

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

Vislyfa 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml περιέχει 10 mg ρανιμπιζουμάμπης*. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3 mg ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης σε ενήλικες ασθενείς.

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

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε ml περιέχει 0,1 mg πολυσορβικού 20.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές προς ελαφρώς οπαλίζον, άχρωμο προς ανοικτό καστανό υδατικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vislyfa ενδείκνυται σε ενήλικες για:

- Τη θεραπεία της νεοαγγειακής (υγρής μορφής) ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (AMD)
- 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 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 Vislyfa πρέπει να χορηγείται από ειδικευμένο οφθαλμίατρο με εμπειρία στις ενδοϋαλώδεις ενέσεις.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της ρανιμπιζουμάμπης 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 υγρής μορφής 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 στη 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 τη συνεχιζόμενη θεραπεία, το Vislyfa 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 φλουορεσείνη).

Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με το σχήμα χορήγησης θεραπείας–και–παράτασης, μόλις επιτευχθεί η μέγιστη οπτική οξύτητα ή/και δεν υπάρχουν σημεία δραστηριότητας της νόσου, τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα μπορούν σταδιακά να παραταθούν έως ότου επανεμφανιστούν σημεία δραστηριότητας της νόσου ή ελάττωση της όρασης. Τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα πρέπει να παρατείνονται κατά όχι περισσότερο από δύο εβδομάδες κάθε φορά για την υγρής μορφής 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 τη διάρκεια αυτών των μεσοδιαστημάτων. Αν η δραστηριότητα της νόσου επανεμφανιστεί, 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 ένεση 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).

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

Υπάρχει κάποια εμπειρία από την χορήγηση της ρανιμπιζουμάμπης ταυτόχρονα με φωτοπηξία με laser (βλ. παράγραφο 5.1). Όταν χορηγείται την ίδια ημέρα, η ρανιμπιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη φωτοπηξία με laser. Η ρανιμπιζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε φωτοπηξία με laser.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η ρανιμπιζουμάμπη 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 του Vislyfa σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε εφήβους 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 Vislyfa πρέπει να ελέγχεται οπτικά για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού 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 (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.

Σε ενήλικες, η βελόνα της 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 0,05 ml. Στις μετέπειτα ενέσεις, θα πρέπει να χρησιμοποιείται διαφορετικό σημείο του σκληρού χιτώνα.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

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 ρανιμπιζουμάμπη, έχουν συνδεθεί με ενδοφθάλμιδα, ενδοφθάλμια φλεγμονή, ρηγματογενή αποκόλληση του

αμφιβληστροειδούς, ρήξη του αμφιβληστροειδούς και ιατρογενή τραυματικό καταρράκτη (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη χορήγηση της ρανιμπιζουμάμπης, 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 ρανιμπιζουμάμπης, 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, θامπή ή μειωμένη όραση, αυξημένο αριθμό μικρών σωματιδίων στην όρασή τους, ή αυξημένη ευαισθησία στο φως (βλ. παράγραφο 4.8).

Αμφοτερόπλευρη θεραπεία

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

Ανοσογονικότητα

Υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας με τη ρανιμπιζουμάμπη. 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 ρανιμπιζουμάμπη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν άλλους αντι-VEGF (συστηματικά ή οφθαλμικά).

Αναστολή δόσης ρανιμπιζουμάμπης 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
- ρωγμής 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 υγρής μορφής AMD, και πιθανά και για άλλες

μορφές CNV, περιλαμβάνουν μεγάλη και/ή υψηλή αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς. Όταν ξεκινά θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη, 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 του 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 ρανιμπιζουμάμπη 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 η οπή της ωχράς κηλίδας. Επίσης υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 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 υπόψη από τον ιατρό όταν υποβάλλει σε θεραπεία τέτοιους ασθενείς.

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

Σε ασθενείς με PM, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την επίδραση της ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με PM και εξωβοηθικές βλάβες.

Συστηματικές ενέργειες μετά από ενδοϋαλώδη χορήγηση

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 ωχράς κηλίδας που οφείλεται σε RVO και δευτεροπαθή CNV από PM με προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αυτοί οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Vislyfa περιέχει πολυσορβικό 20

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,005 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε χορηγούμενη δόση των 0,05 ml, που ισοδυναμεί με 0,1 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Για τη συμπληρωματική χρήση vPDT και ρανιμπιζουμάμπης στην υγρή μορφή AMD και την PM, βλ. παράγραφο 5.1.

Για τη συμπληρωματική χρήση φωτοπηξίας με laser και ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμιζουμάμπη δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη θεραπεία με θειζολιδινεδιόνη.

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

Θηλασμός

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

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 ρανιμιζουμάμπης συνδέονται με την διαδικασία της ενδοϋαλώδους ένεσης.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την ένεση της ρανιμιζουμάμπης είναι: άλγος του οφθαλμού, υπεραίμια 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, αίσθηση ξένου σώματος στα μάτια, 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 ρανιμιπριζουμάμης 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 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

ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΙΤΙΔΑ

Συχνές

ΛΟΙΜΩΞΗ ΣΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ*

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Συχνές

ΑΝΑΙΜΙΑ

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές

ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές

ΑΓΧΟΣ

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές

ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ

Διαταραχές του οφθαλμού

Πολύ συχνές

ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ, ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ, ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ, ΟΠΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ, ΑΛΓΟΣ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ, ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ, ΑΙΣΘΗΣΗ ΞΕΝΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΜΑΤΙΑ, ΔΑΚΡΥΡΡΟΙΑ ΑΥΞΗΜΕΝΗ, ΒΛΕΦΑΡΙΤΙΔΑ, ΞΗΡΟΣ ΟΦΘΑΛΜΟΣ, ΥΠΕΡΑΙΜΙΑ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ, ΚΝΗΣΜΟΣ ΟΦΘΑΛΜΟΥ.

Συχνές

ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ, ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ, ΡΗΞΗ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ, ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΤΙΚΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΤΙΚΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ, ΡΗΞΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΤΙΚΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ, ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΟΠΤΙΚΗ ΟΞΥΤΗΤΑ, ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ, ΡΑΓΟΕΙΔΙΤΙΔΑ, ΙΡΙΤΙΔΑ, ΙΡΙΔΟΚΥΚΛΙΤΙΔΑ, ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ, ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ ΥΠΟΚΑΨΙΚΟΣ, ΑΔΙΑΦΑΝΕΙΑ ΟΠΙΣΘΑΣ ΚΑΨΑΣ, ΣΤΙΚΤΗ ΚΕΡΑΤΙΤΙΔΑ, ΕΚΔΟΡΑ ΤΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ, ΕΡΥΘΗΜΑ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΘΑΛΑΜΟΥ ΟΡΑΣΗ ΘΑΜΠΗ, ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΣΤΗ ΘΕΣΗ ΕΝΕΣΗΣ, ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ, ΕΠΙΠΕΦΥΚΙΤΙΔΑ, ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΕΠΙΠΕΦΥΚΙΤΙΔΑ, ΟΦΘΑΛΜΙΚΟ ΕΚΚΡΙΜΑ, ΦΩΤΟΨΙΑ, ΦΩΤΟΦΟΒΙΑ, ΔΥΣΦΟΡΙΑ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ, ΟΙΔΗΜΑ ΒΛΕΦΑΡΟΥ, ΠΟΝΟΣ ΤΟΥ ΒΛΕΦΑΡΟΥ, ΥΠΕΡΑΙΜΙΑ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ.

Όχι συχνές

ΤΥΦΛΩΣΗ, ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΤΙΔΑ, ΥΠΟΠΤΩ, ΥΦΑΙΜΑ, ΚΕΡΑΤΟΠΑΘΕΙΑ, ΣΥΜΦΥΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΡΙΔΑΣ, ΕΝΑΠΟΘΕΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ, ΟΙΔΗΜΑ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ, ΡΑΒΔΩΣΕΙΣ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ, ΑΛΓΟΣ ΣΤΗ ΘΕΣΗ ΕΝΕΣΗΣ,

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 λάμβαναν θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg από ότι σε εκείνους που λάμβαναν 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 υγρής μορφής AMD, η συνολική συχνότητα των μη οφθαλμικών αιμορραγιών, μιας ανεπιθύμητης ενέργειας που δυνητικά συνδέεται με τη συστηματική αναστολή του VEGF (αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα), ήταν ελαφρά αυξημένη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη. Εν τούτοις δεν υπήρχε ακολουθία στην εμφάνιση και εξέλιξη των διαφορετικών περιστατικών αιμορραγίας. Μετά την ενδοϋαλώδη χορήγηση αναστολέων του VEGF, υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, περιλαμβανομένων αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στις κλινικές μελέτες της ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπη 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 υγρής μορφής AMD και από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν 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 τον θεράποντα ιατρό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

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

Μηχανισμός δράσης

Η ρανιμπιζουμάμπη 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 ωχράς κηλίδας διαβητικής αιτιολογίας ή δευτεροπαθές οίδημα ωχράς κηλίδας από RVO σε ενήλικες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία της υγρής μορφής AMD

Στην υγρής μορφής AMD, η κλινική ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης 0,3 mg, ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπη 0,3 mg μηνιαία, ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg μηνιαία, είτε PDT με τη δραστική ουσία βερτεπορφίνη (αρχικά και κατόπιν κάθε 3 μήνες, εάν η αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη έδειχνε εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα διαρροή των αγγείων).

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

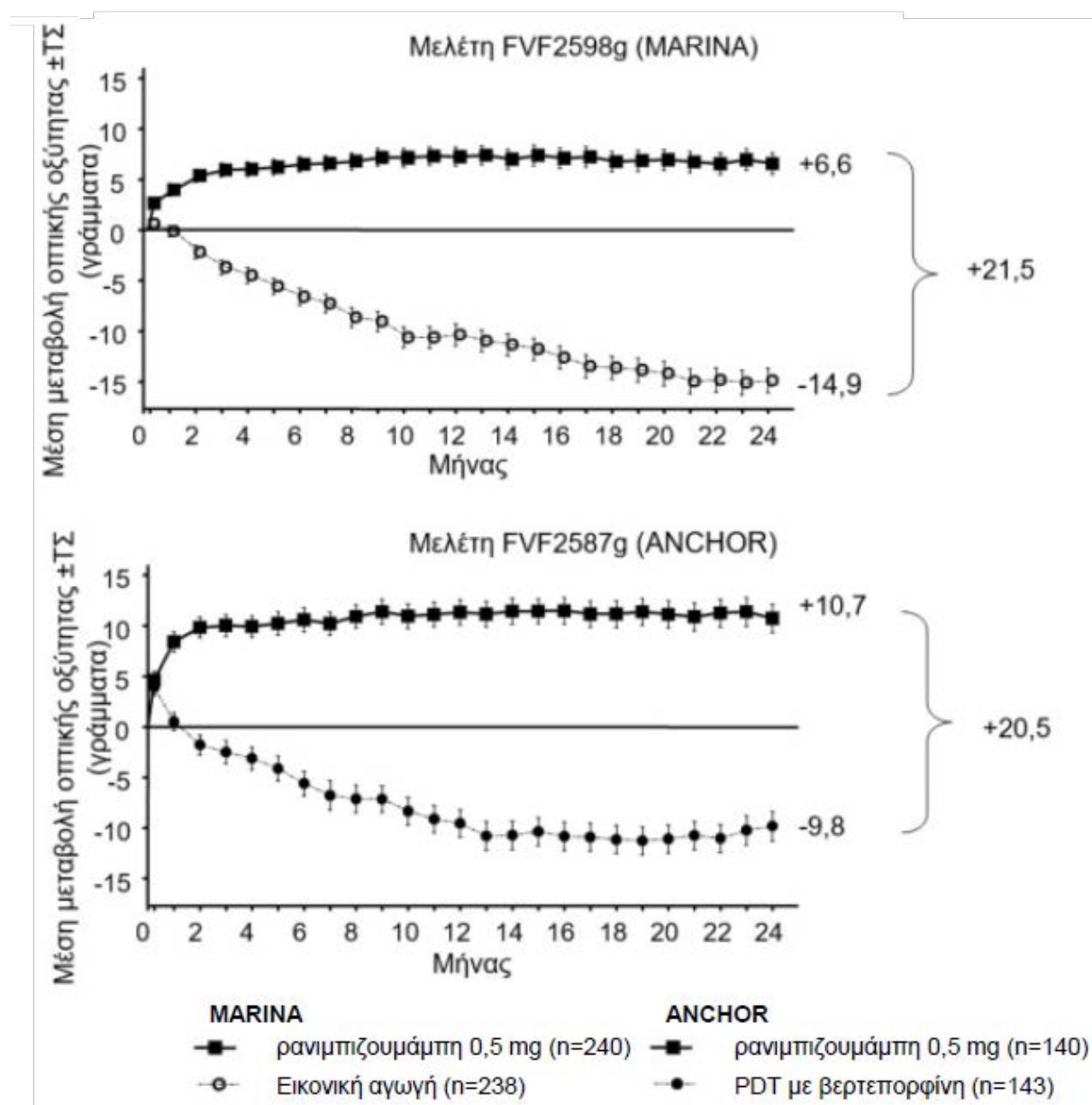
Πίνακας 1 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 12 και το Μήνα 24 στις μελέτες FVF2598g (MARINA) και FVF2587g (ANCHOR)

Μέτρηση αποτελέσματος	Μήνας	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Εικονική αγωγή (n = 238)	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg (n = 240)	PDT με βερτεπορφίνη (n = 143)	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg (n = 140)
Απώλεια < 15 γραμμάτων στον έλεγχο οπτικής οξύτητας (%) ^a (διατήρηση της	Μήνας 12	62%	95%	64%	96%
	Μήνας 24	53%	90%	66%	90%

όρασης, κύριο καταληκτικό σημείο)					
Κέρδος ≥ 15 γραμμμάτων 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 ρανιμπιζουμάμπη μπορεί να ωφελήσει και τους ασθενείς που απώλεσαν ≥ 15 γράμματα από την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BVCA) 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 ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη 0,3 mg, ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη και από τον Μήνα 19 ήταν δυνατόν να γίνονται συχνότερες θεραπείες. Οι ασθενείς που έλαβαν ρανιμπιζουμάμπη στη μελέτη PIER, έλαβαν κατά μέσο όρο συνολικά 10 θεραπείες.

Μετά από αρχική αύξηση της 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 ρανιμπιζουμάμπη (82%) τον Μήνα 24. Περιορισμένα δεδομένα από ασθενείς που έλαβαν ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπης αλλά δεν κατέδειξαν επιπρόσθετη δράση από τη συνδυασμένη χορήγηση βερτεπορφίνης (Visudyne PDT) και ρανιμπιζουμάμπης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη.

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

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

- Ομάδα I (δοσολογικό σχήμα ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg καθοδηγούμενο από κριτήρια «δραστηριότητας της νόσου» που ορίζονται ως ελάττωση της όρασης που χαρακτηρίζεται από ενδο- ή υποαμφιβληστροειδικό 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 ρανιμπιζουμάμπη 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.

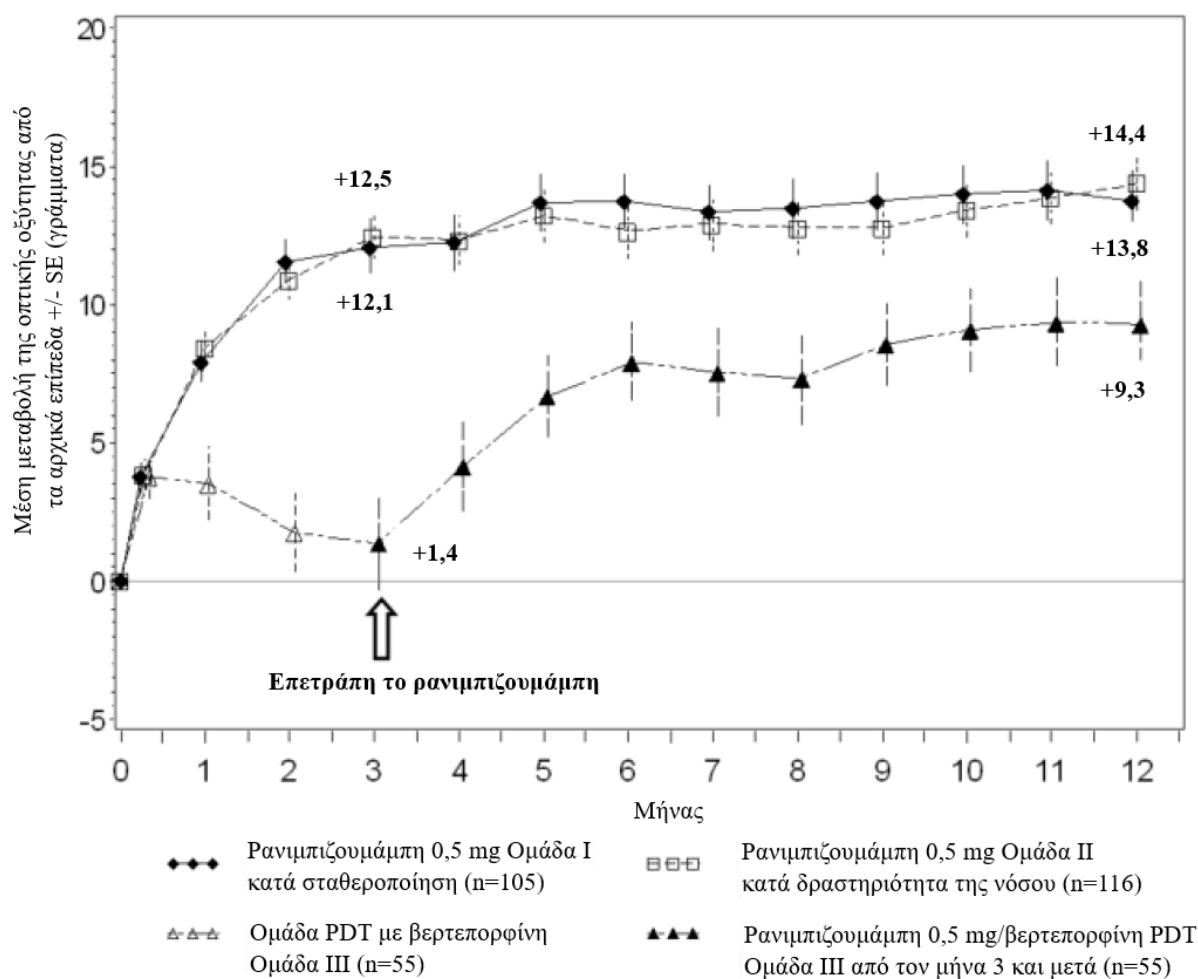
Πίνακας 2 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 3 και 12 (RADIANCE)

	Ομάδα I Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg “οπτική σταθερότητα” (n = 105)	Ομάδα II Ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη από τον Μήνα 3 (στην ομάδα III, 38 ασθενείς έλαβαν ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμιζουμάμπη 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 η αποτελεσματικότητα της ρανιμιζουμάμπης σε ασθενείς με ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε CNV αξιολογήθηκαν με βάση τα δεδομένα 12 μηνών της διπλής απόκρυψης, ελεγχόμενης με εικονική θεραπεία βασικής μελέτης G2301 (MINERVA). Σε αυτή τη μελέτη 178 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν:

- ρανιμιζουμάμπη 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/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 ρανιμιζουμάμπη 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 στο σκέλος της ρανιμπιζουμάμπης έναντι 5,4 στους ασθενείς στο σκέλος της εικονικής ένεσης, οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για να λάβουν ρανιμπιζουμάμπη μετά τον Μήνα 2. Στο σκέλος της εικονικής θεραπείας, 7 από τους 59 ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη στον υπό μελέτη οφθαλμό κατά τη διάρκεια της περιόδου των 12 μηνών.

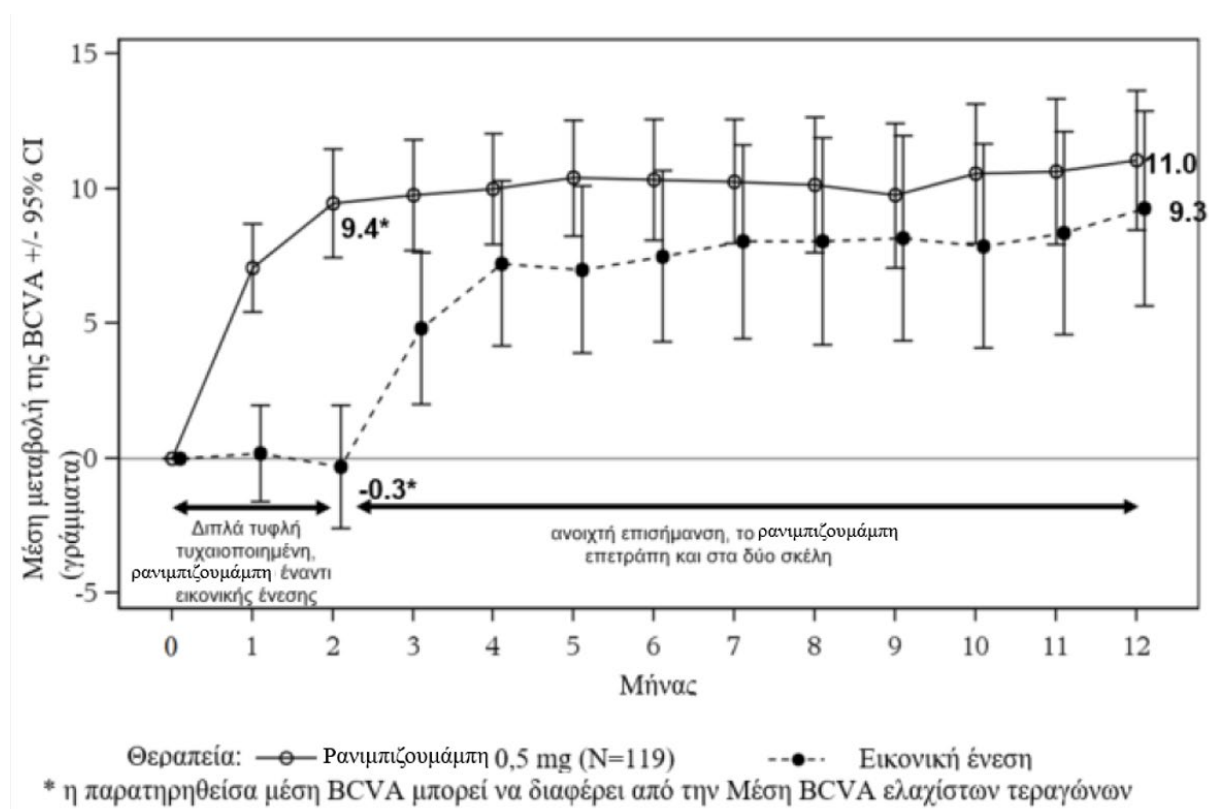
Πίνακας 3 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 2 (MINERVA)

	Ρανιμπιζουμάμπη 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 συγκρίθηκε η ρανιμπιζουμάμπη 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
Ιδιοπαθής χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια	11,4	63
Ποικίλες αιτιολογίες ^a	10,6	37

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

Στη βασική μελέτη G2301 (MINERVA), πέντε έφηβοι ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με δευτεροπαθή ελάττωση της όρασης από CNV έλαβαν ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 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 συνοδεύονταν 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 ρανιμπιζουμάμπη ήταν καλά ανεκτή.

Θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε DME

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπη (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 ρανιμπιζουμάμπη (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 με -1,4 (±14,2) γράμματα, αντίστοιχα (p< 0,0001 για τη διαφορά της θεραπείας).

Στη μελέτη φάσης III D2301 (RESTORE), 345 τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν μονοθεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg και εικονική αγωγή φωτοπηξίας με laser, συνδυασμό ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg και φωτοπηξίας με laser, είτε εικονική ένεση και φωτοπηξία με laser. 240 ασθενείς, οι οποίοι είχαν προηγουμένως ολοκληρώσει τη 12μηνιαία μελέτη RESTORE, εντάχθηκαν στην ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική 24μηνιαία μελέτη επέκτασης (RESTORE Extension). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg *pro re nata* (PRN) στον ίδιο οφθαλμό όπως στην κύρια μελέτη (D2301 RESTORE).

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

Μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας από τα αρχικά επίπεδα $\pm$ SE (γράμματα)

Μήνας

Ομάδα θεραπείας

- Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg (N = 115)
- Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg + Laser (N = 118)
- Laser (N = 110)

Στατιστικά αποτελέσματα (logMAR):

- Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg: $+6.8/+6.4$
- Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg + Laser: $+6.2/+5.4^*$
- Laser: $+0.9$

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

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

Μέτρηση αποτελεσμάτων κατά τον Μήνα 12 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα στη μελέτη D2301 (RESTORE)	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg n = 115	Ρανιμπιζουμάμπη 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)	Προηγούμενη θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg n = 83	Προηγούμενη θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg + laser n = 83	Προηγούμενη θεραπεία με laser 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

* $p < 0,0001$ για συγκρίσεις των σκελών της ρανιμπιζουμάμπης 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 το Μήνα 36.

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

Στατιστικώς σημαντικά αναφερόμενα από τους ασθενείς οφέλη για τις περισσότερες σχετιζόμενες με την όραση λειτουργίες παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη (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 ρανιμπιζουμάμπης που παρατηρήθηκε στην 24μηννη μελέτη επέκτασης είναι σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ρανιμπιζουμάμπης.

Στη μελέτη φάσης IIb D2304 (RETAIN), 372 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν:

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

Σε όλες τις ομάδες, η ρανιμπιζουμάμπη χορηγήθηκε σε μηνιαία μεσοδιαστήματα έως ότου η BVCA ήταν σταθερή για τουλάχιστον 3 συνεχόμενες μηνιαίες αξιολογήσεις. Υπό TE, η ρανιμπιζουμάμπη 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 χορήγησης 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 το 70% των ασθενών διατήρησαν την BCVA με μια κατά μέσο όρο 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 ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg + laser n = 117	TE ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg μόνο n = 125	PRN ρανιμπιζουμάμπης 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 της 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 η αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με PDR έχει αξιολογηθεί από το Protocol S, το οποίο αξιολόγησε τις ενδοϋαλώδεις ενέσεις με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg συγκρινόμενη 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 ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg έναντι βασικής αγωγής με PRP. Συνολικά 191 οφθαλμοί (48,5%) τυχαιοποιήθηκαν σε ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg και 203 οφθαλμοί (51,5%) τυχαιοποιήθηκαν σε PRP. Συνολικά 88 οφθαλμοί (22,3%) είχαν DME στην έναρξη: 42 (22,0%) και 46 (22,7%) οφθαλμοί στις ομάδες ρανιμπιζουμάμπης και PRP, αντίστοιχα.

Σε αυτή τη μελέτη, η μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας στο έτος 2 ήταν +2,7 γράμματα στην ομάδα ρανιμπιζουμάμπης σε σύγκριση με -0,7 γράμματα στην ομάδα PRP. Η διαφορά με τη 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 ρανιμπιζουμάμπη (n = 189) συγκριτικά με το 14,6% των οφθαλμών που έλαβε θεραπεία με PRP (n = 199). Η εκτιμώμενη διαφορά ανάμεσα στη ρανιμπιζουμάμπη 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		
	Ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη, 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 ρανιμπιζουμάμπη, 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 (ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg PRN έναντι laser) που συμπεριελάμβαναν συνολικά 875 ασθενείς, εκ των οποίων περίπου το 75% ήταν ασιατικής καταγωγής. Σε μια μετα-ανάλυση αυτών των μελετών, το 48,4% των 315 ασθενών με βαθμίδες βαθμολογίας DRSS στην υποομάδα ασθενών με μετρίως σοβαρή μη παραγωγική DR (NPDR) ή επιδεινωμένη κατά την έναρξη της μελέτης, εμφάνισαν ≥ 2 -βαθμίδες βελτίωση στο DRSS στο Μήνα 12 όταν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη (n = 192) έναντι 14,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με laser (n = 123). Η εκτιμώμενη διαφορά μεταξύ ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης και laser, αντίστοιχα.

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

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα 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 ρανιμπιζουμάμπης ή ψευδείς ενέσεις. Μετά από 6 μήνες, οι ασθενείς του σκέλους ελέγχου που λάμβαναν ψευδή θεραπεία μετακινήθηκαν σε ρανιμπιζουμάμπη 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/ Ρανιμπιζουμ άμπη 0,5 mg (n = 132)	Ρανιμπιζουμ άμπη 0,5 mg (n = 131)	Ψευδής θεραπεία/ Ρανιμπιζουμάμ πη 0,5 mg (n = 130)	Ρανιμπιζου μάμπη 0,5 mg (n = 130)
Μέση μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 6 ^a (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 ^a (%)	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

Μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας από τα αρχικά επίπεδα $\pm$ SE (γράμματα)

Μήνας

Ομάδα θεραπείας

Ψευδής θεραπεία/ ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg (n=132)

Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg (n=131)

σκέλος ελέγχου με ψευδή θεραπεία

σκέλος ελέγχου με ψευδή θεραπεία διασταυρωνόμενο σε ρανιμπιζουμάμπη

+ 18,3

+ 18,3

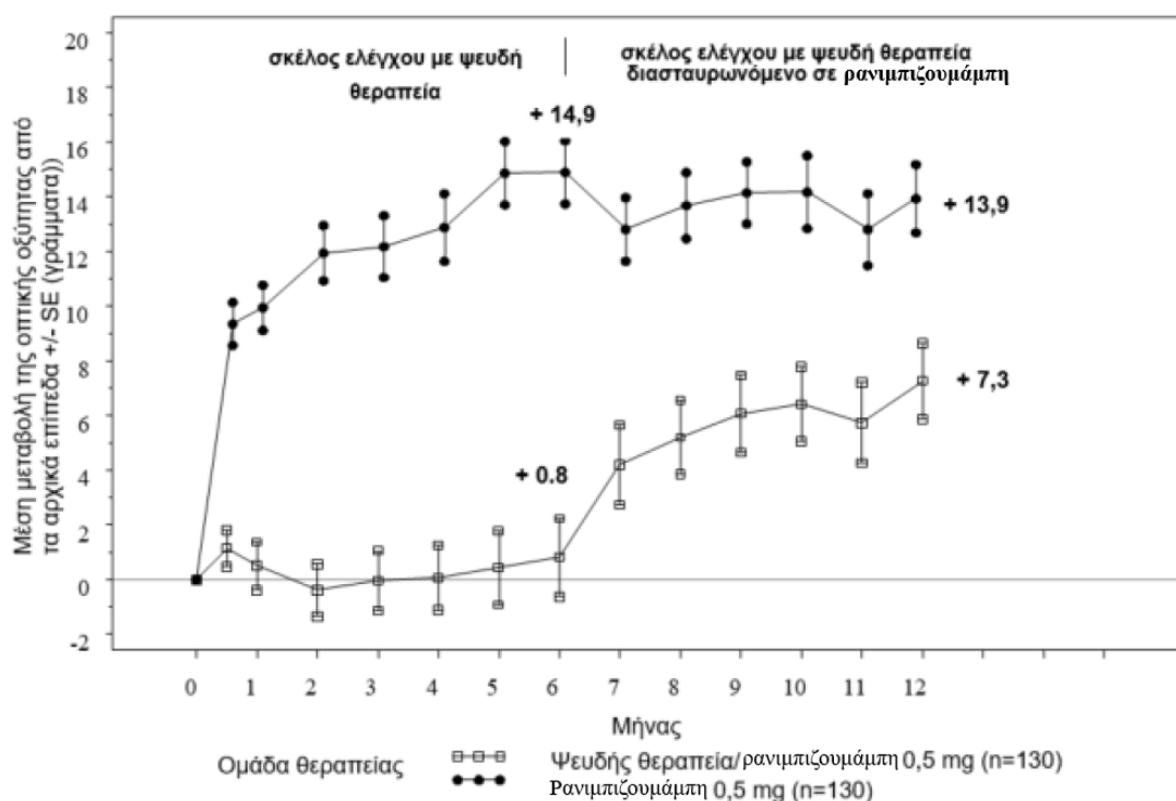
+ 12,1

+ 7,3

Μήνας	Ψευδής θεραπεία/ ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg (n=132)	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg (n=131)
0	0,2	0,2
1	3,5	11,8
2	4,2	13,8
3	4,8	15,8
4	5,8	17,5
5	7,5	17,5
6	7,5	18,5
7	10,0	17,0
8	11,5	17,2
9	12,0	17,8
10	12,2	18,5
11	12,5	17,5
12	12,5	18,5

22

Εικόνα 6 Μέση μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα της BCVA με το χρόνο έως 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 συνοδεύονταν 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 ρανιμπιζουμάμπη δεν επέτυχαν συγκρίσιμα κέρδη στη VA έως το Μήνα 24 (~6 γράμματα) σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη έναντι της ομάδας ελέγχου όπως μετρήθηκαν από το Ερωτηματολόγιο για την Οπτική Λειτουργία του National Eye Institute (NEI VFQ-25).

Η μακροπρόθεσμη (24 μήνες) κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα ωχράς κηλίδας από RVO αξιολογήθηκαν στις μελέτες BRIGHTER (BRVO) και CRYSTAL (CRVO). Και στις 2 μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν δοσολογικό σχήμα 0,5 mg ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης χορηγούμενα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με προστιθέμενη φωτοπηξία με laser έναντι της φωτοπηξίας με laser μόνο. Μετά από 6 μήνες, οι ασθενείς στο σκέλος της φωτοπηξίας με laser μπορούσαν να λάβουν 0,5 mg ρανιμπιζουμάμπης. Η CRYSTAL ήταν μία μελέτη με ένα σκέλος με μονοθεραπεία 0,5 mg ρανιμπιζουμάμπης.

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
	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg N = 180	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg + Laser N = 178	Laser* N = 90	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg N = 356
Μέση μεταβολή στη BCVA 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 στη BCVA 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 στη BCVA 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: Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg έναντι Laser και Ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg ήταν επιτρεπτή (24 ασθενείς έλαβαν μόνο θεραπεία laser).				

Στην BRIGHTER, η θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg με προστιθέμενη φωτοπηξία με laser επέδειξε μη-κατωτερότητα έναντι της μονοθεραπείας με ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη ήταν παρόμοιο ανεξάρτητα από την παρουσία ισχαιμίας αμφιβληστροειδούς. Στην BRIGHTER, οι ασθενείς με παρουσία (N = 46) ή απουσία (N = 133) ισχαιμίας όπου έλαβαν μονοθεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 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 με ρανιμπιζουμάμπη 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 με 0,5 mg ρανιμπιζουμάμπης 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 εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης της θεραπευτικής αγωγής κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει ρανιμπιζουμάμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην νεοαγγειακή AMD, στην ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε DME, στην ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα

ωχράς κηλίδας από RVO, στην ελάττωση της όρασης από CNV και στην αμφιβληστροειδοπάθεια διαβητικής αιτιολογίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από μηνιαία ενδοϋαλώδη χορήγηση ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD, οι συγκεντρώσεις της ρανιμπιζουμάμπης στον ορό ήταν γενικά χαμηλές, με τα μέγιστα επίπεδα (C_{max}) να κυμαίνονται γενικά κάτω από τη συγκέντρωση της ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης στον ορό σε ασθενείς με RVO ήταν παρόμοια ή ελαφρώς υψηλότερη σε σύγκριση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD.

Βάσει της ανάλυσης των δεδομένων φαρμακοκινητικής του πληθυσμού και της εξαφάνισης της ρανιμπιζουμάμπης από τον ορό για τους ασθενείς με νεοαγγειακή AMD που έλαβαν δόση 0,5 mg, η μέση ημιζωή αποβολής της ρανιμπιζουμάμπης από το υαλοειδές σώμα είναι περίπου 9 ημέρες. Μετά από μηνιαία ενδοϋαλώδη χορήγηση της ρανιμπιζουμάμπης σε δόση 0,5 mg/οφθαλμό, η C_{max} της ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης στον ορό αναμένεται να είναι περίπου κατά 90.000 φορές μικρότερες από ό,τι οι συγκεντρώσεις ρανιμπιζουμάμπης στο υαλοειδές.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με σκοπό να εξεταστεί η φαρμακοκινητική της ρανιμπιζουμάμπης 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% ήπια [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 ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ενδοϋαλώδης χορήγηση της ρανιμπιζουμάμπης 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 δοσοεξαρτώμενες οφθαλμικές επιδράσεις.

Ενδοφθάλμια, παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις όσον αφορά το ερύθημα και τα κύτταρα του πρόσθιου 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 επέμεναν 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 ρανιμιζουμάμπης βρέθηκαν σε μια υποομάδα ζώων που έλαβαν θεραπεία.

Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με καρκινογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση.

Σε εγκύους πηθήκους, ενδοϋαλώδης θεραπεία με ρανιμιζουμάμπη 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 ρανιμιζουμάμπη θα πρέπει να θεωρείται ως δυνητικά τερατογόνος και εμβρυοτοξική.

Η απουσία μεσολαβούμενων από τη ρανιμιζουμάμπη 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 ρανιμιζουμάμπης στον ορό και παρουσία ρανιμιζουμάμπης στον ορό του εμβρύου, υποδεικνύοντας ότι το αντίσωμα έναντι της ρανιμιζουμάμπης (περιέχοντας την περιοχή Fc) έδρασε ως πρωτεΐνη φορέας για τη ρανιμιζουμάμπη, μειώνοντας την κάθαρσή της από τον μητρικό ορό και διευκολύνοντας τη μεταφορά της 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

α,α-Τρεχαλόζη διυδρική
Μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη
Ιστιδίνη
Πολυσορβικό 20
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 24 ώρες.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία με φιαλίδιο

Ένα φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό χλωροβουτυλίου), το οποίο περιέχει 0,23 ml στείρου διαλύματος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Συσκευασία με φιαλίδιο

Το φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Μετά την ένεση, το μη χρησιμοποιημένο προϊόν πρέπει να απορρίπτεται. Οποιοδήποτε φιαλίδιο παρουσιάζει σημεία φθοράς ή παραποίησης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Η αποστείρωση δεν είναι εγγυημένη παρά μόνο εάν η σφράγιση της συσκευασίας παραμένει άθικτη.

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

μία διηθητική βελόνα 5 μm (18G)

μία αποστειρωμένη σύριγγα 1 ml (που περιλαμβάνει διαβάθμιση στο 0,05 ml) και μία βελόνα σύριγγας (30G x ½ ίντσες) για ενήλικες ασθενείς

Αυτά τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα δεν περιλαμβάνονται σε αυτήν τη συσκευασία.

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

Πριν την αναρρόφηση, αφαιρέστε το πώμα του φιαλιδίου και καθαρίστε το διάφραγμα του φιαλιδίου (π.χ. με μαντηλάκι με 70% οινόπνευμα).

Συνδέστε μία διηθητική βελόνα 5 μm (18G x 1½ ίντσες, 1,2 mm x 40 mm) σε μία σύριγγα 1 ml 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.

Αναρροφήστε όλο το υγρό από το φιαλίδιο, κρατώντας το φιαλίδιο σε όρθια θέση, με ελαφρά κλίση για να διευκολυνθεί η πλήρης αναρρόφηση.

Βεβαιωθείτε ότι όταν αδειάζετε το φιαλίδιο, το έμβολο είναι αρκετά τραβηγμένο προς τα πίσω ώστε να αδειάσει εντελώς η διηθητική βελόνα.

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.

Με άσηπτο τρόπο προσαρμόστε σταθερά μία βελόνα σύριγγας (30G x ½ ίντσες, 0,3 mm x 13 mm,) στη σύριγγα.

Με προσοχή αφαιρέστε το πώμα από τη βελόνα σύριγγας χωρίς να την αποσυνδέσετε από τη σύριγγα.

Σημείωση: κρατήστε σφιχτά τη σύνδεση της βελόνας της σύριγγας ενόσω αφαιρείτε το πώμα.

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: Μη σκουπίσετε τη βελόνα της σύριγγας. Μην τραβήξετε πίσω το έμβολο.

Μετά την ένεση, μην επανατοποθετήσετε 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 σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2047/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

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

Vislyfa 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml περιέχει 10 mg ρανιμπιζουμάμπης*. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,165 ml ισοδύναμα με 1,65 mg ρανιμπιζουμάμπης. 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 ρανιμπιζουμάμπης.

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

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε ml περιέχει 0,1 mg πολυσορβικού 20.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διανυγές προς ελαφρώς οπαλίζον, άχρωμο προς ανοικτό καστανό υδατικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vislyfa ενδείκνυται σε ενήλικες για:

- Τη θεραπεία της νεοαγγειακής (υγρής μορφής) ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (AMD)
- 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 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 Vislyfa πρέπει να χορηγείται από ειδικευμένο οφθαλμίατρο με εμπειρία στις ενδοϋαλώδεις ενέσεις.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της ρανιμπιζουμάμπης 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 υγρής μορφής 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 στη 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 τη συνεχιζόμενη θεραπεία, το Vislyfa 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 φλουορεσείνη).

Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με το σχήμα χορήγησης θεραπείας–και–παράταση, μόλις επιτευχθεί η μέγιστη οπτική οξύτητα ή/και δεν υπάρχουν σημεία δραστηριότητας της νόσου, τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα μπορούν σταδιακά να παραταθούν έως ότου επανεμφανιστούν σημεία δραστηριότητας της νόσου ή ελάττωση της όρασης. Τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα πρέπει να παρατείνονται κατά όχι περισσότερο από δύο εβδομάδες κάθε φορά για την υγρής μορφής 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 τη διάρκεια αυτών των μεσοδιαστημάτων. Αν η δραστηριότητα της νόσου επανεμφανιστεί, 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 ένεση 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).

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

Υπάρχει κάποια εμπειρία από την χορήγηση της ρανιμπιζουμάμπης ταυτόχρονα με φωτοπηξία με laser (βλ. παράγραφο 5.1). Όταν χορηγείται την ίδια ημέρα, η ρανιμπιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη φωτοπηξία με laser. Η ρανιμπιζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε φωτοπηξία με laser.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η ρανιμπιζουμάμπη 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 του Vislyfa σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με ελάττωση 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. Ο υπερβάλλον όγκος 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 τον θόλο του ελαστικού πώματος ευθυγραμμιστεί με τη μαύρη δοσολογική γραμμή της σύριγγας (που ισοδυναμεί με 0,05 ml δηλαδή, 0,5 mg ρανιμιζουμάμης).

Το Vislyfa πρέπει να ελέγχεται οπτικά για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού 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 (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.

Η βελόνα της 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 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.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

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 ρανιμπιζουμάμπη, έχουν συνδεθεί με ενδοφθαλμίτιδα, ενδοφθάλμια φλεγμονή, ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, ρήξη του αμφιβληστροειδούς και ιατρογενή τραυματικό καταρράκτη (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη χορήγηση της ρανιμπιζουμάμπης, 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 ρανιμπιζουμάμπης, 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 ιατρό τους εάν παρουσιάσουν σημεία όπως άλγος του οφθαλμού ή αυξημένη δυσφορία, ερυθρότητα του οφθαλμού που επιδεινώνεται, θامπή ή μειωμένη όραση, αυξημένο αριθμό μικρών σωματιδίων στην όρασή τους, ή αυξημένη ευαισθησία στο φως (βλ. παράγραφο 4.8).

Αμφοτερόπλευρη θεραπεία

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

Ανοσογονικότητα

Υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας με τη ρανιμπιζουμάμπη. 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 ρανιμπιζουμάμπη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν άλλους αντι-VEGF (συστηματικά ή οφθαλμικά).

Αναστολή δόσης ρανιμπιζουμάμπης

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
- ρωγμής 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 υγρής μορφής AMD, και πιθανά και για άλλες μορφές CNV, περιλαμβάνουν μεγάλη και/ή υψηλή αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς. Όταν ξεκινά θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη, 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

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με ρηγματογενή αποκόλληση του 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 ρανιμπιζουμάμπη 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 η οπή της ωχράς κηλίδας. Επίσης υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 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 υπόψη από τον ιατρό όταν υποβάλλει σε θεραπεία τέτοιους ασθενείς.

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

Σε ασθενείς με PM, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την επίδραση της ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με PM και εξωβοηθικές βλάβες.

Συστηματικές ενέργειες μετά από ενδοϋαλώδη χορήγηση

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 ωχράς κηλίδας που οφείλεται σε RVO και δευτεροπαθή CNV από PM με προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αυτοί οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Vislyfa περιέχει πολυσορβικό 20.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,005 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε χορηγούμενη δόση των 0,05 ml, που ισοδυναμεί με 0,1 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Για τη συμπληρωματική χρήση vPDT και ρανιμπιζουμάμπης στην υγρή μορφή AMD και την PM, βλ. παράγραφο 5.1.

Για τη συμπληρωματική χρήση φωτοπηξίας με laser και ρανιμιζουμάμπης 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 ρανιμιζουμάμπη δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη θεραπεία με θειζολιδινεδιόνη.

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 κύησης για τη ρανιμιζουμάμπη. Μελέτες σε πθήκους cynomolgus δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην κύηση, ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Η συστηματική έκθεση στη ρανιμιζουμάμπη είναι χαμηλή μετά από οφθαλμική χορήγηση, αλλά λόγω του μηχανισμού δράσης της, η ρανιμιζουμάμπη πρέπει να θεωρείται ότι έχει δυνητικά τερατογόνο και εμβρυοτοξική δράση. Επομένως, η ρανιμιζουμάμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης 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 ρανιμιζουμάμπη, συνιστάται να περιμένουν τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση ρανιμιζουμάμπης πριν τη σύλληψη παιδιού.

Θηλασμός

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

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 ρανιμιζουμάμπης συνδέονται με την διαδικασία της ενδοϋαλώδους ένεσης.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την ένεση της ρανιμιζουμάμπης 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, αίσθηση ξένου σώματος στα μάτια, 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 ρανιμιζουμάμπης 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 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, αίσθηση ξένου σώματος στα μάτια, 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/μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, ρήξη του μελαγχρωστικού 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 θάμψη, αιμορραγία στη θέση ένεσης, αιμορραγία του οφθαλμού, επιπεφυκίτιδα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, οφθαλμικό έκκριμα, φωτοφία, φωτοφοβία, δυσφορία του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, πόνος του βλεφάρου, υπεραιμία του

Οχι συχνές επιπεφυκότα.
 Τύφλωση, ενδοφθαλμίτιδα, υπόπυο, ύφαιμα, κερατοπάθεια, συμφύσεις της ίριδας, εναποθέσεις του κερατοειδούς, οίδημα κερατοειδούς ραβδώσεις 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 λάμβαναν θεραπεία με ρανιμιζουμάμπη 0,5 mg από ότι σε εκείνους που λάμβαναν 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 υγρής μορφής AMD, η συνολική συχνότητα των μη οφθαλμικών αιμορραγιών, μιας ανεπιθύμητης ενέργειας που δυνητικά συνδέεται με τη συστηματική αναστολή του VEGF (αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα), ήταν ελαφρά αυξημένη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιμιζουμάμπη. Εν τούτοις δεν υπήρχε ακολουθία στην εμφάνιση και εξέλιξη των διαφορετικών περιστατικών αιμορραγίας. Μετά την ενδοϋαλώδη χορήγηση αναστολέων του VEGF, υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, περιλαμβανομένων αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στις κλινικές μελέτες της ρανιμιζουμάμπης 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 ρανιμιζουμάμπη 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 υγρής μορφής AMD και από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν 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 τον θεράποντα ιατρό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

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

Μηχανισμός δράσης

Η ρανιμπιζουμάμπη 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 ωχράς κηλίδας διαβητικής αιτιολογίας ή δευτεροπαθές οίδημα ωχράς κηλίδας από RVO σε ενήλικες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία της υγρής μορφής AMD

Στην υγρής μορφής AMD, η κλινική ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης 0,3 mg, ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπη 0,3 mg μηνιαία, ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg μηνιαία, είτε PDT με τη δραστική ουσία βερτεπορφίνη (αρχικά και κατόπιν κάθε 3 μήνες, εάν η αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη έδειχνε εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα διαρροή των αγγείων).

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

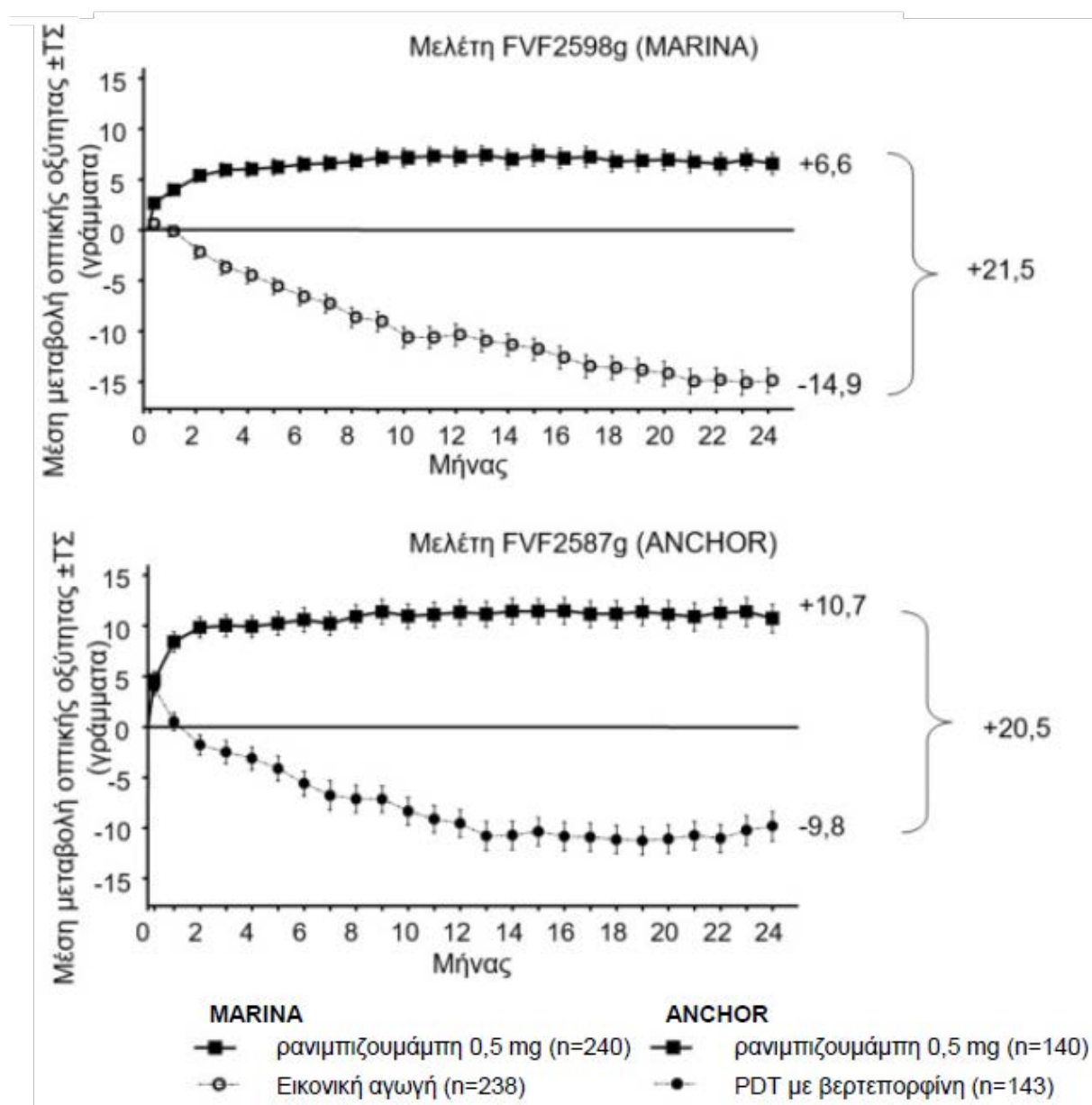
Πίνακας 1 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 12 και το Μήνα 24 στις μελέτες FVF2598g (MARINA) και FVF2587g (ANCHOR)

Μέτρηση αποτελέσματος	Μήνας	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Εικονική αγωγή (n = 238)	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg (n = 240)	PDT με βερτεπορφίνη (n = 143)	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg (n = 140)
Απώλεια < 15 γραμμάτων στον έλεγχο οπτικής οξύτητας (%) ^a (διατήρηση της	Μήνας 12	62%	95%	64%	96%
	Μήνας 24	53%	90%	66%	90%

όρασης, κύριο καταληκτικό σημείο)					
Κέρδος ≥ 15 γραμμμάτων 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 ρανιμπιζουμάμπη μπορεί να ωφελήσει και τους ασθενείς που απώλεσαν ≥ 15 γράμματα από την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BVCA) 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 ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη 0,3 mg, ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη και από τον Μήνα 19 ήταν δυνατόν να γίνονται συχνότερες θεραπείες. Οι ασθενείς που έλαβαν ρανιμπιζουμάμπη στη μελέτη PIER, έλαβαν κατά μέσο όρο συνολικά 10 θεραπείες.

Μετά από αρχική αύξηση της 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 ρανιμπιζουμάμπη (82%) τον Μήνα 24. Περιορισμένα δεδομένα από ασθενείς που έλαβαν ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπης αλλά δεν κατέδειξαν επιπρόσθετη δράση από τη συνδυασμένη χορήγηση βερτεπορφίνης (Visudyne PDT) και ρανιμπιζουμάμπης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη.

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

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

- Ομάδα I (δοσολογικό σχήμα ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg καθοδηγούμενο από κριτήρια «δραστηριότητας της νόσου» που ορίζονται ως ελάττωση της όρασης που χαρακτηρίζεται από ενδο- ή υποαμφιβληστροειδικό 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 ρανιμπιζουμάμπη 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.

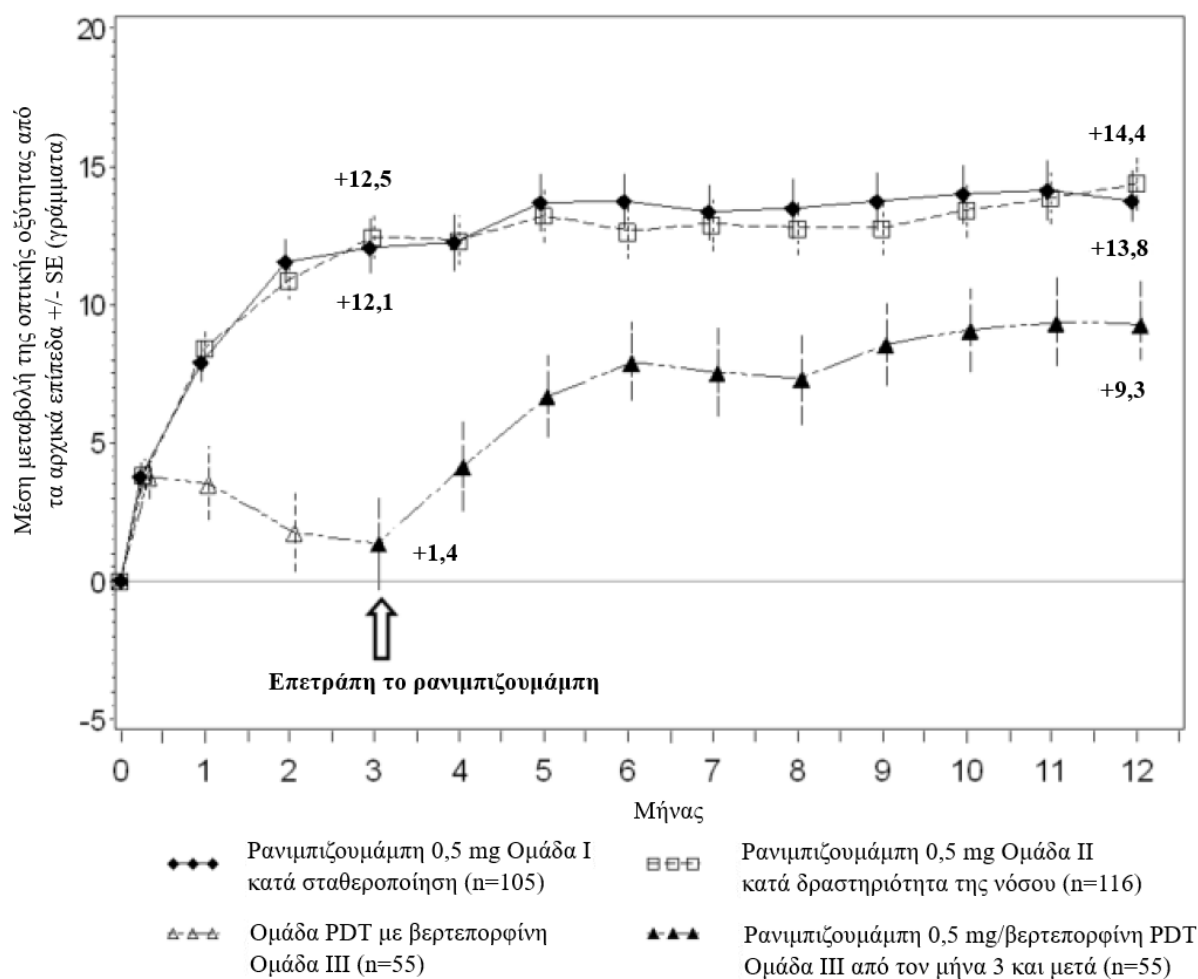
Πίνακας 2 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 3 και 12 (RADIANCE)

	Ομάδα Ι Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg “οπτική σταθερότητα” (n = 105)	Ομάδα ΙΙ Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg “Δραστηριότητα της νόσου” (n = 116)	Ομάδα ΙΙΙ 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 ρανιμπιζουμάμπη από τον Μήνα 3 (στην ομάδα ΙΙΙ, 38 ασθενείς έλαβαν ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη 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 η αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε CNV αξιολογήθηκαν με βάση τα δεδομένα 12 μηνών της διπλής απόκρυψης, ελεγχόμενης με εικονική θεραπεία βασικής μελέτης G2301 (MINERVA). Σε αυτή τη μελέτη 178 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν:

- ρανιμπιζουμάμπη 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/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 ρανιμπιζουμάμπη 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 στο σκέλος της ρανιμπιζουμάμπης έναντι 5,4 στους ασθενείς στο σκέλος της εικονικής ένεσης, οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για να λάβουν ρανιμπιζουμάμπη μετά τον Μήνα 2. Στο σκέλος της εικονικής θεραπείας, 7 από τους 59 ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη στον υπό μελέτη οφθαλμό κατά τη διάρκεια της περιόδου των 12 μηνών.

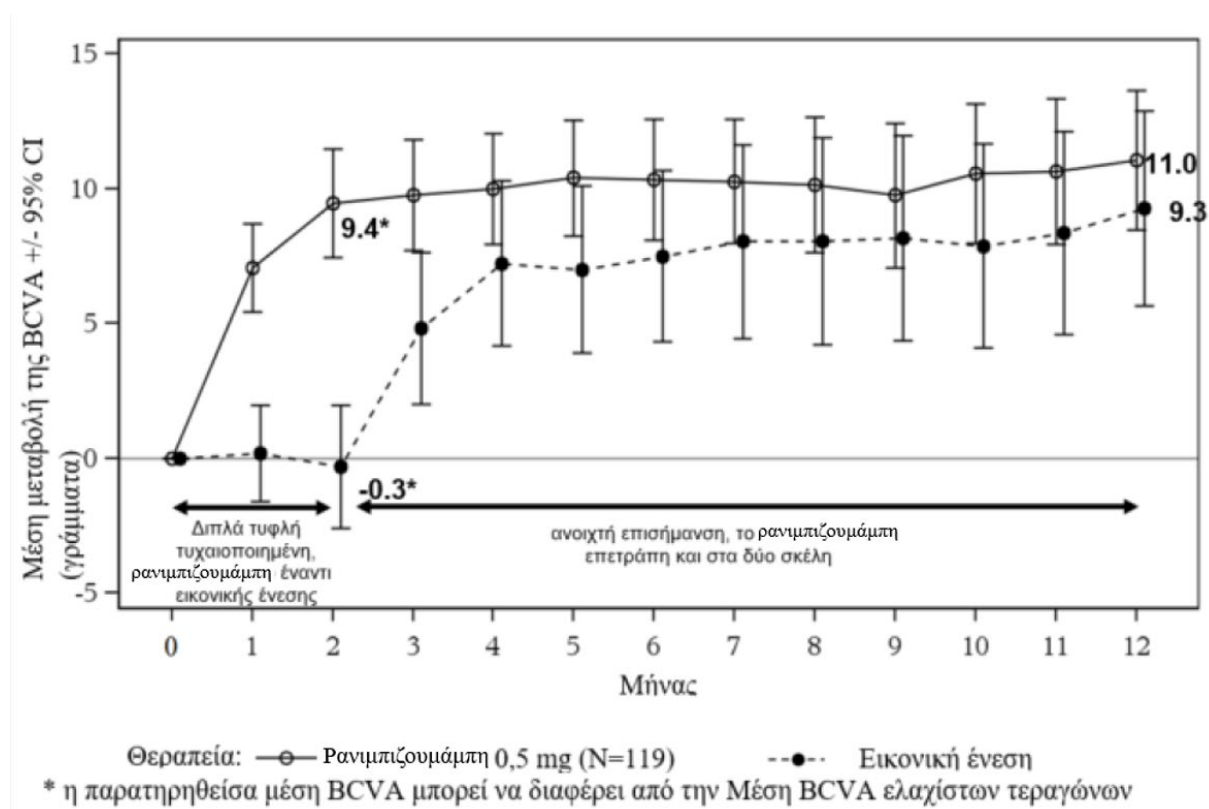
Πίνακας 3 Αποτελέσματα κατά το Μήνα 2 (MINERVA)

	Ρανιμπιζουμάμπη 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 συγκρίθηκε η ρανιμπιζουμάμπη 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
Ιδιοπαθής χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια	11,4	63
Ποικίλες αιτιολογίες ^a	10,6	37

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

Στη βασική μελέτη G2301 (MINERVA), πέντε έφηβοι ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με δευτεροπαθή ελάττωση της όρασης από CNV έλαβαν ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 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 συνοδεύονταν 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 ρανιμπιζουμάμπη ήταν καλά ανεκτή.

Θεραπεία της ελάττωσης της όρασης που οφείλεται σε DME

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπη (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 ρανιμπιζουμάμπη (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 με -1,4 (±14,2) γράμματα, αντίστοιχα (p< 0,0001 για τη διαφορά της θεραπείας).

Στη μελέτη φάσης III D2301 (RESTORE), 345 τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν μονοθεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg και εικονική αγωγή φωτοπηξίας με laser, συνδυασμό ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg και φωτοπηξίας με laser, είτε εικονική ένεση και φωτοπηξία με laser. 240 ασθενείς, οι οποίοι είχαν προηγουμένως ολοκληρώσει τη 12μηνιαία μελέτη RESTORE, εντάχθηκαν στην ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική 24μηνιαία μελέτη επέκτασης (RESTORE Extension). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg *pro re nata* (PRN) στον ίδιο οφθαλμό όπως στην κύρια μελέτη (D2301 RESTORE).

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

Μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας από τα αρχικά επίπεδα $\pm$ SE (γράμματα)

Μήνας

Ομάδα θεραπείας

- Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg (N = 115)
- Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg + Laser (N = 118)
- Laser (N = 110)

Statistical significance markers:

- +6.8/+6.4 (for Ranibizumab 0.5 mg + Laser vs Laser)
- +6.2/+5.4* (for Ranibizumab 0.5 mg vs Laser)
- +0.9 (for Laser)

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

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

Μέτρηση αποτελεσμάτων κατά τον Μήνα 12 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα στη μελέτη D2301 (RESTORE)	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg n = 115	Ρανιμπιζουμάμπη 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)	Προηγούμενη θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg n = 83	Προηγούμενη θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg + laser n = 83	Προηγούμενη θεραπεία με laser 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

* $p < 0,0001$ για συγκρίσεις των σκελών της ρανιμπιζουμάμπης 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 το Μήνα 36.

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

Στατιστικώς σημαντικά αναφερόμενα από τους ασθενείς οφέλη για τις περισσότερες σχετιζόμενες με την όραση λειτουργίες παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη (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 ρανιμπιζουμάμπης που παρατηρήθηκε στην 24μηννη μελέτη επέκτασης είναι σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ρανιμπιζουμάμπης.

Στη μελέτη φάσης IIb D2304 (RETAIN), 372 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν:

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

Σε όλες τις ομάδες, η ρανιμπιζουμάμπη χορηγήθηκε σε μηνιαία μεσοδιαστήματα έως ότου η BVCA ήταν σταθερή για τουλάχιστον 3 συνεχόμενες μηνιαίες αξιολογήσεις. Υπό TE, η ρανιμπιζουμάμπη 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 χορήγησης 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 το 70% των ασθενών διατήρησαν την BCVA με μια κατά μέσο όρο 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 ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg + laser n = 117	TE ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg μόνο n = 125	PRN ρανιμπιζουμάμπης 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 της 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 η αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με PDR έχει αξιολογηθεί από το Protocol S, το οποίο αξιολόγησε τις ενδοϋαλώδεις ενέσεις με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg συγκρινόμενη 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 ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg έναντι βασικής αγωγής με PRP. Συνολικά 191 οφθαλμοί (48,5%) τυχαιοποιήθηκαν σε ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg και 203 οφθαλμοί (51,5%) τυχαιοποιήθηκαν σε PRP. Συνολικά 88 οφθαλμοί (22,3%) είχαν DME στην έναρξη: 42 (22,0%) και 46 (22,7%) οφθαλμοί στις ομάδες ρανιμπιζουμάμπης και PRP, αντίστοιχα.

Σε αυτή τη μελέτη, η μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας στο έτος 2 ήταν +2,7 γράμματα στην ομάδα ρανιμπιζουμάμπης σε σύγκριση με -0,7 γράμματα στην ομάδα PRP. Η διαφορά με τη 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 ρανιμπιζουμάμπη (n = 189) συγκριτικά με το 14,6% των οφθαλμών που έλαβε θεραπεία με PRP (n = 199). Η εκτιμώμενη διαφορά ανάμεσα στη ρανιμπιζουμάμπη 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		
	Ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη, 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 ρανιμπιζουμάμπη, 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 (ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg PRN έναντι laser) που συμπεριελάμβαναν συνολικά 875 ασθενείς, εκ των οποίων περίπου το 75% ήταν ασιατικής καταγωγής. Σε μια μετα-ανάλυση αυτών των μελετών, το 48,4% των 315 ασθενών με βαθμίδες βαθμολογίας DRSS στην υποομάδα ασθενών με μετρίως σοβαρή μη παραγωγική DR (NPDR) ή επιδεινωμένη κατά την έναρξη της μελέτης, εμφάνισαν ≥ 2 -βαθμίδες βελτίωση στο DRSS στο Μήνα 12 όταν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη (n = 192) έναντι 14,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με laser (n = 123). Η εκτιμώμενη διαφορά μεταξύ ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης και laser, αντίστοιχα.

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

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα 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 ρανιμπιζουμάμπης ή ψευδείς ενέσεις. Μετά από 6 μήνες, οι ασθενείς του σκέλους ελέγχου που λάμβαναν ψευδή θεραπεία μετακινήθηκαν σε ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg.

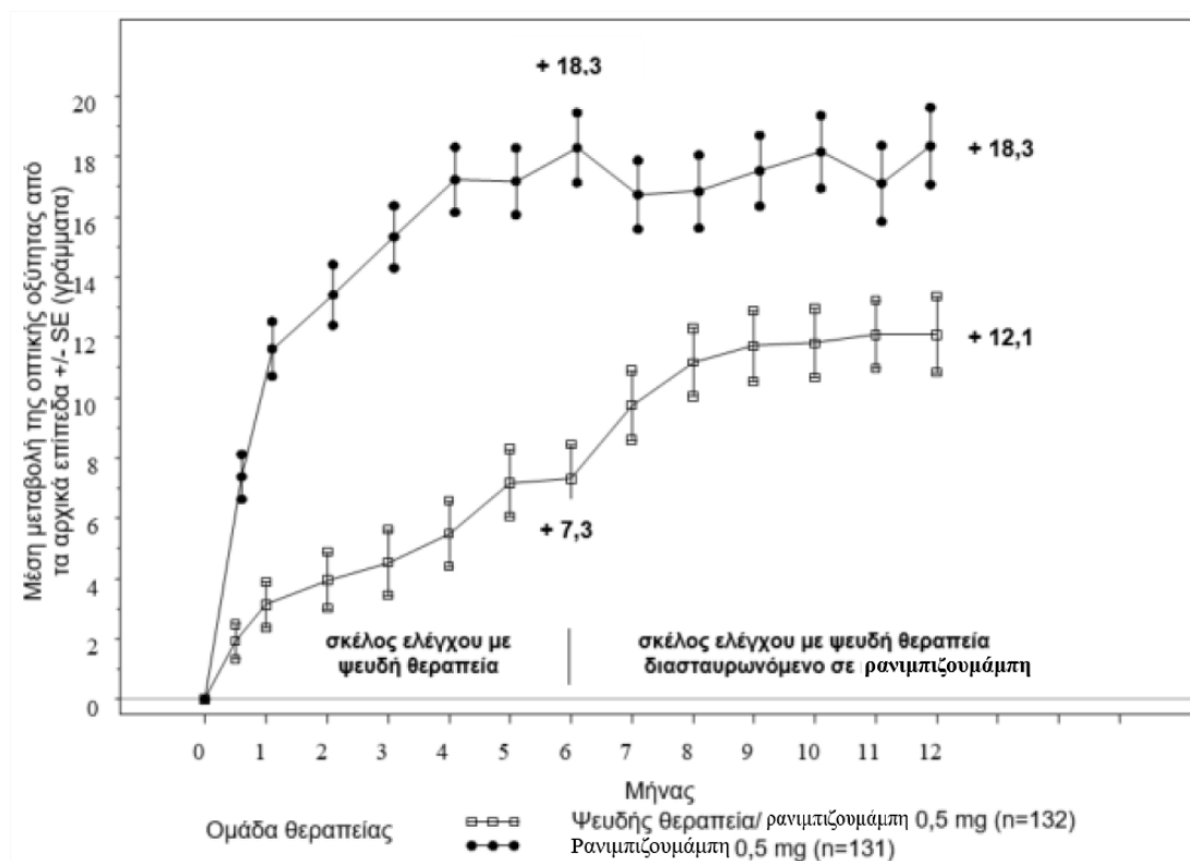
Οι κύριες μετρήσεις των αποτελεσμάτων από τις μελέτες BRAVO και CRUISE συνοψίζονται στον Πίνακα 8 και τις Εικόνες 5 και 6.

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

	BRAVO		CRUISE	
	Ψευδής θεραπεία/ Ρανιμπιζουμ άμπη 0,5 mg (n = 132)	Ρανιμπιζουμ άμπη 0,5 mg (n = 131)	Ψευδής θεραπεία/ Ρανιμπιζουμάμ πη 0,5 mg (n = 130)	Ρανιμπιζου μάμπη 0,5 mg (n = 130)
Μέση μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά το Μήνα 6 ^a (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 ^a (%)	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

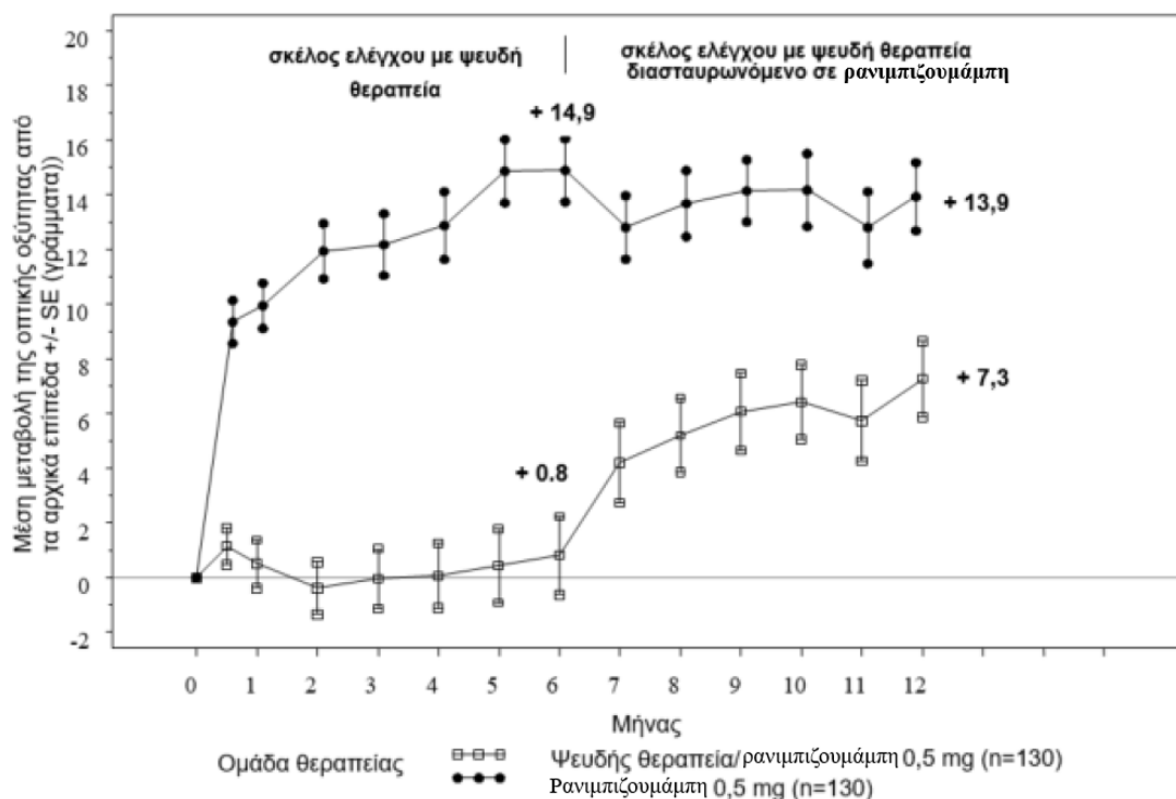
^ap< 0,0001 και για τις δύο μελέτες

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



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

Εικόνα 6 Μέση μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα της BCVA με το χρόνο έως 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 συνοδεύονταν 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 ρανιμπιζουμάμπη δεν επέτυχαν συγκρίσιμα κέρδη στην οπτική οξύτητα έως το Μήνα 24 (~6 γράμματα) σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη έναντι της ομάδας ελέγχου όπως μετρήθηκαν από το Ερωτηματολόγιο για την Οπτική Λειτουργία του National Eye Institute (NEI VFQ-25).

Η μακροπρόθεσμη (24 μήνες) κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα ωχράς κηλίδας από RVO αξιολογήθηκαν στις μελέτες BRIGHTER (BRVO) και CRYSTAL (CRVO). Και στις 2 μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν δοσολογικό σχήμα 0,5 mg ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης χορηγούμενα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με προστιθέμενη φωτοπηξία με laser έναντι της φωτοπηξίας με laser μόνο. Μετά από 6 μήνες, οι ασθενείς στο σκέλος της φωτοπηξίας με laser μπορούσαν να λάβουν 0,5 mg ρανιμπιζουμάμπης. Η CRYSTAL ήταν μία μελέτη με ένα σκέλος με μονοθεραπεία 0,5 mg ρανιμπιζουμάμπης.

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
	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg N = 180	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg + Laser N = 178	Laser* N = 90	Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg N = 356
Μέση μεταβολή στη BCVA 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 στη BCVA 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 στη BCVA 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: Ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg έναντι Laser και Ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg ήταν επιτρεπτή (24 ασθενείς έλαβαν μόνο θεραπεία laser).				

Στην BRIGHTER, η θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg με προστιθέμενη φωτοπηξία με laser επέδειξε μη-κατωτερότητα έναντι της μονοθεραπείας με ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη ήταν παρόμοιο ανεξάρτητα από την παρουσία ισχαιμίας αμφιβληστροειδούς. Στην BRIGHTER, οι ασθενείς με παρουσία (N = 46) ή απουσία (N = 133) ισχαιμίας όπου έλαβαν μονοθεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 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 με ρανιμπιζουμάμπη 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 με 0,5 mg ρανιμπιζουμάμπης 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 εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης της θεραπευτικής αγωγής κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρανιμπιζουμάμπης 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 φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει ρανιμπιζουμάμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην νεοαγγειακή AMD, στην ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε DME, στην ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε δευτεροπαθές οίδημα ωχράς κηλίδας από RVO, στην ελάττωση της όρασης από CNV και στην αμφιβληστροειδοπάθεια διαβητικής αιτιολογίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από μηνιαία ενδοϋαλώδη χορήγηση ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD, οι συγκεντρώσεις της ρανιμπιζουμάμπης στον ορό ήταν γενικά χαμηλές, με τα μέγιστα επίπεδα (C_{max}) να κυμαίνονται γενικά κάτω από τη συγκέντρωση της ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης στον ορό σε ασθενείς με RVO ήταν παρόμοια ή ελαφρώς υψηλότερη σε σύγκριση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νεοαγγειακή AMD.

Βάσει της ανάλυσης των δεδομένων φαρμακοκινητικής του πληθυσμού και της εξαφάνισης της ρανιμπιζουμάμπης από τον ορό για τους ασθενείς με νεοαγγειακή AMD που έλαβαν δόση 0,5 mg, η μέση ημιζωή αποβολής της ρανιμπιζουμάμπης από το υαλοειδές σώμα είναι περίπου 9 ημέρες. Μετά από μηνιαία ενδοϋαλώδη χορήγηση της ρανιμπιζουμάμπης σε δόση 0,5 mg/οφθαλμό, η C_{max} της ρανιμπιζουμάμπης 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 ρανιμπιζουμάμπης στον ορό αναμένεται να είναι περίπου κατά 90.000 φορές μικρότερες από ό,τι οι συγκεντρώσεις ρανιμπιζουμάμπης στο υαλοειδές.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με σκοπό να εξεταστεί η φαρμακοκινητική της ρανιμπιζουμάμπης 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% ήπια [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 ρανιμπιζουμάμπης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ενδοϋαλώδης χορήγηση της ρανιμπιζουμάμπης 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 δόσοεξαρτώμενες οφθαλμικές επιδράσεις.

Ενδοφθάλμια, παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις όσον αφορά το ερύθημα και τα κύτταρα του πρόσθιου 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 δόσοεξαρτώμενα και γενικά επέμεναν 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 ρανιμπιζουμάμπης βρέθηκαν σε μια υποομάδα ζώων που έλαβαν θεραπεία.

Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με καρκινογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση.

Σε εγκύους πιθήκους, ενδοϋαλώδης θεραπεία με ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπη θα πρέπει να θεωρείται ως δυνητικά τερατογόνος και εμβρυοτοξική.

Η απουσία μεσολαβούμενων από τη ρανιμπιζουμάμπη 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 ρανιμπιζουμάμπης στον ορό και παρουσία ρανιμπιζουμάμπης στον ορό του εμβρύου, υποδεικνύοντας ότι το αντίσωμα έναντι της ρανιμπιζουμάμπης (περιέχοντας την περιοχή Fc) έδρασε ως πρωτεΐνη φορέας για τη ρανιμπιζουμάμπη, μειώνοντας την κάθαρσή της από τον μητρικό ορό και διευκολύνοντας τη μεταφορά της 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

α,α-Τρεχαλόζη διυδρική
Μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη
Ιστιδίνη
Πολυσορβικό 20
Υδωρ 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

1 χρόνος

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 κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Πριν από τη χρήση, η κλειστή θήκη μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25 °C) για έως 24 ώρες.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,165 ml αποστειρωμένου διαλύματος σε μία προγεμισμένη σύριγγα (πολυμερές κυκλο-ολεφίνης) με ένα πώμα εισχώρησης εμβόλου από ελαστομερές χλωροβουτυλίου με i-coating™ (επικάλυψη ρητίνης σιλικόνης) και πώμα σύριγγας που αποτελείται από ένα ημιδιαφανές, άκαμπτο παρέμβυσμα, το οποίο καθιστά εμφανή κάθε παραβίαση, με ένα πώμα άκρου από ελαστομερές βρωμοβουτυλίου που περιλαμβάνει έναν προσαρμογέα Luer lock. Η προγεμισμένη σύριγγα έχει ράβδο εμβόλου και λαβή δακτύλων και είναι συσκευασμένη σε μία σφραγισμένη θήκη.

Συσκευασία που περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα.

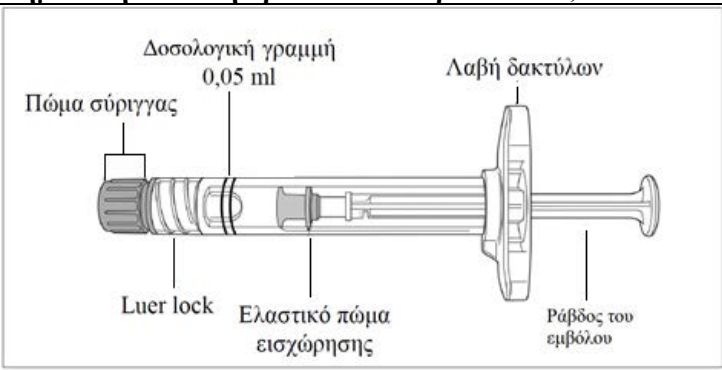
6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

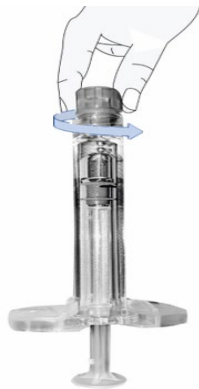
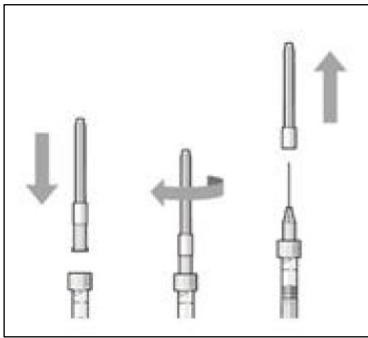
Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η προγεμισμένη σύριγγα είναι αποστειρωμένη. Μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν αν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη. Η στείριότητα της προγεμισμένης σύριγγας δεν είναι εγγυημένη παρά μόνο εάν η θήκη παραμένει σφραγισμένη. Μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη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

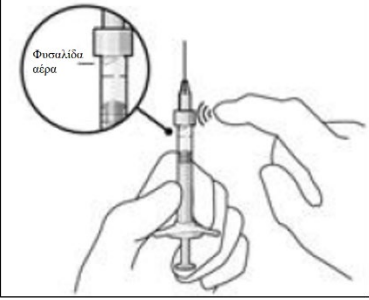
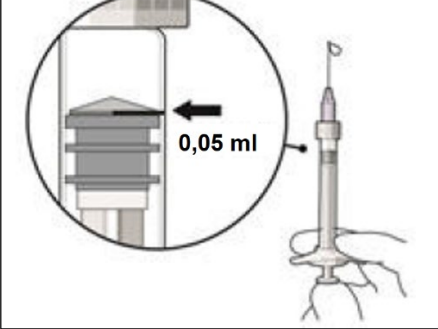
Η προγεμισμένη σύριγγα έχει μεγαλύτερο περιεχόμενο από την συνιστώμενη δόση των 0,5 mg. Ο εξαγώγιμος όγκος της προγεμισμένης σύριγγας (0,1 ml) δεν προορίζεται στο σύνολό του για χρήση. Ο υπερβάλλον όγκος πρέπει να αποβάλλεται πριν από την ένεση. Η ένεση του συνόλου του όγκου της προγεμισμένης σύριγγας 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 τον θόλο του ελαστικού πώματος ευθυγραμμιστεί με τη μαύρη δοσολογική γραμμή της σύριγγας (που ισοδυναμεί με 0,05 ml δηλαδή, 0,5 mg ρανιμιζουμάμπης).

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

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

Εισαγωγή	1. Η προγεμισμένη σύριγγα είναι αποστειρωμένη και προορίζεται για εφάπαξ δόση μόνο. Μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν αν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή έχει παραβιαστεί. 2. Για να ετοιμάσετε το Vislyfa για ενδοϋαλώδη χορήγηση, ακολουθήστε πιστά αυτές τις οδηγίες χρήσεως. Διαβάστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες πριν από τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας. 3. Το άνοιγμα της σφραγισμένης θήκης και όλα τα επακόλουθα βήματα πρέπει να γίνονται υπό άσηπτες συνθήκες. 4. Για την ενδοϋαλώδη ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια αποστειρωμένη βελόνα σύριγγας 30-gauge x ½ ίντσας, ρα η οποία δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία. Σημείωση: Η δόση πρέπει να καθοριστεί σε 0,05 ml.
Περιγραφή προγεμισμένης σύριγγας	

	Εικόνα 1 Απεικόνιση της προγεμισμένης σύριγγας Vislyfa	
Βήμα 1	ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ: Επιβεβαιώστε ότι η συσκευασία σας περιέχει μία αποστειρωμένη προγεμισμένη σύριγγα σε σφραγισμένη θήκη. Τραβήξτε το καπάκι από τη θήκη της σύριγγας και χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική απομακρύνετε τη σύριγγα.	
Βήμα 2ς	ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ: 1. Η PANIMΠΙΖΟΥΜΑΜΠΗ θα πρέπει να είναι διαυγής προς ελαφρώς οπαλίζουσα, άχρωμη προς ανοικτού καστανού χρώματος. 2. Μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα αν: - Το πώμα της σύριγγας έχει αποσυνδεθεί από το Luer lock. - Η σύριγγα έχει υποστεί ζημιά. - Παρατηρούνται σωματίδια, θολερότητα ή αποχρωματισμός. 3. Αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει, απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα και χρησιμοποιήστε μια άλλη. Σημείωση: Για να μην επηρεαστεί αρνητικά η στείριότητα του προϊόντος, μην τραβήξετε το έμβολο προς τα πίσω.	 Εικόνα 2 Προγεμισμένη σύριγγα Vislyfa 0,5 mg με Λευκή λαβή δακτύλων.
Βήμα 3	ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΤΟΥ ΠΩΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ: Αφαιρέστε το πώμα της σύριγγας με αριστερόστροφη περιστροφική κίνηση της (βλ. Εικόνα 3). Σημείωση: Το πώμα της σύριγγας πρέπει να ανοίγεται μόλις ο χρήστης είναι έτοιμος για την ένεση. Μετά το άνοιγμα του πώματος της σύριγγας, το πώμα δεν πρέπει να επανατοποθετείται. Αν ο χρήστης δεν είναι έτοιμος για την ένεση, η σύριγγα πρέπει να απορρίπτεται.	 Εικόνα 3 Αφαίρεση βιδωτού πώματος κλεισίματος
Βήμα 4	ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΒΕΛΟΝΑΣ: 1. Προσαρμόστε μια αποστειρωμένη βελόνα σύριγγας 30G x ½ ίντσας στη σύριγγα βιδώνοντάς τη σφιχτά στον προσαρμογέα Luer lock (βλ. Εικόνα 4). 2. Αφαιρέστε με προσοχή το πώμα της βελόνας τραβώντας το σε ευθεία. Σημείωση: Μην σκουπίσετε τη βελόνα σε οποιαδήποτε στιγμή.	 Εικόνα 4 Προσαρμογή βελόνας

Βήμα 5	ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΦΥΣΑΛΙΔΩΝ ΑΕΡΑ 1. Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα στραμμένη προς τα πάνω. 2. Αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα, χτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάχτυλό σας έως ότου οι φυσαλίδες ανέβουν στην κορυφή (βλ. Εικόνα 5).	
Βήμα 6	ΑΠΟΒΟΛΗ ΑΕΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΔΟΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ. 1. Κρατήστε τη σύριγγα στο επίπεδο των ματιών και σπρώξτε προσεκτικά τη ράβδο του εμβόλου έως ότου το άκρο κάτω από τον θόλο του ελαστικού πώματος εισχώρησης να ευθυγραμμιστεί με τη δοσολογική ένδειξη των 0,05 ml (βλ. Εικόνα 6). Σημείωση: Η ράβδος του εμβόλου είναι προσαρτημένη στο ελαστικό πώμα εισχώρησης. Για να αποφευχθεί η παγίδευση αέρα, μην τραβήξετε τη ράβδο του εμβόλου προς τα πίσω.	
Βήμα 7	ΕΝΕΣΗ: 1. Η διαδικασία της ένεσης θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες. 2. 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. 3. Ενέστε αργά έως ότου το ελαστικό πώμα εισχώρησης φτάσει στο κατώτατο άκρο της σύριγγας ώστε να απελευθερωθεί ο όγκος των 0,05 ml. 4. Μετά την ένεση, μην επανατοποθετήσετε το πώμα στη βελόνα και μην την αποσπάσετε από τη σύριγγα. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα μαζί με τη βελόνα σε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ή σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.	

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2047/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

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 II

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

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lupin Limited (Biotech Division)
Gat No. 1156-1160, Village: Ghotawade,
Taluka Mulshi, District: Pune - 412 115,
Maharashtra
Ινδία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Γερμανία

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: 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 Άδειας 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 ότι, μετά από συζητήσεις και συμφωνίες με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Vislyfa, κατά την εισαγωγή στην αγορά και μετά από αυτή, θα παρέχεται σε όλες τις οφθαλμολογικές κλινικές όπου το Vislyfa αναμένεται να χρησιμοποιηθεί, ένα 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 ακουστικού δίσκου (CD) τα οποία περιέχουν τις ακόλουθες βασικές πληροφορίες:

- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Πώς να προετοιμαστείτε για τη θεραπεία με Vislyfa
- Ποια είναι τα βήματα που ακολουθούν τη θεραπεία με Vislyfa
- 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 υγείας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vislyfa 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
ρανιμιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: α,α-τρεχαλόζη διυδρική, μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, ιστιδίνη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 × 0,23 ml φιαλίδιο

Εφάπαξ δόση σε ενήλικες: 0,5 mg/0,05 ml. Ο υπερβάλλον όγκος να απορρίπτεται.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοϋαλώδης χορήγηση.

Φιαλίδιο για μία μόνο χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**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

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2047/001

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 – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

Vislyfa 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
ρανιμιζουμάμπη
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 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vislyfa 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ρανιμιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα με 0,165 ml διαλύματος περιέχει 1,65 mg ρανιμιζουμάμπης (10 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: α,α-τρεχαλόζη διυδρική, μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, ιστιδίνη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα των 0,165 ml
Εφάπαξ δόση 0,5 mg/0,05 ml.
Ο υπερβάλλον όγκος πρέπει να αποβάλλεται πριν από 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**

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2047/002

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**

ΑΛΟΥΜΙΝΟΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

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

Vislyfa 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ρανιμπιζουμάμπη
Ενδοϋαλώδης χορήγηση

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lupin Europe GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

0,165 ml

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

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

Vislyfa 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ρανιμπιζουμάμπη
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

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vislyfa 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα ρανιμπιζουμάμπη

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

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

Τι είναι το Vislyfa

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

Ποια είναι η χρήση του Vislyfa

Το Vislyfa χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία ορισμένων οφθαλμικών παθήσεων 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, μια νόσος που προκαλείται από το διαβήτη). Μπορεί επίσης να σχετίζεται με νεοαγγείωση του χοριοειδούς (CNV) που οφείλεται σε παθολογική μυωπία, (PM), αγγειοειδείς ταινίες, κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια ή φλεγμονώδη CNV.
- Οίδημα ωχράς κηλίδας (οίδημα του κέντρου του αμφιβληστροειδούς). Αυτό το οίδημα μπορεί να προκληθεί από διαβήτη (μια πάθηση που ονομάζεται οίδημα ωχράς κηλίδας διαβητικής αιτιολογίας (DME)) ή από την απόφραξη φλεβών του αμφιβληστροειδούς (μια πάθηση που ονομάζεται απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO)).

Πώς δρα το Vislyfa

Το Vislyfa αναγνωρίζει και συνδέεται εξειδικευμένα σε μία πρωτεΐνη, η οποία ονομάζεται ανθρώπινος αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας A (VEGF-A) και είναι παρούσα στο μάτι. Σε περίσσεια, ο VEGF-A προκαλεί μη φυσιολογική ανάπτυξη των 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 Vislyfa συνδέεται με τον VEGF-A, μπορεί να παρεμποδίσει τις

δράσεις του και να αποτρέψει τη μη φυσιολογική ανάπτυξη και το οίδημα.

Σε αυτές τις παθήσεις, το Vislyfa βοηθά να σταθεροποιηθεί και σε πολλές περιπτώσεις να βελτιωθεί η όρασή σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Vislyfa

Δεν πρέπει να λάβετε το Vislyfa

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Vislyfa.

- Το Vislyfa χορηγείται με τη μορφή ένεσης στο μάτι. Μερικές φορές, μετά από τη θεραπεία με Vislyfa 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 ρωγμή του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς) ή θόλωση του φακού (καταρράκτης). Είναι σημαντικό να εντοπίσετε και να αντιμετωπίσετε μια λοίμωξη αυτού του είδους ή την αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς όσο το δυνατόν συντομότερα. Παρακαλείστε 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 υπόψη για να εκτιμηθεί αν το Vislyfa είναι η κατάλληλη θεραπεία για εσάς.

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

Παιδιά και έφηβοι (κάτω από 18 ετών)

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

Άλλα φάρμακα και Vislyfa

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 Vislyfa.
- Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Vislyfa σε έγκυες γυναίκες. Το Vislyfa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός αν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το αγέννητο μωρό. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, συζητήστε το με τον γιατρό σας πριν τη θεραπεία με Vislyfa.
- Μικρές ποσότητες Vislyfa μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα, ως εκ τούτου το Vislyfa δεν

συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν από τη θεραπεία με Vislyfa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

Αυτό το φάρμακο περιέχει πολυσорβικό 20

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,005 mg πολυσорβικού 20 σε κάθε δόση 0,05 ml, που ισοδυναμεί με 0,1 mg/ml. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το Vislyfa

Το Vislyfa χορηγείται ως εφάπαξ ένεση στο μάτι από τον οφθαλμίατρό σας με τη χρήση ενός τοπικού αναισθητικού. Η συνήθης δόση μιας ένεσης είναι 0,05 ml (τα οποία περιέχουν 0,5 mg ρανιμπιζουμάμπης). 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 οφθαλμίατρό σας.

Πριν την ένεση, ο γιατρός σας θα πλύνει προσεκτικά το μάτι σας για να αποφευχθεί η 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 Vislyfa ανά μήνα. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την κατάσταση του ματιού σας και ανάλογα με το πώς 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, στην παράγραφο «Πώς να παρασκευάσετε και να χορηγήσετε το Vislyfa».

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

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

Πριν σταματήσετε τη θεραπεία με Vislyfa

Εάν σκέφτεστε να διακόψετε τη θεραπεία με Vislyfa, παρακαλείστε 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 Vislyfa.

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 Vislyfa 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 λάμπσεις 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 ματιού, αίσθηση ξένου σώματος στα μάτια, αυξημένη παραγωγή δακρύων, φλεγμονή ή λοίμωξη των ορίων των βλεφάρων (βλεφαρίτιδα) ξηρός οφθαλμός, 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 Vislyfa 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, δυσφορία του οφθαλμού, οίδημα του βλεφάρου, πόνος του βλεφάρου.

Μη-οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, χαμηλό αριθμός 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 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 Vislyfa

- 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 ετικέτα 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 24 ώρες.

- 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 Vislyfa

- Η δραστική ουσία είναι η ρανιμπιζουμάμπη. Κάθε ml περιέχει 10 mg ρανιμπιζουμάμπης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,3 mg ρανιμπιζουμάμπης σε 0,23 ml διαλύματος. Αυτό παρέχει μια κατάλληλη ποσότητα για χρήση, η οποία αποδίδει μία εφάπαξ δόση 0,05 ml που περιέχει 0,5 mg ρανιμπιζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι α,α-τρεχαλόζη διυδρική, μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, ιστιδίνη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Vislyfa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Vislyfa είναι ένα ενέσιμο διάλυμα σε ένα φιαλίδιο (0,23 ml). Το διάλυμα είναι διαυγές προς ελαφρώς οπαλίζον, άχρωμο προς ανοικτό καστανό και υδατικό.

Το Vislyfa διατίθεται ως συσκευασία που περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο ρανιμπιζουμάμπης με πώμα εισχώρησης από ελαστικό χλωροβουτυλίου. Το φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Γερμανία

Παρασκευαστής

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Γερμανία

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

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

Lupin Europe GmbH
Tel: +49 69 96759087

Laboratoires Biogaran
Tel: +33 (0) 800 970 109

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΟΙ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΑΠΕΥΘΥΝΟΝΤΑΙ ΜΟΝΟ ΣΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ:

Παρακαλείστε να ανατρέξετε επίσης στην παράγραφο 3 «Πώς χορηγείται το Vislyfa».

Τρόπος προετοιμασίας και χορήγησης του Vislyfa

Φιαλίδιο μίας χρήσης αποκλειστικά για ενδοϋαλώδη χορήγηση.

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

Στην υγρής μορφής AMD, στη CNV, στην PDR και στην ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε DME ή στο δευτεροπαθές οίδημα ωχράς κηλίδας από RVO, η συνιστώμενη δόση του Vislyfa είναι 0,5 mg χορηγούμενα 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 υγρής μορφής 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 στη 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 τη συνεχιζόμενη θεραπεία, το Vislyfa 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 φλουορεσείνη).

Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με το σχήμα χορήγησης θεραπείας–και–παράτασης, μόλις επιτευχθεί η μέγιστη οπτική οξύτητα και/ή δεν υπάρχουν σημεία δραστηριότητας της νόσου, τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα μπορούν σταδιακά να παραταθούν έως ότου επανεμφανιστούν σημεία δραστηριότητας της νόσου ή ελάττωση της όρασης. Τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα πρέπει να παρατείνονται κατά όχι περισσότερο από δύο εβδομάδες κάθε φορά για την υγρής μορφής 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 τη διάρκεια αυτών των μεσοδιαστημάτων. Αν η δραστηριότητα της νόσου επανεμφανιστεί, 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 ένεση 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.

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

Υπάρχει κάποια εμπειρία από την χορήγηση της ρανιμπιζουμάμπης ταυτόχρονα με φωτοπηξία με laser. Όταν χορηγείται την ίδια ημέρα, η ρανιμπιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη φωτοπηξία με laser. Η ρανιμπιζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που

έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε φωτοπηξία με laser.

Ρανιμιζουμάμπη και φωτοδυναμική θεραπεία με βερτεπορφίνη σε δευτεροπαθή CNV από PM
Δεν υπάρχει εμπειρία από την ταυτόχρονη χορήγηση ρανιμιζουμάμπης και βερτεπορφίνης.
Το Vislyfa πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την ύπαρξη τυχόν σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

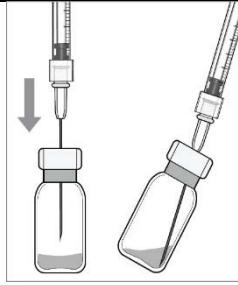
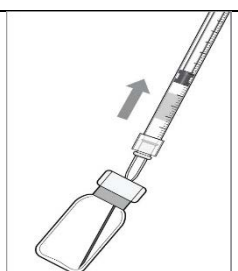
Η διαδικασία της ένεσης πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες, στις οποίες περιλαμβάνεται η χειρουργική αντισηψία των χεριών, η χρήση αποστειρωμένων γαντιών, αποστειρωμένου ιματίου και αποστειρωμένου διαστολέα βλεφάρων (ή ισοδύναμου), καθώς και η δυνατότητα διενέργειας αποστειρωμένης παρακέντησης (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.

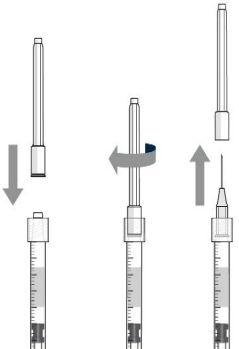
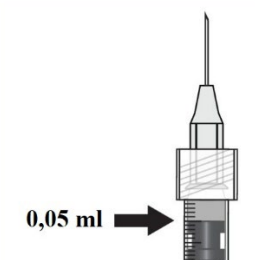
Το φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Μετά την ένεση, το μη χρησιμοποιημένο προϊόν πρέπει να απορρίπτεται. Οποιοδήποτε φιαλίδιο παρουσιάζει σημεία φθοράς ή παραποίησης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Η αποστείρωση δεν είναι εγγυημένη παρά μόνο εάν η σφράγιση της συσκευασίας παραμένει άθικτη. Για την προετοιμασία και την ενδοϋαλώδη ένεση χρειάζονται τα ακόλουθα ιατροτεχνολογικά προϊόντα μίας χρήσης:

- μία διηθητική βελόνα 5 μm (18G $\times$ 1½ ίντσες, 1,2 mm $\times$ 40 mm)
- μία αποστειρωμένη σύριγγα του 1 ml (που περιλαμβάνει διαβάθμιση στο 0,05 ml)
- μία βελόνα σύριγγας (30G $\times$ ½ ίντσες).

Αυτά τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία του Vislyfa.

Για την προετοιμασία του Vislyfa για ενδοϋαλώδη χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς, παρακαλείστε να τηρείτε τις παρακάτω οδηγίες:

	Πριν την αναρρόφηση, απολυμάνετε το εξωτερικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, τοποθετήστε τη διηθητική βελόνα των 5 micron (18 gauge $\times$ 1-1/2 ίντσα) σε σύριγγα του 1 mL με Luer lock. Πιέστε τη διηθητική βελόνα στο κέντρο του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου έως ότου η βελόνα αγγίξει την κάτω πλευρά του φιαλιδίου. Αναρροφήστε όλο το υγρό από το φιαλίδιο, κρατώντας το φιαλίδιο σε όρθια θέση, με ελαφρά κλίση για να διευκολυνθεί η πλήρης αναρρόφηση.
	Βεβαιωθείτε ότι όταν αδειάζετε το φιαλίδιο, η ράβδος του εμβόλου είναι αρκετά τραβηγμένη προς τα πίσω ώστε να αδειάσει εντελώς η διηθητική βελόνα. Η διηθητική βελόνα πρέπει να απορρίπτεται μετά την αναρρόφηση του περιεχομένου του φιαλιδίου και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ενδοϋαλώδη ένεση.

	Προσαρμόστε μία αποστειρωμένη βελόνα σύριγγας 30G x 1/2 ίντσας βιδώνοντας τη σφιχτά στον προσαρμογέα Luer lock. Αφαιρέστε με προσοχή το πώμα της βελόνας τραβώντας το σε ευθεία. Μη σκουπίσετε τη βελόνα σε οποιαδήποτε στιγμή. Σημείωση: Κρατήστε σφιχτά τη σύνδεση της βελόνας της σύριγγας ενόσω αφαιρείτε το πώμα.
	Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα στραμμένη προς τα πάνω. Αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα, χτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάχτυλό σας έως ότου οι φυσαλίδες ανέβουν στην κορυφή. Σημείωση: Μη σκουπίσετε τη βελόνα της σύριγγας. Μην τραβήξετε πίσω το έμβολο.
	Κρατήστε τη σύριγγα στο επίπεδο των ματιών και σπρώξτε προσεκτικά τη ράβδο του εμβόλου έως ότου το άκρο του εμβόλου να ευθυγραμμιστεί με τη δοσολογική ένδειξη των 0,05 ml.

Η βελόνα της 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 0,05 ml. Στις μετέπειτα ενέσεις, θα πρέπει να χρησιμοποιείται διαφορετικό σημείο του σκληρού χιτώνα.

Μετά την ένεση, μην επανατοποθετήσετε 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 σχετικές διατάξεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vislyfa 10 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ρανιμιζουμάμπη

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

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

Τι είναι το Vislyfa

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

Ποια είναι η χρήση του Vislyfa

Το Vislyfa χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία ορισμένων οφθαλμικών παθήσεων 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, μια νόσος που προκαλείται από το διαβήτη). Μπορεί επίσης να σχετίζεται με νεοαγγείωση του χοριοειδούς (CNV) που οφείλεται σε παθολογική μυωπία, (PM), αγγειοειδείς ταινίες, κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια ή φλεγμονώδη CNV.
- Οίδημα ωχράς κηλίδας (οίδημα του κέντρου του αμφιβληστροειδούς). Αυτό το οίδημα μπορεί να προκληθεί από διαβήτη (μια πάθηση που ονομάζεται οίδημα ωχράς κηλίδας διαβητικής αιτιολογίας (DME)) ή από την απόφραξη φλεβών του αμφιβληστροειδούς (μια πάθηση που ονομάζεται απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO)).

Πώς δρα το Vislyfa

Το Vislyfa αναγνωρίζει και συνδέεται εξειδικευμένα σε μία πρωτεΐνη, η οποία ονομάζεται ανθρώπινος αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας A (VEGF-A) και είναι παρούσα στο μάτι. Σε περίσσεια, ο VEGF-A προκαλεί μη φυσιολογική ανάπτυξη των 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 Vislyfa συνδέεται με τον VEGF-A, μπορεί να παρεμποδίσει τις

δράσεις του και να αποτρέψει τη μη φυσιολογική ανάπτυξη και το οίδημα.

Σε αυτές τις παθήσεις, το Vislyfa βοηθά να σταθεροποιηθεί και σε πολλές περιπτώσεις να βελτιωθεί η όρασή σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Vislyfa

Δεν πρέπει να λάβετε το Vislyfa

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Vislyfa.

- Το Vislyfa χορηγείται με τη μορφή ένεσης στο μάτι. Μερικές φορές, μετά από τη θεραπεία με Vislyfa 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 ρωγμή του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς) ή θόλωση του φακού (καταρράκτης). Είναι σημαντικό να εντοπίσετε και να αντιμετωπίσετε μια λοίμωξη αυτού του είδους ή την αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς όσο το δυνατόν συντομότερα. Παρακαλείστε 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 υπόψη για να εκτιμηθεί αν το Vislyfa είναι η κατάλληλη θεραπεία για εσάς.

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

Παιδιά και έφηβοι (κάτω από 18 ετών)

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

Άλλα φάρμακα και Vislyfa

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 Vislyfa.
- Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Vislyfa σε έγκυες γυναίκες. Το Vislyfa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός αν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το αγέννητο μωρό. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, συζητήστε το με τον γιατρό σας πριν τη θεραπεία με Vislyfa.
- Μικρές ποσότητες Vislyfa μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα, ως εκ τούτου το Vislyfa δεν

συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν από τη θεραπεία με Vislyfa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

Αυτό το φάρμακο περιέχει πολυσορβικό 20

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,005 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε δόση 0,05 ml, που ισοδυναμεί με 0,1 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το Vislyfa

Το Vislyfa χορηγείται ως εφάπαξ ένεση στο μάτι από τον οφθαλμίατρό σας με τη χρήση ενός τοπικού αναισθητικού. Η συνήθης δόση μιας ένεσης είναι 0,05 ml (τα οποία περιέχουν 0,5 mg ρανιμπιζουμάμπης). Η προγεμισμένη σύριγγα έχει μεγαλύτερο περιεχόμενο από την συνιστώμενη δόση των 0,5 mg. Ο εξαγωγίσιμος όγκος δεν προορίζεται στο σύνολό του για χρήση. Ο υπερβάλλον όγκος 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 τον οφθαλμίατρό σας.

Πριν την ένεση, ο γιατρός σας θα πλύνει προσεκτικά το μάτι σας για να αποφευχθεί η 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 Vislyfa ανά μήνα. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την κατάσταση του ματιού σας και ανάλογα με το πώς 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, στην παράγραφο «Πώς να παρασκευάσετε και να χορηγήσετε το Vislyfa».

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

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

Πριν σταματήσετε τη θεραπεία με Vislyfa

Εάν σκέφτεστε να σταματήσετε τη θεραπεία με Vislyfa, παρακαλείστε 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 Vislyfa.

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 Vislyfa 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 ματιού, αίσθηση ξένου σώματος στα μάτια, αυξημένη παραγωγή δακρύων, φλεγμονή ή λοίμωξη των ορίων των βλεφάρων (βλεφαρίτιδα) ξηρός οφθαλμός, 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 Vislyfa 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, δυσφορία του οφθαλμού, οίδημα του βλεφάρου, πόνος του βλεφάρου.

Μη-οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, 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 πρόσθιο 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 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 Vislyfa

- 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 24 ώρες
- Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στη σφραγισμένη θήκη της μέσα στο κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Μην χρησιμοποιείτε συσκευασία που έχει υποστεί βλάβη.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vislyfa

- Η δραστική ουσία είναι η ρανιμιζουμάμπη. Κάθε ml περιέχει 10 mg ρανιμιζουμάμπης. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,165 ml που ισοδυναμούν με 1,65 mg ρανιμιζουμάμπης. Αυτό παρέχει μια ποσότητα για χρήση, η οποία αποδίδει μία εφάπαξ δόση 0,05 ml που περιέχει 0,5 mg ρανιμιζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι α,α-τρεχαλόζη διυδρική, μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, ιστιδίνη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Vislyfa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Vislyfa είναι ένα ενέσιμο διάλυμα σε μία προγεμισμένη σύριγγα. Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,165 ml αποστειρωμένου, διαυγούς προς ελαφρώς οπαλίζοντος, άχρωμου προς ανοικτού καστανού υδατικού διαλύματος. Η προγεμισμένη σύριγγα έχει μεγαλύτερο περιεχόμενο από την συνιστώμενη δόση των 0,5 mg. Ο εξαγωγίμος όγκος της προγεμισμένης σύριγγας δεν προορίζεται στο σύνολό του για χρήση. Ο υπερβάλλον όγκος 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

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Γερμανία

Παρασκευαστής

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Γερμανία

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

**AT, BE, BG, CZ, CY, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR
HR, IE, IS, IT, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, SI, SK, SE**

Lupin Europe GmbH
Tel: +49 69 96759087

Laboratoires Biogaran
Tel: +33 (0) 800 970 109

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΟΙ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΑΠΕΥΘΥΝΟΝΤΑΙ ΜΟΝΟ ΣΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ:

Παρακαλείστε να ανατρέξετε επίσης στην παράγραφο 3 «Πώς χορηγείται το Vislyfa».

Πώς να παρασκευάσετε και να χορηγήσετε το Vislyfa

Προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης αποκλειστικά για ενδοϋαλώδη χορήγηση

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

Στην υγρής μορφής AMD, στη CNV, στην PDR και στην ελάττωση της όρασης που οφείλεται σε DME ή στο δευτεροπαθές οίδημα ωχράς κηλίδας από RVO, η συνιστώμενη δόση του Vislyfa είναι 0,5 mg χορηγούμενα 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 υγρής μορφής 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 στη 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 τη συνεχιζόμενη θεραπεία, το Vislyfa 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, μόλις επιτευχθεί η μέγιστη οπτική οξύτητα και/ή δεν υπάρχουν σημεία δραστηριότητας της νόσου, τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα μπορούν σταδιακά να παραταθούν έως ότου επανεμφανιστούν σημεία δραστηριότητας της νόσου ή ελάττωση της όρασης. Τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας θα πρέπει να παρατείνονται κατά όχι περισσότερο από δύο εβδομάδες κάθε φορά για την υγρής μορφής 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 τη διάρκεια αυτών των μεσοδιαστημάτων. Αν η δραστηριότητα της νόσου επανεμφανιστεί, 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 ένεση 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.

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

Υπάρχει κάποια εμπειρία από την χορήγηση της ρανιμπιζουμάμπης ταυτόχρονα με φωτοπηξία με

laser. Όταν χορηγείται την ίδια ημέρα, η ρανιμπιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη φωτοπηξία με laser. Η ρανιμπιζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε φωτοπηξία με laser.

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

Το Vislyfa 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.

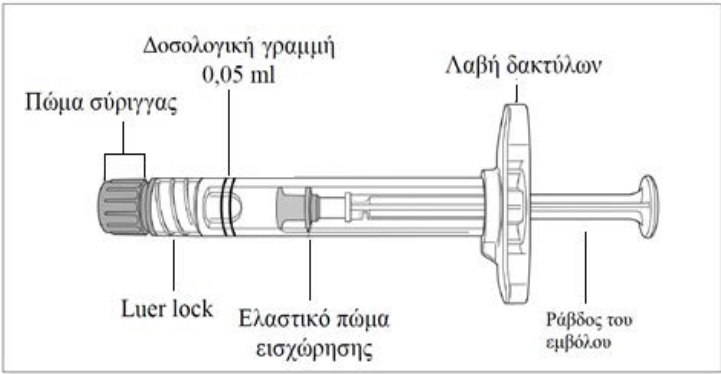
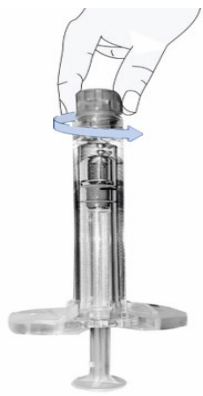
Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η προγεμισμένη σύριγγα είναι αποστειρωμένη. Μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν αν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη. Η στείρωση της προγεμισμένης σύριγγας δεν είναι εγγυημένη παρά μόνο εάν η θήκη παραμένει σφραγισμένη. Μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη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

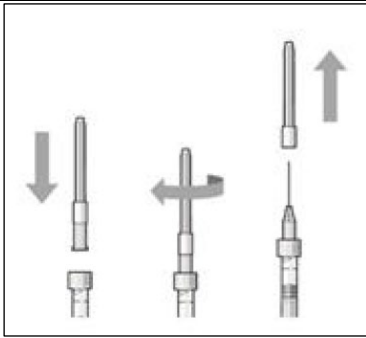
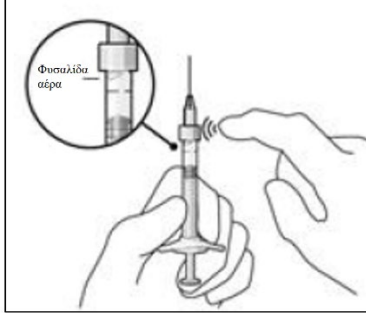
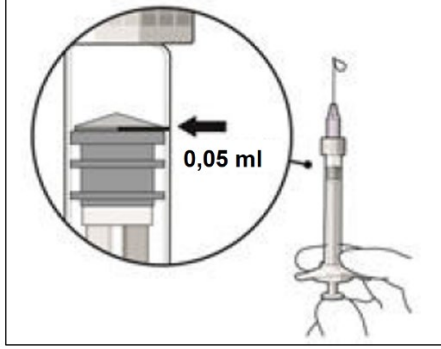
Η προγεμισμένη σύριγγα έχει μεγαλύτερο περιεχόμενο από την συνιστώμενη δόση των 0,5 mg. Ο εξαγωγίμος όγκος της προγεμισμένης σύριγγας (0,1 ml) δεν προορίζεται στο σύνολό του για χρήση. Ο υπερβάλλον όγκος πρέπει να αποβάλλεται πριν από την ένεση. Η ένεση του συνόλου του όγκου της προγεμισμένης σύριγγας 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 τον θόλο του ελαστικού πώματος ευθυγραμμιστεί με τη μαύρη δοσολογική γραμμή της σύριγγας (που ισοδυναμεί με 0,05 ml δηλαδή, 0,5 mg ρανιμπιζουμάμπης).

Για την ενδοϋαλώδη ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια αποστειρωμένη βελόνα σύριγγας $30G \times \frac{1}{2}''$.

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

Εισαγωγή	1. Η προγεμισμένη σύριγγα είναι αποστειρωμένη και προορίζεται για εφάπαξ δόση μόνο. Μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν αν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή έχει παραβιαστεί. 2. Για να ετοιμάσετε το Vislyfa για ενδοϋαλώδη χορήγηση, ακολουθήστε πιστά αυτές τις οδηγίες χρήσεως. Διαβάστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες πριν από τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας. 3. Το άνοιγμα της σφραγισμένης θήκης και όλα τα επακόλουθα βήματα πρέπει να γίνονται υπό άσηπτες συνθήκες. 4. Για την ενδοϋαλώδη ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια αποστειρωμένη βελόνα σύριγγας 30-gauge $\times \frac{1}{2}$ ίντσας, ρα η οποία δεν περιλαμβάνεται στη συσκευασία. Σημείωση: Η δόση πρέπει να καθοριστεί σε 0,05 ml.
----------	--

Περιγραφή προγεμισμένης σύριγγας		
Βήμα 1	Εικόνα 1 Απεικόνιση της προγεμισμένης σύριγγας Vislyfa ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ: Επιβεβαιώστε ότι η συσκευασία σας περιέχει μία αποστειρωμένη προγεμισμένη σύριγγα σε σφραγισμένη θήκη. Τραβήξτε το καπάκι από τη θήκη της σύριγγας και χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική απομακρύνετε τη σύριγγα.	
Βήμα 2	ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ: 1. Η ΡΑΝΙΜΠΙΖΟΥΜΑΜΠΗ θα πρέπει να είναι διαυγής προς ελαφρώς οπαλίζουσα. 2. Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα αν: - Το πώμα της σύριγγας έχει αποσυνδεθεί από το Luer lock. - Η σύριγγα έχει υποστεί ζημιά. - Παρατηρούνται σωματίδια, θολεροτότητα ή αποχρωματισμός. 3. Αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει, απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα και χρησιμοποιήστε μια άλλη. Σημείωση: Για να μην επηρεαστεί αρνητικά η στείριότητα του προϊόντος, μην τραβήξετε το έμβολο προς τα πίσω.	 Εικόνα 2 Προγεμισμένη σύριγγα Vislyfa 0,5 mg με Λευκή λαβή δακτύλων.
Βήμα 3	ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΤΟΥ ΠΩΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ: Αφαιρέστε το πώμα της σύριγγας με αριστερόστροφη περιστροφική κίνηση της (βλ. Εικόνα 3). Σημείωση: Το πώμα της σύριγγας πρέπει να ανοίγεται μόλις ο χρήστης είναι έτοιμος για την ένεση. Μετά το άνοιγμα του πώματος της σύριγγας, το πώμα δεν πρέπει να επανατοποθετείται. Αν ο χρήστης δεν είναι έτοιμος για την ένεση, η σύριγγα πρέπει να απορρίπτεται.	 Εικόνα 3 Αφαίρεση βιδωτού πώματος κλεισίματος
Βήμα 4	ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΒΕΛΟΝΑΣ: 1. Προσαρμόστε μια αποστειρωμένη βελόνα σύριγγας	

	30G x ½ ίντσας στη σύριγγα βιδώνοντάς τη σφιχτά στον προσαρμογέα Luer lock (βλ. Εικόνα 4). 2. Αφαιρέστε με προσοχή το πώμα της βελόνας τραβώντας το σε ευθεία. Σημείωση: Μην σκουπίσετε τη βελόνα σε οποιαδήποτε στιγμή.	 Εικόνα 4 Προσαρμογή βελόνας
Βήμα 5	ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΦΥΣΑΛΙΔΩΝ ΑΕΡΑ 1. Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα στραμμένη προς τα πάνω. 2. Αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα, χτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάχτυλό σας έως ότου οι φυσαλίδες ανέβουν στην κορυφή (βλ. Εικόνα 5).	 Εικόνα 5 Αφαίρεση φυσαλίδων αέρα
Βήμα 6	ΑΠΟΒΟΛΗ ΑΕΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΔΟΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ. 1. Κρατήστε τη σύριγγα στο επίπεδο των ματιών και σπρώξτε προσεκτικά τη ράβδο του εμβόλου έως ότου το άκρο κάτω από τον θόλο του ελαστικού πώματος εισχώρησης να ευθυγραμμιστεί με τη δοσολογική ένδειξη των 0,05 ml (βλ. Εικόνα 6). Σημείωση: Η ράβδος του εμβόλου είναι προσαρτημένη στο ελαστικό πώμα εισχώρησης. Για να αποφευχθεί η παγίδευση αέρα, μην τραβήξετε τη ράβδο του εμβόλου προς τα πίσω.	 Εικόνα 6 Προσαρμογή της δόσης
Βήμα 7	ΕΝΕΣΗ: 1. Η διαδικασία της ένεσης θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες. 2. Εισαγάγετε τη βελόνα στο σημείο της ένεσης. 3. Ενέστε αργά έως ότου το ελαστικό πώμα εισχώρησης φτάσει στο κατώτατο άκρο της σύριγγας ώστε να απελευθερωθεί ο όγκος των 0,05 ml. 4. Μετά την ένεση, μην επανατοποθετήσετε το πώμα στη βελόνα και μην την αποσπάσετε από τη σύριγγα. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη σύριγγα μαζί με τη βελόνα σε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ή σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.	