 2 έως 5) Συνολικά η θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη ήταν καλά ανεκτή.

Θεραπεία της έκπτωσης της όρασης που οφείλεται σε DME

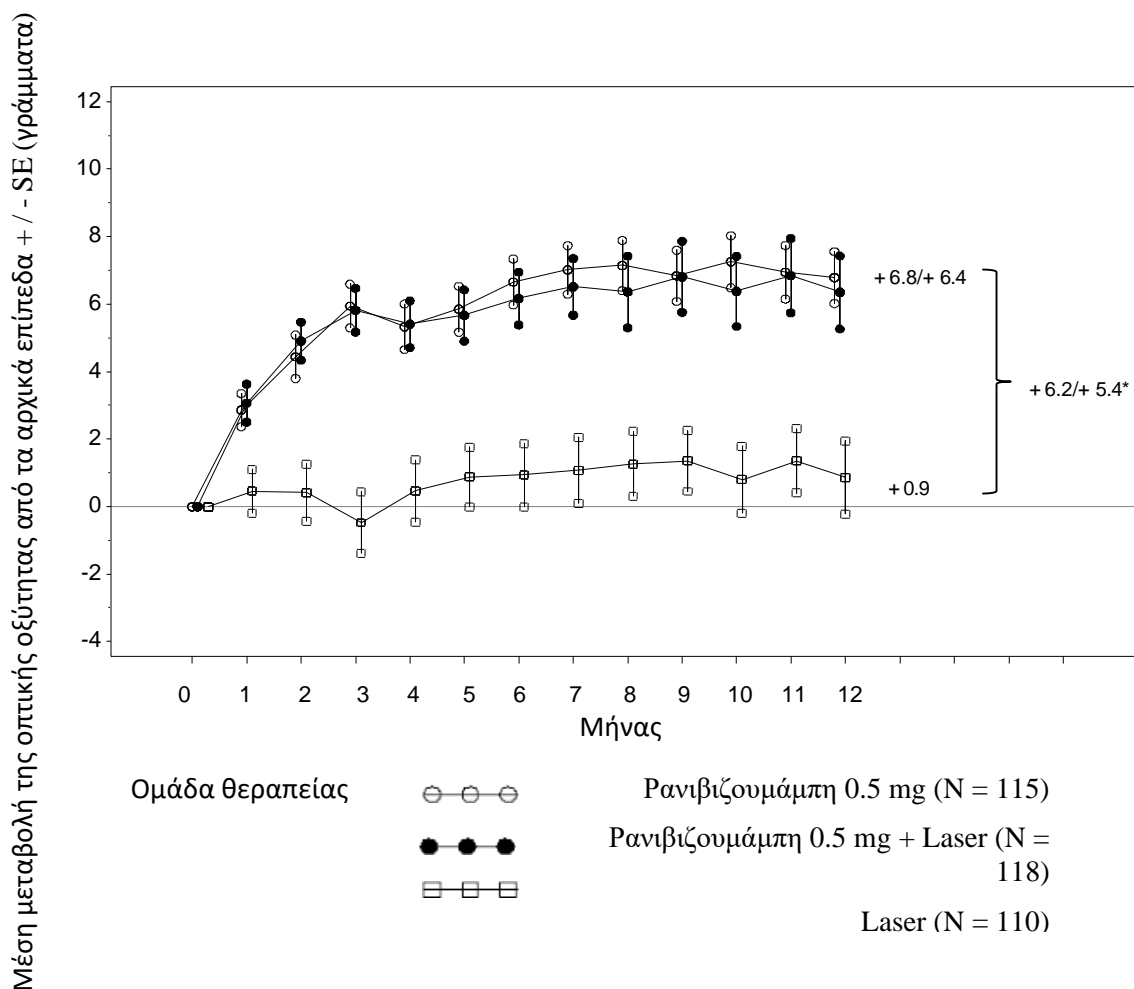
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρανιβιζουμάμπης αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες διάρκειας τουλάχιστον 12 μηνών. Συνολικά 868 ασθενείς (708 ενεργοί και 160 ελέγχου) συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες.

Στη μελέτη φάσης II D2201 (RESOLVE), 151 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml n=51) ή εικονική θεραπεία (n=49) με μηνιαίες ενδοϋαλώδεις ενέσεις. Η μεσοσταθμική μεταβολή στην BCVA από το μήνα 1 έως το μήνα 12 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα ήταν +7,8 (±7,72) γράμματα συγκεντρωτικά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη (n=102 σε σύγκριση με -0,1 (±9,77) γράμματα για τους ασθενείς υπό εικονική αγωγή και η μέση αλλαγή στη BCVA κατά το Μήνα 12 από τα αρχικά επίπεδα ήταν 10,3 (±9,1) γράμματα σε σύγκριση -1,4 (±14,2) γράμματα αντίστοιχα (p<0,0001 για τη διαφορά της θεραπείας).

Στη μελέτη φάσης III D2301 (RESTORE), 345 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν μονοθεραπεία με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg και εικονική αγωγή φωτοπηξίας με laser, συνδυασμό ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg και φωτοπηξίας με laser, ή εικονική ένεση και φωτοπηξία με laser. 240 ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως ολοκληρώσει τη 12μηνη μελέτη RESTORE, εντάχθηκαν στην ανοιχτή πολυκεντρική 24μηνη παράταση της μελέτη (RESTORE Extension). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg *pro re nata* (PRN) στον ίδιο οφθαλμό με την κύρια μελέτη (D2301 RESTORE).

Οι κύριες μετρήσεις των αποτελεσμάτων συνοψίζονται στον Πίνακα 5 (RESTORE και Extension) και την Εικόνα 4 (RESTORE).

Εικόνα 4 Μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας από την έναρξη με την πάροδο του χρόνου στη μελέτη D2301 (RESTORE)



BL=αρχικά επίπεδα, SE=τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής (standard error of mean)

* Διαφορές μέσων ελαχίστων τετραγώνων, $p < 0,0001/0,0004$ βασισμένες σε αμφίπλευρη διαστρωματωμένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel

Το αποτέλεσμα στους 12 μήνες ήταν σταθερό στις περισσότερες υποομάδες. Εντούτοις, άτομα με αρχική BCVA > 73 γράμματα και οίδημα της ωχράς κηλίδας με πάχος κεντρικού αμφιβληστροειδούς < 300 μm δεν φάνηκε να επωφελούνται από τη θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη σε σύγκριση με φωτοπηξία laser.

Πίνακας 5 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 12 στη μελέτη D2301 (RESTORE) και κατά το Μήνα 36 στη Μελέτη D2301-E1 (RESTORE Extension)

Μέτρηση αποτελεσμάτων κατά τον Μήνα 12 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα στη μελέτη D2301 (RESTORE)	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg n=115	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg + Laser n=118	Laser n=110
Μεσοσταθμική μεταβολή στην BCVA από το Μήνα 1 έως το Μήνα 12 ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Μέση μεταβολή στην BCVA Κατά το Μήνα 12 (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Κέρδος ≥15 γράμματα ή BCVA ≥84 γράμματα κατά το Μήνα 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Μέσος αριθμός ενέσεων (Μήνες 0-11)	7,0	6,8	7,3 (εικονική ένεση)
Μέτρηση αποτελέσματος κατά το Μήνα 36 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα της D2301 (RESTORE) στη μελέτη D2301-E1 (RESTORE Extension)	Ρανιβιζουμάμπη προηγούμενος 0.5 mg n=83	Ρανιβιζουμάμπη προηγούμενος 0.5 mg + laser n=83	Laser προηγούμενος ς n=74*
Μέση μεταβολή στη BCVA κατά το Μήνα 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Μέση μεταβολή στη BCVA κατά το Μήνα 36 (SD)	8,0 (10.1)	6,7 (9,6)	6,0 (9.4)
Κέρδος ≥15 γράμματα ή BCVA ≥84 γράμματα κατά το Μήνα 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Μέσος αριθμός ενέσεων (Μήνες 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^a $p < 0,0001$ για συγκρίσεις των σκελών της ρανιβιζουμάμπης έναντι του σκέλους του laser n στην D2301-E1 (RESTORE Extension) είναι ο αριθμός των ασθενών με μέτρηση τόσο στην αρχική μέτρηση της D2301 (RESTORE) (Μήνας 0) όσο και κατά την επίσκεψη του Μήνα 36.

* Το ποσοστό των ασθενών που δεν χρειάστηκαν θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της μελέτης επέκτασης ήταν 19%, 25% και 20% στις ομάδες ασθενών που είχαν λάβει προηγούμενος ρανιβιζουμάμπη, ρανιβιζουμάμπη +laser και laser αντίστοιχα.

Στατιστικώς σημαντικά αναφερόμενα από τους ασθενείς οφέλη για τις περισσότερες σχετιζόμενες με την όραση λειτουργίες παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη (με ή χωρίς laser) έναντι της ομάδας ελέγχου όπως μετρήθηκε από το ερωτηματολόγιο NEI VFQ-25. Δεν μπόρεσαν να τεκμηριωθούν διαφορές στη θεραπεία για άλλες υποκλίμακες αυτού του ερωτηματολογίου.

Το προφίλ μακροπρόθεσμης ασφάλειας της ρανιβιζουμάμπης που παρατηρήθηκε στην 24μηνιαία μελέτη επέκτασης είναι σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ρανιβιζουμάμπης.

Στη μελέτη φάσης III D2304 (RETAIN), 372 ασθενείς με έκπτωση της όρασης λόγω DME τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν ενδοϋαλώδεις ενέσεις με

- ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg με ταυτόχρονη φωτοπηξία με laser σύμφωνα με θεραπευτικό σχήμα χορήγησης θεραπείας και παράτασης (TE),
- ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg σύμφωνα με θεραπευτικό σχήμα TE,
- ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg σύμφωνα με θεραπευτικό σχήμα PRN.

Σε όλες τις ομάδες η ρανιβιζουμάμπη χορηγήθηκε σε μηνιαία μεσοδιαστήματα έως ότου η BCVA ήταν σταθερή για τουλάχιστον 3 συνεχόμενες μηνιαίες αξιολογήσεις. Υπό TE η ρανιβιζουμάμπη χορηγήθηκε σε μεσοδιαστήματα θεραπείας 2-3 μηνών. Σε όλες τις ομάδες η μηνιαία θεραπεία άρχιζε ξανά σε περίπτωση μείωσης της BCVA λόγω εξέλιξης του DME και συνεχίζονταν έως την επανεπίτευξη σταθερής BCVA.

Ο αριθμός των προγραμματισμένων επισκέψεων με χορήγηση θεραπείας μετά τις αρχικές 3 ενέσεις, ήταν 13 και 20 για το θεραπευτικό σχήμα TE και το θεραπευτικό σχήμα PRN αντίστοιχα. Με τα δύο θεραπευτικά σχήματα TE περισσότερο από 70% των ασθενών διατήρησαν την BCVA με μια συχνότητα επισκέψεων ≥ 2 μηνών.

Οι κύριες μετρήσεις των αποτελεσμάτων συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6 Αποτελέσματα στη μελέτη D2304 (RETAIN)

Μέτρηση αποτελέσματος σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα	TE ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg + laser n=117	TE ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg μόνο n=125	PRN ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg n=117
Μεσοσταθμική μεταβολή στην BCVA από το Μήνα 1 έως το Μήνα 12 (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Μεσοσταθμική μεταβολή στην BCVA από το Μήνα 1 έως το Μήνα 24(SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Μέση μεταβολή στην BCVA Κατά το μήνα 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Κέρδος ≥ 15 γράμματα ή BCVA ≥ 84 γράμματα κατά το Μήνα 24(%)	25,6	28,0	30,8
Μέσος αριθμός ενέσεων (μήνες 0-23)	12,4	12,8	10,7

^a $p < 0,0001$ για αξιολόγηση μη κατωτερότητας έναντι του PRN

Στις μελέτες του DME η βελτίωση της BCVA συνοδεύτηκε από μια μείωση με το χρόνο της μέσης CSFT σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Θεραπεία της Παραγωγικής Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με Παραγωγική Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια έχει αξιολογηθεί από το Protocol S το οποίο αξιολόγησε τις ενδοϋαλώδεις ενέσεις με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg συγκρινόμενο με την παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία (PRP). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μέση αλλαγή οπτικής οξύτητας στο έτος 2. Επίσης, η μεταβολή της σοβαρότητας της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας αξιολογήθηκε με βάση τις φωτογραφίες βυθού χρησιμοποιώντας την βαθμολογία σοβαρότητας DR (κλίμακα DRSS).

Το Protocol S ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ενεργά-ελεγχόμενη, παράλληλης εγγραφής, μη κατωτερότητας μελέτη φάσης III, στην οποία ενεγράφησαν κατά την έναρξη 305 ασθενείς (394 μελετώμενοι οφθαλμοί) με PDR με ή χωρίς DME. Η μελέτη συνέκρινε ενδοϋαλώδεις ενέσεις ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg έναντι βασικής αγωγής με παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία (PRP). Συνολικά 191 μάτια (48,5%) τυχαιοποιήθηκαν σε ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg και 203 μάτια (51,5%) τυχαιοποιήθηκαν σε PRP. Συνολικά 88 οφθαλμοί (22,3%) είχαν DME στην έναρξη: 42 (22,0%) και 46 (22,7%) οφθαλμοί στις ομάδες ρανιβιζουμάμπης και PRP, αντίστοιχα.

Σε αυτή τη μελέτη, η μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας στο έτος 2 ήταν +2,7 γράμματα στην ομάδα ρανιβιζουμάμπης σε σύγκριση με -0,7 γράμματα στην ομάδα PRP. Η διαφορά με την μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων ήταν 3,5 γράμματα (95% CI: [0,2 έως 6,7]).

Το έτος 1, 41,8% των οφθαλμών εμφάνισε βελτίωση ≥ 2 βαθμίδες στην κλίμακα DRSS όταν έλαβαν αγωγή με ρανιβιζουμάμπη (n=189) συγκριτικά με το 14,6% των οφθαλμών που έλαβε θεραπεία με PRP (n=199). Η εκτιμώμενη διαφορά ανάμεσα στη ρανιβιζουμάμπη και το laser ήταν 27,4% (95% CI: [18,9, 35,9]).

Πίνακας 7 Βελτίωση ή επιδείνωση στην κλίμακα DRSS κατά ≥ 2 ή ≥ 3 βαθμίδες τον χρόνο 1 στο Protocol S (Μέθοδος LOCF)

Κατηγοριοποίηση μεταβολής από την έναρξη	Protocol S		
	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Διαφορά στην ποσοστ看ση (%), CI
≥ 2 βαθμίδες βελτίωση			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9, 35,9)
≥ 3 βαθμίδες βελτίωση			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9, 32,6)
≥ 2 βαθμίδες επιδείνωση			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7, -5,2)
≥ 3 βαθμίδες επιδείνωση			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3, -0,5)

DRSS = diabetic retinopathy severity score – βαθμολογία σοβαρότητας διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, n = αριθμός ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια κατά την επίσκεψη, N = συνολικός αριθμός μελετώμενων οφθαλμών.

Τον χρόνο 1 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη στο Protocol S, η βελτίωση ≥ 2 βαθμίδες κλίμακας DRSS ήταν σταθερή σε οφθαλμούς χωρίς DME (39,9%) και με DME κατά την έναρξη (48,8%).

Μια ανάλυση από τα αποτελέσματα στο έτος 2 από το Protocol S παρουσίασε ότι 42,3% (n=80) των οφθαλμών στην ομάδα που έλαβε ρανιβιζουμάμπη είχε βελτίωση ≥ 2 βαθμίδες στην κλίμακα DRSS από την έναρξη συγκρινόμενο με 23,1% (n=46) των οφθαλμών στην ομάδα PRP. Στην ομάδα που έλαβε ρανιβιζουμάμπη, παρατηρήθηκε βελτίωση ≥ 2 βαθμίδες στην κλίμακα DRSS από την αρχική τιμή στο 58,5% (n=24) των οφθαλμών με DME στην έναρξη και 37,8% (n=56) των οφθαλμών χωρίς DME.

Η βαθμολογία της σοβαρότητας της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (DRSS) αξιολογήθηκε επίσης σε τρεις ξεχωριστές μελέτες φάσης III DME (ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg PRN έναντι laser) που συμπεριελάμβαναν συνολικά 875 ασθενείς, εκ των οποίων το 75% ήταν ασιατικής καταγωγής. Σε μια μετα-ανάλυση αυτών των μελετών, το 48,4% των 315 ασθενών με αξιολογήσιμες βαθμολογίες DRSS στην υποομάδα ασθενών με μέτρια σοβαρή μη παραγωγική DR (NPDR) ή χειρότερα κατά την έναρξη της μελέτης εμφάνισαν βελτίωση ≥ 2 βαθμίδων στο DRSS στο Μήνα 12 όταν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη (n=192) έναντι 14,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με laser (n=123). Η εκτιμώμενη διαφορά μεταξύ ρανιβιζουμάμπης και laser ήταν 29,9% (95% CI: [20,0-39,7]). Σε 405 ασθενείς βαθμολογημένους κατά DRSS με μέτρια ή καλύτερη NPDR, παρατηρήθηκε ≥ 2 -βαθμίδες βελτίωση DRSS σε 1,4% και 0,9% των ομάδων ρανιβιζουμάμπης και laser, αντίστοιχα.

Θεραπεία της έκπτωσης της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO
 Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με έκπτωση της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO αξιολογήθηκε στις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες BRAVO και CRUISE στις οποίες εντάχθηκαν ασθενείς με BRVO (n=397) και CRVO (n=392), αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν είτε 0,3 mg ή 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης ή ψευδείς ενέσεις. Μετά από 6 μήνες οι ασθενείς του σκέλους ελέγχου που ελάμβαναν ψευδή θεραπεία μετακινήθηκαν σε ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg.

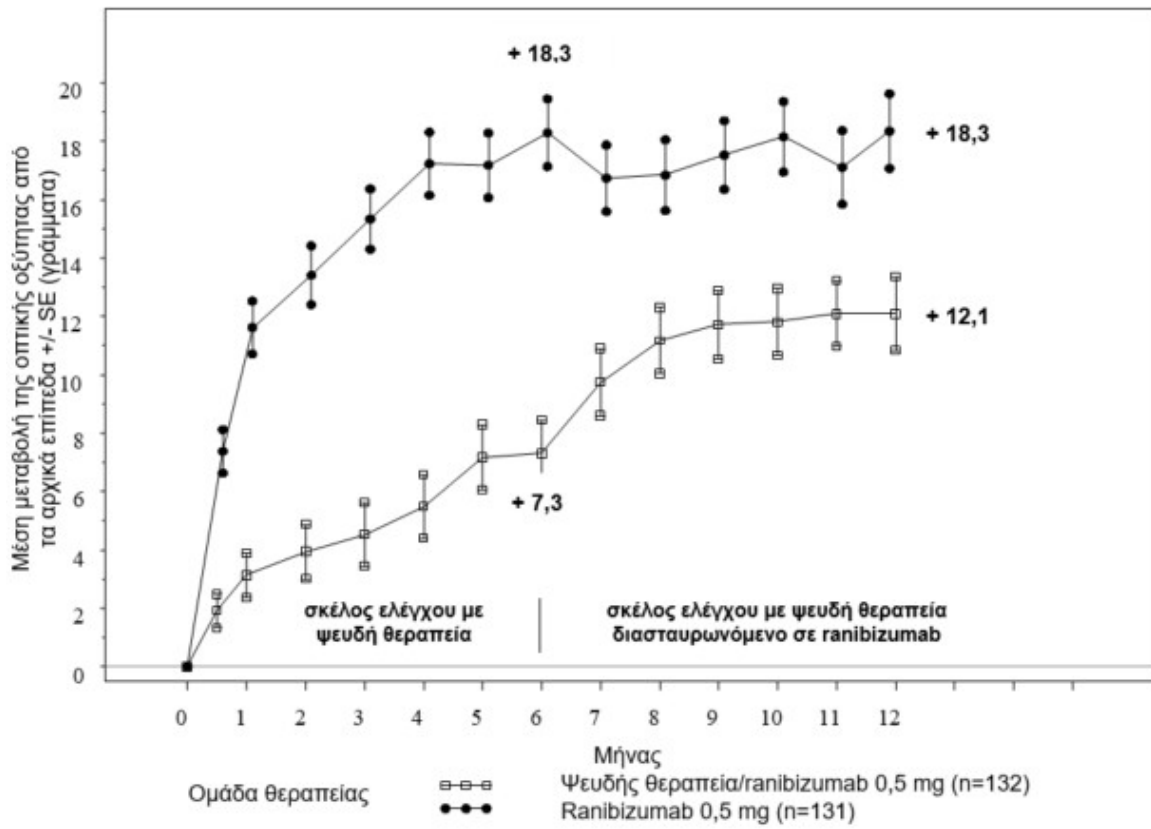
Οι κύριες μετρήσεις των αποτελεσμάτων από τις μελέτες BRAVO και CRUISE συνοψίζονται στον Πίνακα 8 και τις Εικόνες 5 και 6.

Πίνακας 8 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 6 και 12 (BRAVO και CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Ψευδής θεραπεία/Ρανιβιζουμ άμπη 0,5 mg (n=132)	Ρανιβιζουμά μπη 0,5 mg (n=131)	Ψευδής θεραπεία/Ρανιβιζουμ άμπη 0,5 mg (n=130)	Ρανιβιζουμάμ πη 0,5 mg (n=130)
Μέση μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 6 ^α (γράμματα) (SD) (κύριο καταληκτικό σημείο)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Μέση μεταβολή στη BCVA κατά το Μήνα 12 (γράμματα) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Κέρδος ≥15 γράμματα στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 6 ^α (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Κέρδος ≥15 γράμματα στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Ποσοστό (%) που έλαβε θεραπεία διάσωσης με laser κατά τη διάρκεια 12 μηνών	61,4	34,4	NA	NA

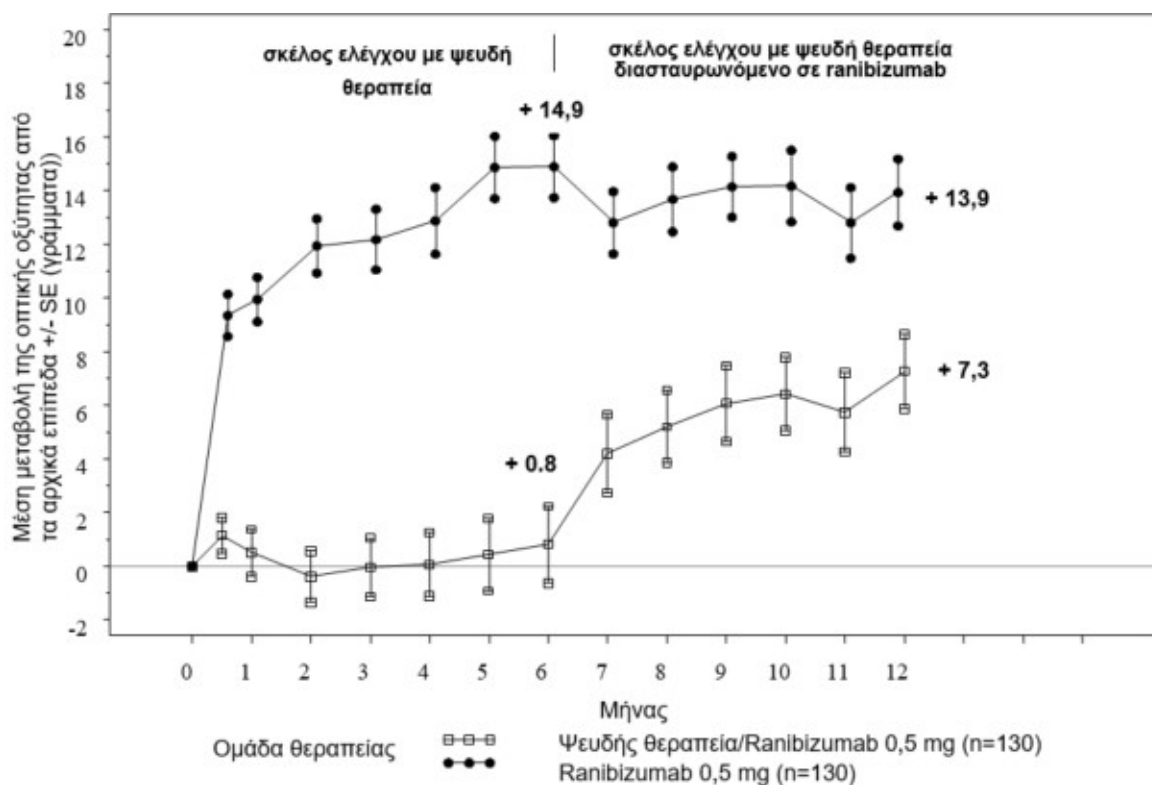
^ap<0,0001 και για τις δύο μελέτες

Εικόνα 5 Μέση μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα της BCVA με το χρόνο ως το Μήνα 6 και το Μήνα 12 (BRAVO)



BL=αρχικές τιμές SE=τοπικό σφάλμα από τη μέση τιμή (standard error of mean)

Εικόνα 6 Μέση μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα της BCVA με το χρόνο ως το Μήνα 6 και το Μήνα 12 (CRUISE)



BL=αρχικές τιμές SE=τυπικό σφάλμα από τη μέση τιμή (standard error of mean)

Και στις δύο μελέτες η βελτίωση της όρασης συνοδευόταν από μια συνεχή και σημαντική μείωση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας όπως μετρήθηκε από το πάχος του κεντρικού αμφιβληστροειδούς.

Σε ασθενείς με CRVO (CRUISE και μελέτη επέκτασης HORIZON): Οι ασθενείς που λάμβαναν ψευδή θεραπεία κατά τους πρώτους 6 μήνες και ακολούθως έλαβαν ρανιβιζουμάμπη δεν επέτυχαν συγκρίσιμα κέρδη στην οπτική οξύτητα έως το Μήνα 24 (~6 γράμματα) σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη από την έναρξη της μελέτης (~12 γράμματα).

Στατιστικώς σημαντικά οφέλη αναφερόμενα από ασθενείς σε υποκλίμακες που σχετίζονται με τη δραστηριότητα σε κοντινή και μακρινή απόσταση παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη έναντι της ομάδας ελέγχου όπως μετρήθηκαν από το Ερωτηματολόγιο για την Οπτική Λειτουργία του National Eye Institute (NEI VFQ-25).

Η μακροπρόθεσμη κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με έκπτωση της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO αξιολογήθηκαν στις μελέτες BRIGHTER (BRVO) και CRYSTAL (CRVO). Και στις 2 μελέτες οι ασθενείς έλαβαν δοσολογικό σχήμα 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης PRN καθοδηγούμενο από εξατομικευμένα κριτήρια σταθεροποίησης. Η BRIGHTER ήταν μία μελέτη με 3 σκέλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία όπου συγκρίθηκαν τα 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης χορηγούμενα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με προστιθέμενη φωτοπηξία με laser με τη φωτοπηξία με laser μόνο. Μετά από 6 μήνες, οι ασθενείς στο σκέλος της φωτοπηξίας με laser μπορούσαν να λάβουν 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης. Η CRYSTAL ήταν μία μελέτη με ένα σκέλος με μονοθεραπεία 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης.

Οι κύριες μετρήσεις των αποτελεσμάτων από τις BRIGHTER και CRYSTAL συνοψίζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9 Αποτελέσματα στους Μήνες 6 και 24 (BRIGHTER και CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg N=180	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg N=356
Μέση μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 6 ^α (γράμματα) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Μέση μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 24 ^β (γράμματα) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Κέρδος ≥ 15 γράμματα στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Μέσος αριθμός ενέσεων (SD) (Μήνες 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^α p<0,0001 και για τις 2 συγκρίσεις στην BRIGHTER τον Μήνα 6: ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg έναντι Laser και ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg + Laser έναντι Laser. ^β p<0,0001 για την μηδενική υπόθεση στην CRYSTAL ότι η μέση μεταβολή στον Μήνα 24 από τα αρχικά επίπεδα είναι μηδέν. * Ξεκινώντας από τον Μήνα 6 η θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg επιτρεπόταν (24 ασθενείς έλαβαν μόνο θεραπεία laser).				

Στην BRIGHTER η θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη 0,5 mg με προστιθέμενη φωτοπηξία με laser επέδειξε μη-κατωτερότητα έναντι της μονοθεραπείας ρανιβιζουμάμπης από τα αρχικά επίπεδα έως το Μήνα 24 (95% CI -2,8, 1,4)

Και στις δύο μελέτες παρατηρήθηκε ταχεία και στατιστικά σημαντική μείωση από τα αρχικά επίπεδα του πάχους του κεντρικού υποπεδίου αμφιβληστροειδούς τον Μήνα 1. Αυτό το αποτέλεσμα διατηρήθηκε έως τον Μήνα 24.

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με ρανιβιζουμάμπη ήταν παρόμοιο ανεξάρτητα από την παρουσία ισχαιμίας αμφιβληστροειδούς. Στην BRIGHTER, οι ασθενείς με παρουσία (N=46) ή απουσία (N=133) ισχαιμίας όπου έλαβαν μονοθεραπεία ρανιβιζουμάμπης είχαν μία μέση μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα +15,3 και +15,6 γραμμμάτων, αντίστοιχα, τον Μήνα 24. Στην CRYSTAL οι ασθενείς με παρουσία (N=53) ή απουσία (N=300) ισχαιμίας όπου έλαβαν μονοθεραπεία ρανιβιζουμάμπης είχαν μία μέση μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα +15,0 και +11,5 γραμμμάτων, αντίστοιχα.

Το αποτέλεσμα ως προς την οπτική βελτίωση παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς όπου έλαβαν μονοθεραπεία 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης ανεξαρτήτως από τη διάρκεια της νόσου των και στις δύο μελέτες, BRIGHTER και CRYSTAL. Στους ασθενείς με διάρκεια νόσου <3 μήνες παρατηρήθηκε αύξηση της οπτικής οξύτητας κατά 13,3 και 10,0 γραμμμάτων τον Μήνα 1, και 17,7 και 13,2 γραμμμάτων τον Μήνα 24 στην BRIGHTER και την CRYSTAL, αντίστοιχα. Το αντίστοιχο κέρδος οπτικής οξύτητας σε ασθενείς με διάρκεια νόσου ≥ 12 μήνες ήταν 8,6 και 8,4 γράμματα στις αντίστοιχες μελέτες. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής κατά την διάγνωση.

Το προφίλ μακροπρόθεσμης ασφάλειας της ρανιβιζουμάμπης που παρατηρήθηκε στις 24μηνες μελέτες είναι σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ρανιβιζουμάμπης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρανιβιζουμάμπης 0,5 mg σε προγεμισμένη σύριγγα δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rexatilux σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην νεοαγγειακή AMD, στην έκπτωση της όρασης που οφείλεται σε DME, στην έκπτωση της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO και στην έκπτωση της όρασης από CNV και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από μηνιαία ενδοϋαλώδη χορήγηση ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD, οι συγκεντρώσεις της ρανιβιζουμάμπης στον ορό ήταν γενικά χαμηλές, με τα μέγιστα επίπεδα (C_{max}) να κυμαίνονται γενικά κάτω από τη συγκέντρωση της ρανιβιζουμάμπης που είναι απαραίτητη για την αναστολή της βιολογικής δράσης του VEGF κατά 50% (11-27 ng/ml, όπως εκτιμήθηκε σε μια *in vitro* δοκιμασία κυτταρικού πολλαπλασιασμού). Η C_{max} ήταν ανάλογη προς τη δόση σε εύρος δόσης 0,05 έως 1,0 mg/οφθαλμό. Οι συγκεντρώσεις στον ορό σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με DME δείχνουν ότι μια ελαφρά υψηλότερη συστηματική έκθεση δεν μπορεί να αποκλεισθεί σε σύγκριση με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD. Οι συγκεντρώσεις ρανιβιζουμάμπης στον ορό σε ασθενείς με RVO ήταν παρόμοια ή ελαφρά υψηλότερη σε σύγκριση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD.

Βάσει της ανάλυσης των δεδομένων φαρμακοκινητικής του πληθυσμού και της εξαφάνισης της ρανιβιζουμάμπης από τον ορό για τους ασθενείς με νεοαγγειακή AMD που έλαβαν δόση 0,5 mg, η μέση ημιζωή απομάκρυνσης της ρανιβιζουμάμπης από το υαλοειδές σώμα είναι περίπου 9 ημέρες. Μετά από μηνιαία ενδοϋαλώδη χορήγηση της ρανιβιζουμάμπης σε δόση 0,5 mg/οφθαλμό, η C_{max} της ρανιβιζουμάμπης στον ορό, που επετεύχθη περίπου 1 ημέρα μετά τη δόση, αναμένεται να κυμαίνεται γενικά μεταξύ 0,79 και 2,90 ng/ml, και η C_{min} αναμένεται να κυμαίνεται γενικά μεταξύ 0,07 και 0,49 ng/ml. Οι συγκεντρώσεις ρανιβιζουμάμπης στον ορό αναμένεται να είναι περίπου κατά 90.000 φορές μικρότερες απ' ό,τι οι συγκεντρώσεις ρανιβιζουμάμπης στο υαλοειδές.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με σκοπό να εξεταστεί η φαρμακοκινητική της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού των ασθενών με νεοαγγειακή AMD το 68% (136 από τους 200) των ασθενών παρουσίαζαν νεφρική δυσλειτουργία (46,5% ελαφριά [50-80 ml/min], 20% μέτρια [30-50 ml/min] και 1,5% σοβαρή [<30 ml/min]). Στους ασθενείς με RVO το 48,2% (253 από 525) είχαν νεφρική δυσλειτουργία (36,4% ήπια, 9,5% μέτρια και 2,3% σοβαρή). Η συστηματική κάθαρση ήταν ελαφρώς μικρότερη, κάτι όμως που δεν ήταν κλινικά σημαντικό.

Ηπατική δυσλειτουργία: Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με σκοπό να εξεταστεί η φαρμακοκινητική της ρανιβιζουμάμπης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ενδοϋαλώδης χορήγηση της ρανιβιζουμάμπης και στους δύο οφθαλμούς σε πιθήκους *cynomolgus* σε δόσεις από 0,25 mg/οφθαλμό έως 2,0 mg/οφθαλμό μία φορά κάθε 2 εβδομάδες για έως 26 εβδομάδες οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενα οφθαλμικά αποτελέσματα.

Ενδοφθάλμια, παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις όσον αφορά το ερυθρό και τα κύτταρα του προσθίου θαλάμου με κορύφωση 2 ημέρες μετά την ένεση. Η βαρύτητα της φλεγμονώδους αντίδρασης κατά κανόνα μειώθηκε με τις επόμενες ενέσεις ή κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης. Στο οπίσθιο τμήμα, παρατηρήθηκαν διήθηση του υαλοειδούς με κύτταρα και εξιδρώματα, που επίσης έτειναν να είναι δοσοεξαρτώμενα και γενικά επέμειναν έως το τέλος της περιόδου θεραπείας. Στη μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων, η βαρύτητα της φλεγμονής του υαλοειδούς αυξήθηκε όσο αυξανόταν ο αριθμός των

ενέσεων. Ωστόσο, καταγράφηκαν ενδείξεις αναστρεψιμότητας μετά την ανάρρωση. Η φύση και ο χρόνος εκδήλωσης της φλεγμονής του οπίσθιου τμήματος είναι ενδεικτικά της αντισωματικής απάντησης με τη μεσολάβηση του ανοσιακού συστήματος που μπορεί να είναι κλινικά άσχετη. Ανάπτυξη καταρράκτη παρατηρήθηκε σε ορισμένα ζώα μετά από σχετικά μεγάλη περίοδο έντονης φλεγμονής, υποδεικνύοντας ότι οι αλλοιώσεις στο φακό οφείλονταν σε σοβαρή φλεγμονή. Παροδική αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά τη χορήγηση παρατηρήθηκε μετά από ενδοϋαλώδεις ενέσεις ανεξαρτήτως της δόσης.

Μικροσκοπικές οφθαλμικές αλλοιώσεις συνδέθηκαν με φλεγμονή και δεν ήταν ενδεικτικές εκφυλιστικών εξεργασιών. Κοκκιωματώδεις φλεγμονώδεις αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν στην οπτική θηλή ορισμένων οφθαλμών. Αυτές οι αλλοιώσεις του οπίσθιου τμήματος περιορίστηκαν και σε κάποιες περιπτώσεις υποχώρησαν πλήρως κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης.

Μετά από ενδοϋαλώδη χορήγηση, δεν εντοπίστηκαν σημεία συστηματικής τοξικότητας. Αντισώματα στον ορό και το υαλοειδές σώμα έναντι της ρανιβιζουμάμπης βρέθηκαν σε μια υποομάδα ζώων που έλαβαν θεραπεία.

Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με καρκινογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση.

Σε εγκύους πιθήκους, ενδοϋαλώδης θεραπεία με ρανιβιζουμάμπη που κατέληξε σε μέγιστες συστηματικές εκθέσεις 0,9-7 φορές τη χειρότερη περίπτωση κλινικής έκθεσης δεν προκάλεσε τοξικότητα στην ανάπτυξη ή τερατογένεση και δεν είχε επίδραση στο βάρος ή τη δομή του πλακούντα, παρόλα αυτά με βάση τη φαρμακολογική δράση της η ρανιβιζουμάμπη θα πρέπει να θεωρείται ως δυνητικά τερατογόνο και εμβρυοτοξικό.

Η απουσία μεσολαβούμενων από τη ρανιβιζουμάμπη επιδράσεων στην ανάπτυξη του εμβρύου είναι εμφανώς σχετιζόμενη κυρίως με την αδυναμία του τμήματος Fab να διέλθει τον πλακούντα. Εντούτοις έχει περιγραφεί μια περίπτωση με υψηλά μητρικά επίπεδα ορού ρανιβιζουμάμπης και παρουσία ρανιβιζουμάμπης στον ορό του εμβρύου, υποδεικνύοντας ότι το αντίσωμα έναντι της ρανιβιζουμάμπης (περιέχοντας την περιοχή Fc) έδρασε ως πρωτεΐνη φορέας για τη ρανιβιζουμάμπη μειώνοντας την κάθαρση του μητρικού ορού και διευκολύνοντας τη μεταφορά μέσω του πλακούντα. Καθώς οι εξετάσεις για την εμβρυϊκή ανάπτυξη πραγματοποιήθηκαν σε υγιή έγκυα ζώα και νόσοι (όπως ο διαβήτης) μπορεί να τροποποιήσουν τη διαπερατότητα του πλακούντα ως προς ένα τμήμα Fab, η μελέτη θα πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
α,α-τρεχαλόζη διϋδρική

Πολυσορβικό 20 (E432)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στη σφραγισμένη της θήκη μέσα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Πριν από τη χρήση, η κλειστή θήκη μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) για έως 30 ημέρες.

Μόλις η προγεμισμένη σύριγγα φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C), δεν πρέπει να επανατοποθετείται στο ψυγείο και πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 30 ημερών όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου ή μέχρι την αρχική ημερομηνία λήξης, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,165 ml αποστειρωμένου διαλύματος σε μία προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ένα πώμα εισχώρησης εμβόλου από βρωμοβουτυλικό ελαστικό και καπάκι σύριγγας που αποτελείται από μία λευκή σφραγίδα ασφαλείας με ένα γκριζό ελαστικό πώμα άκρου που περιλαμβάνει έναν προσαρμογέα Luer lock. Η προγεμισμένη σύριγγα έχει ένα έμβολο σε σχήμα ράβδου και λαβή δακτύλων και είναι συσκευασμένη σε μία σφραγισμένη θήκη.

Συσκευασία που περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

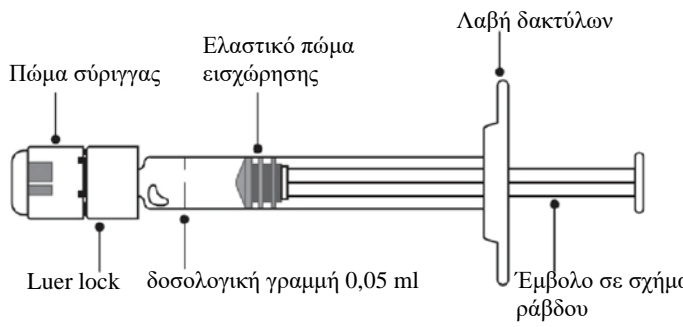
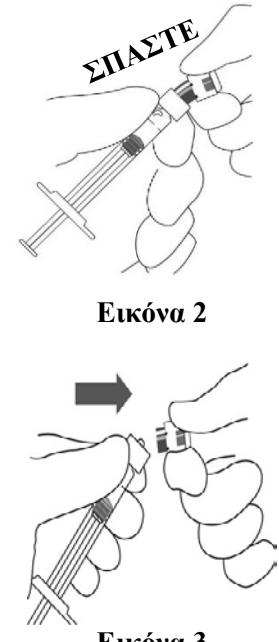
Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η προγεμισμένη σύριγγα είναι αποστειρωμένη. Μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν αν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη. Η αποστείρωση της προγεμισμένης σύριγγας δεν είναι εγγυημένη παρά μόνο εάν η θήκη παραμείνει σφραγισμένη. Μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα αν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο, θολό ή περιέχει σωματίδια.

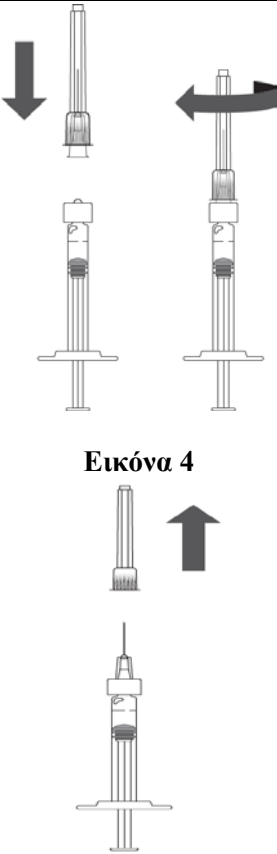
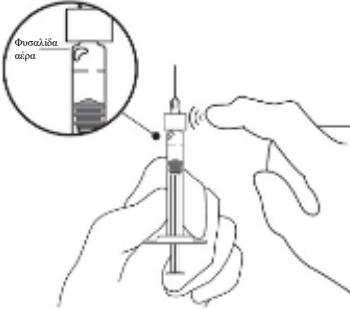
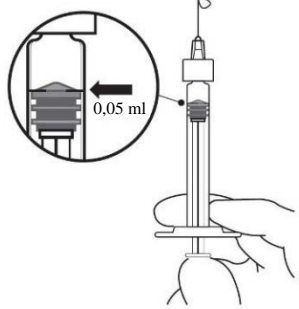
Η προγεμισμένη σύριγγα έχει μεγαλύτερο περιεχόμενο από την συνιστώμενη δόση των 0,5 mg. Ο εξαγωγίμος όγκος της προγεμισμένης σύριγγας (0,1 ml) δεν προορίζεται στο σύνολό του για χρήση. Η επιπλέον ποσότητα πρέπει να αποβάλλεται πριν από την ένεση. Η ένεση του συνόλου του όγκου της προγεμισμένης σύριγγας θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την υπερδοσολογία. Για να απομακρύνετε τη φυσαλίδα αέρος μαζί με την περίσσεια φαρμάκου, πιέστε αργά το έμβολο έως ότου το άκρο κάτω από το θόλο του ελαστικού πώματος ευθυγραμμιστεί με τη μαύρη δοσολογική γραμμή της σύριγγας (που ισοδυναμεί με 0,05 ml δηλαδή, 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης).

Για την ενδοϋαλώδη ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια αποστειρωμένη βελόνη σύριγγας 30G x ½".

Για να ετοιμάσετε το Rexatilux για ενδοϋαλώδη χορήγηση, παρακαλείστε να ακολουθήσετε πιστά τις παρακάτω οδηγίες χρήσεως:

Εισαγωγή	Διαβάστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες πριν από τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας. Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η προγεμισμένη σύριγγα είναι αποστειρωμένη. Μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν αν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη. Το άνοιγμα της σφραγισμένης θήκης και όλα τα επακόλουθα βήματα πρέπει να γίνονται υπό άσηπτες συνθήκες. Σημείωση: Η δόση πρέπει να καθοριστεί σε 0,05 ml.
-----------------	---

<p>Περιγραφή προγεμισμένης σύριγγας</p>	 <p style="text-align: center;">Εικόνα 1</p>	
<p>Προετοιμασία</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Επιβεβαιώστε ότι η συσκευασία περιέχει: <ul style="list-style-type: none"> • μία αποστειρωμένη προγεμισμένη σύριγγα σε σφραγισμένη θήκη. 2. Τραβήξτε το καπάκι από τη θήκη της σύριγγας και χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική απομακρύνετε προσεκτικά τη σύριγγα. 	
<p>Ελέγξτε τη σύριγγα</p>	<ol style="list-style-type: none"> 3. Ελέγξτε ότι: <ul style="list-style-type: none"> • το πώμα της σύριγγας δεν έχει αποσυνδεθεί από το Luer lock. • Η σύριγγα δεν έχει υποστεί ζημιά. • Το διάλυμα εμφανίζεται διαυγές άχρωμο έως ωχροκίτρινο και δεν περιέχει σωματίδια. 4. Αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω δε αληθεύει απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα και χρησιμοποιήστε μια άλλη. 	
<p>Αφαιρέστε το πώμα της σύριγγας</p>	<ol style="list-style-type: none"> 5. Σπάστε (μην γυρίσετε ή περιστρέψετε) το πώμα της σύριγγας (βλ. Εικόνα 2). 6. Πετάξτε το πώμα της σύριγγας (βλ. Εικόνα 3). 	 <p style="text-align: center;">Εικόνα 2</p> <p style="text-align: center;">Εικόνα 3</p>

<p>Προσαρμόστε τη βελόνα</p>	<p>7. Προσαρμόστε μία αποστειρωμένη βελόνη σύριγγας 30G x ½" βιδώνοντας την σφιχτά στον προσαρμογέα Luer lock (βλ. Εικόνα 4).</p> <p>8. Αφαιρέστε με προσοχή το πώμα της βελόνας τραβώντας το σε ευθεία. (βλ. Εικόνα 5).</p> <p>Σημείωση: Μην σκουπίσετε τη βελόνα σε οποιαδήποτε στιγμή.</p>	 <p>Εικόνα 4</p> <p>Εικόνα 5</p>
<p>Διώξτε τις φυσαλίδες αέρα</p>	<p>9. Κρατήστε τη σύριγγα κατακόρυφα.</p> <p>10. Αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα, χτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάχτυλό σας έως ότου οι φυσαλίδες ανέβουν στην κορυφή (βλ. Εικόνα 6).</p>	 <p>Εικόνα 6</p>
<p>Καθορίστε τη δόση</p>	<p>11. Κρατήστε τη σύριγγα στο επίπεδο των ματιών και σπρώξτε προσεκτικά το έμβολο έως ότου το άκρο κάτω από το θόλο του ελαστικού πώματος ευθυγραμμιστεί με τη δοσολογική ένδειξη (βλ. Εικόνα 7). Αυτό θα αποβάλλει τον αέρα και θα θέσει τη δόση στα 0,05 ml.</p> <p>Σημείωση: Η ράβδος του εμβόλου είναι προσαρτημένη στο ελαστικό πώμα εισχώρησης. Μην τραβήξετε προς τα πίσω τη ράβδο του εμβόλου - αυτό γίνεται για να αποφευχθεί η εισρόφηση αέρα μέσα στη σύριγγα.</p>	 <p>Εικόνα 7</p>

Κάντε την ένεση	<p>Η διαδικασία της ένεσης θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες.</p> <p>12. Η βελόνα ένεσης πρέπει να εισάγεται 3,5-4,0 mm πίσω από τη σκληροκερατοειδή στεφάνη στην υαλοειδή κοιλότητα, αποφεύγοντας τον οριζόντιο μεσημβρινό και στοχεύοντας προς το κέντρο του οφθαλμικού βολβού.</p> <p>13. Ενέστε αργά έως ότου το ελαστικό πώμα εισχώρησης φτάσει στο κατώτατο άκρο της σύριγγας ώστε να απελευθερωθεί ο όγκος των 0,05 ml.</p> <p>14. Στις μετέπειτα ενέσεις, θα πρέπει να χρησιμοποιείται διαφορετικό σημείο του σκληρού χιτώνα</p> <p>15. Μετά την ένεση, μην επαναποθετήσετε το πώμα στη βελόνα και μην την αποσπάσετε από τη σύριγγα, Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα μαζί με τη βελόνα σε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες απαιτήσεις</p>
------------------------	---

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2043/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν την εισαγωγή του προϊόντος στην αγορά κάθε Κράτους Μέλους ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει το τελικό εκπαιδευτικό υλικό με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει μετά από συζητήσεις και συμφωνίες με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Rexatilux, κατά την εισαγωγή στην αγορά και μετά από αυτή, θα παρέχεται σε όλες τις οφθαλμολογικές κλινικές όπου το Rexatilux αναμένεται να χρησιμοποιηθεί επικαιροποιημένο πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή.

Το πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή θα πρέπει να παρέχεται τόσο με τη μορφή εγχειριδίων όσο και σε μορφή αρχείου ήχου τα οποία περιέχουν τις ακόλουθες πληροφορίες:

- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Πώς να προετοιμασθείτε για τη θεραπεία με Rexatilux
- Ποια είναι τα βήματα που ακολουθούν τη θεραπεία με Rexatilux
- Βασικά σημεία και συμπτώματα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβανομένης της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, της ενδοφθάλμια φλεγμονής, της αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς και ρήξης αμφιβληστροειδούς και της λοιμώδους ενδοφθαλμίτιδας
- Πότε να αναζητήσει επείγουσα φροντίδα από τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ
ΦΙΑΛΙΔΙΟ + ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΒΕΛΟΝΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rexatilux 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
ρανιβιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml περιέχει 10 mg ρανιβιζουμάμπης. Φιαλίδιο που περιέχει 2,3 mg ρανιβιζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ακόμα: L-ιστιδίνη, α,α-τρεχαλόζη διϋδρική, πολυσορβικό 20, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 x 0,23 ml φιαλίδιο, 1 διηθητική βελόνα.
Εφάπαξ δόση σε ενήλικες: 0,5 mg/0,05 ml. Ο υπερβάλλον όγκος να απορρίπτεται.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοϋαλώδης χορήγηση.
Φιαλίδιο και διηθητική βελόνα για μία μόνο χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Η διηθητική βελόνα δεν προορίζεται για ένεση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

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

08039, Barcelona,

Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2043/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rexatilux 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
ρανιβιζουμάμπη
Ενδοϋαλώδης χορήγηση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2,3 mg/0,23 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rexatilux 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ρανιβιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,165 ml περιέχει 1,65 mg ρανιβιζουμάμπης (10 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ακόμα: L-ιστιδίνη, α,α-τρεχαλόζη διϋδρική, πολυσορβικό 20, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα με 0,165 ml
Εφάπαξ δόση 0,5 mg/0,05 ml.
Η υπερβάλλουσα ποσότητα πρέπει να αποβάλλεται πριν την ένεση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση. Μετά το άνοιγμα της σφραγισμένης θήκης, προχωρήστε υπό άσηπτες συνθήκες.
Ορίστε τη δόση στη δοσολογική ένδειξη των 0,05 ml
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοϋαλώδης χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στη σφραγισμένη θήκη της μέσα στο κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2043/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΑΛΟΥΜΙΝΟΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rexatilux 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ρανιβιζουμάμπη
Ενδοϋαλώδης χορήγηση

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

0,165 ml

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rexatilux 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
ρανιβιζουμάμπη
Ενδοϋαλώδης χορήγηση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,165 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ενήλικα ασθενή

Rexatilux 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα Ρανιβιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rexatilux και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rexatilux
3. Πώς χορηγείται το Rexatilux
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rexatilux
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rexatilux και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Rexatilux

Το Rexatilux είναι ένα διάλυμα το οποίο ενίεται μέσα στο μάτι. Το Rexatilux ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντινεοαγγειωτικοί παράγοντες. Περιέχει τη δραστική ουσία που ονομάζεται ρανιβιζουμάμπη.

Ποια είναι η χρήση του Rexatilux

Το Rexatilux χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία ορισμένων οφθαλμοπαθειών που προκαλούν βλάβη της όρασης.

Αυτές οι παθήσεις είναι αποτέλεσμα βλάβης του αμφιβληστροειδούς (του ευαίσθητου στο φως στρώματος στο πίσω μέρος του ματιού) οι οποίες προκαλούνται από:

- Ανάπτυξη μη φυσιολογικών αιμοφόρων αγγείων, που παρουσιάζουν διαρροή. Αυτό παρατηρείται σε νόσους όπως η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (AMD) και η παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (PDR, μία νόσος που προκαλείται από το διαβήτη). Μπορεί επίσης να σχετίζεται με χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV) που οφείλεται σε παθολογική μυωπία, (PM), αγγειοειδείς ταινίες, κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια ή φλεγμονώδη CNV.
- Οίδημα της ωχράς κηλίδας (οίδημα του κέντρου του αμφιβληστροειδούς). Αυτό το οίδημα μπορεί να προκληθεί από διαβήτη (μια πάθηση που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας διαβητικής αιτιολογίας (DME) ή από την απόφραξη φλεβών του αμφιβληστροειδούς (μια πάθηση που ονομάζεται απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO)).

Πώς δρα το Rexatilux

Το Rexatilux αναγνωρίζει και συνδέεται εξειδικευμένα σε μία πρωτεΐνη η οποία ονομάζεται ανθρώπινος αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας A (VEGF-A) και είναι παρούσα στο μάτι. Σε περίπτωση ο VEGF-A προκαλεί την ανάπτυξη ανώμαλων αιμοφόρων αγγείων και οίδημα στο μάτι

που μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη της όρασης σε παθήσεις όπως η AMD, η DME, η PDR, η RVO, η PM και η CNV. Επειδή το Rexatilux συνδέεται με τον VEGF-A μπορεί να παρεμποδίσει τις δράσεις του και να αποτρέψει την ανώμαλη ανάπτυξη και το οίδημα.

Σε αυτές τις παθήσεις το Rexatilux βοηθά να σταθεροποιηθεί και σε πολλές περιπτώσεις να βελτιωθεί η όραση σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rexatilux

Δεν πρέπει να λάβετε το Rexatilux

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ρανιβιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση λοίμωξης μέσα στο μάτι ή γύρω από αυτό.
- Σε περίπτωση που νιώθετε πόνο ή παρατηρείτε ερυθρότητα (σοβαρή ενδοφθάλμια φλεγμονή) στο μάτι.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Rexatilux.

- Το Rexatilux χορηγείται με τη μορφή ένεσης στο μάτι. Μερικές φορές, μετά από τη θεραπεία με Rexatilux μπορεί να εμφανιστεί λοίμωξη στο εσωτερικό τμήμα του ματιού, πόνος ή ερυθρότητα (φλεγμονή), αποκόλληση ή ρήξη μιας από τις στοιβάδες στο πίσω μέρος του ματιού (αποκόλληση ή ρήξη αμφιβληστροειδούς και αποκόλληση ή ρήξη του μελάγχροου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς) ή θύλωση του φακού (καταρράκτης). Είναι σημαντικό να εντοπίσετε και να αντιμετωπίσετε μια λοίμωξη αυτού του είδους ή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς όσο το δυνατόν συντομότερα. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε σημεία όπως πόνος ή αυξημένη ενόχληση στο μάτι, επιδεινούμενη ερυθρότητα στο μάτι, θολή ή μειωμένη όραση, αυξημένο αριθμό μικρών σωματιδίων στο οπτικό σας πεδίο ή αυξημένη ευαισθησία στο φως.
- Σε ορισμένους ασθενείς η ενδοφθάλμια πίεση μπορεί να αυξηθεί για σύντομο διάστημα αμέσως μετά την ένεση. Καθώς αυτό είναι κάτι που μπορεί να μην το παρατηρήσετε, ο γιατρός σας μπορεί να το παρακολουθεί μετά από κάθε ένεση.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε προηγούμενο ιστορικό οφθαλμικών παθήσεων ή οφθαλμικών θεραπειών ή αν έχετε πάθει εγκεφαλικό επεισόδιο ή σας παρουσιάστηκαν παροδικά σημεία εγκεφαλικού επεισοδίου (αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, δυσκολία στην ομιλία ή την κατανόηση). Αυτή η πληροφορία θα ληφθεί υπ' όψη για να εκτιμηθεί αν το Rexatilux είναι η κατάλληλη θεραπεία για εσάς.

Παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε στην παράγραφο 4 («Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες») για λεπτομερέστερες πληροφορίες σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rexatilux.

Παιδιά και έφηβοι (κάτω από 18 ετών)

Η χρήση του Rexatilux σε παιδιά και εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί και συνεπώς δεν συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Rexatilux

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κόηση και θηλασμός

- Οι γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον τρεις επιπλέον μήνες μετά την τελευταία ένεση Rexatilux.
- Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Rexatilux σε έγκυες γυναίκες. Το Rexatilux δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, συζητήστε το με τον γιατρό σας πριν τη θεραπεία με Rexatilux.

- Μικρές ποσότητες Rexatilux μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα, ως εκ τούτου το Rexatilux δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν από τη θεραπεία με Rexatilux.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μετά τη θεραπεία με Rexatilux, μπορεί η όρασή σας να θολώσει προσωρινά. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει.

Το Rexatilux περιέχει πολυσορβικό.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,005 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε χορηγούμενη δόση των 0,05 ml, που αντιστοιχεί σε 0,10 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το Rexatilux

Το Rexatilux χορηγείται ως εφάπαξ ένεση στο μάτι από τον οφθαλμίατρο σας με τη χρήση ενός τοπικού αναισθητικού. Η συνήθης δόση μιας ένεσης είναι 0,05 ml (τα οποία περιέχουν 0,5 mg δραστικής ουσίας). Το διάστημα μεταξύ δύο δόσεων που χορηγούνται στο ίδιο μάτι θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Όλες οι ενέσεις θα σας χορηγηθούν από τον οφθαλμίατρο σας.

Πριν την ένεση ο γιατρός σας θα πλύνει προσεκτικά το μάτι σας για να αποφύγει τη μόλυνση. Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει επίσης ένα τοπικό αναισθητικό για να ελαττώσει ή να αποτρέψει τον πόνο που ίσως σας προκαλέσει η ένεση.

Η θεραπεία αρχίζει με μία ένεση Rexatilux ανά μήνα. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την κατάσταση του ματιού σας και ανάλογα με το πως ανταποκρίνεστε στη θεραπεία, θα αποφασίσει αν και πότε χρειάζεστε να υποβληθείτε σε επιπλέον θεραπεία.

Λεπτομερείς οδηγίες για τη χρήση δίδονται στο τέλος αυτού του φυλλαδίου κάτω από τον τίτλο «Πώς να παρασκευάσετε και να χορηγήσετε το Rexatilux σε ενήλικες».

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Το Rexatilux μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω χωρίς προσαρμογή της δόσης.

Πριν διακοπεί η θεραπεία με Rexatilux

Εάν σκέφτεστε να διακόψετε τη θεραπεία με Rexatilux, παρακαλείσθε να το συζητήσετε στο επόμενο ραντεβού με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει και θα αποφασίσει για πόσο διάστημα πρέπει να λάβετε θεραπεία με Rexatilux.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rexatilux οφείλονται είτε στο φάρμακο καθ' αυτό είτε στη διαδικασία της ένεσης και προσβάλλουν κυρίως το μάτι.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται παρακάτω:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους): Αποκόλληση ή ρήξη της στοιβάδας στο πίσω μέρος του ματιού (αποκόλληση ή ρήξη αμφιβληστροειδούς), με αποτέλεσμα λάμπεις φωτός με σωματίδια που επιδεινώνονται σε προσωρινή απώλεια της όρασης ή θόλωση του φακού (καταρράκτης).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους): Τύφλωση, λοίμωξη του βολβού του ματιού (ενδοφθαλμίτιδα) με φλεγμονή του εσωτερικού του ματιού.

Τα συμπτώματα που μπορεί να σας παρουσιαστούν είναι πόνος ή αυξημένη ενόχληση στο μάτι, ερυθρότητα του ματιού που επιδεινώνεται, θολή ή μειωμένη όραση, αυξανόμενος αριθμός μικρών σωματιδίων στην όρασή σας, ή αυξημένη ευαισθησία στο φως. **Παρακαλείστε όπως ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται παρακάτω:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

Οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: φλεγμονή του ματιού, αιμορραγία στο πίσω μέρος του ματιού (αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς), οπτικές διαταραχές, πόνο στο μάτι, μικρά σωματίδια ή κηλίδες στο οπτικό σας πεδίο (εξιδρώματα), εστίες αιμορραγίας στο μάτι, ερεθισμός του ματιού, αίσθηση παρουσίας ξένου σώματος στο μάτι, αυξημένη παραγωγή δακρύων, φλεγμονή ή λοίμωξη των ορίων των βλεφάρων (βλεφαρίτιδα) ξηροφθαλμία, ερυθρότητα ή κνησμό του ματιού και αυξημένη οφθαλμική πίεση.

Μη οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: ερεθισμένο λαιμό, ρινική συμφόρηση, καταρροή, πονοκέφαλο και πόνο στις αρθρώσεις.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν μετά τη θεραπεία με Rexatilux περιγράφονται παρακάτω:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: Ελαττωμένη οξύτητα της όρασης, οίδημα ενός τμήματος του ματιού (ραγοειδής, κερατοειδής), φλεγμονή του κερατοειδούς (πρόσθιο τμήμα του ματιού), μικρά σημάδια στην επιφάνεια του ματιού, θολή όραση, αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, αιμορραγία στο μάτι, έκκριμα από το μάτι με κνησμό, ερυθρότητα και οίδημα, (επιπεφυκίτιδα), ευαισθησία στο φως, οφθαλμική δυσφορία, οίδημα του βλεφάρου, πόνος του βλεφάρου.

Μη-οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: Ουρολοίμωξη, χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (με συμπτώματα όπως κόπωση, λαχάνιασμα, ζάλη, χλωμό δέρμα), άγχος, βήχας, ναυτία, αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός και ερυθρότητα του δέρματος.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: Φλεγμονή και αιμορραγία στο μπροστινό τμήμα του ματιού, θύλακες με πύον στο μάτι, μεταβολές στο κεντρικό μέρος της οφθαλμικής επιφάνειας, πόνο ή ερεθισμό στη θέση της ένεσης, μη φυσιολογική αίσθηση στο μάτι, ερεθισμός του βλεφάρου.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rexatilux

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά την ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.
- Πριν από τη χρήση, το σφραγισμένο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) για έως 30 ημέρες. Μόλις το φιαλίδιο φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C), δεν πρέπει να επαναποθετείται στο ψυγείο και πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί

εντός 30 ημερών όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου ή μέχρι την αρχική ημερομηνία λήξης, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα.

- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Μην χρησιμοποιείτε συσκευασία που έχει υποστεί βλάβη.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rexatilux

- Η δραστική ουσία είναι ρανιβιζουμάμπη. Κάθε ml περιέχει 10 mg ρανιβιζουμάμπης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3 mg ρανιβιζουμάμπης σε 0,23 ml διαλύματος. Αυτό παρέχει μια ποσότητα για χρήση η οποία αποδίδει μία εφάπαξ δόση 0,05 ml η οποία περιέχει 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, α,α-τρεχαλόζη διϋδρική, πολυσορβικό 20, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Rexatilux και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rexatilux είναι ένα ενέσιμο διάλυμα σε ένα φιαλίδιο (0,23 ml). Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο ως ωχροκίτρινο και υδατικό.

Συσκευασία που περιέχει φιαλίδιο + διηθητική βελόνα

Συσκευασία που περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο ρανιβιζουμάμπης με πώμα από ελαστικό βρωμοβουτυλίου, μία αμβλεία διηθητική βελόνα (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 μικρόμετρα) για την αναρρόφηση του περιεχομένου του φιαλιδίου. Όλα τα στοιχεία της συσκευασίας προορίζονται για μία μόνο χρήση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

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

Παρασκευαστής

Kymos S.L.

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας ΕΕΕΕ}

ΟΙ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΑΠΕΥΘΥΝΟΝΤΑΙ ΜΟΝΟ ΣΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ:

Παρακαλείστε όπως αναφερθείτε επίσης στην παράγραφο 3 «Πώς χορηγείται το Rexatilux».

Πώς να παρασκευάσετε και να χορηγήσετε το Rexatilux σε ενήλικες

Φιαλίδιο μίας χρήσης αποκλειστικά για ενδοϋαλώδη χορήγηση.

Το Rexatilux πρέπει να χορηγείται από οφθαλμίατρο πεπειραμένο στις ενδοϋαλώδεις ενέσεις.

Στην υγρή μορφή AMD, στη CNV, στην PDR και την ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε DME ή στο δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO η συνιστώμενη δόση του Rexatilux είναι 0,5 mg χορηγούμενα μια φορά το μήνα ως εφάπαξ ενδοϋαλώδης ένεση. Αυτό αντιστοιχεί σε όγκο ένεσης 0,05 ml. Το μεσοδιάστημα μεταξύ της χορήγησης με ένεση δύο δόσεων στον ίδιο οφθαλμό θα πρέπει να είναι τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες.

Η θεραπεία ξεκινά με μία ένεση ανά μήνα έως ότου επιτευχθεί μέγιστη οπτική οξύτητα ή/και δεν υπάρχουν σημεία δραστηριότητας της νόσου, δηλαδή καμία μεταβολή στην οπτική οξύτητα και σε άλλα σημεία και συμπτώματα της νόσου υπό συνεχιζόμενη θεραπεία. Σε ασθενείς με υγρή μορφή AMD, DME, PDR και RVO, αρχικά μπορεί να χρειαστούν τρεις ή περισσότερες διαδοχικές μηνιαίες ενέσεις.

Στη συνέχεια, η παρακολούθηση και τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα πρέπει να καθορίζονται από τον ιατρό και θα πρέπει να βασίζονται στην δραστηριότητα της νόσου, όπως αυτή αξιολογείται από την οπτική οξύτητα ή/και τις ανατομικές παραμέτρους.

Εάν κατά την άποψη του γιατρού, οι οπτικές και ανατομικές παράμετροι καταδεικνύουν ότι ο ασθενής δεν ωφελείται από την συνεχιζόμενη θεραπεία, το Rexatilux θα πρέπει να διακόπτεται.

Η παρακολούθηση για δραστηριότητα της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει κλινική εξέταση, ελέγχους λειτουργικότητας ή απεικονιστικές τεχνικές (π.χ. τομογραφία οπτικής πυκνότητας ή αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη).

Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με το σχήμα χορήγησης θεραπείας και παράτασης, τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα μπορούν σταδιακά να παραταθούν έως ότου επανεμφανιστούν σημεία δραστηριότητας της νόσου. Τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα πρέπει να παρατείνονται κατά όχι περισσότερο από δύο εβδομάδες κάθε φορά για την AMD και μπορεί να παραταθούν έως ένα μήνα κάθε φορά για το DME. Για την PDR και την RVO τα μεσοδιαστήματα θεραπείας μπορούν επίσης να παραταθούν σταδιακά, εντούτοις δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα ως προς την διάρκεια των μεσοδιαστημάτων. Αν η δραστηριότητα της νόσου επανεμφανισθεί, τα μεσοδιαστήματα θα πρέπει να συντομευθούν ανάλογα.

Η θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε CNV θα πρέπει να καθορίζεται ξεχωριστά για κάθε ασθενή με βάση τη δραστηριότητα της νόσου. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μόνο μία ή δύο ενέσεις κατά τους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας. Άλλοι μπορεί να χρειάζονται πιο συχνή θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μηνιαίας ένεσης. Σε δευτεροπαθή CNV από παθολογική μυωπία (PM), πολλοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μόνο μία ή δύο ενέσεις κατά το πρώτο έτος.

Ρανιβιζουμάμπη και φωτοπηξία με laser στο DME και το δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από BRVO

Υπάρχει κάποια εμπειρία από τη χορήγηση της ρανιβιζουμάμπης ταυτόχρονα με φωτοπηξία με laser. Όταν χορηγείται την ίδια ημέρα, το Rexatilux θα πρέπει να χορηγείται το λιγότερο 30 λεπτά μετά τη φωτοπηξία με laser. Το Rexatilux μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε φωτοπηξία με laser.

Ρανιβιζουμάμπη και φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη σε δευτεροπαθή CNV από PM
Δεν υπάρχει εμπειρία από την ταυτόχρονη χορήγηση ρανιβιζουμάμπης και βερτεπορφίνης.

Το Rexatilux πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Η διαδικασία της ένεσης πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες, στις οποίες περιλαμβάνεται η χειρουργική αντισηψία των χεριών, η χρήση αποστειρωμένων γαντιών, αποστειρωμένου ιατρείου και αποστειρωμένου διαστολέα βλεφάρων (ή ισοδύναμου), καθώς και η δυνατότητα διενέργειας αποστειρωμένης παρακέντησης (εάν χρειαστεί). Πριν από τη διενέργεια της ενδοϋαλώδους ένεσης, πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς για αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Πριν από την ένεση, πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη αναισθησία και να εφαρμόζεται ένα τοπικό μικροβιοκτόνο ευρέως φάσματος για την απολύμανση του περιοφθαλμικού δέρματος, του βλεφάρου και της οφθαλμικής επιφάνειας, σύμφωνα με την ισχύουσα τοπική πρακτική.

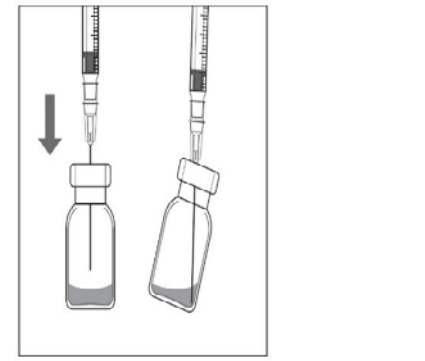

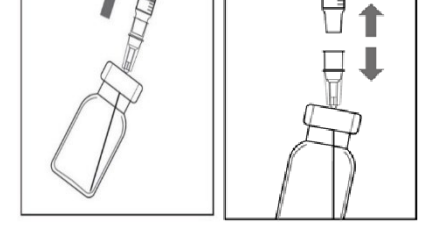
Συσκευασία που περιέχει φιαλίδιο + διηθητική βελόνα

Όλα τα στοιχεία της συσκευασίας είναι αποστειρωμένα και προορίζονται για μία χρήση μόνο. Οποιοδήποτε στοιχείο η συσκευασία του οποίου παρουσιάζει σημεία φθοράς ή παραποίησης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Η αποστείρωση δεν είναι εγγυημένη παρά μόνο εάν η σφράγιση του στοιχείου της συσκευασίας παραμένει άθικτη. Επαναχρησιμοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη ή άλλο νόσημα/τραύμα.

Για την προετοιμασία και την ενδοϋαλώδη ένεση χρειάζονται τα ακόλουθα ιατροτεχνολογικά προϊόντα μίας χρήσης:

- μία διηθητική βελόνα 5 μm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, περιλαμβάνεται στη συσκευασία)
- μία αποστειρωμένη σύριγγα 1 ml (που περιλαμβάνει επισήμανση στο 0,05 ml, δεν περιλαμβάνεται σε αυτήν τη συσκευασία Rexatilux)
- μία βελόνα σύριγγας (30G x ½", δεν περιλαμβάνεται σε αυτήν τη συσκευασία Rexatilux)

Για να ετοιμάσετε το Rexatilux για ενδοϋαλώδη χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς, παρακαλούμε ακολουθήστε πιστά τις παρακάτω οδηγίες:

	1. Πριν την αναρρόφηση, αφαιρέστε το πώμα του φιαλιδίου και καθαρίστε το διάφραγμα του φιαλιδίου (π.χ. με μαντηλάκι με 70% οινόπνευμα).
	2. Συνδέστε μία διηθητική βελόνα 5 μm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 μm,) σε μία σύριγγα 1 ml (παρέχεται) χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική. Πιέστε την αμβλεία διηθητική βελόνα στο κέντρο του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου έως ότου η βελόνα αγγίξει την κάτω πλευρά του φιαλιδίου.
	3. Αναρροφήστε όλο το υγρό από το φιαλίδιο, κρατώντας το φιαλίδιο σε όρθια θέση, με ελαφρά κλίση για να διευκολυνθεί η πλήρης αναρρόφηση.
	4. Βεβαιωθείτε ότι όταν αδειάζετε το φιαλίδιο το έμβολο είναι αρκετά τραβηγμένο προς τα πίσω ώστε να αδειάσει εντελώς η διηθητική βελόνη.
	5. Αφήστε την αμβλεία διηθητική βελόνα στο φιαλίδιο και αποσυνδέστε τη σύριγγα από την αμβλεία διηθητική βελόνα. Η διηθητική βελόνα πρέπει να απορρίπτεται μετά την αναρρόφηση του περιεχομένου του φιαλιδίου και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ενδοϋαλώδη ένεση.
	6. Με άσηπτο τρόπο προσαρμόστε σταθερά μία βελόνα σύριγγας (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) στη σύριγγα.

	<p>7. Με προσοχή αφαιρέσατε το πόμα από τη βελόνα για την ένεση χωρίς να την αποσυνδέσετε από την σύριγγα.</p> <p>Σημείωση: κρατήστε σφιχτά τη σύνδεση της βελόνας για την ένεση ενόσω αφαιρείτε το πόμα.</p>
	<p>8. Προσεκτικά εκδιώξτε τον αέρα μαζί με την περίσσεια του διαλύματος από τη σύριγγα και προσαρμόστε τη δόση στην ένδειξη 0,05 ml της σύριγγας. Η σύριγγα είναι έτοιμη για ένεση.</p> <p>Σημείωση: Μην σκουπίσετε τη βελόνα για την ένεση. Μην τραβήξετε πίσω το έμβολο.</p>

Η βελόνη σύριγγας πρέπει να εισάγεται 3,5-4,0 mm πίσω από τη σκληροκερατοειδή στεφάνη στην υαλοειδή κοιλότητα, αποφεύγοντας τον οριζόντιο μεσημβρινό και στοχεύοντας προς το κέντρο του οφθαλμικού βολβού. Κατόπιν, χορηγείται η ποσότητα ένεσης των 0,05 ml το ένα διαφορετικό σημείο του σκληρού χιτώνα θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τις μετέπειτα ενέσεις.

Μετά την ένεση, μην επανατοποθετήσετε το πόμα στη βελόνα και μην την αποσπάσετε από τη σύριγγα. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα μαζί με τη βελόνα σε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες απαιτήσεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ενήλικα ασθενή

Rexatilux 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ρανιβιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rexatilux και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rexatilux
3. Πώς χορηγείται το Rexatilux
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rexatilux
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rexatilux και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Rexatilux

Το Rexatilux είναι ένα διάλυμα το οποίο ενίεται μέσα στο μάτι. Το Rexatilux ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντινεοαγγειωτικοί παράγοντες. Περιέχει τη δραστική ουσία που ονομάζεται ρανιβιζουμάμπη.

Ποια είναι η χρήση του Rexatilux

Το Rexatilux χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία ορισμένων οφθαλμοπαθειών που προκαλούν βλάβη της όρασης.

Αυτές οι παθήσεις είναι αποτέλεσμα βλάβης του αμφιβληστροειδούς (του ευαίσθητου στο φως στρώματος στο πίσω μέρος του ματιού) οι οποίες προκαλούνται από:

- Ανάπτυξη μη φυσιολογικών αιμοφόρων αγγείων, που παρουσιάζουν. Αυτό παρατηρείται σε νόσους όπως η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (AMD) και η παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (PDR, μία νόσος που προκαλείται από το διαβήτη). Μπορεί επίσης να σχετίζεται με χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV) που οφείλεται σε παθολογική μυωπία (PM) αγγειοειδείς ταινίες, κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια ή φλεγμονώδη CNV.
- Οίδημα της ωχράς κηλίδας (οίδημα του κέντρου του αμφιβληστροειδούς). Αυτό το οίδημα μπορεί να προκληθεί από διαβήτη (μια πάθηση που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας διαβητικής αιτιολογίας (DME) ή από την απόφραξη φλεβών του αμφιβληστροειδούς (μια πάθηση που ονομάζεται απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO)).

Πώς δρα το Rexatilux

Το Rexatilux αναγνωρίζει και συνδέεται εξειδικευμένα σε μία πρωτεΐνη η οποία ονομάζεται ανθρώπινος αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας A (VEGF-A) και είναι παρούσα στο μάτι. Σε περίπτωση ο VEGF-A προκαλεί την ανάπτυξη ανώμαλων αιμοφόρων αγγείων και οίδημα στο μάτι που μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη της όρασης σε παθήσεις όπως η AMD, η DME, η PDR, η RVO, η

PM και η CNV. Επειδή το Rexatilux συνδέεται με τον VEGF-A μπορεί να παρεμποδίσει τις δράσεις του και να αποτρέψει την ανώμαλη ανάπτυξη και το οίδημα.

Σε αυτές τις παθήσεις το Rexatilux βοηθά να σταθεροποιηθεί και σε πολλές περιπτώσεις να βελτιωθεί η όραση σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Rexatilux

Δεν πρέπει να λάβετε το Rexatilux

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ρανιβιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση λοίμωξης μέσα στο μάτι ή γύρω από αυτό.
- Σε περίπτωση που νιώθετε πόνο ή παρατηρείτε ερυθρότητα (σοβαρή ενδοφθάλμια φλεγμονή) στο μάτι.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί Rexatilux.

- Το Rexatilux χορηγείται με τη μορφή ένεσης στο μάτι. Μερικές φορές, μετά από τη θεραπεία με Rexatilux μπορεί να εμφανιστεί λοίμωξη στο εσωτερικό τμήμα του ματιού, πόνος ή ερυθρότητα (φλεγμονή), αποκόλληση ή ρήξη μιας από τις στοιβάδες στο πίσω μέρος του ματιού (αποκόλληση ή ρήξη αμφιβληστροειδούς και αποκόλληση ή ρήξη του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς) ή θόλωση του φακού (καταρράκτης). Είναι σημαντικό να εντοπίσετε και να αντιμετωπίσετε μια λοίμωξη αυτού του είδους ή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς όσο το δυνατόν συντομότερα. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε σημεία όπως πόνος ή αυξημένη ενόχληση στο μάτι, επιδεινούμενη ερυθρότητα στο μάτι, θολή ή μειωμένη όραση, αυξημένο αριθμό μικρών σωματιδίων στο οπτικό σας πεδίο ή αυξημένη ευαισθησία στο φως.
- Σε ορισμένους ασθενείς η ενδοφθάλμια πίεση μπορεί να αυξηθεί για σύντομο διάστημα αμέσως μετά την ένεση. Καθώς αυτό είναι κάτι που μπορεί να μην το παρατηρήσετε, ο γιατρός σας μπορεί να το παρακολουθεί μετά από κάθε ένεση.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε προηγούμενο ιστορικό οφθαλμικών παθήσεων ή οφθαλμικών θεραπειών ή αν έχετε πάθει εγκεφαλικό επεισόδιο ή σας παρουσιάστηκαν παροδικά σημεία εγκεφαλικού επεισοδίου (αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, δυσκολία στην ομιλία ή την κατανόηση). Αυτή η πληροφορία θα ληφθεί υπ' όψη για να εκτιμηθεί αν το Rexatilux είναι η κατάλληλη θεραπεία για εσάς.

Παρακαλούμε ανατρέξτε στην παράγραφο 4 («Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες») για λεπτομερέστερες πληροφορίες σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rexatilux.

Παιδιά και έφηβοι (κάτω από 18 ετών)

Η χρήση του Rexatilux σε παιδιά και εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί και συνεπώς δεν συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Rexatilux

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

- Οι γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον τρεις επιπλέον μήνες μετά την τελευταία ένεση Rexatilux.
- Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Rexatilux σε έγκυες γυναίκες. Το Rexatilux δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβryo. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, συζητήστε το με τον γιατρό σας πριν τη θεραπεία με Rexatilux.

- Μικρές ποσότητες Rexatilux μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα, ως εκ τούτου το Rexatilux δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν από τη θεραπεία με Rexatilux.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μετά τη θεραπεία με Rexatilux, μπορεί η όρασή σας να θολώσει προσωρινά. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει.

Το Rexatilux περιέχει πολυσορβικό.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,005 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε χορηγούμενη δόση των 0,05 ml, που αντιστοιχεί σε 0,10 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το Rexatilux

Το Rexatilux χορηγείται ως εφάπαξ ένεση στο μάτι από τον οφθαλμίατρο σας με τη χρήση ενός τοπικού αναισθητικού. Η συνήθης δόση μιας ένεσης είναι 0,05 ml (τα οποία περιέχουν 0,5 mg δραστικής ουσίας). Η προγεμισμένη σύριγγα έχει μεγαλύτερο περιεχόμενο από την συνιστώμενη δόση των 0,5 mg. Ο εξαγωγίσιμος όγκος της προγεμισμένης σύριγγας δεν προορίζεται στο σύνολό του για χρήση. Η επιπλέον ποσότητα πρέπει να αποβάλλεται πριν από την ένεση. Η ένεση του συνόλου του όγκου της προγεμισμένης σύριγγας θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την υπερδοσολογία. Το διάστημα μεταξύ δύο δόσεων που χορηγούνται στο ίδιο μάτι θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Όλες οι ενέσεις θα σας χορηγηθούν από το οφθαλμίατρο σας.

Πριν την ένεση ο γιατρός σας θα πλύνει προσεκτικά το μάτι σας για να αποφύγει τη μόλυνση. Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει επίσης ένα τοπικό αναισθητικό για να ελαττώσει ή να αποτρέψει τον πόνο που ίσως σας προκαλέσει η ένεση.

Η θεραπεία αρχίζει με μία ένεση Rexatilux ανά μήνα. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την κατάσταση του ματιού σας και ανάλογα με το πως ανταποκρίνεστε στη θεραπεία, θα αποφασίσει αν και πότε χρειάζεστε να υποβληθείτε σε επιπλέον θεραπεία.

Λεπτομερείς οδηγίες για τη χρήση δίδονται στο τέλος αυτού του φυλλαδίου κάτω από τον τίτλο «Πώς να παρασκευάσετε και να χορηγήσετε το Rexatilux».

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Το Rexatilux μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω χωρίς τροποποίηση της δόσης.

Πριν διακοπή η θεραπεία με Rexatilux

Εάν σκέφτεστε να διακόψετε τη θεραπεία με Rexatilux, παρακαλείσθε να το συζητήσετε στο επόμενο ραντεβού με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει και θα αποφασίσει για πόσο διάστημα πρέπει να λάβετε θεραπεία με Rexatilux.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rexatilux οφείλονται είτε στο φάρμακο καθ' αυτό είτε στη διαδικασία της ένεσης και προσβάλλουν κυρίως το μάτι.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται παρακάτω:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους): Αποκόλληση ή ρήξη της στοιβάδας στο πίσω μέρος του ματιού (αποκόλληση ή ρήξη αμφιβληστροειδούς), με αποτέλεσμα λάμπεις φωτός με σωματίδια που επιδεινώνονται σε προσωρινή απώλεια της όρασης ή θόλωση του φακού (καταρράκτης).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους): Τύφλωση, λοίμωξη του βολβού του ματιού (ενδοφθαλμίτιδα) με φλεγμονή του εσωτερικού του ματιού.

Τα συμπτώματα που μπορεί να σας παρουσιαστούν είναι πόνος ή αυξημένη ενόχληση στο μάτι, ερυθρότητα του ματιού που επιδεινώνεται, θολή ή μειωμένη όραση, αυξανόμενος αριθμός μικρών σωματιδίων στην όρασή σας, ή αυξημένη ευαισθησία στο φως. **Παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται παρακάτω:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

Οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: φλεγμονή του ματιού, αιμορραγία στο πίσω μέρος του ματιού (αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς), οπτικές διαταραχές, πόνο στο μάτι, μικρά σωματίδια ή κηλίδες στο οπτικό σας πεδίο (εξιδρώματα), εστίες αιμορραγίας στο μάτι, ερεθισμός του ματιού, αίσθηση παρουσίας ξένου σώματος στο μάτι, αυξημένη παραγωγή δακρύων, φλεγμονή ή λοίμωξη των ορίων των βλεφάρων (βλεφαρίτιδα) ξηροφθαλμία, ερυθρότητα ή κνησμό του ματιού και αυξημένη οφθαλμική πίεση.

Μη οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: ερεθισμένο λαιμό, ρινική συμφόρηση, καταρροή, πονοκέφαλο και πόνο στις αρθρώσεις.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν μετά τη θεραπεία με Rexatilux περιγράφονται παρακάτω:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: Ελαττωμένη οξύτητα της όρασης, οίδημα ενός τμήματος του ματιού (ραγοειδής, κερατοειδής), φλεγμονή του κερατοειδούς (πρόσθιο τμήμα του ματιού), μικρά σημάδια στην επιφάνεια του ματιού, θολή όραση, αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, αιμορραγία στο μάτι, έκκριμα από το μάτι με κνησμό, ερυθρότητα και οίδημα, (επιπεφυκίτιδα), ευαισθησία στο φως, οφθαλμική δυσφορία, οίδημα του βλεφάρου, πόνος του βλεφάρου.

Μη-οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: Ουρολοίμωξη, χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (με συμπτώματα όπως κόπωση, λαχάνιασμα, ζάλη, χλωμό δέρμα), άγχος, βήχας, ναυτία, αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός και ερυθρότητα του δέρματος.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: Φλεγμονή και αιμορραγία στο μπροστινό τμήμα του ματιού, θύλακες με πύον στο μάτι, μεταβολές στο κεντρικό μέρος της οφθαλμικής επιφάνειας, πόνο ή ερεθισμό στη θέση της ένεσης, μη φυσιολογική αίσθηση στο μάτι, ερεθισμός του βλεφάρου.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rexatilux

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση της προγεμισμένης σύριγγας μετά την ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

- Πριν από τη χρήση, η σφραγισμένη θήκη μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) για έως 30 ημέρες. Μόλις η προγεμισμένη σύριγγα φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C), δεν πρέπει να επαναποθετείται στο ψυγείο και πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 30 ημερών όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου ή μέχρι την αρχική ημερομηνία λήξης, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα.
- Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στη σφραγισμένη θήκη της μέσα στο εξωτερικό κουτί για να προστατευτεί από το φως.
- Μην χρησιμοποιείτε συσκευασία που έχει υποστεί βλάβη.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rexatilux

- Η δραστική ουσία είναι ρανιβιζουμάμπη. Κάθε ml περιέχει 10 mg ρανιβιζουμάμπη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,165 ml ισοδύναμα με 1,65 mg ρανιβιζουμάμπης. Ο όγκος αυτός παρέχει μια ποσότητα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποδώσει μια εφάπαξ δόση 0,05 ml που περιέχει 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, α,α-τρεχαλόζη διϋδρική, πολυσορβικό 20 (E432), υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Rexatilux και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rexatilux είναι ένα ενέσιμο διάλυμα σε μία προγεμισμένη σύριγγα. Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,165 ml διαυγούς άχρωμου έως ωχροκίτρινου υδατικού διαλύματος. Η προγεμισμένη σύριγγα έχει μεγαλύτερο περιεχόμενο από την συνιστώμενη δόση των 0,5 mg. Ο εξαγώγιμος όγκος της προγεμισμένης σύριγγας δεν προορίζεται στο σύνολό του για χρήση. Η επιπλέον ποσότητα πρέπει να αποβάλλεται πριν από την ένεση. Η ένεση του συνόλου του όγκου της προγεμισμένης σύριγγας θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την υπερδοσολογία.

Συσκευασία μίας προγεμισμένης σύριγγας, συσκευασμένης σε σφραγισμένη θήκη. Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

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

08039, Barcelona,

Ισπανία

Παρασκευαστής

Kymos S.L.

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

08290, Cerdanyola del Vallès, Barcelona,

Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας ΕΕΕΕ}

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Παρακαλείστε όπως αναφερθείτε επίσης στην παράγραφο 3 «Πως χορηγείται το Rexatilux».

Πώς να παρασκευάσετε και να χορηγήσετε το Rexatilux

Προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης αποκλειστικά για ενδοϋαλώδη χορήγηση.

Το Rexatilux πρέπει να χορηγείται από οφθαλμίατρο πεπειραμένο στις ενδοϋαλώδεις ενέσεις.

Στην υγρή μορφή AMD, στη CNV, στην PDR και την ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε DME ή στο δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO η συνιστώμενη δόση του Rexatilux είναι 0,5 mg χορηγούμενα μια φορά το μήνα ως εφάπαξ ενδοϋαλώδης ένεση. Αυτό αντιστοιχεί σε όγκο ένεσης 0,05 ml. Το μεσοδιάστημα μεταξύ της χορήγησης με ένεση δύο δόσεων στον ίδιο οφθαλμό θα πρέπει να είναι τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες.

Η θεραπεία ξεκινά με μία ένεση ανά μήνα έως ότου επιτευχθεί μέγιστη οπτική οξύτητα ή/και δεν υπάρχουν σημεία δραστηριότητας της νόσου, δηλαδή καμία μεταβολή στην οπτική οξύτητα και σε άλλα σημεία και συμπτώματα της νόσου υπό συνεχιζόμενη θεραπεία. Σε ασθενείς με υγρή μορφή AMD, DME, PDR και RVO, αρχικά μπορεί να χρειαστούν τρεις ή περισσότερες διαδοχικές μηνιαίες ενέσεις.

Στη συνέχεια, η παρακολούθηση και τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα πρέπει να καθορίζονται από τον ιατρό και θα πρέπει να βασίζονται στην δραστηριότητα της νόσου, όπως αυτή αξιολογείται από την οπτική οξύτητα ή/και τις ανατομικές παραμέτρους.

Εάν κατά την άποψη του γιατρού, οι οπτικές και ανατομικές παράμετροι καταδεικνύουν ότι ο ασθενής δεν ωφελείται από την συνεχιζόμενη θεραπεία, το Rexatilux θα πρέπει να διακόπτεται.

Η παρακολούθηση για δραστηριότητα της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει κλινική εξέταση, ελέγχους λειτουργικότητας ή απεικονιστικές τεχνικές (π.χ. τομογραφία οπτικής πυκνότητας ή αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη).

Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με το σχήμα χορήγησης θεραπείας και παράτασης, τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα μπορούν σταδιακά να παραταθούν έως ότου επανεμφανιστούν σημεία δραστηριότητας της νόσου. Τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα πρέπει να παρατείνονται κατά όχι περισσότερο από δύο εβδομάδες κάθε φορά για την AMD και μπορεί να παραταθούν έως ένα μήνα κάθε φορά για το DME. Για την PDR και την RVO τα μεσοδιαστήματα θεραπείας μπορούν επίσης να παραταθούν σταδιακά, εντούτοις δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα ως προς την διάρκεια των μεσοδιαστημάτων. Αν η δραστηριότητα της νόσου επανεμφανισθεί, τα μεσοδιαστήματα θα πρέπει να συντομευθούν ανάλογα.

Η θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε CNV θα πρέπει να καθορίζεται ξεχωριστά για κάθε ασθενή με βάση τη δραστηριότητα της νόσου. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μόνο μία ή δύο ενέσεις κατά τους πρώτους 12 μήνες της θεραπείας. Άλλοι μπορεί να χρειάζονται πιο συχνή θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μηνιαίας ένεσης. Σε δευτεροπαθή CNV από PM, πολλοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μόνο μία ή δύο ενέσεις κατά το πρώτο έτος.

Ρανιβιζουμάμπη και φωτοπηξία με laser στο DME και το δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από BRVO

Υπάρχει κάποια εμπειρία από τη χορήγηση της ρανιβιζουμάμπης ταυτόχρονα με φωτοπηξία με laser. Όταν χορηγείται την ίδια ημέρα, το Rexatilux θα πρέπει να χορηγείται το λιγότερο 30 λεπτά μετά τη φωτοπηξία με laser. Το Rexatilux μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε φωτοπηξία με laser.

Ρανιβιζουμάμπη και φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη σε δευτεροπαθή CNV από PM
Δεν υπάρχει εμπειρία από την ταυτόχρονη χορήγηση ρανιβιζουμάμπης και βερτεπορφίνης.

Το Rexatilux πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

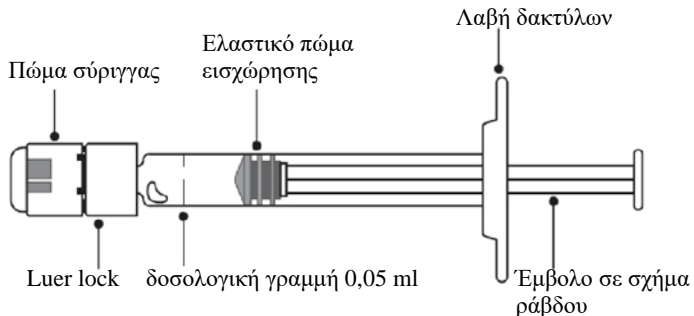
Η διαδικασία της ένεσης πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες, στις οποίες περιλαμβάνεται η χειρουργική αντισηψία των χεριών, η χρήση αποστειρωμένων γαντιών, αποστειρωμένου ιματίου και αποστειρωμένου διαστολέα βλεφάρων (ή ισοδύναμου), καθώς και η δυνατότητα διενέργειας αποστειρωμένης παρακέντησης (εάν χρειαστεί). Πριν από τη διενέργεια της ενδοϋαλώδους ένεσης, πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς για αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Πριν από την ένεση, πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη αναισθησία και να εφαρμόζεται ένα τοπικό μικροβιοκτόνο ευρέως φάσματος για την απολύμανση του περιοφθαλμικού δέρματος, του βλεφάρου και της οφθαλμικής επιφάνειας, σύμφωνα με την ισχύουσα τοπική πρακτική.


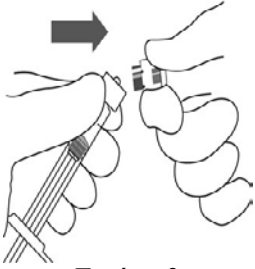
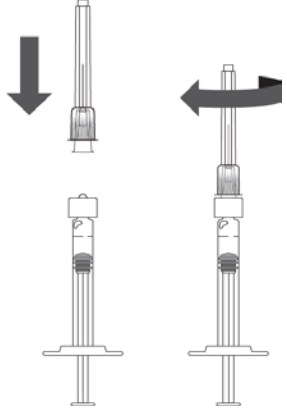
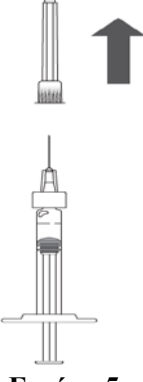
Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η προγεμισμένη σύριγγα είναι αποστειρωμένη. Μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν αν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη. Η αποστείρωση της προγεμισμένης σύριγγας δεν είναι εγγυημένη παρά μόνο εάν η θήκη παραμείνει σφραγισμένη. Μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα αν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο, θολό ή περιέχει σωματίδια.

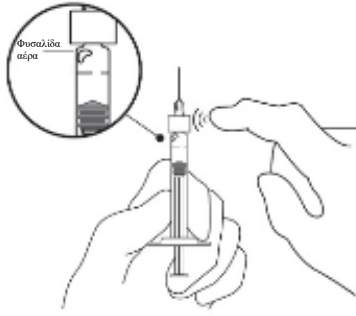
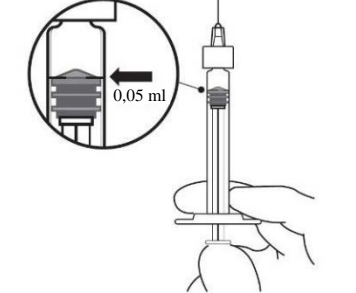
Η προγεμισμένη σύριγγα έχει μεγαλύτερο περιεχόμενο από την συνιστώμενη δόση των 0,5 mg. Ο εξαγώγιμος όγκος της προγεμισμένης σύριγγας (0,1 ml) δεν προορίζεται στο σύνολό του για χρήση. Η επιπλέον ποσότητα πρέπει να αποβάλλεται πριν από την ένεση. Η ένεση του συνόλου του όγκου της προγεμισμένης σύριγγας θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την υπερδοσολογία. Για να απομακρύνετε τη φυσαλίδα αέρος μαζί με την περίσσεια φαρμάκου, πιέστε αργά το έμβολο έως ότου το άκρο κάτω από το θόλο του ελαστικού πώματος ευθυγραμμιστεί με τη μαύρη δοσολογική γραμμή της σύριγγας (που ισοδυναμεί με 0,05 ml δηλαδή, 0,5 mg ρανιβιζουμάμπης).

Για την ενδοϋαλώδη ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια αποστειρωμένη βελόνη σύριγγας 30G x ½"

Για να ετοιμάσετε το Rexatilux για ενδοϋαλώδη χορήγηση, παρακαλείστε όπως ακολουθήσετε πιστά τις εξής οδηγίες:

Εισαγωγή	Διαβάστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες πριν από τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας. Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η προγεμισμένη σύριγγα είναι αποστειρωμένη. Μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν αν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη. Το άνοιγμα της σφραγισμένης θήκης και όλα τα επακόλουθα βήματα πρέπει να γίνονται υπό άσηπτες συνθήκες. Σημείωση: Η δόση πρέπει να καθοριστεί σε 0,05 ml.
Περιγραφή προγεμισμένης σύριγγας	 <p>Εικόνα 1</p>
Προετοιμασία	<ol style="list-style-type: none">1. Επιβεβαιώστε ότι η συσκευασία περιέχει:<ul style="list-style-type: none">• μία αποστειρωμένη προγεμισμένη σύριγγα σε σφραγισμένη θήκη.2. Τραβήξτε το καπάκι από τη θήκη της σύριγγας και χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική απομακρύνετε προσεκτικά τη σύριγγα.

<p>Ελέγξτε τη σύριγγα</p>	<p>3. ελέγξτε ότι:</p> <ul style="list-style-type: none"> • το πώμα της σύριγγας δεν έχει αποσυνδεθεί από το Luer lock. • Η σύριγγα δεν έχει υποστεί ζημιά. • Το διάλυμα εμφανίζεται διαυγές άχρωμο έως ωχροκίτρινο και δεν περιέχει σωματίδια. <p>4. Αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω δε αληθεύει απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα και χρησιμοποιήστε μια άλλη.</p>	
<p>Αφαιρέστε το πώμα της σύριγγας</p>	<p>5. Σπάστε (μην γυρίσετε ή περιστρέψετε) το πώμα της σύριγγας (βλ. Εικόνα 2).</p> <p>6. Πετάξτε το πώμα της σύριγγας (βλ. Εικόνα 3).</p>	 <p>Εικόνα 2</p>  <p>Εικόνα 3</p>
<p>Προσαρμόστε τη βελόνα</p>	<p>7. Προσαρμόστε μία αποστειρωμένη βελόνη σύριγγας 30G x ½" βιδώνοντας την σφιχτά στον προσαρμογέα Luer lock (βλ. Εικόνα 4).</p> <p>8. Αφαιρέστε με προσοχή το πώμα της βελόνας τραβώντας το σε ευθεία. (βλ. Εικόνα 5).</p> <p>Σημείωση: Μην σκουπίσετε τη βελόνα σε οποιαδήποτε στιγμή.</p>	 <p>Εικόνα 4</p>  <p>Εικόνα 5</p>

<p>Διώξτε τις φυσαλίδες αέρα</p>	<p>9. Κρατήστε τη σύριγγα κατακόρυφα. 10. Αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα, χτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάχτυλό σας έως ότου οι φυσαλίδες ανέβουν στην κορυφή (βλ. Εικόνα 6).</p>	 <p>Εικόνα 6</p>
<p>Καθορίστε τη δόση</p>	<p>11. Κρατήστε τη σύριγγα στο επίπεδο των ματιών και σπρώξτε προσεκτικά το έμβολο έως ότου το άκρο κάτω από το θόλο του ελαστικού πώματος ευθυγραμμιστεί με τη δοσολογική ένδειξη (βλ. Εικόνα 7). Αυτό θα αποβάλλει τον αέρα και θα θέσει τη δόση στα 0,05 ml. Σημείωση: Η ράβδος του εμβόλου είναι προσαρτημένη στο ελαστικό πώμα εισχώρησης. Μην τραβήξετε προς τα πίσω τη ράβδο του εμβόλου - αυτό γίνεται για να αποφευχθεί η εισρόφιση αέρα μέσα στη σύριγγα.</p>	 <p>Εικόνα 7</p>
<p>Κάντε την ένεση</p>	<p>Η διαδικασία της ένεσης θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες. 12. Η βελόνα ένεσης πρέπει να εισάγεται 3,5-4,0 mm πίσω από τη σκληροκερατοειδή στεφάνη στην υαλοειδή κοιλότητα, αποφεύγοντας τον οριζόντιο μεσημβρινό και στοχεύοντας προς το κέντρο του οφθαλμικού βολβού. 13. Ενέστε αργά έως ότου το ελαστικό πώμα εισχώρησης φτάσει στο κατώτατο άκρο της σύριγγας ώστε να απελευθερωθεί ο όγκος των 0,05 ml. 14. Στις μετέπειτα ενέσεις, θα πρέπει να χρησιμοποιείται διαφορετικό σημείο του σκληρού χιτώνα. 15. Μετά την ένεση, μην επαναποθετήσετε το πώμα στη βελόνα και μην την αποσπάσετε από τη σύριγγα. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα μαζί με τη βελόνα σε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες απαιτήσεις.</p>	