I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vislyfa 10 mg/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg ranibizumabot* tartalmaz milliliterenként. Minden injekciós üveg 2,3 mg ranibizumabot tartalmaz 0,23 ml oldatban. Ez biztosítja azt a felhasználható mennyiséget, ami egyetlen, felnőtt betegeknek szánt, 0,5 mg ranibizumabot tartalmazó, 0,05 ml-es dózishoz szükséges.

*A ranibizumab egy humanizált monoklonális antitest fragmentum, melyet rekombináns DNS technológiával állítanak elő *Escherichia coli* baktériumsejtekben.

Ismert hatású segédanyag

Minden ml 0,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy barnás színű, vizes oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vislyfa felnőttek számára javallott:
- a neovaszkuláris (nedves) időskori makuladegeneráció (AMD) kezelésére.
- a diabeteses macula oedema (DMO) okozta látásromlás kezelésére.
- proliferatív diabeteses retinopathia (PDR) kezelésére.
- retinalis vena occlusio (ág RVO vagy centrális RVO) következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlás kezelésére.
- chorioidea neovaszkularizáció (CNV) miatti látásromlás kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Vislyfa-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

Adagolás

Felnőtteknél a ranibizumab javasolt dózisa 0,5 mg, egyetlen intravitrealis injekció formájában adva. Ez 0,05 ml-es injekciós térfogatnak felel meg. Az ugyanabba a szembe befecskendezett két dózis közötti szünet legalább négy hét kell, hogy legyen.

A kezelést felnőtteknél havi egy injekcióval kell kezdeni, és a maximális látásélesség eléréséig és/vagy

addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel, azaz a kezelés folytatása mellett nem változik a látásélesség vagy nincs változás a betegség okozta egyéb jelek és tünetek tekintetében. A nedves AMD-ben, DMO-ban, PDR-ben és RVO-ban szenvedő betegeknél kezdetben három vagy több, egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

Ezután az ellenőrzési és a kezelési intervallumokat az orvosnak kell meghatároznia, és a betegség látásélességgel mért és/vagy anatómiai paraméterek alapján meghatározott aktivitásán kell alapulnia.

Ha az orvos véleménye alapján a vizuális és az anatómiai paraméterek azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezeléstől, a Vislyfa alkalmazását abba kell hagyni.

A betegségaktivitás monitorozásának részét kell, hogy képezze a klinikai vizsgálat, a funkcionális vizsgálat vagy a képalkotó módszerek (például optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

Ha a betegeket a „kezelés és kiterjesztett adagolási rend” szerint kezelik, amikor a maximális látásélesség elérésre került, és/vagy nincs a betegség aktivitására utaló jel, akkor a kezelési intervallumokat fokozatosan meg lehet hosszabbítani, amíg a betegség aktivitására utaló jelek vagy a látásromlás vissza nem térnek. A nedves AMD esetén a terápiás intervallumot egyszerre két hétnél többel nem szabad meghosszabbítani, és DMO esetén egyszerre legfeljebb egy hónappal lehet meghosszabbítani. PDR és RVO esetén a terápiás intervallumokat fokozatosan hosszabbítani lehet, ugyanakkor nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni ezeknek az időszakoknak a hosszát illetően. Ha a betegség aktivitása visszatér, a kezelési intervallumot ennek megfelelően le kell rövidíteni.

A CNV miatti látásromlás kezelését a betegség aktivitása alapján betegenként egyénileg kell meghatározni. Egyes betegeknek csak egy injekcióra lehet szükségük az első 12 hónap alatt. Mások gyakoribb kezelést igényelhetnek, beleértve a havonkénti injekciót is. A patológiás myopia (PM) következtében kialakuló CNV esetén sok betegnek lehet, hogy csak egy vagy két injekcióra van szüksége az első év folyamán (lásd 5.1 pont).

A ranibizumab és a lézer fotokoaguláció DMO-ban és BRVO (retinalis vena-ág occlusio) következtében kialakuló macula oedemában
Van némi tapasztalat a ranibizumab lézer fotokoagulációval együtt történő alkalmazásával kapcsolatosan (lásd 5.1 pont). Ha ugyanazon a napon alkalmazzák, akkor a ranibizumabot legalább 30 perccel a lézer fotokoaguláció után kell adni. A ranibizumab adható olyan betegeknek, akik korábban lézer fotokoagulációban részesültek.

Ranibizumab és verteporfin fotodinámiás kezelés PM következtében kialakult CNV-ben
A ranibizumab és a verteporfin egyidejű alkalmazásával nincs tapasztalat.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás
A ranibizumab alkalmazását nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ennek ellenére, ezen betegcsoport kezelése esetén nem merülnek fel különleges megfontolások.

Vesekárosodás
Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésekor nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Idősek
Idősek kezelésekor nem szükséges módosítani az adagolást. A 75 évesnél idősebb DMO-s betegekre vonatkozó tapasztalatok korlátozottak.

Gyermekek és serdülők
A Vislyfa biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A 12 és betöltött 18. életév közötti korú, CNV miatt látásromlásban szenvedő betegek

esetén rendelkezésre álló adatok az 5.1 pontban kerülnek leírásra, de adagolásra vonatkozó javaslat nem tehető.

Az alkalmazás módja

Egyszerhasználatos injekciós üveg, kizárólag intravitrealis alkalmazásra.

Mivel az injekciós üvegben lévő térfogat (0,23 ml) nagyobb mint a javasolt dózis (0,05 ml felnőttek esetén), az injekciós üvegben lévő térfogat egy részét ki kell nyomni a beadás előtt.

A beadás előtt a Vislyfa esetében is ellenőrizni kell, hogy az injekciós oldatban ne legyenek szabad szemmel látható részecskék, illetve elszíneződés.

Az injekciót aszeptikus körülmények között kell beadni, ami magában foglalja a sebészi kézfertőtlenítést, steril kesztyű viselését, steril kendő és steril szemhéjterpesztő (vagy annak megfelelő eszköz) alkalmazását és a szükség esetén steril körülmények között elvégezhető paracentézis lehetőségét. Az intravitrealis beavatkozás elvégzése előtt részletes anamnézist kell felvenni a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan (lásd 4.4 pont). Az injekció beadása előtt megfelelő érzéstelenítést és a szem körüli bőr, a szemhéj és a szem felszínének fertőtlenítésére a helyi gyakorlatnak megfelelően széles spektrumú topicalis mikrobicid szert kell alkalmazni.

Felnőtteknél az injekciós tűt 3,5-4,0°mm-rel a limbus mögött kell bevezetni az üvegtesti térbe, elkerülve a horizontális meridiánt, a szemgolyó középpontját célozva. Ekkor kell beadni a 0,05°ml-es dózist; az egymást követő injekciók alkalmával változtatni kell a sclerán keresztüli behatolás helyét.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Aktív szemfertőzés vagy szem körüli fertőzés, illetve annak gyanúja.
Aktív, súlyos intraocularis gyulladás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Az intravitrealis injekcióval összefüggő reakciók

Az intravitrealis injekciók – beleértve a ranibizumabot is – összefüggésben vannak az endophthalmitis, intraocularis gyulladás, rhegmatogen retinaleválás, retinaszakadás, és iatrogen traumás cataracta kialakulásával (lásd 4.8 pont). A ranibizumab beadásakor mindig megfelelő aszeptikus módszereket kell alkalmazni. Ezenkívül a gyógyszer alkalmazása utáni héten a beteget monitorozni kell az esetlegesen kialakuló fertőzés korai kezelésének biztosítása érdekében. A beteget tájékoztatni kell az endophtalmitisre, illetve az intravitrealis injekciókkal kapcsolatban álló bármely fenti szövődményre utaló tünetekről, melyek jelentkezése esetén haladéktalanul értesítenie kell a kezelőorvost.

Az intraocularis nyomás növekedése

Felnőtteknél megfigyelték a szemnyomásnak (IOP) a ranibizumab injekciók alkalmazását követő 60 percen belül jelentkező, átmeneti emelkedését is. Az IOP tartós emelkedését is észlelték (lásd 4.8 pont). Mind az intraocularis nyomást, mind a látóidegfő perfúzióját monitorozni kell, és szükség

esetén a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

A betegeket tájékoztatni kell ezeknek a lehetséges mellékhatásoknak a tüneteiről, és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy értesítsék kezelőorvosukat, ha a következő tüneteket tapasztalják, például szemfájdalom vagy fokozódó diszkomfort, fokozódó szemvörösség, homályos vagy csökkent látás, növekvő számú, apró, mozgó homály megjelenése a látótérben vagy fokozott fényérzékenység (lásd 4.8 pont).

Kétoldali kezelés

A ranibizumab bilateralis alkalmazására (beleértve az ugyanazon a napon történő alkalmazást is) vonatkozó korlátozott mennyiségű adat nem utal a szisztémás nemkívánatos események egyoldali kezeléshez viszonyított megnövekedett kockázatára.

Immunogenitás

A ranibizumab esetében is felmerül az immunogenitás lehetősége. Mivel a diabeteses macula oedemás betegeknél fennáll a fokozott szisztémás expozíció lehetősége, ezért ennél a betegpopulációnál nem lehet kizárni a túlérzékenység kialakulásának fokozott kockázatát. A betegek figyelmét fel kell hívni arra is, hogy közöljék a kezelőorvossal, ha súlyosbodó intraocularis gyulladás lép fel, ami az intraocularis ellenanyag-képződésnek tulajdonítható klinikai tünet lehet.

Egyéb anti-VEGF (vascular endothelial growth factor – vascularis endothelialis növekedési faktor) egyidejű alkalmazása

A ranibizumab nem alkalmazható egyidejűleg más (szisztémás vagy ocularis) anti-VEGF gyógyszerrel.

A ranibizumab beadásának mellőzése felnőtteknél

A soron következő dózist nem szabad beadni, és a kezelést a következő tervezett injekció időpontja előtt nem szabad újrakezdeni az alábbiak esetén:
- a legjobb korrigált látásélesség (BCVA) ≥ 30 betűnyit romlik a legutóbb mért látásélességhez viszonyítva;
- a szemnyomás ≥ 30 Hgmm;
- a retina szakadása;
- subretinalis vérzés, amely érinti a fovea középső részét, vagy ha a vérzés területe a lézió teljes területének legalább 50%-a;
- az injekció beadása előtt vagy után 28 nappal végzett vagy tervezett intraocularis műtét.

A retinális pigmenthám szakadása

A nedves AMD, illetve potenciálisan a CNV egyéb formáinak anti-VEGF kezelése utáni retinális pigmenthám szakadás kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a kiterjedt pigmenthám-leválás és/vagy a magas pigmenttartalmú retinális hám leválása. A ranibizumab-terápia megkezdésekor körültekintéssel kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknek a retinális pigmenthám szakadás szempontjából ilyen kockázati tényezőik vannak.

Rhegmatogen retinaleválás vagy macula lyukak felnőtteknél

A kezelést meg kell szakítani rhegmatogen retinaleválás, illetve III. vagy IV. stádiumú macula lyukak esetén.

Populációk, melyekről korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre

Csak korlátozott tapasztalat van az 1-es típusú diabetes talaján kialakuló DMO-ban szenvedő betegek kezelésével. A ranibizumabot nem vizsgálták olyan betegeknél, akik korábban intravitrealis

injekciókat kaptak, olyan betegeknél, akiknek aktív, szisztémás fertőzésük van, vagy olyan betegeknél, akiknek egyidejűleg olyan szembetegségük van, mint például a retinaleválás vagy macula lyuk. Korlátozott a tapasztalat továbbá a ranibizumab-kezeléssel az olyan diabeteses betegeknél, akiknek a HbA1c-je magasabb, mint 108 mmol/mol (12%), és nincs tapasztalat nem beállított hypertoniában szenvedő betegeknél. Az ilyen betegek kezelésekor ezt az információhiányt az orvosnak figyelembe kell vennie.

Nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű adat ahhoz, hogy következtetni lehessen a ranibizumab irreverzibilis ischaemiás eredetű látásromlással jelentkező, RVO-ban szenvedő betegeknél várható hatására.

A PM-ben szenvedő betegeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a ranibizumab hatásáról az olyan betegeknél, akik korábban sikertelen verteporfin fotodinámiás kezelésen (vPDT) estek át. Bár konzisztens hatást figyeltek meg a subfovealis és a juxtafovealis léziókkal bíró betegeknél is, nincs elegendő mennyiségű adat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni a ranibizumab hatását illetően az extrafovealis léziókkal bíró, PM-ben szenvedő betegeknél.

Szisztémás hatások az intravitrealis alkalmazást követően

A VEGF-inhibitorokkal végzett intravitrealis injekciót követően szisztémás nemkívánatos eseményekről, köztük nem ocularis vérzésekről és arteriás thromboemboliás eseményekről számoltak be.

Korlátozott mennyiségű az adat az olyan DMO-ban, RVO miatt macula oedemában vagy PM következtében kialakuló CNV-ben szenvedő betegek kezelésének biztonságosságát illetően, akiknek az anamnézisében stroke vagy transiens ischaemiás attack szerepel. Az ilyen betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

A Vislyfa poliszorbát 20-at tartalmaz
Ez a gyógyszer 0,005 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 0,05 milliliterenként, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Szabványos interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A vPDT és ranibizumab nedves AMD-ben és PM-ben szenvedő betegeknél történő egyidejű alkalmazására vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban.

A lézer fotokoaguláció és a ranibizumab DMO-ban és BRVO-ban történő egyidejű alkalmazására vonatkozó információkat lásd a 4.2 és 5.1 pontban.

A DMO miatti látásromlás kezelésére végzett klinikai vizsgálatokban a látásélességre vagy a retina centrális részterület vastagságra (*central retinal subfield thickness* – CSFT) vonatkozó végpontot a ranibizumabbal kezelt betegeknél nem befolyásolta a tiazolidindionokkal történő egyidejű kezelés.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nők esetében

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs klinikai adat a ranibizumab tekintetében. Közönséges makákókon végzett kísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség vagy az embryonalis/foetalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). Intraocularis alkalmazást követően a

ranibizumab szisztémás expozíciója alacsony mértékű, azonban hatásmechanizmusából adódóan a ranibizumabot potenciálisan teratogén és embryo-/foetotoxikus vegyületnek kell tekinteni. Ennek megfelelően a ranibizumab terhesség idején nem alkalmazható, csak ha a várható előny meghaladja a magzatot érintő potenciális kockázatot. Azoknak a nőknek, akik gyermeket szeretnének vállalni, és ranibizumab-kezelést kaptak, javasolt, hogy az utolsó adag ranibizumab után legalább 3 hónapot várjanak a gyermekvállalással.

Szoptatás

Nagyon korlátozott mennyiségű adat alapján a ranibizumab kis mennyiségben kiválasztódhat a humán anyatejbe. A ranibizumab anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatása nem ismert. Elővigyázatosságból a ranibizumab alkalmazása idején a szoptatás nem javasolt.

Termékenység
A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelés során alkalmazott injekciós eljárás átmeneti látászavart eredményezhet, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). Azoknak a betegeknek, akik ilyen jeleket tapasztalnak, az átmeneti látászavar megszűnéséig tilos vezetniük és gépeket kezelniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A ranibizumab alkalmazását követően jelentett mellékhatások többsége az intravitrealis injekciós eljárással van összefüggésben.

A ranibizumab injekció beadását követően leggyakrabban jelentett szemészeti mellékhatások: szemfájdalom, ocularis hyperaemia, emelkedett szemnyomás, vitritis, üvegtest-leválás, retinavérzés, látászavar, üvegtesti homályok, conjunctivalis bevérzés, a szem irritációja, idegentestérzés a szemekben, fokozott könnytermelés, blepharitis, száraz szem és szemviszketés.

A leggyakrabban jelentett nem szemészeti jellegű mellékhatások: fejfájás, nasopharyngitis és arthralgia.

Kevésbé gyakran jelentett, de súlyosabb mellékhatások közé tartozik az endophthalmitis, a vakság, a retinaleválás, a retinaszakadás és a iatrogen traumás cataracta (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatokban a ranibizumab beadását követően tapasztalt mellékhatásokat az alábbi táblázat foglalja össze.

A mellékhatások táblázatos felsorolása[#]

A mellékhatások szervrendszerek és az alábbi megállapodás szerinti gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Nagyon gyakori	Nasopharyngitis
Gyakori	Húgyúti fertőzések*

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek
Gyakori Anaemia

Immunrendszeri betegségek és tünetek
Gyakori Túlérzékenység

Pszichiátriai kórképek
Gyakori Szorongás

Idegrendszeri betegségek és tünetek
Nagyon gyakori Fejfájás

Szembetegségek és szemészeti tünetek
Nagyon gyakori Vitritis, üvegtest-leválás, retinavérzés, látászavar, szemfájdalom, üvegtesti homályok, conjunctiválisbevérzés, a szem irritációja, idegentestérzés a szemekben, fokozott könnytermelés, blepharitis, száraz szem, ocularis hyperaemia, szemviszketés.
Gyakori Retina degeneráció, retina rendellenesség, retina-leválás, retina-szakadás, a retinális pigmenthám leválása, a retinális pigmenthám szakadása, a látásélesség csökkenése, üvegtesti bevérzés, az üvegtest rendellenessége, uveitis, iritis, iridocyclitis, cataracta, subcapsularis cataracta, a hátsó lencsetok homálya, keratitis punctata, cornea abrasio, elülső csarnoki „flare", homályos látás, vérzés az injekció beadása helyén, a szem bevérzése, conjunctivitis, allergiás conjunctivitis, a szem váladékozása, photopsia, photophobia, oculáris diszkomfort, szemhéj oedema, szemhéj fájdalom, conjunctiva hyperaemia.
Nem gyakori Vakság, endophthalmitis, hypopyon, hyphaema, keratopathia, iris adhesio, cornea depositumok, cornea oedema, cornealis striák, fájdalom az injekció beadása helyén, irritáció az injekció beadása helyén, szokatlan érzés a szemben, szemhéj irritáció.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek
Gyakori Köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek
Gyakori Hányinger

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei
Gyakori Allergiás reakciók (bőrkiütés, csalánkiütés, viszketés, erythema)

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei
Nagyon gyakori Arthralgia

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei
Nagyon gyakori Emelkedett intraocularis nyomás
[#] A mellékhatásokat (a betegek legalább 0,5 százalékpontos arányánál előforduló) nemkívánatos eseményként definiálták, melyek magasabb arányban (legalább 2 százalékpont) fordultak elő a 0,5 mg-os ranibizumab-kezelést kapó betegeknél, mint a kontroll-kezelést (álkezelés vagy verteporfin PDT) kapó betegeknél.
* csak a DMO-ban szenvedő populációban észlelték

A gyógyszercsoporttal kapcsolatos mellékhatások

A nedves AMD-ben szenvedő betegekkel végzett, III. fázisú vizsgálatokban a nem ocularis vérzések – a szisztémás VEGF (vascular endothelial growth factor) gátlásával lehetséges összefüggésben álló nemkívánatos esemény – összesített gyakorisága kismértékben emelkedett a ranibizumabbal kezelt

betegeknél. A különböző vérzéseknek azonban nem volt egységes jellemzője. Fennáll az artériás thromboembóliás események, köztük a stroke és a myocardialis infarctus elméleti kockázata a VEGF-gátlók intravitrealis alkalmazását követően. A ranibizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban az artériás thromboembóliás események alacsony incidenciasűrűségét figyelték meg az AMD-ben, a DMO-ban, a PDR-ben, az RVO-ban és a CNV-ben szenvedő betegeknél, és a ranibizumabbal kezelt és a kontrollcsoportok között nem mutatkozott jelentősebb eltérés.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A nedves AMD-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követően gyűjtött adatok kapcsán beszámoltak véletlen túladagolás eseteiről. Ezekkel az esetekkel összefüggésben a leggyakrabban jelentett mellékhatások az intraocularis nyomás emelkedése, átmeneti vakság, csökkent látásélesség, cornea oedema, cornea fájdalom és szemfájdalom voltak. Túladagolás esetén a szemnyomást monitorozni kell, és amennyiben az orvos szükségesnek tartja, kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szemészeti készítmények, érújraképződés-gátló szerek, ATC-kód: S01LA04

A Vislyfa egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (https://www.ema.europa.eu) érhető el.

Hatásmechanizmus

A ranibizumab a humán vaszkuláris endoteliális növekedési faktor-A (VEGF-A) elleni humanizált rekombináns monoklonális antitest fragmentum. Nagy affinitással kötődik a VEGF-A izoformokhoz (például VEGF110, VEGF121 és VEGF165), így meggátolja a VEGF-A kötődését a VEGFR-1 és VEGFR-2 receptorokhoz. A VEGF-A receptorhoz való kötődés eredményezi az endothelsejtek proliferációját és a neovaszkularizációt, valamint az érfalon keresztül történő szivárgást. A feltételezések szerint ezek mindegyike hozzájárul az időskori makuladegeneráció neovaszkuláris formájának progressziójához, a pathologiás myopiához és CNV-hez vagy a diabeteses macula oedema vagy az RVO következtében kialakuló macula oedema okozta látásromláshoz felnőtteknél.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Nedves AMD kezelése

Nedves AMD-ben a ranibizumab klinikai biztonságosságát és hatásosságát három randomizált, kettős vak, álkezelés- vagy aktív kontrollos, 24 hónapig tartó vizsgálatban tanulmányozták, neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegek bevonásával. Összesen 1323 beteget vontak be a vizsgálatokba (879 aktív és 444 kontroll).

Az FVF2598g (MARINA) vizsgálatban 716, minimálisan klasszikus vagy klasszikus elváltozások nélküli okkult lézióval rendelkező beteg került randomizációra 1:1:1 arányban, és kapott havonta 0,3 mg ranibizumab injekciót, 0,5 mg ranibizumab injekciót vagy álkezelést.

Az FVF2587g (ANCHOR) vizsgálatban döntően klasszikus CNV elváltozások miatt kezelt 423 beteg

került randomizációra 1:1:1 arányban, és kapott havonta 0,3 mg ranibizumabot, havonta 0,5 mg ranibizumabot vagy verteporfin PDT-t (a vizsgálat megkezdésekor és azt követően 3 havonta, amennyiben a fluorescein angiográfia perzisztáló vagy visszatérő szivárgást mutatott).

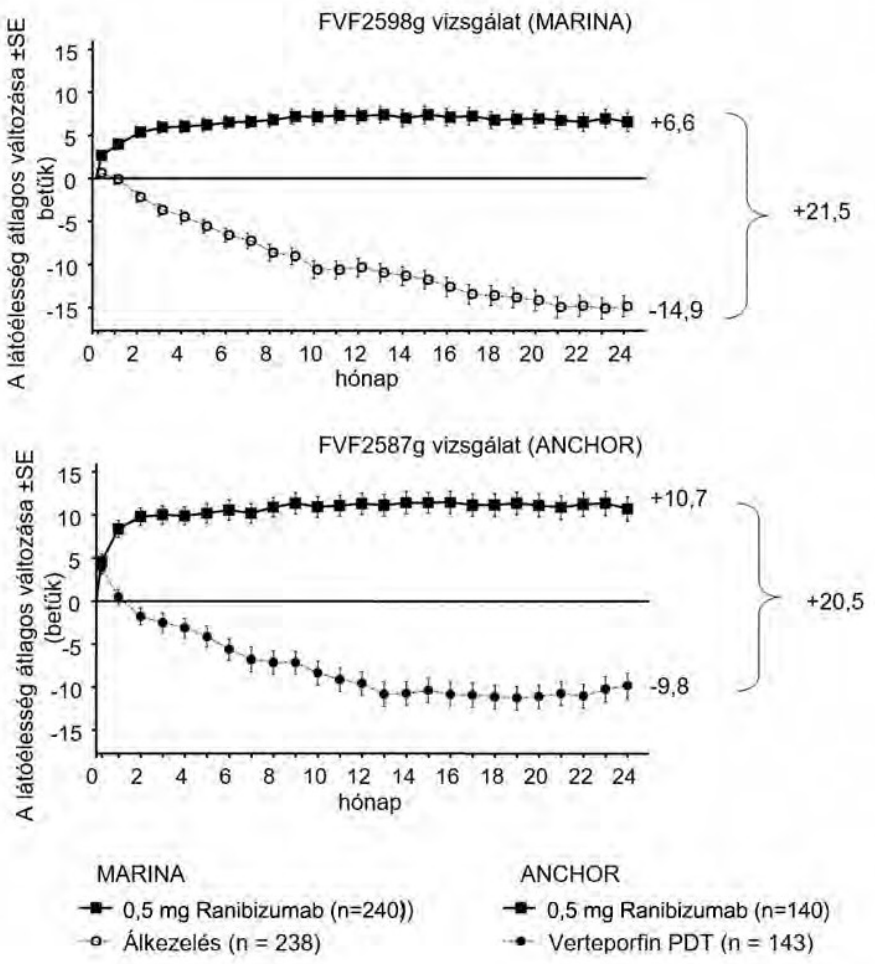
A legfontosabb eredményeket a 1. táblázat és az 1. ábra foglalja össze.

1. táblázat Az FVF2598g (MARINA) és az FVF2587g (ANCHOR) vizsgálat eredményei a 12. és 24. hónapban

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Kimenetel	Hónap	Álkezelés (n = 238)	0,5 mg ranibizumab (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	0,5 mg ranibizumab (n = 140)
A látásélesség < 15 betűnyi csökkenése (%)[a] (a látás megtartása, elsődleges végpont)	12.	62%	95%	64%	96%
	24.	53%	90%	66%	90%
A látásélesség ≥ 15 betűnyi javulása (%)[a]	12.	5%	34%	6%	40%
	24.	4%	33%	6%	41%
A látásélesség átlagos változása (betűk) (SD)[a]	12.	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24.	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

[a] $p < 0,01$

1. ábra A látásélesség átlagos változása a kiindulás és a 24. hónap között az FVF2598g (MARINA) vizsgálatban, valamint az FVF2587g (ANCHOR) vizsgálatban



Mindkét vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a tovább folytatott ranibizumab-kezelés még azon betegek számára is előnyös lehet, akiknek a kezelés első éve alatt a legjobban korrigált látásélessége (best-corrected visual acuity – BCVA) ≥ 15 betűnyit romlott.

A National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőívvel (NEI VFQ-25) mérve, a betegek által jelentett, a látás működésére gyakorolt, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást figyeltek meg a ranibizumabbal mind a MARINA, mind az ANCHOR vizsgálatban, a kontrollcsoporthoz képest.

Az FVF3192g (PIER) vizsgálatban 184, a neovaszkuláris AMD összes formájában szenvedő beteg került randomizációra 1:1:1 arányban, és kapott három hónapig havi egy alkalommal 0,3 mg ranibizumabot, 0,5 mg ranibizumabot vagy álkezelés-injekciót, majd ezt követően 3 havonta kaptak egy injekciót. A vizsgálat 14. hónapjától az álkezelésben részesülő betegek áttérhettek a ranibizumab kezelésre, és a 19. hónaptól gyakoribb kezelés volt lehetséges. A PIER vizsgálatban ranibizumab-kezelésben részesülő betegek átlagosan 10 kezelést kaptak.

A látásélesség kezdeti javulását követően (a havi adagolási időszak után) a betegek látásélessége a negyedévenkénti adagolás mellett nagy átlagban romlott, a 12. hónapra visszatért a kiindulási értékre, és ez az eredmény a ranibizumabbal kezelt legtöbb betegnél (82%) megmaradt a 24. hónapig. Az olyan, álkezelést kapott betegekkel nyert korlátozott mennyiségű adat, akik később ranibizumabot kaptak, arra utal, hogy a kezelés korai megkezdése a látásélesség jobb megőrzésével társul.

Az engedélyezés után végzett, két vizsgálatból (MONT BLANC, BPD952A2308 és DENALI, BPD952A2309) származó adatok megerősítették a ranibizumab hatásosságát, de nem igazoltak a verteporfin (Visudyne PDT) és ranibizumab kombinált alkalmazásából adódó, a ranibizumab

monoterápiához viszonyított további hatást.

A PM következtében kialakuló CNV miatti látásromlás kezelése

A ranibizumab klinikai biztonságosságát és hatásosságát a PM következtében kialakuló CNV miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a kettős vak, kontrollos, kulcsfontosságú (pivotális) F2301 vizsgálat (RADIANCE) 12 hónapos adatai alapján értékelték. Ebben a vizsgálatban 277 beteget randomizáltak 2:2:1 arányban a következő karokra:

- I. csoport (0,5 mg-os ranibizumab, adagolási rend a „stabilitási" kritériumok alapján, melyek definíciója a változatlan BCVA, a két előző, havonkénti vizsgálathoz képest).
- II. csoport (0,5 mg-os ranibizumab, adagolási rend a „betegség aktivitás" kritériumok alapján, melyek definíciója az optikai koherencia tomográfiával és/vagy fluoreszcens angiográfiával vizsgált CNV lézió miatti intra- vagy subretinalis folyadéknak vagy aktív szivárgásnak tulajdonítható látásromlás).
- III. csoport (vPDT – engedélyezett volt, hogy a betegek a 3. hónaptól kezdve ranibizumab-kezelést kapjanak).

A II. csoportban, ami a javasolt adagolás (lásd 4.2 pont), a 12 hónapos vizsgálati időszak alatt a betegek 50,9%-ának volt szüksége 1 vagy 2 injekcióra, 34,5%-ának volt szüksége 3-5 injekcióra, és 14,7%-ának volt szüksége 6-12 injekcióra. A II. csoportba tartozó betegek 62,9%-ának nem volt szüksége injekcióra a vizsgálat második 6 hónapja alatt.

A RADIANCE vizsgálat legfontosabb eredményeit a 2. táblázat és a 2. ábra foglalja össze.

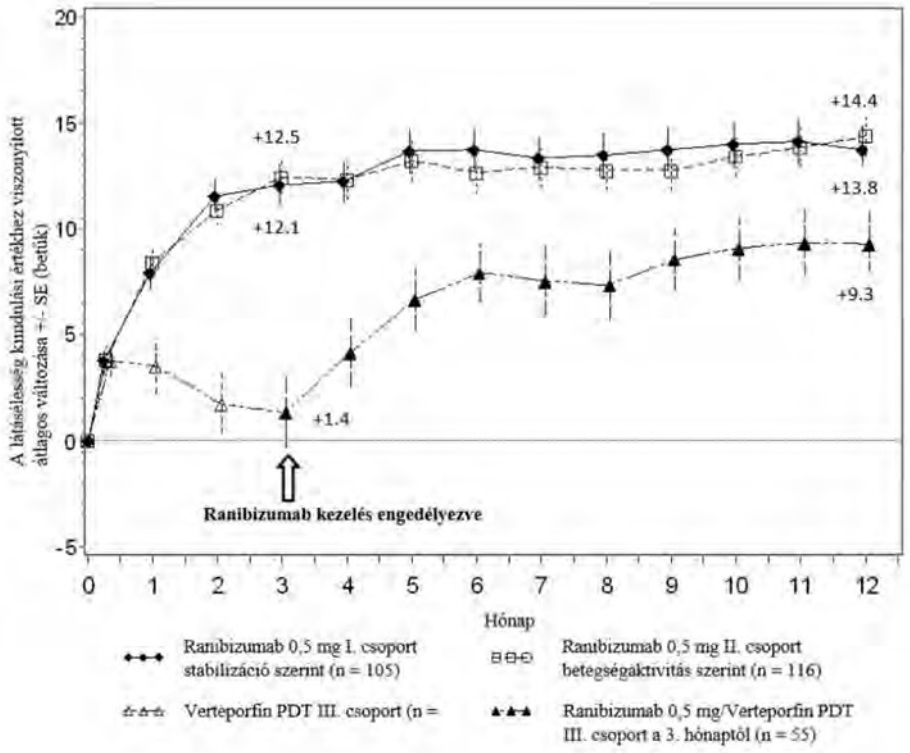
2. táblázat 3. és 12. havi eredmények (RADIANCE vizsgálat)

	I. csoport Ranibizumab 0,5 mg „látás stabilitás" (n = 105)	**II. csoport Ranibizumab 0,5 mg „betegség aktivitás" (n = 116)**	**III. csoport vPDT[b] (n = 55)**
3. hónap			
A BCVA-ban a kiindulási értékhez viszonyított, az 1. és a 3. hónap között bekövetkező átlagos változás átlagértéke[a] (betű)	+10,5	+10,6	+2,2
Azoknak a betegeknek az aránya, akik javultak: ≥ 15 betűt, vagy elértek ≥ 84 betűt BCVA-ban	38,1%	43,1%	14,5%
12. hónap			
Az injekciók száma, a 12. hónapig bezárólag:			
Átlag	4,6	3,5	Nem értelmezhető
Medián	4,0	2,5	Nem értelmezhető
A BCVA-ban a kiindulási értékhez viszonyított, az 1. és a 12. hónap között bekövetkező átlagos változás átlagértéke (betű)	+12,8	+12,5	Nem értelmezhető
Azoknak a betegeknek az aránya, akik javultak: ≥ 15 betűt, vagy elértek ≥ 84 betűt a BCVA-ban	53,3%	51,7%	Nem értelmezhető

[a] p< 0,00001 a vPDT kontrollhoz képest

[b] Komparatív kontroll, legfeljebb a 3. hónapig. A vPDT-re randomizált betegeknél engedélyezett volt, hogy a 3. hónaptól kezdve ranibizumab-kezelést kapjanak (a III. csoportban 38 beteg kapott ranibizumabot a 3. hónaptól).

2. ábra A vizsgálat megkezdéséhez képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás (RADIANCE vizsgálat)



A látás javulása a retina centrális vastagságának csökkenésével járt együtt.

A ranibizumab terápiás karokon – a betegek beszámolói alapján – kedvező hatásokat figyeltek meg a vPDT-vel szemben (p-érték < 0,05), a NEI VFQ-25 kompozit pontszámában és több alskálában (általános látás, közellátást igénylő tevékenységek, mentális egészség és függőség) bekövetkezett javulás tekintetében.

CNV miatti látásromlás kezelése (más ok, mint PM és nedves AMD következtében kialakuló)

A ranibizumab klinikai biztonságosságát és hatásosságát CNV miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a kettős vak, álkezelés-kontrollos, kulcsfontosságú (pivotális) G2301 vizsgálat (MINERVA) 12 hónapos adatai alapján értékelték. Ebben a vizsgálatban 178 felnőtt beteget randomizáltak 2:1 arányban a következőkre:

- 0,5 mg ranibizumab a vizsgálat megkezdésekor, amit a látásélesség és/vagy anatómiai paraméterek (látásélesség romlás, intra/subretinalis folyadék, vérzés vagy szivárgás) alapján értékelt betegségaktivitáshoz igazodó egyénre szabott adagolási rend követett;
- álkezelés-injekció a vizsgálat megkezdésekor, amit a betegségaktivitás alapján egyénre szabott terápiás rezsim követett.

A 2. hónaptól minden beteg nyílt elrendezésű kezelést kapott, szükség szerint ranibizumabbal.

A MINERVA vizsgálat legfontosabb végpont értékeit a 3. táblázat és a 3. ábra foglalja össze. A 12 hónapos periódus alatt a látás javulását tapasztalták, melyet a centrális részterület (central subfield) vastagságának csökkenése kísért.

A 12 hónap alatti átlagos injekció-szám a ranibizumab karon 5,8 volt, szemben az álkezelés-karon lévő azon betegek 5,4-es értékével, akik a 2. hónaptól kaphattak ranibizumabot. Az álkezelés-karon lévő 59 betegből 7 egyáltalán nem kapott ranibizumab kezelést a vizsgált szembe a 12 hónapos

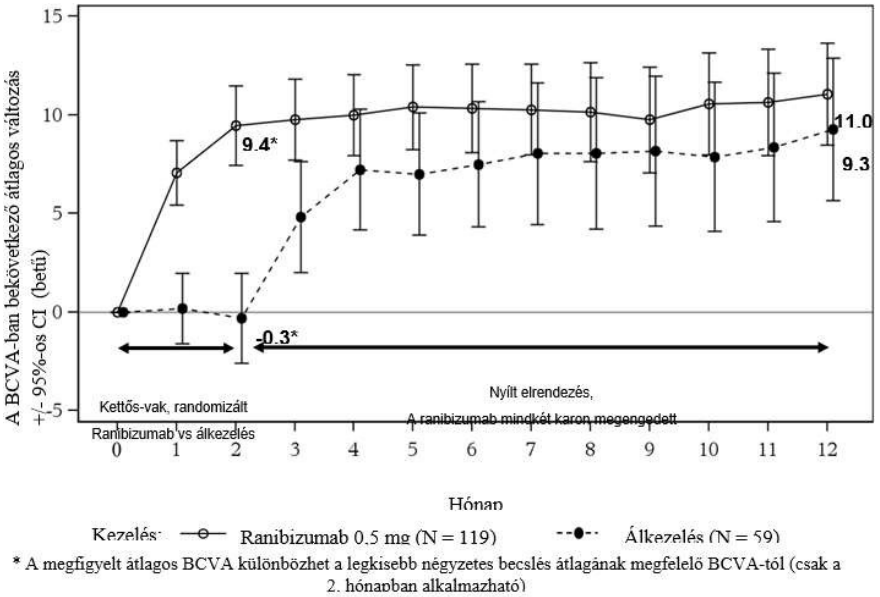
periódus alatt.

3. táblázat 2. havi eredmények (MINERVA vizsgálat)

	Ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	**Álkezelés (n = 59).**
A BCVA-ban a kiindulási értékhez viszonyított, a 2. hónapig bekövetkező átlagos változás [a]	9,5 betű	−0,4 betű
A vizsgálat megkezdéséhez képest ≥ 15 betűs javulást elérő vagy 84 betűt elérő betegek a 2. hónapban	31,4%	12,3%
A vizsgálat megkezdéséhez képest > 15 betűt nem romló betegek a 2. hónapban	99,2%	94,7%
A CSFT[b]-ben a kiindulási értékhez viszonyított, a 2. hónapig bekövetkező csökkenés [a]	77 µm	−9,8 µm

[a] Egyoldalas p < 0,001 összehasonlítva az álkezelés-kontrollal
[b] CSFT – retina centrális részterület vastagság

3. ábra A kiindulási BCVA érték átlagos változása az idő függvényében a 12. hónapig bekövetkezett átlagos változás(MINERVA vizsgálat)



A ranibizumab és az álkezeléssel végzett kontroll 2. hónapban történő összehasonlításakor konzisztens terápiás hatást figyeltek meg mind a vizsgálat egészét, mind a kiindulási etiológiai alcsoportok szerinti elemzést tekintve:

4. táblázat Terápiás hatás az összes beteg és a kiindulási etiológiai alcsoportok esetén

Összes beteg és kiindulási etiológia	**Terápiás hatásbeli előny az álkezeléshez képest [betűk]**	**Betegek száma [n] (kezelés + álkezelés)**
Összes beteg	9,9	178
Angioid csíkok	14,6	27
Poszt-inflammatorikus retino-chorioideopathia	6,5	28
Chorioretinopathia centralis serosa	5,0	23
Idiopathiás chorioretinopathia	11,4	63
Egyéb etiológiák[a]	10,6	37

[a] az egyéb alcsoportokba nem tartozó, alacsony előfordulási gyakoriságú, különböző etiológiákat tartalmaz

A kulcsfontosságú (pivotális) G2301 vizsgálatban (MINERVA) öt, CNV következtében látásromlásban szenvedő, 12 és betöltött 18. életév közötti korú gyermek és serdülő kapott nyílt elrendezésben 0,5 mg ranibizumab-kezelést a vizsgálat megkezdésekor, amit egyénre szabott terápiás rezsim követett, csakúgy, mint a felnőtt populációban. A BCVA a kezelés megkezdésétől a 12. hónapig mind az öt betegnél az 5–38 betű közötti tartományban javult (átlagosan 16,6 betű). A látás javulása a centrális részterület vastagságának 12 hónapos időszak alatti stabilizálódásával vagy csökkenésével járt együtt. A vizsgálati szembe 12 hónap alatt beadott ranibizumab injekciók átlagos száma 3 volt (szélsőértékek: 2–5). Összességében a ranibizumab-kezelés jól tolerálható volt.

A DMO miatt kialakult látásromlás kezelése

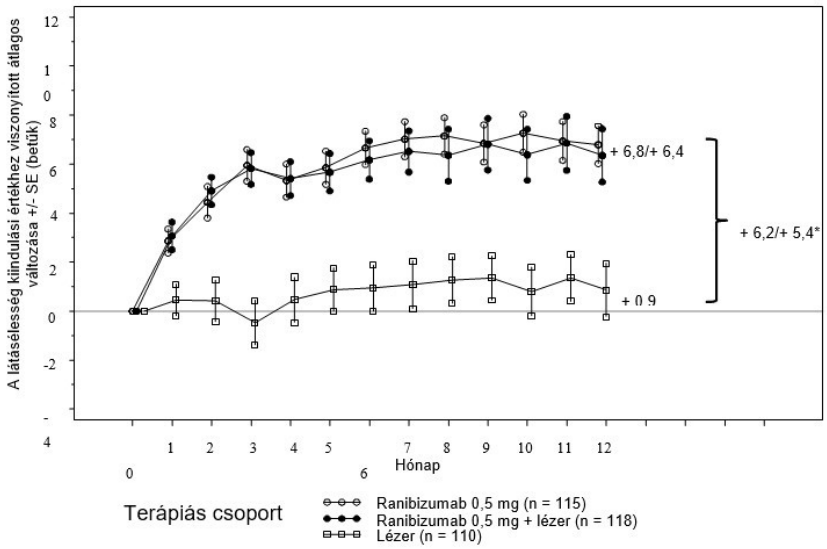
A ranibizumab hatásosságát és biztonságosságát három randomizált, kontrollos, legalább 12 hónapig tartó vizsgálatban értékelték. Ezekbe a vizsgálatokba összesen 868 beteget vontak be (708 aktív és 160 kontroll).

A II. fázisú, D2201 (RESOLVE) vizsgálatban 151 beteget kezeltek ranibizumabbal (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) vagy kapott álkezelést (n = 49), havonként adott intravitrealis injekciók formájában. Az 1. hónaphoz képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás kiindulási értékhez viszonyított középértéke +7,8 (±7,72) betű volt a ranibizumabbal kezelt betegek összesített adatai szerint (n = 102), szemben az álkezelést kapó betegeknél észlelt −0,1 (±9,77) betűvel, és a vizsgálat megkezdésétől számítva a BCVA-ban a 12. hónapra bekövetkezett változás sorrendben 10,3 (±9,1) betű volt, szemben a −1,4 (±14,2) betűvel (a kezelés különbségére vonatkozó $p< 0,0001$).

A D2301 (RESTORE) III. fázisú vizsgálatban 345 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban vagy 0,5 mg, monoterápiában adott ranibizumabra és lézer fotokoaguláció álkezelésre, kombinált 0,5 mg ranibizumabra és lézer fotokoagulációra vagy álkezelés injekcióra és lézer fotokoagulációra. A 12 hónapos RESTORE vizsgálatot korábban befejező 240 beteget bevonták a nyílt elrendezésű, multicentrikus, 24 hónapos kiterjesztési szakaszba (RESTORE Extension). A betegeknek ugyanazt, a fő vizsgálatban (D2301 RESTORE) is kezelt szemét *pro re nata* (PRN – szükség esetén) 0,5 mg ranibizumabbal kezelték.

A legfontosabb eredmények az 5. táblázatban (RESTORE és Extension) és a 4. ábrán (RESTORE) kerültek összefoglalásra.

4. ábra A látásélességben a vizsgálat megkezdése után bekövetkezett átlagos változás az idő függvényében, D2301 (RESTORE)



SE = az átlag standard hibája
* A legkisebb négyzetes átlagokban mutatkozó különbség a kétoldalas stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel-féle teszt alapján: p<0,0001/0,0004

A 12. hónapban észlelt hatás a legtöbb alcsoportban konzisztens volt. Ugyanakkor úgy tűnt, hogy azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknek a kiindulási BCVA-juk > 73 betű, és a macula oedema mellett a retina centrális vastagsága < 300 µm volt, nem volt előnyösebb a ranibizumab-kezelés, mint a lézer fotokoaguláció.

5. táblázat Eredmények a D2301 (RESTORE) vizsgálatban a 12. hónapban és a D2301-E1 (RESTORE Extension) vizsgálatban a 36. hónapban

A D2301 (RESTORE) vizsgálat eredményei a 12. hónapban, a kiindulási értékekhez képest	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 118	Lézer n = 110
Az 1. hónaphoz képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás középértéke[a] (±SD)	6,1 (6,4)[a]	5,9 (7,9)[a]	0,8 (8,6)
A BCVA-ban a 12. hónapra bekövetkezett átlagos változás (±SD)	6,8 (8,3)[a]	6,4 (11,8)[a]	0,9 (11,4)
≥ 15 betűs javulás vagy a BCVA ≥ 84 betű a 12. hónapban (%)	22,6	22,9	8,2
Az injekciók átlagos száma (0-11. hónap)	7,0	6,8	7,3 (álkezelés)
A D2301-E1 (RESTORE Extension) vizsgálat eredményei a 36. hónapban, a D2301 (RESTORE) vizsgálat kiindulási értékeihez képest	Korábbi ranibizumab 0,5 mg n = 83	Korábbi ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 83	Korábbi lézer n = 74
A BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkezett átlagos változás (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
A BCVA-ban a 36. hónapra bekövetkezett átlagos változás (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
≥ 15 betűs javulás vagy a BCVA ≥ 84 betű a 36. hónapban (%)	27,7	30,1	21,6
Az injekciók átlagos száma (12-	6,8	6,0	6,5

35. hónap)*			

[a]p< 0,0001 a ranibizumab-kar és a lézer-kar összehasonlítása esetén.
Az „n” a D2301-E1 (RESTORE Extension) vizsgálatban azoknak a betegeknek a száma, akiknél van a D2301 (RESTORE) vizsgálatból származó kiindulási (0. hónap) és a 36. havi kontrollvizsgálat alkalmával nyert érték.
*Azoknak a betegeknek az aránya, akiknek egyáltalán nem volt szüksége ranibizumab-kezelésre a kiterjesztési szakaszban, 19% volt a korábban ranibizumabbal, 25% volt a korábban ranibizumabbal + lézerrel, és 20% volt a korábban lézerrel kezelt csoportban.

A NEI VFQ-25-tel mérve a betegek által jelentett, a legtöbb, látással összefüggő funkcióra gyakorolt, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást figyeltek meg a ranibizumabbal (lézerrel vagy anélkül) kezelteknél, mint a kontrollcsoportban. Ennek a kérdőívnek az egyéb alskálái esetén nem tudtak kezelések közti különbségeket megállapítani.

A ranibizumab 24 hónapos kiterjesztési szakaszban megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja konzisztens volt a ranibizumab ismert biztonságossági profiljával.

A D2304 (RETAIN) III/b fázisú vizsgálatban 372 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban az alábbiak valamelyikére:
- 0,5 mg ranibizumab egyidejűleg alkalmazott lézer fotokoagulációval, kezelés és kiterjesztett (TE) adagolási rend szerint;
- 0,5 mg ranibizumab monoterápia kezelés és kiterjesztett adagolási rend szerint;
- 0,5 mg ranibizumab monoterápia szükség esetén alkalmazott (PRN) adagolási rend szerint.

Az összes csoportban a ranibizumabot havonként adták, amíg a BCVA legalább három, egymást követő havonkénti kontroll alkalmával stabil nem volt. A kezelés és kiterjesztett adagolási rend mellett a ranibizumabot 2-3 havonkénti kezelési intervallumokkal alkalmazták. Az összes csoportban a havonkénti kezelést a BCVA DMO progressziója miatti csökkenésekor havonként adva újrakezdték, és stabil BCVA eléréséig folytatták.

A kezdeti 3 injekció utáni tervezett terápiás kontrollvizsgálatok száma 13 volt a kezelés és kiterjesztett adagolási rend, és 20 volt a szükség esetén alkalmazott adagolási rend esetén. Mindkét karon, amely kezelés és kiterjesztett adagolási rendet alkalmazott, átlagosan ≥ 2 havi kontrollvizsgálati gyakoriság mellett a betegek több mint 70%-a volt képes megőrizni a BCVA-ját.

A legfontosabb eredmények a 6. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

6. táblázat A D2304 (RETAIN) vizsgálat eredményei

A kiindulási értékekhez viszonyított eredmények	TE ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 117	TE ranibizumab önmagában adott 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumab 0,5 mg n = 117
Az 1. hónaphoz képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás középértéke (SD)	5,9 (5,5)[a]	6,1 (5,7)[a]	6,2 (6,0)
Az 1. hónaphoz képest a 24. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás középértéke (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
A BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkezett átlagos	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)

A kiindulási értékekhez viszonyított eredmények	TE ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 117	TE ranibizumab önmagában adott 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumab 0,5 mg n = 117
változás (SD)			
≥ 15 betűs javulás vagy a BCVA ≥ 84 betű a 24. hónapban (%)	25,6	28,0	30,8
Az injekciók átlagos száma (0-23. hónap)	12,4	12,8	10,7

[a]p< 0,0001 a non-inferioritás szükség esetén (PRN) alkalmazott adagolási rendhez viszonyított értékelése esetén

A DMO vizsgálatokban a BCVA-ban bekövetkezett javulást az átlagos CSFT idővel bekövetkező párhuzamos csökkenése kísérte az összes terápiás csoportban.

A PDR kezelése

A ranibizumab klinikai biztonságosságát és hatásosságát PDR-ben szenvedő betegek esetében az S protokoll keretében vizsgálták, amely a 0,5 mg ranibizumab intravitrealis injekcióval történő kezelést értékelte a panretinalis fotokoagulációval (PRP) összehasonlítva. Az elsődleges végpont az átlagos látásélesség-változás volt a 2. évben. Továbbá, a diabeteses retinopathia (DR) súlyosságát a szemfenékről készült felvételek alapján értékelték, a DR súlyossági pontszám (*diabetic retinopathy severity score* – DRSS) alkalmazásával.

Az S protokoll egy multicentrikus, randomizált, aktív kontrollos, párhuzamos csoportos, III. fázisú, noninferioritási vizsgálat volt, amelyben 305, a kiinduláskor PDR-ben (DMO-val vagy a nélkül) szenvedő beteget (394 vizsgált szem) vontak be. A vizsgálat a 0,5 mg ranibizumab intravitrealis injekciót hasonlította össze a standard PRP-kezeléssel. Összesen 191 szemet (48,5%) randomizáltak 0,5 mg ranibizumab-kezelésre, és 203 szemet (51,5%) randomizáltak PRP-kezelésre. A kiinduláskor összesen 88 szemnél (22,3%) volt jelen DMO: 42 (22,0%) szemnél a ranibizumab-csoportban és 46 (22,7%) szemnél a PRP-csoportban.

Ebben a vizsgálatban az átlagos látásélesség-változás a 2. évben +2,7 betű volt a ranibizumab-csoportban, míg −0,7 betű volt a PRP-csoportban. A legkisebb négyzetek módszerével számított átlagokban mutatkozó különbség 3,5 betű volt (95%-os CI: [0,2–6,7]).

Az első évben a szemek 41,8%-ánál észleltek ≥ 2 fokozatú javulást a DRSS tekintetében a ranibizumab-kezelés (n = 189) esetén, míg ez az arány a PRP-csoportban 14,6% (n = 199) volt. A ranibizumab- és a lézeres kezelés között a becsült különbség 27,4% volt (95%-os CI: [18,9; 35,9]).

7. táblázat A DRSS ≥ 2 vagy ≥ 3 fokozatú javulása az 1. évben, az S protokollban (LOCF módszer)

A kiinduláshoz viszonyított kategorizált változás	**S protokoll**		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	**PRP (N = 199)**	**Az arányok különbsége (%), CI**
≥ 2 fokozatú javulás			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 fokozatú javulás			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 fokozatú romlás			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)

A kiinduláshoz viszonyított kategorizált változás	S protokoll		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	**PRP (N = 199)**	**Az arányok különbsége (%), CI**
≥ 3 fokozatú romlás			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = diabeteses retinopathia súlyossági pontszám, n = a kontrollvizsgálaton a feltételt teljesítő betegek száma, N = a vizsgált szemek száma összesen.			

Az S protokoll 1. évében a ranibizumabbal kezelt csoportban a DRSS ≥ 2 fokozatú javulása konzisztens volt a nem DMO-s (39,9%) és a kiinduláskor DMO-s (48,8%) szemeknél.

Az S protokoll 2. évi adatainak elemzése azt igazolta, hogy a ranibizumabbal kezelt csoportban a szemek 42,3%-a (n = 80) esetében volt megfigyelhető a DRSS kiinduláshoz viszonyított ≥ 2 fokozatú javulása, míg ez az arány a PRP-csoportban 23,1% (n = 46) volt. A ranibizumabbal kezelt csoportban a DRSS kiinduláshoz viszonyított ≥ 2 fokozatú javulását a kiinduláskor DMO-s szemek 58,5%-ánál (n = 24) és a kiinduláskor nem DMO-s szemek 37,8%-ánál (n = 56) figyelték meg.

A diabeteses retinopathia súlyossági pontszámot (*diabetic retinopathy severity score* – DRSS) három önálló, aktív kontrollos III. fázisú, DMO-ban végzett vizsgálatban is értékelték (szükség esetén alkalmazott 0,5 mg ranibizumab, illetve lézer), amelybe összesen 875, olyan beteget vontak be, akiknek megközelítőleg 75%-a ázsiai származású volt. Ezeknek a vizsgálatoknak a meta-analízisében a vizsgálat megkezdésekor közepesen súlyos vagy súlyosabb, nem proliferatív diabeteses retinopathiában (NPDR) szenvedő betegek alcsoportjában a 315, fokozatba sorolható, diabeteses retinopathia súlyossági pontszámmal bíró beteg 48,4%-ánál észlelték a 12. hónapban a diabeteses retinopathia súlyossági pontszám ≥ 2 fokozatú javulását a ranibizumab-kezelés mellett (n = 192), szemben a lézerrel kezelt betegek (n = 123) 14,6%-ával. A becsült különbség a ranibizumab és a lézer között 29,9% volt (95%-os CI: [20,0; 39,7]. A 405, fokozatba sorolható, diabeteses retinopathia súlyossági pontszámú, közepesen súlyos vagy enyhébb, nem proliferatív diabeteses retinopathiában szenvedő betegnél a diabeteses retinopathia súlyossági pontszám ≥ 2 fokozatú javulását a ranibizumabbal kezelt betegek 1,4%-ánál, és a lézerrel kezelt betegek 0,9%-ánál figyelték meg.

RVO következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlás kezelése

Az RVO következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a ranibizumab klinikai hatásosságát és biztonságosságát a randomizált, kettős vak, kontrollos BRAVO és CRUISE vizsgálatok során értékelték, amelyekbe BRVO-ban (n = 397), illetve CRVO-ban (n = 392) szenvedő betegeket válogattak be. A betegek mindkét vizsgálatban 0,3 mg vagy 0,5 mg ranibizumabot vagy álkezelés-injekciót kaptak. Hat hónap után az álkezelés-kontroll karon lévő betegeket 0,5 mg ranibizumabra állították át.

A BRAVO és a CRUISE vizsgálatok legfontosabb eredményeit a 8. táblázat és az 5. és 6. ábra foglalja össze.

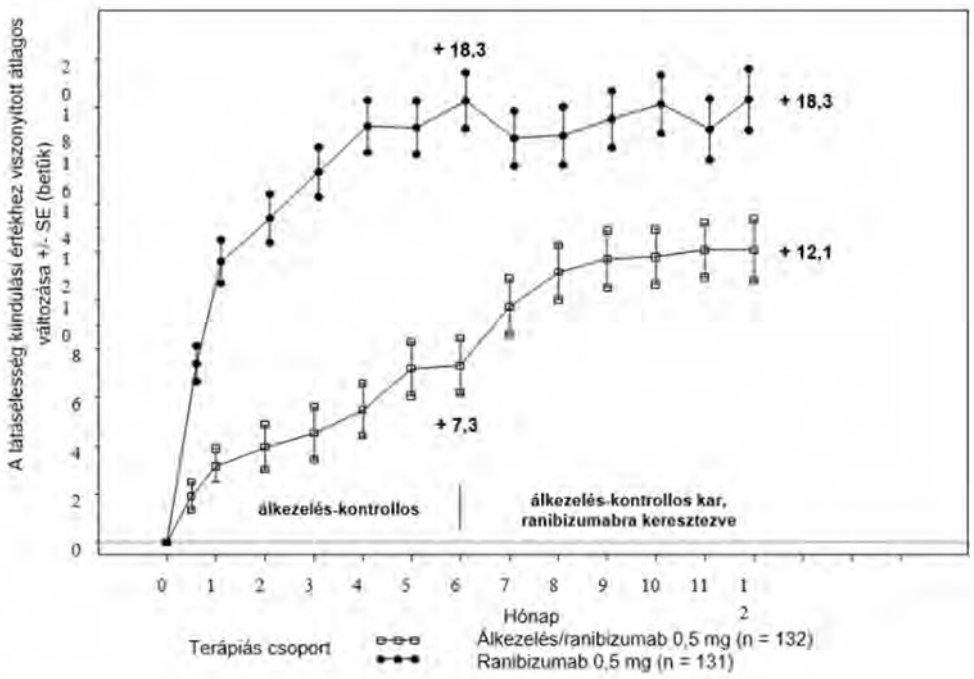
8. táblázat Vizsgálati eredmények a 6. és 12. hónapban (BRAVO és CRUISE)

	BRAVO		**CRUISE**	
	Álkezelés/ ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)**	**Álkezelés/ ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**
A látásélesség átlagos változása a 6. hónapra[a] (betűk) (SD) (elsődleges végpont)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
A BCVA átlagos változása a 12. hónapra (betű) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)

	BRAVO		CRUISE	
	Álkezelés/ ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)**	**Álkezelés/ ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**
A látásélesség ≥ 15 betűs javulása a 6. hónapra[a] (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
A látásélesség ≥ 15 betűs javulása a 12. hónapra (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
A 12 hónap alatt lézer „mentő” kezelést kapó betegek aránya (%)	61,4	34,4	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető

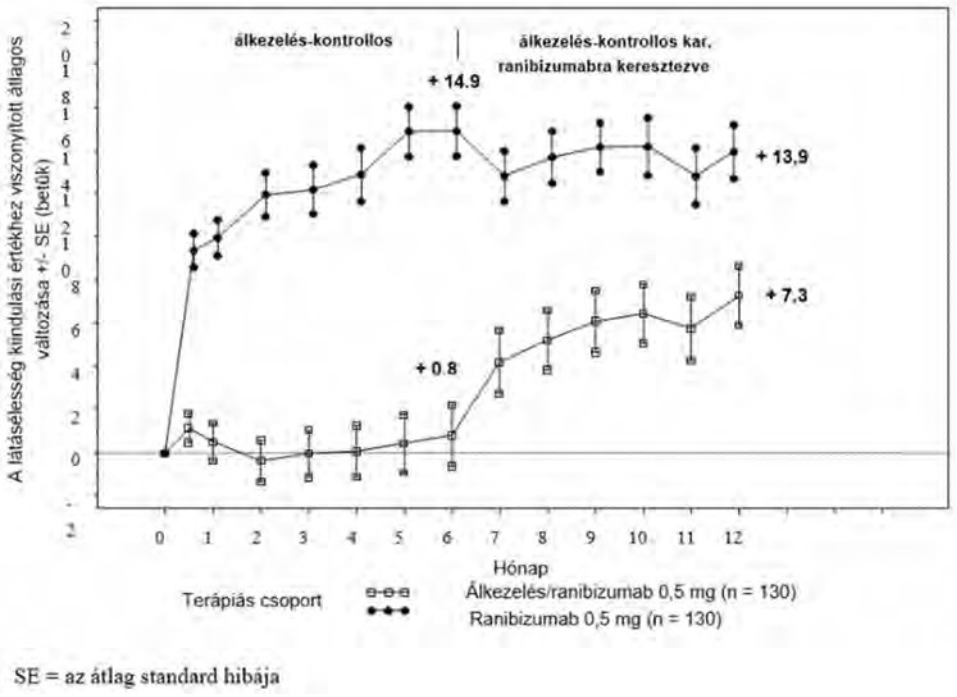
[a]p< 0,0001, mindkét vizsgálat esetén

5. ábra A kiindulási értékhez képest a 6. hónapra és a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás (BRAVO vizsgálat)



SE = az átlag standard hibája

6. ábra A kiindulási értékhez képest a 6. hónapra és a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás (CRUISE vizsgálat)



SE = az átlag standard hibája

A látás javulását mindkét vizsgálatban a macula oedemának a retina centrális vastagságával mérhető folyamatos és jelentős csökkenése kísérte.

CRVO-ban szenvedő betegek (CRUISE vizsgálat és ennek kiterjesztési szakasza [HORIZON]): Azoknál a betegeknél, akik az első 6 hónap álkezelést követően ranibizumabot kaptak, nem értek el hasonló látásélesség-javulást (~6 betű) a 24. hónapra, mint azok a betegek, akiket a vizsgálat kezdetétől fogva ranibizumabbal kezeltek (~12 betű).

A NEI VFQ-25-tel mérve a betegek által jelentett, a közel- és távollátás alskálákra gyakorolt, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást figyeltek meg a ranibizumabbal, a kontrollcsoporthoz képest.

A retinalis vena occlusio következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a ranibizumab hosszú távú (24 hónapos) klinikai biztonságosságát és hatásosságát a BRIGHTER (BRVO) és CRYSTAL (CRVO) vizsgálatok során értékelték. A betegek mindkét vizsgálatban szükség esetén alkalmazott, 0,5 mg ranibizumab adagolási rendet kaptak, egyénre szabott stabilizációs kritériumok szerint. A BRIGHTER vizsgálat egy háromkaros, randomizált, aktív kontrollos vizsgálat volt, ami a monoterápiában vagy a kiegészítő lézer fotokoagulációval kombinációban adott 0,5 mg ranibizumabot a monoterápiában adott lézer fotokoagulációval hasonlította össze. Hat hónap után a lézer karon lévő betegek is kaphattak 0,5 mg ranibizumabot. A CRYSTAL vizsgálat egy egykaros, 0,5 mg ranibizumab monoterápiával végzett vizsgálat volt.

A BRIGHTER- és a CRYSTAL vizsgálat legfontosabb végpontjait a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat 6. és 24. havi végpontok (BRIGHTER- és a CRYSTAL vizsgálat)

	BRIGHTER			**CRYSTAL**
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	**Ranibizumab 0,5 mg + lézer N = 178**	**Lézer* N = 90**	**Ranibizumab 0,5 mg N = 356**
A BCVA-ban a 6. hónapra bekövetkezett átlagos változás[a] (betűk) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
A BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkezett átlagos változás[b] (betűk) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
a BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkező ≥ 15 betűs javulás (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Az injekciók átlagos (SD) száma (0-23. hónap)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	Nem értelmezhető	13,1 (6,39)

[a] $p < 0,0001$ a BRIGHTER vizsgálatban a 6. hónapban, mindkét összehasonlítás esetén: ranibizumab 0,5 mg vs lézer és ranibizumab 0,5 mg + lézer vs lézer.

[b] $p < 0,0001$ a CRYSTAL vizsgálatban azon null-hipotézis esetén, mely szerint a kiindulási értékhez képest a 24. hónapban bekövetkezett átlagos változás zéró.

* A 6. hónapban kezdett 0,5 mg ranibizumab-kezelés megengedett volt (24 beteget kezeltek csak lézerrel).

A BRIGHTER vizsgálatban a kiegészítő lézerkezeléssel együtt adott 0,5 mg ranibizumab non-inferioritását igazolták a ranibizumab monoterápiához képest, a vizsgálat megkezdésétől a 24. hónapig (95%-os CI −2,8, 1,4).

Mindkét vizsgálatban a retina centrális részterület vastagság (CST) kiindulási értékhez viszonyított, gyors és statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg az 1. hónapban. Ez a hatás egészen a 24. hónapig fennmaradt.

A ranibizumab-kezelés hatása hasonló volt, tekintet nélkül a retina ischaemia jelenlétére. A BRIGHTER vizsgálatban azoknál a ranibizumab monoterápiával kezelt betegeknél, akiknél ischaemia volt jelen (N = 46) vagy az nem állt fent (N = 133), a vizsgálat megkezdésétől észlelt átlagos változás sorrendben +15,3 és +15,6 betű volt a 24. hónapban. A CRYSTAL vizsgálatban azoknál a ranibizumab monoterápiával kezelt betegeknél, akiknél ischaemia volt jelen (N = 53) vagy az nem állt fent (N = 300), a vizsgálat megkezdésétől észlelt átlagos változás sorrendben +15,0 és +11,5 betű volt.

Mind a BRIGHTER, mind a CRYSTAL vizsgálatban a látás javulásában bekövetkező hatást észleltek minden, 0,5 mg ranibizumab monoterápiával kezelt betegnél, tekintet nélkül a betegségük időtartamára. Azoknál a betegeknél, akiknél a betegség fennállásának időtartama 3 hónapnál rövidebb volt, a látásélesség javulása a BRIGHTER- és a CRYSTAL vizsgálatban sorrendben 13,3 és 10,0 betű volt az 1. hónapban, és 17,7 és 13,2 volt a 24. hónapban. Az ennek megfelelő látásélesség-javulás a legalább 12 hónapja fennálló betegségben szenvedő betegeknél sorrendben 8,6 és 8,4 betű volt a fenti vizsgálatokban. A diagnózis felállításának időpontjában mérlegelni kell a kezelés megkezdését.

A ranibizumab ezen 24 hónapos vizsgálataiban megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja konzisztens a ranibizumab ismert biztonságossági profiljával.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a

ranibizumab tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a neovaszkuláris AMD, a DMO okozta látásromlás, a RVO következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlás, valamint CNV miatti látásromlás és diabeteses retinopathia kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél a havonta alkalmazott intravitrealis ranibizumab-kezelést követően a ranibizumab szérumkoncentrációja általában alacsony volt, és a ranibizumab csúcskoncentrációja (C_{max}) általában nem érte el a VEGF biológiai aktivitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges koncentrációt (11-27 ng/ml, *in vitro* sejtproliferációs próbával mérve). A C_{max}-értéke a 0,05-1,0 mg/szem dózistartományban dózisfüggő volt. Néhány DMO-ban szenvedő betegeknél a szérumkoncentráció azt jelzi, hogy nem zárható ki enyhén magasabb szisztémás expozíció a neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél észlelthez képest. A ranibizumab szérumkoncentráció az RVO-ban szenvedő betegeknél hasonló vagy kissé magasabb volt, mint amit a neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél észleltek.

A populációs farmakokinetikai vizsgálatok, valamint a 0,5 mg ranibizumabbal kezelt, neovaszkuláris AMD-s betegeknél a ranibizumab szérumból történő eliminációjának értékelése alapján a ranibizumab üvegtesti eliminációs felezési ideje körülbelül 9 nap. A ranibizumab 0,5 mg/szem dózisban, havonta történő intravitrealis adagolása esetén az alkalmazás után körülbelül 1 nappal elért C_{max} (szérum ranibizumab) várható tartománya rendszerint 0,79-2,90 ng/ml, a C_{min} várható tartománya rendszerint 0,07-0,49 ng/ml. A ranibizumab koncentrációja a szérumban várhatóan megközelítőleg kilencvenezrede az üvegtestben mérhetőnek.

Vesekárosodásban szenvedő betegek: Nem végeztek szabványos vizsgálatot a ranibizumab farmakokinetikájának tanulmányozására vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Egy neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegekkel végzett populációs farmakokinetikai analízisben a betegek 68%-ának (200-ból 136) volt vesekárosodása (46,5% enyhe [50-80 ml/perc], 20% közepesen súlyos [30-50 ml/perc] és 1,5% súlyos [<30 ml/perc]). Az RVO-ban szenvedő betegek 48,2%-ának (525-ből 253) volt vesekárosodása (36,4% enyhe, 9,5% közepesen súlyos és 2,3% súlyos). A szisztémás clearance enyhén alacsonyabb volt, de ennek nem volt klinikai jelentősége.

Májkárosodás: Nem végeztek szabványos vizsgálatot a ranibizumab farmakokinetikájának tanulmányozására májkárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Közönséges makákóknál a ranibizumab kétoldali intravitrealis alkalmazása 0,25-2,0 mg/szem közötti adagban, kéthetente, 26 héten keresztül, dózisfüggő szemhatásokat váltott ki.

Az elülső csarnokban a flare és a sejtszám dózisfüggő növekedését látták, melynek csúcsa az injekció után 2 nappal jelentkezett. A gyulladásos válasz súlyossága a soron következő injekciók alkalmával vagy a gyógyulási időszakban általában csökkent. A hátsó szegmentumban az üvegtest sejtes infiltrációja és úszkáló homályok jelentkeztek, melyek szintén dózisfüggő tendenciát mutattak, és általában a kezelés végéig fennmaradtak. A 26-hetes vizsgálatban az üvegtest gyulladásának súlyossága az injekciók számával fokozódott. A gyógyulás után viszont a reverzibilitás igazolható volt. A hátsó szegmentum gyulladásának természete és jelentkezésének ideje immunmediált antitestválaszra utal, amely klinikailag irreleváns lehet. Egyes állatokban viszonylag hosszú időn át fennálló intenzív gyulladást követően cataracta kialakulását figyelték meg, ami arra utal, hogy a lencse elváltozásai a súlyos gyulladás következményei lehetnek. Intravitrealis injekciók után az adagtól függetlenül megfigyelték a szemnyomás átmeneti növekedését.

A szem mikroszkopikus elváltozásai a gyulladással álltak kapcsolatban, és nem utaltak degeneratív folyamatra. Egyes esetekben a szemek látóidegfőjében granulomatosus gyulladásos elváltozásokat írtak le. A hátsó szegmentumot érintő ezen elváltozások a gyógyulási időszakban idővel csökkentek, és egyes esetekben megszűntek.

Intravitrealis alkalmazást követően nem figyeltek meg szisztémás toxicitásra utaló tüneteket. A kezelt állatok egy részénél ranibizumab-ellenes antitesteket találtak a szérumban és az üvegtestben.

Nem állnak rendelkezésre karcinogenitási vagy mutagenitási adatok.

Vemhes majmoknál a klinikai expozícióknál előforduló legkedvezőtlenebb esetekhez képest 0,9-7-szeres maximális szisztémás expozíciót eredményező intravitrealis ranibizumab-kezelés nem idézett elő a fejlődésre gyakorolt toxicitást vagy teratogenitást, és nem volt hatása sem a placenta tömegére, sem annak szerkezetére, noha a ranibizumab farmakológiai hatása alapján azt potenciálisan teratogénnek és embryo-/foetotoxicusnak kell tekinteni.

Az embryo-foetalis fejlődésre gyakorolt, ranibizumab-mediálta hatások hiánya feltehetőleg főként azzal függ össze, hogy a Fab-fragmentum nem képes átjutni a placentán. Mindazonáltal egy esetben leírták, hogy magas anyai ranibizumab szérumszint mellett a ranibizumab megjelent a magzati szérumban, ami arra utal, hogy a ranibizumab-ellenes antitest a ranibizumab-hordozó (Fc régiót tartalmazó) fehérje szerepét töltötte be, ily módon csökkentve annak anyai szérumból történő clearance-ét, és lehetővé téve annak placentán történő átjutását. Mivel az embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokat egészséges vemhes állatokon végezték, és a betegség (például a diabetes) megváltoztathatja a placenta Fab-fragmentummal szembeni permeabilitását, a vizsgálatot körültekintéssel kell értelmezni.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

α,α-trehalóz-dihidrát
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
hisztidin
poliszorbát 20
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
Az alkalmazás előtt a bontatlan injekciós üveg legfeljebb 24 órán keresztül szobahőmérsékleten (25 °C) tartható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Injekciós üveget tartalmazó csomagolás

Egy injekciós üveg (I. típusú üveg), dugóval (klórbutil gumi) 0,23 ml steril oldatot tartalmaz.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Injekciós üveget tartalmazó csomagolás

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Az injekció beadása után bármilyen fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni. Azok az injekciós üvegek, amelyek csomagolása sérült vagy a megbontás jeleit mutatja, nem alkalmazhatók. A sterilitás csak akkor biztosítható, ha a csomagolás sértetlen marad.

Az előkészítéshez valamint az intravitrealis injekció beadásához a következő, egyszer használatos segédeszközök szükségesek:
5 µm-es filteres tű (18G)
1 ml-es steril fecskendő (0,05 ml-es jelzéssel) és egy injekciós tű (30G × ½ hüvelyk), felnőtt betegeknek
A csomagolás nem tartalmazza ezeket az eszközöket.

A Vislyfa **felnőtteknél történő** intravitrealis alkalmazásának előkészítéséhez kérjük, tartsa be az alábbi utasításokat:

Az oldat felszívása előtt távolítsa el az injekciós üveg kupakját, és tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját (például 70%-os alkoholos törlővel).

Egy 5 µm-es filteres tűt (18G×1½ hüvelyk, 1,2 mm×40 mm) aszeptikus technikát alkalmazva illesszen össze egy 1 ml-es fecskendővel. Szúrja be a tompa filteres tűt az injekciós üveg gumidugójának közepén, amíg a tű hozzá nem ér az injekciós üveg aljához.

A függőlegesen tartott injekciós üvegből szívja fel az összes folyadékot. Ha kissé megdönti, könnyebben tudja felszívni az összes folyadékot.

Az injekciós üveg kiürítése közben figyeljen oda, hogy a dugattyút kihúzza annyira, hogy a filteres tű teljesen kiürüljön.

Hagyja a tompa filteres tűt az injekciós üvegben, és vegye le a fecskendőt a tompa filteres tűről. Az injekciós üveg tartalmának kiszívása után a filteres tűt ki kell dobni, nem szabad az intravitrealis injekcióhoz felhasználni.

Aszeptikus módon és erősen csatlakoztasson egy injekciós tűt (30G×½ hüvelyk, 0,3 mm×13 mm) a fecskendőhöz.

Óvatosan vegye le az injekciós tű kupakját, úgy, hogy ne vegye le az injekciós tűt a fecskendőről.

Megjegyzés: A kupak eltávolítása közben szorosan fogja meg az injekciós tű csatlakozóját.

Gondosan távolítsa el a levegőt a felesleges oldattal együtt, és az adagot állítsa a fecskendőn lévő 0,05 ml-es jelzéshez. A fecskendő kész az injekció beadására.

Megjegyzés: Ne törölje le az injekciós tűt. Ne húzza vissza a dugattyút.

Az injekció után ne tegye vissza a kupakot a tűre, és ne vegye le a tűt a fecskendőről. A használt fecskendőt a tűvel együtt dobja ki egy, az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba vagy a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint semmisítse meg.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2047/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vislyfa 10 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg ranibizumabot* tartalmaz milliliterenként. Egy előretöltött fecskendő 0,165 ml-t tartalmaz, ami 1,65 mg ranibizumabbal ekvivalens. Az előretöltött fecskendőből kinyerhető teljes térfogat 0,1 ml. Ez biztosítja azt a felhasználható mennyiséget, ami egyetlen 0,05 ml-es dózisban tartalmazza a 0,5 mg ranibizumabot.

*A ranibizumab egy humanizált monoklonális antitest fragmentum, melyet rekombináns DNS technológiával állítanak elő *Escherichia coli* baktériumsejtekben.

Ismert hatású segédanyag

Minden ml 0,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta - enyhén opálos, színtelen - halvány barnás színű, vizes oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vislyfa felnőttek számára javallott:
- a neovaszkuláris (nedves) időskori makuladegeneráció (AMD) kezelésére.
- a diabeteses macula oedema (DMO) okozta látásromlás kezelésére.
- proliferatív diabeteses retinopathia (PDR) kezelésére.
- retinalis vena occlusio (ág RVO vagy centrális RVO) következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlás kezelésére.
- chorioidea neovaszkularizáció (CNV) miatti látásromlás kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Vislyfa-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

Adagolás

A ranibizumab javasolt dózisa 0,5 mg, egyetlen intravitrealis injekció formájában adva. Ez 0,05 ml-es injekciós térfogatnak felel meg. Az ugyanabba a szembe befecskendezett két dózis közötti szünet legalább négy hét kell, hogy legyen.

A kezelést felnőtteknél havi egy injekcióval kell kezdeni, és a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel, azaz a kezelés folytatása mellett nem változik a látásélesség vagy nincs változás a betegség okozta egyéb jelek és tünetek tekintetében. A nedves AMD-ben, DMO-ban, PDR-ben és RVO-ban szenvedő betegeknél kezdetben három vagy több, egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

Ezután az ellenőrzési és a kezelési intervallumokat az orvosnak kell meghatároznia, és a betegség látásélességgel mért és/vagy anatómiai paraméterek alapján meghatározott aktivitásán kell alapulnia.

Ha az orvos véleménye alapján a vizuális és az anatómiai paraméterek azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezeléstől, a gyógyszer alkalmazását abba kell hagyni.

A betegségaktivitás monitorozásának részét kell, hogy képezze a klinikai vizsgálat, a funkcionális vizsgálat vagy a képalkotó módszerek (például optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

Ha a betegeket a „kezelés és kiterjesztett adagolási rend” szerint kezelik, amikor a maximális látásélesség elérésre került, és/vagy nincs a betegség aktivitására utaló jel, akkor a kezelési intervallumokat fokozatosan meg lehet hosszabbítani, amíg a betegség aktivitására utaló jelek vagy a látásromlás vissza nem térnek. A nedves AMD esetén a terápiás intervallumot egyszerre két hétnél többel nem szabad meghosszabbítani, és DMO esetén egyszerre legfeljebb egy hónappal lehet meghosszabbítani. PDR és RVO esetén a terápiás intervallumokat fokozatosan hosszabbítani lehet, ugyanakkor nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni ezeknek az időszakoknak a hosszát illetően. Ha a betegség aktivitása visszatér, a kezelési intervallumot ennek megfelelően le kell rövidíteni.

A CNV miatti látásromlás kezelését a betegség aktivitása alapján betegenként egyénileg kell meghatározni. Egyes betegeknek csak egy injekcióra lehet szükségük az első 12 hónap alatt. Mások gyakoribb kezelést igényelhetnek, beleértve a havonkénti injekciót is. A patológiás myopia (PM) következtében kialakuló CNV esetén sok betegnek lehet, hogy csak egy vagy két injekcióra van szüksége az első év folyamán (lásd 5.1 pont).

A ranibizumab és a lézer fotokoaguláció DMO-ban és BRVO (retinalis vena-ág occlusio) következtében kialakuló macula oedemában
Van némi tapasztalat a ranibizumab lézer fotokoagulációval együtt történő alkalmazásával kapcsolatosan (lásd 5.1 pont). Ha ugyanazon a napon alkalmazzák, akkor a ranibizumabot legalább 30 perccel a lézer fotokoaguláció után kell adni. A ranibizumab adható olyan betegeknek, akik korábban lézer fotokoagulációban részesültek.

Ranibizumab és verteporfin fotodinámiás kezelés PM következtében kialakult CNV-ben
A ranibizumab és a verteporfin egyidejű alkalmazásával nincs tapasztalat.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás
A ranibizumab alkalmazását nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ennek ellenére, ezen betegcsoport kezelése esetén nem merülnek fel különleges megfontolások.

Vesekárosodás
Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésekor nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Idősek
Idősek kezelésekor nem szükséges módosítani az adagolást. A 75 évesnél idősebb DMO-s betegekre vonatkozó tapasztalatok korlátozottak.

Gyermekek és serdülők
A Vislyfa biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem

igazolták. A 12 és betöltött 18. életév közötti, CNV miatt látásromlásban szenvedő betegek esetén rendelkezésre álló adatok az 5.1 pontban kerülnek leírásra.

Az alkalmazás módja

Egyszerhasználatos előretöltött fecskendő, kizárólag intravitrealis alkalmazásra.
Az előretöltött fecskendő a javasolt 0,5 mg-os dózisnál többet tartalmaz. Nem használható fel az előretöltött fecskendőből kinyerhető teljes térfogat (0,1 ml). A többlet térfogatot az injekció beadása előtt ki kell fecskendezni. Az előretöltött fecskendőben lévő teljes térfogat befecskendezése túladagolást eredményezhet. A légbuborékok és a gyógyszer felesleges mennyiségének kifecskendezéséhez lassan nyomja be a dugattyút, amíg a gumidugó boltozata alatti szél egyvonalba nem kerül a fecskendőn lévő fekete, adagolást jelző vonallal (0,05 ml-rel, azaz 0,5 mg ranibizumabbal ekvivalens).

A beadás előtt a Vislyfa esetében is ellenőrizni kell, hogy az injekciós oldatban ne legyenek szabad szemmel látható részecskék, illetve elszíneződés.

Az injekciót aszeptikus körülmények között kell beadni, ami magában foglalja a sebészi kézfertőtlenítést, steril kesztyű viselését, steril kendő és steril szemhéjterpesztő (vagy annak megfelelő eszköz) alkalmazását és a szükség esetén steril körülmények között elvégezhető paracentézis lehetőségét. Az intravitrealis beavatkozás elvégzése előtt részletes anamnézist kell felvenni a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan (lásd 4.4 pont). Az injekció beadása előtt megfelelő érzéstelenítést és a szem körüli bőr, a szemhéj és a szem felszínének fertőtlenítésére a helyi gyakorlatnak megfelelően széles spektrumú topicalis mikrobicid szert kell alkalmazni.

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött kell bevezetni az üvegtesti térbe, elkerülve a horizontális meridiánt, a szemgolyó középpontját célozva. Ekkor kell beadni a 0,05 ml-es dózist; az egymást követő injekciók alkalmával változtatni kell a sclerán keresztüli behatolás helyét. Minden előretöltött fecskendőt csak egyetlen szem kezelésére szabad alkalmazni!

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Aktív szemfertőzés vagy szem körüli fertőzés, illetve annak gyanúja.
Aktív, súlyos intraocularis gyulladás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Az intravitrealis injekcióval összefüggő reakciók

Az intravitrealis injekciók – beleértve a ranibizumabot is – összefüggésben vannak az endophthalmitis, intraocularis gyulladás, rhegmatogen retinaleválás, retinaszakadás, és iatrogen traumás cataracta kialakulásával (lásd 4.8 pont). A ranibizumab beadásakor mindig megfelelő aszeptikus módszereket kell alkalmazni. Ezenkívül a gyógyszer alkalmazása utáni héten a beteget monitorozni kell az esetlegesen kialakuló fertőzés korai kezelésének biztosítása érdekében. A beteget tájékoztatni kell az endophtalmitisre, illetve az intravitrealis injekciókkal kapcsolatban álló bármely fenti szövődményre utaló tünetekről, melyek jelentkezése esetén haladéktalanul értesítenie kell a kezelőorvost.

Az intraocularis nyomás növekedése

Megfigyelték a szemnyomásnak (IOP) a ranibizumab injekciók alkalmazását követő 60 percen belül jelentkező, átmeneti emelkedését is. Az IOP tartós emelkedését is észlelték (lásd 4.8 pont). Mind az intraocularis nyomást, mind a látóidegfő perfúzióját monitorozni kell, és szükség esetén a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

A betegeket tájékoztatni kell ezeknek a lehetséges mellékhatásoknak a tüneteiről, és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy értesítsék kezelőorvosukat, ha a következő tüneteket tapasztalják, például szemfájdalom vagy fokozódó diszkomfort, fokozódó szemvörösség, homályos vagy csökkent látás, növekvő számú, apró, mozgó homály megjelenése a látótérben vagy fokozott fényérzékenység (lásd 4.8 pont).

Kétoldali kezelés

A ranibizumab bilateralis alkalmazására (beleértve az ugyanazon a napon történő alkalmazást is) vonatkozó korlátozott mennyiségű adat nem utal a szisztémás nemkívánatos események egyoldali kezeléshez viszonyított megnövekedett kockázatára.

Immunogenitás

A ranibizumab esetében is felmerül az immunogenitás lehetősége. Mivel a diabeteses macula oedemás betegeknél fennáll a fokozott szisztémás expozíció lehetősége, ezért ennél a betegcsoportnál nem lehet kizárni a túlérzékenység kialakulásának fokozott kockázatát. A betegek figyelmét fel kell hívni arra is, hogy közöljék a kezelőorvossal, ha súlyosbodó intraocularis gyulladás lép fel, ami az intraocularis ellenanyag-képződésnek tulajdonítható klinikai tünet lehet.

Egyéb anti-VEGF (vascular endothelial growth factor – vascularis endothelialis növekedési faktor) egyidejű alkalmazása

A ranibizumab nem alkalmazható egyidejűleg más (szisztémás vagy ocularis) anti-VEGF gyógyszerrel.

A ranibizumab beadásának mellőzése

A soron következő dózist nem szabad beadni, és a kezelést a következő tervezett injekció időpontja előtt nem szabad újrakezdeni az alábbiak esetén:
- a legjobb korrigált látásélesség (BCVA) ≥ 30 betűnyit romlik a legutóbb mért látásélességhez viszonyítva;
- a szemnyomás ≥ 30 Hgmm;
- a retina szakadása;
- subretinalis vérzés, amely érinti a fovea középső részét, vagy ha a vérzés területe a lézió teljes területének legalább 50%-a;
- az injekció beadása előtt vagy után 28 nappal végzett vagy tervezett intraocularis műtét.

A retinális pigmenthám szakadása

A nedves AMD, illetve potenciálisan a CNV egyéb formáinak anti-VEGF kezelése utáni retinális pigmenthám szakadás kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a kiterjedt pigmenthám-leválás és/vagy a magas pigmenttartalmú retinális hám leválása. A ranibizumab-terápia megkezdésekor körültekintéssel kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknek a retinális pigmenthám szakadás szempontjából ilyen kockázati tényezőik vannak.

Rhegmatogen retinaleválás vagy macula lyukak

A kezelést meg kell szakítani rhegmatogen retinaleválás, illetve III. vagy IV. stádiumú macula lyukak esetén.

Populációk, melyekről korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre

Csak korlátozott tapasztalat van az 1-es típusú diabetes talaján kialakuló DMO-ban szenvedő betegek kezelésével. A ranibizumabot nem vizsgálták olyan betegeknél, akik korábban intravitrealis injekciókat kaptak, olyan betegeknél, akiknek aktív, szisztémás fertőzésük van, vagy olyan betegeknél, akiknek egyidejűleg olyan szembetegségük van, mint például a retinaleválás vagy macula lyuk. Korlátozott a tapasztalat továbbá a ranibizumab-kezeléssel az olyan diabeteses betegeknél, akiknek a HbA1c-je magasabb, mint 108 mmol/mol (12%), és nincs tapasztalat nem beállított hypertoniában szenvedő betegeknél. Az ilyen betegek kezelésekor ezt az információhiányt az orvosnak figyelembe kell vennie.

Nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű adat ahhoz, hogy következtetni lehessen a ranibizumab irreverzibilis ischaemiás eredetű látásromlással jelentkező, RVO-ban szenvedő betegeknél várható hatására.

A PM-ben szenvedő betegeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a ranibizumab hatásáról az olyan betegeknél, akik korábban sikertelen verteporfin fotodinámiás kezelésen (vPDT) estek át. Bár konzisztens hatást figyeltek meg a subfovealis és a juxtafovealis léziókkal bíró betegeknél is, nincs elegendő mennyiségű adat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni a ranibizumab hatását illetően az extrafovealis léziókkal bíró, PM-ben szenvedő betegeknél.

Szisztémás hatások az intravitrealis alkalmazást követően

A VEGF-inhibitorokkal végzett intravitrealis injekciót követően szisztémás nemkívánatos eseményekről, köztük nem ocularis vérzésekről és arteriás thromboemboliás eseményekről számoltak be.

Korlátozott mennyiségű az adat az olyan DMO-ban, RVO miatt macula oedemában vagy PM következtében kialakuló CNV-ben szenvedő betegek kezelésének biztonságosságát illetően, akiknek az anamnézisében stroke vagy transiens ischaemiás attack szerepel. Az ilyen betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

A Vislyfa poliszorbát 20-at tartalmaz
Ez a gyógyszer 0,005 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 0,05 milliliterenként, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Szabványos interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A vPDT és ranibizumab nedves AMD-ben és PM-ben szenvedő betegeknél történő egyidejű alkalmazására vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban.

A lézer fotokoaguláció és a ranibizumab DMO-ban és BRVO-ban történő egyidejű alkalmazására vonatkozó információkat lásd a 4.2 és 5.1 pontban.

A DMO miatti látásromlás kezelésére végzett klinikai vizsgálatokban a látásélességre vagy a retina centrális részterület vastagságra (*central retinal subfield thickness* - CSFT) vonatkozó végpontot a ranibizumabbal kezelt betegeknél nem befolyásolta a tiazolidindionokkal történő egyidejű kezelés.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nők esetében

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs klinikai adat a ranibizumab tekintetében. Közönséges makákókon végzett kísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség vagy az embryonalis/foetalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). Intraocularis alkalmazást követően a ranibizumab szisztémás expozíciója alacsony mértékű, azonban hatásmechanizmusából adódóan a ranibizumabot potenciálisan teratogén és embryo-/foetotoxikus vegyületnek kell tekinteni. Ennek megfelelően a ranibizumab terhesség idején nem alkalmazható, csak ha a várható előny meghaladja a magzatot érintő potenciális kockázatot. Azoknak a nőknek, akik gyermeket szeretnének vállalni, és ranibizumab-kezelést kaptak, javasolt, hogy az utolsó dózis ranibizumab után legalább 3 hónapot várjanak a gyermekvállalással.

Szoptatás

Nagyon korlátozott mennyiségű adat alapján a ranibizumab kis mennyiségben kiválasztódhat a humán anyatejbe. A ranibizumab anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatása nem ismert. Elővigyázatosságból a ranibizumab alkalmazása idején a szoptatás nem javasolt.

Termékenység
A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelés során alkalmazott injekciós eljárás átmeneti látászavart eredményezhet, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). Azoknak a betegeknek, akik ilyen jeleket tapasztalnak, az átmeneti látászavar megszűnéséig tilos vezetniük és gépeket kezelniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A ranibizumab alkalmazását követően jelentett mellékhatások többsége az intravitrealis injekciós eljárással van összefüggésben.

A ranibizumab injekció beadását követően leggyakrabban jelentett szemészeti mellékhatások: szemfájdalom, ocularis hyperaemia, emelkedett szemnyomás, vitritis, üvegtest-leválás, retinavérzés, látászavar, üvegtesti homályok, conjunctivalis bevérzés, a szem irritációja, idegentestérzés a szemekben, fokozott könnytermelés, blepharitis, száraz szem és szemviszketés.

A leggyakrabban jelentett nem szemészeti jellegű mellékhatások: fejfájás, nasopharyngitis és arthralgia.

Kevésbé gyakran jelentett, de súlyosabb mellékhatások közé tartozik az endophthalmitis, a vakság, a retinaleválás, a retinaszakadás és a iatrogen traumás cataracta (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatokban a ranibizumab beadását követően tapasztalt mellékhatásokat az alábbi táblázat foglalja össze.

A mellékhatások táblázatos felsorolása[#]

A mellékhatások szervrendszerek és az alábbi megállapodás szerinti gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Nagyon gyakori	Nasopharyngitis
Gyakori	Húgyúti fertőzések*

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori	Anaemia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori	Túlérzékenység

Pszichiátriai kórképek

Gyakori	Szorongás

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori	Fejfájás

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nagyon gyakori	Vitritis, üvegtest-leválás, retinavérzés, látászavar, szemfájdalom, üvegtesti homályok, conjunctiválisbevérzés, a szem irritációja, idegentestérzés a szemekben, fokozott könnytermelés, blepharitis, száraz szem, ocularis hyperaemia, szemviszketés.
Gyakori	Retina degeneráció, retina rendellenesség, retina-leválás, retina-szakadás, a retinális pigmenthám leválása, a retinális pigmenthám szakadása, a látásélesség csökkenése, üvegtesti bevérzés, az üvegtest rendellenessége, uveitis, iritis, iridocyclitis, cataracta, subcapsularis cataracta, a hátsó lencsetok homálya, keratitis punctata, cornea abrasio, elülső csarnoki „flare”, homályos látás, vérzés az injekció beadása helyén, a szem bevérzése, conjunctivitis, allergiás conjunctivitis, a szem váladékozása, photopsia, photophobia, oculáris diszkomfort, szemhéj oedema, szemhéj fájdalom, conjunctiva hyperaemia.
Nem gyakori	Vakság, endophthalmitis, hypopyon, hyphaema, keratopathia, iris adhesio, cornea depositumok, cornea oedema, cornealis striák, fájdalom az injekció beadása helyén, irritáció az injekció beadása helyén, szokatlan érzés a szemben, szemhéj irritáció.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Gyakori	Köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori	Hányinger

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori	Allergiás reakciók (bőrkiütés, csalánkiütés, viszketés, erythema)

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori	Arthralgia

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori	Emelkedett intraocularis nyomás

[#] A mellékhatásokat (a betegek legalább 0,5 százalékpontos arányánál előforduló) nemkívánatos eseményként definiálták, melyek nagyobb arányban (legalább 2 százalékpont) fordultak elő a 0,5 mg-os ranibizumab-kezelést kapó betegeknél, mint a kontroll-kezelést (álkezelés vagy verteporfin PDT) kapó betegeknél.

* csak a DMO-ban szenvedő betegcsoportban észlelték

A gyógyszercsoporttal kapcsolatos mellékhatások

A nedves AMD-ben szenvedő betegekkel végzett, III. fázisú vizsgálatokban a nem ocularis vérzések – a szisztémás VEGF (vascular endothelial growth factor) gátlásával lehetséges összefüggésben álló nemkívánatos esemény – összesített gyakorisága kismértékben emelkedett a ranibizumabbal kezelt betegeknél. A különböző vérzéseknek azonban nem volt egységes jellemzője. Fennáll az artériás thromboembóliás események, köztük a stroke és a myocardialis infarctus elméleti kockázata a VEGF-gátlók intravitrealis alkalmazását követően. A ranibizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban az artériás thromboembóliás események alacsony incidenciasűrűségét figyelték meg az AMD-ben, a DMO-ban, a PDR-ben, az RVO-ban és a CNV-ben szenvedő betegeknél, és a ranibizumabbal kezelt és a kontrollcsoportok között nem mutatkozott jelentősebb eltérés.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A nedves AMD-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követően gyűjtött adatok kapcsán beszámoltak véletlen túladagolás eseteiről. Ezekkel az esetekkel összefüggésben a leggyakrabban jelentett mellékhatások az intraocularis nyomás emelkedése, átmeneti vakság, csökkent látásélesség, cornea oedema, cornea fájdalom és szemfájdalom voltak. Túladagolás esetén a szemnyomást monitorozni kell, és amennyiben az orvos szükségesnek tartja, kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szemészeti készítmények, érújraképződés-gátló szerek, ATC-kód: S01LA04

A Vislyfa egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (https://www.ema.europa.eu) érhető el.

Hatásmechanizmus

A ranibizumab a humán vaszkuláris endoteliális növekedési faktor-A (VEGF-A) elleni humanizált rekombináns monoklonális antitest fragmentum. Nagy affinitással kötődik a VEGF-A izoformokhoz (például VEGF110, VEGF121 és VEGF165), így meggátolja a VEGF-A kötődését a VEGFR-1 és VEGFR-2 receptorokhoz. A VEGF-A receptorhoz való kötődés eredményezi az endothelsejtek proliferációját és a neovaszkularizációt, valamint az érfalon keresztül történő szivárgást. A feltételezések szerint ezek mindegyike hozzájárul az időskori makuladegeneráció neovaszkuláris formájának progressziójához, a pathologiás myopiához és CNV-hez vagy a diabeteses macula oedema vagy az RVO következtében kialakuló macula oedema okozta látásromláshoz felnőtteknél.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Nedves AMD kezelése

Nedves AMD-ben a ranibizumab klinikai biztonságosságát és hatásosságát három randomizált, kettős vak, álkezelés- vagy aktív kontrollos, 24 hónapig tartó vizsgálatban tanulmányozták, neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegek bevonásával. Összesen 1323 beteget vontak be a vizsgálatokba (879 aktív és 444 kontroll).

Az FVF2598g (MARINA) vizsgálatban 716, minimálisan klasszikus vagy klasszikus elváltozások nélküli okkult lézióval rendelkező beteg került randomizációra 1:1:1 arányban, és kapott havonta 0,3 mg ranibizumab injekciót, 0,5 mg ranibizumab injekciót vagy álkezelést.

Az FVF2587g (ANCHOR) vizsgálatban döntően klasszikus CNV elváltozások miatt kezelt 423 beteg került randomizációra 1:1:1 arányban, és kapott havonta 0,3 mg ranibizumabot, havonta 0,5 mg ranibizumabot vagy verteporfin PDT-t (a vizsgálat megkezdésekor és azt követően 3 havonta, amennyiben a fluorescein angiográfia perzisztáló vagy visszatérő szivárgást mutatott).

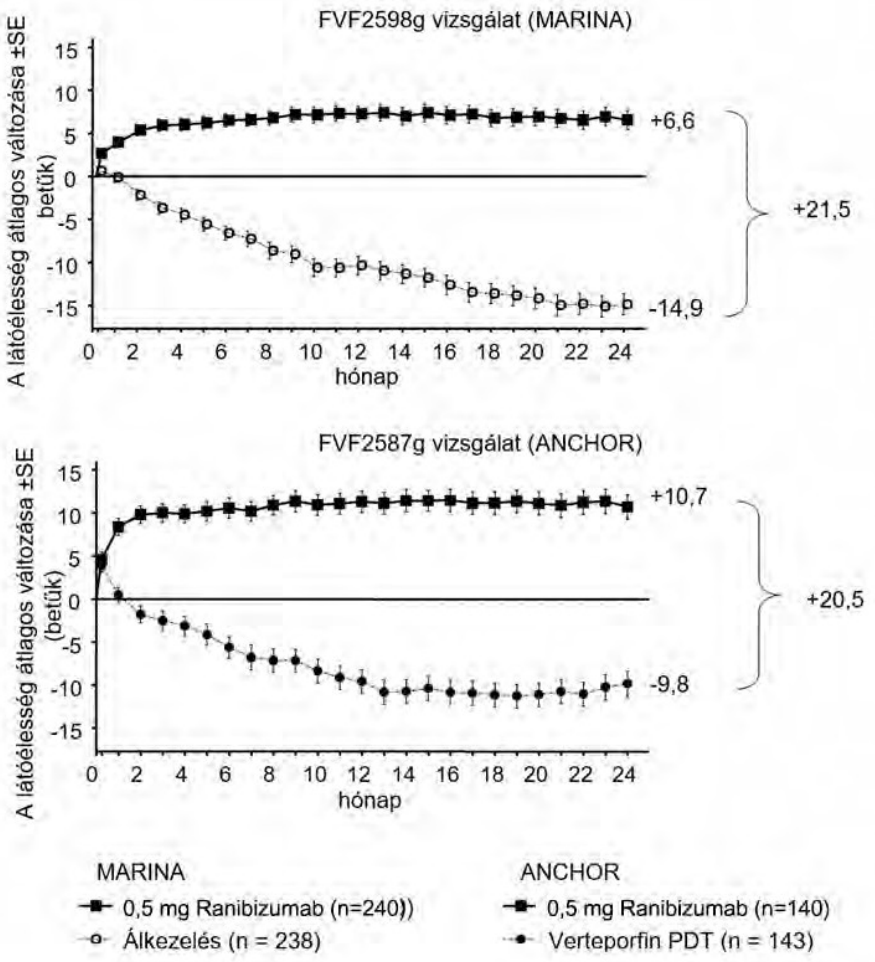
A legfontosabb eredményeket a 1. táblázat és az 1. ábra foglalja össze.

1. táblázat Az FVF2598g (MARINA) és az FVF2587g (ANCHOR) vizsgálat eredményei a 12. és 24. hónapban

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Kimenetel	Hónap	Álkezelés (n = 238)	0,5 mg ranibizumab (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	0,5 mg ranibizumab (n = 140)
A látásélesség < 15 betűnyi csökkenése (%)[a] (a látás megtartása, elsődleges végpont)	12.	62%	95%	64%	96%
	24.	53%	90%	66%	90%
A látásélesség ≥ 15 betűnyi javulása (%)[a]	12.	5%	34%	6%	40%
	24.	4%	33%	6%	41%
A látásélesség átlagos változása (betűk) (SD)[a]	12.	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24.	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

[a] $p < 0,01$

1. ábra A látásélesség átlagos változása a kiindulás és a 24. hónap között az FVF2598g (MARINA) vizsgálatban, valamint az FVF2587g (ANCHOR) vizsgálatban



Mindkét vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a tovább folytatott ranibizumab-kezelés még azon betegek számára is előnyös lehet, akiknek a kezelés első éve alatt a legjobban korrigált látásélessége (best-corrected visual acuity – BCVA) ≥ 15 betűnyit romlott.

A National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőívvel (NEI VFQ-25) mérve, a betegek által jelentett, a látás működésére gyakorolt, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást figyeltek meg a ranibizumabbal mind a MARINA, mind az ANCHOR vizsgálatban, a kontrollcsoporthoz képest.

Az FVF3192g (PIER) vizsgálatban 184, a neovaszkuláris AMD összes formájában szenvedő beteg került randomizációra 1:1:1 arányban, és kapott három hónapig havi egy alkalommal 0,3 mg ranibizumabot, 0,5 mg ranibizumabot vagy álkezelés-injekciót, majd ezt követően 3 havonta kaptak egy injekciót. A vizsgálat 14. hónapjától az álkezelésben részesülő betegek áttérhettek a ranibizumab kezelésre, és a 19. hónaptól gyakoribb kezelés volt lehetséges. A PIER vizsgálatban ranibizumab-kezelésben részesülő betegek átlagosan 10 kezelést kaptak.

A látásélesség kezdeti javulását követően (a havi adagolási időszak után) a betegek látásélessége a negyedévenkénti adagolás mellett nagy átlagban romlott, a 12. hónapra visszatért a kiindulási értékre, és ez az eredmény a ranibizumabbal kezelt legtöbb betegnél (82%) megmaradt a 24. hónapig. Az olyan, álkezelést kapott betegekkel nyert korlátozott mennyiségű adat, akik később ranibizumabot kaptak, arra utal, hogy a kezelés korai megkezdése a látásélesség jobb megőrzésével társul.

Az engedélyezés után végzett, két vizsgálatból (MONT BLANC, BPD952A2308 és DENALI, BPD952A2309) származó adatok megerősítették a ranibizumab hatásosságát, de nem igazoltak a verteporfin (Visudyne PDT) és ranibizumab kombinált alkalmazásából adódó, a ranibizumab

monoterápiához viszonyított további hatást.

A PM következtében kialakuló CNV miatti látásromlás kezelése

A ranibizumab klinikai biztonságosságát és hatásosságát a PM következtében kialakuló CNV miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a kettős vak, kontrollos, kulcsfontosságú (pivotális) F2301 vizsgálat (RADIANCE) 12 hónapos adatai alapján értékelték. Ebben a vizsgálatban 277 beteget randomizáltak 2:2:1 arányban a következő karokra:

- I. csoport (0,5 mg-os ranibizumab, adagolási rend a „stabilitási" kritériumok alapján, melyek definíciója a változatlan BCVA, a két előző, havonkénti vizsgálathoz képest).
- II. csoport (0,5 mg-os ranibizumab, adagolási rend a „betegség aktivitás" kritériumok alapján, melyek definíciója az optikai koherencia tomográfiával és/vagy fluoreszcens angiográfiával vizsgált CNV lézió miatti intra- vagy subretinalis folyadéknak vagy aktív szivárgásnak tulajdonítható látásromlás).
- III. csoport (vPDT – engedélyezett volt, hogy a betegek a 3. hónaptól kezdve ranibizumab-kezelést kapjanak).

A II. csoportban, ami a javasolt adagolás (lásd 4.2 pont), a 12 hónapos vizsgálati időszak alatt a betegek 50,9%-ának volt szüksége 1 vagy 2 injekcióra, 34,5%-ának volt szüksége 3-5 injekcióra, és 14,7%-ának volt szüksége 6-12 injekcióra. A II. csoportba tartozó betegek 62,9%-ának nem volt szüksége injekcióra a vizsgálat második 6 hónapja alatt.

A RADIANCE vizsgálat legfontosabb eredményeit a 2. táblázat és a 2. ábra foglalja össze.

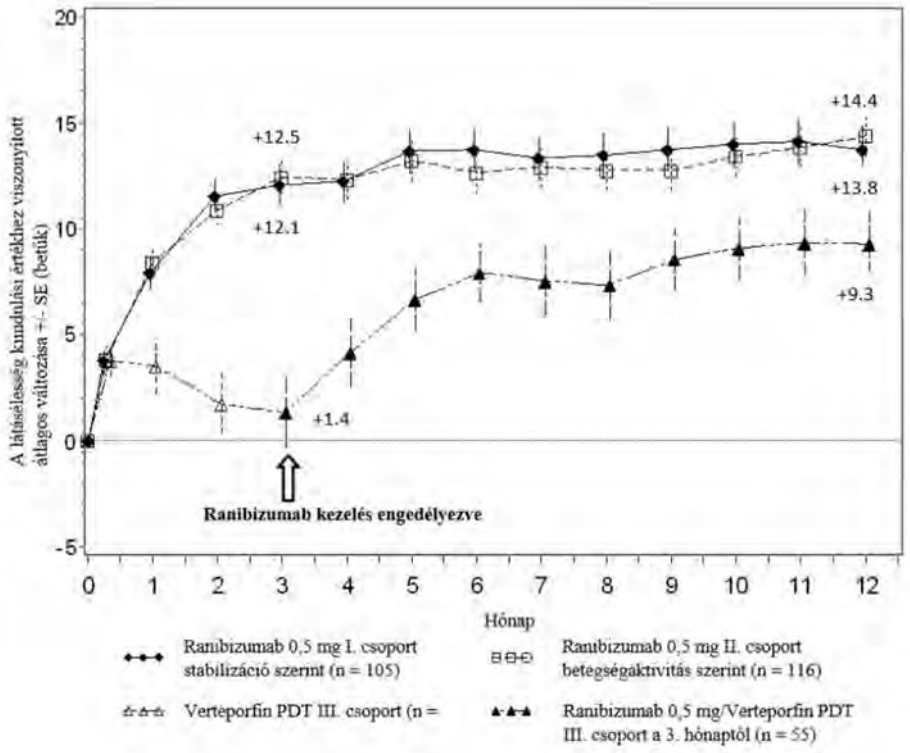
2. táblázat 3. és 12. havi eredmények (RADIANCE vizsgálat)

	I. csoport Ranibizumab 0,5 mg „látás stabilitás" (n = 105)	**II. csoport Ranibizumab 0,5 mg „betegség aktivitás" (n = 116)**	**III. csoport vPDT[b] (n = 55)**
3. hónap			
A BCVA-ban a kiindulási értékhez viszonyított, az 1. és a 3. hónap között bekövetkező átlagos változás átlagértéke[a] (betű)	+10,5	+10,6	+2,2
Azoknak a betegeknek az aránya, akik javultak:			
≥ 15 betűt, vagy elértek ≥ 84 betűt BCVA-ban	38,1%	43,1%	14,5%
12. hónap			
Az injekciók száma, a 12. hónapig bezárólag:			
Átlag	4,6	3,5	Nem értelmezhető
Medián	4,0	2,5	Nem értelmezhető
A BCVA-ban a kiindulási értékhez viszonyított, az 1. és a 12. hónap között bekövetkező átlagos változás átlagértéke (betű)	+12,8	+12,5	Nem értelmezhető
Azoknak a betegeknek az aránya, akik javultak:	53,3%	51,7%	Nem
≥ 15 betűt, vagy elértek ≥ 84 betűt a BCVA-ban			értelmezhető

[a] p< 0,00001 a vPDT kontrollhoz képest

[b] Komparatív kontroll, legfeljebb a 3. hónapig. A vPDT-re randomizált betegeknél engedélyezett volt, hogy a 3. hónaptól kezdve ranibizumab-kezelést kapjanak (a III. csoportban 38 beteg kapott ranibizumabot a 3. hónaptól).

2. ábra A vizsgálat megkezdéséhez képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás (RADIANCE vizsgálat)



A látás javulása a retina centrális vastagságának csökkenésével járt együtt.

A ranibizumab terápiás karokon – a betegek beszámolói alapján – kedvező hatásokat figyeltek meg a vPDT-vel szemben (p-érték < 0,05), a NEI VFQ-25 kompozit pontszámában és több alskálában (általános látás, közellátást igénylő tevékenységek, mentális egészség és függőség) bekövetkezett javulás tekintetében.

CNV miatti látásromlás kezelése (más ok, mint PM és nedves AMD következtében kialakuló)

A ranibizumab klinikai biztonságosságát és hatásosságát CNV miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a kettős vak, álkezelés-kontrollos, kulcsfontosságú (pivotális) G2301 vizsgálat (MINERVA) 12 hónapos adatai alapján értékelték. Ebben a vizsgálatban 178 felnőtt beteget randomizáltak 2:1 arányban a következőkre:

- 0,5 mg ranibizumab a vizsgálat megkezdésekor, amit a látásélesség és/vagy anatómiai paraméterek (látásélesség romlás, intra/subretinalis folyadék, vérzés vagy szivárgás) alapján értékelt betegségaktivitáshoz igazodó egyénre szabott adagolási rend követett;
- álkezelés-injekció a vizsgálat megkezdésekor, amit a betegségaktivitás alapján egyénre szabott terápiás rezsim követett.

A 2. hónaptól minden beteg nyílt elrendezésű kezelést kapott, szükség szerint ranibizumabbal.

A MINERVA vizsgálat legfontosabb végpont értékeit a 3. táblázat és a 3. ábra foglalja össze. A 12 hónapos periódus alatt a látás javulását tapasztalták, melyet a centrális részterület (central subfield) vastagságának csökkenése kísért.

A 12 hónap alatti átlagos injekció-szám a ranibizumab karon 5,8 volt, szemben az álkezelés-karon lévő azon betegek 5,4-es értékével, akik a 2. hónaptól kaphattak ranibizumabot. Az álkezelés-karon lévő 59 betegből 7 egyáltalán nem kapott ranibizumab kezelést a vizsgált szembe a 12 hónapos

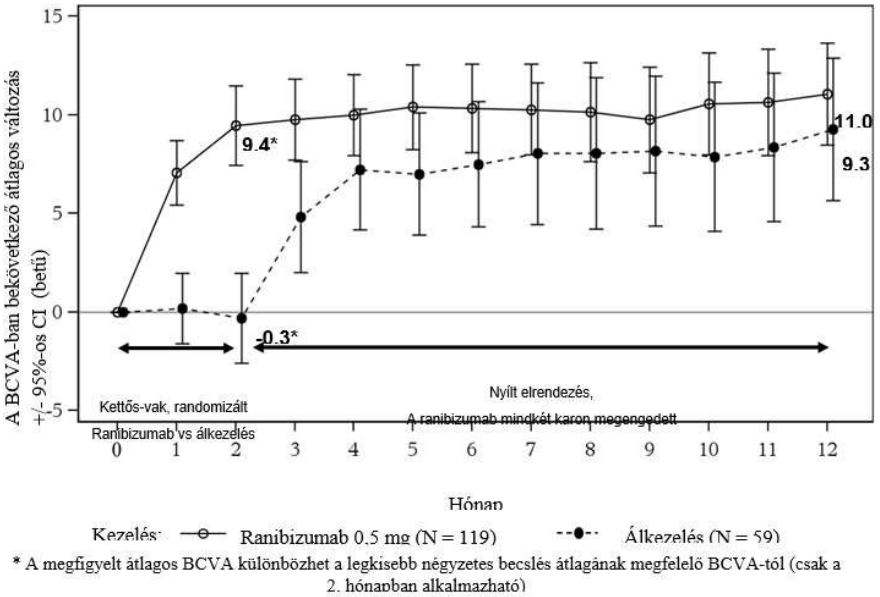
periódus alatt.

3. táblázat 2. havi eredmények (MINERVA vizsgálat)

	Ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	**Álkezelés (n = 59).**
A BCVA-ban a kiindulási értékhez viszonyított, a 2. hónapig bekövetkező átlagos változás [a]	9,5 betű	−0,4 betű
A vizsgálat megkezdéséhez képest ≥ 15 betűs javulást elérő vagy 84 betűt elérő betegek a 2. hónapban	31,4%	12,3%
A vizsgálat megkezdéséhez képest > 15 betűt nem romló betegek a 2. hónapban	99,2%	94,7%
A CSFT[b]-ben a kiindulási értékhez viszonyított, a 2. hónapig bekövetkező csökkenés [a]	77 µm	−9,8 µm

[a] Egyoldalas p < 0,001 összehasonlítva az álkezelés-kontrollal
[b] CSFT – retina centrális részterület vastagság

3. ábra A kiindulási BCVA érték átlagos változása az idő függvényében a 12. hónapig bekövetkezett átlagos változás(MINERVA vizsgálat)



A ranibizumab és az álkezeléssel végzett kontroll 2. hónapban történő összehasonlításakor konzisztens terápiás hatást figyeltek meg mind a vizsgálat egészét, mind a kiindulási etiológiai alcsoportok szerinti elemzést tekintve:

4. táblázat Terápiás hatás az összes beteg és a kiindulási etiológiai alcsoportok esetén

Összes beteg és kiindulási etiológia	**Terápiás hatásbeli előny az álkezeléshez képest [betűk]**	**Betegek száma [n] (kezelés + álkezelés)**
Összes beteg	9,9	178
Angioid csíkok	14,6	27
Poszt-inflammatorikus retino-chorioideopathia	6,5	28
Chorioretinopathia centralis serosa	5,0	23
Idiopathiás chorioretinopathia	11,4	63
Egyéb etiológiák[a]	10,6	37

[a] az egyéb alcsoportokba nem tartozó, alacsony előfordulási gyakoriságú, különböző etiológiákat tartalmaz

A kulcsfontosságú (pivotális) G2301 vizsgálatban (MINERVA) öt, CNV következtében látásromlásban szenvedő, 12 és betöltött 18. életév közötti korú gyermek és serdülő kapott nyílt elrendezésben 0,5 mg ranibizumab-kezelést a vizsgálat megkezdésekor, amit egyénre szabott terápiás rezsim követett, csakúgy, mint a felnőtt betegcsoportban. A BCVA a kezelés megkezdésétől a 12. hónapig mind az öt betegnél az 5-38 betű közötti tartományban javult (átlagosan 16,6 betű). A látás javulása a centrális részterület vastagságának 12 hónapos időszak alatti stabilizálódásával vagy csökkenésével járt együtt. A vizsgálati szembe 12 hónap alatt beadott ranibizumab injekciók átlagos száma 3 volt (szélsőértékek: 2–5). Összességében a ranibizumab-kezelés jól tolerálható volt.

A DMO miatt kialakult látásromlás kezelése

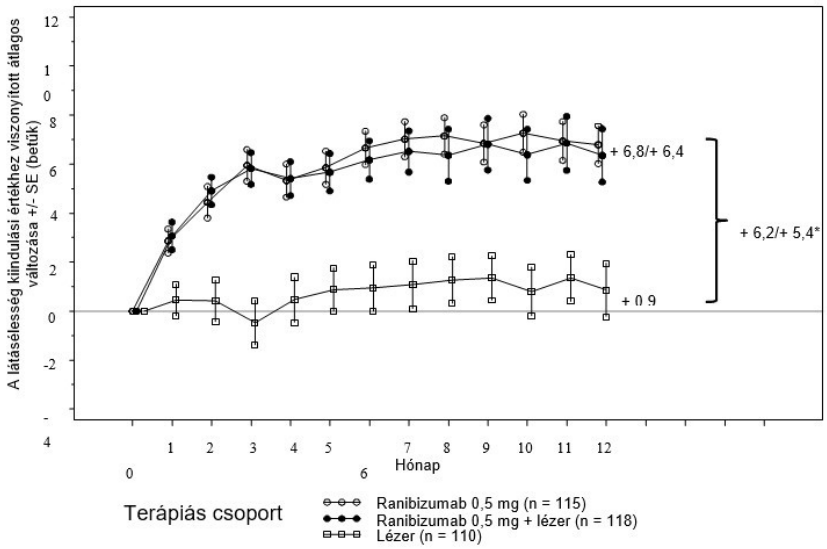
A ranibizumab hatásosságát és biztonságosságát három randomizált, kontrollos, legalább 12 hónapig tartó vizsgálatban értékelték. Ezekbe a vizsgálatokba összesen 868 beteget vontak be (708 aktív és 160 kontroll).

A II. fázisú, D2201 (RESOLVE) vizsgálatban 151 beteget kezeltek ranibizumabbal (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) vagy kapott álkezelést (n = 49), havonként adott intravitrealis injekciók formájában. Az 1. hónaphoz képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás kiindulási értékhez viszonyított középértéke +7,8 (±7,72) betű volt a ranibizumabbal kezelt betegek összesített adatai szerint (n = 102), szemben az álkezelést kapó betegeknél észlelt −0,1 (±9,77) betűvel, és a vizsgálat megkezdésétől számítva a BCVA-ban a 12. hónapra bekövetkezett változás sorrendben 10,3 (±9,1) betű volt, szemben a −1,4 (±14,2) betűvel (a kezelés különbségére vonatkozó $p< 0,0001$).

A D2301 (RESTORE) III. fázisú vizsgálatban 345 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban vagy 0,5 mg, monoterápiában adott ranibizumabra és lézer fotokoaguláció álkezelésre, kombinált 0,5 mg ranibizumabra és lézer fotokoagulációra vagy álkezelés injekcióra és lézer fotokoagulációra. A 12 hónapos RESTORE vizsgálatot korábban befejező 240 beteget bevonták a nyílt elrendezésű, multicentrikus, 24 hónapos kiterjesztési szakaszba (RESTORE Extension). A betegeknek ugyanazt, a fő vizsgálatban (D2301 RESTORE) is kezelt szemét *pro re nata* (PRN – szükség esetén) 0,5 mg ranibizumabbal kezelték.

A legfontosabb eredmények az 5. táblázatban (RESTORE és Extension) és a 4. ábrán (RESTORE) kerültek összefoglalásra.

4. ábra A látásélességben a vizsgálat megkezdése után bekövetkezett átlagos változás az idő függvényében, D2301 (RESTORE)



SE = az átlag standard hibája
* A legkisebb négyzetes átlagokban mutatkozó különbség a kétoldalas stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel-féle teszt alapján: p<0,0001/0,0004

A 12. hónapban észlelt hatás a legtöbb alcsoportban konzisztens volt. Ugyanakkor úgy tűnt, hogy azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknek a kiindulási BCVA-juk > 73 betű, és a macula oedema mellett a retina centrális vastagsága < 300 µm volt, nem volt előnyösebb a ranibizumab-kezelés, mint a lézer fotokoaguláció.

5. táblázat Eredmények a D2301 (RESTORE) vizsgálatban a 12. hónapban és a D2301-E1 (RESTORE Extension) vizsgálatban a 36. hónapban

A D2301 (RESTORE) vizsgálat eredményei a 12. hónapban, a kiindulási értékekhez képest	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 118	Lézer n = 110
Az 1. hónaphoz képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás középértéke[a] (±SD)	6,1 (6,4)[a]	5,9 (7,9)[a]	0,8 (8,6)
A BCVA-ban a 12. hónapra bekövetkezett átlagos változás (±SD)	6,8 (8,3)[a]	6,4 (11,8)[a]	0,9 (11,4)
≥ 15 betűs javulás vagy a BCVA ≥ 84 betű a 12. hónapban (%)	22,6	22,9	8,2
Az injekciók átlagos száma (0-11. hónap)	7,0	6,8	7,3 (álkezelés)
A D2301-E1 (RESTORE Extension) vizsgálat eredményei a 36. hónapban, a D2301 (RESTORE) vizsgálat kiindulási értékeihez képest	Korábbi ranibizumab 0,5 mg n = 83	Korábbi ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 83	Korábbi lézer n = 74
A BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkezett átlagos változás (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
A BCVA-ban a 36. hónapra bekövetkezett átlagos változás (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
≥ 15 betűs javulás vagy a BCVA ≥ 84 betű a 36. hónapban (%)	27,7	30,1	21,6
Az injekciók átlagos száma (12-35. hónap)*	6,8	6,0	6,5

[a]p< 0,0001 a ranibizumab-kar és a lézer-kar összehasonlítása esetén.
Az „n” a D2301-E1 (RESTORE Extension) vizsgálatban azoknak a betegeknek a száma, akiknél van a D2301 (RESTORE) vizsgálatból származó kiindulási (0. hónap) és a 36. havi kontrollvizsgálat alkalmával nyert érték.
*Azoknak a betegeknek az aránya, akiknek egyáltalán nem volt szüksége ranibizumab-kezelésre a kiterjesztési szakaszban, 19% volt a korábban ranibizumabbal, 25% volt a korábban ranibizumabbal + lézerrel, és 20% volt a korábban lézerrel kezelt csoportban.

A NEI VFQ-25-tel mérve a betegek által jelentett, a legtöbb, látással összefüggő funkcióra gyakorolt, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást figyeltek meg a ranibizumabbal (lézerrel vagy anélkül) kezelteknél, mint a kontrollcsoportban. Ennek a kérdőívnek az egyéb alskálái esetén nem tudtak kezelések közti különbségeket megállapítani.

A ranibizumab 24 hónapos kiterjesztési szakaszban megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja konzisztens volt a ranibizumab ismert biztonságossági profiljával.

A D2304 (RETAIN) III/b fázisú vizsgálatban 372 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban az alábbiak valamelyikére:
- 0,5 mg ranibizumab egyidejűleg alkalmazott lézer fotokoagulációval, kezelés és kiterjesztett (TE) adagolási rend szerint;
- 0,5 mg ranibizumab monoterápia kezelés és kiterjesztett adagolási rend szerint;
- 0,5 mg ranibizumab monoterápia szükség esetén alkalmazott (PRN) adagolási rend szerint.

Az összes csoportban a ranibizumabot havonként adták, amíg a BCVA legalább három, egymást követő havonkénti kontroll alkalmával stabil nem volt. A kezelés és kiterjesztett adagolási rend mellett a ranibizumabot 2-3 havonkénti kezelési intervallumokkal alkalmazták. Az összes csoportban a havonkénti kezelést a BCVA DMO progressziója miatti csökkenésekor havonként adva újrakezdték, és stabil BCVA eléréséig folytatták.

A kezdeti 3 injekció utáni tervezett terápiás kontrollvizsgálatok száma 13 volt a kezelés és kiterjesztett adagolási rend, és 20 volt a szükség esetén alkalmazott adagolási rend esetén. Mindkét karon, amely kezelés és kiterjesztett adagolási rendet alkalmazott, átlagosan ≥ 2 havi kontrollvizsgálati gyakoriság mellett a betegek több mint 70%-a volt képes megőrizni a BCVA-ját.

A legfontosabb eredmények a 6. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

6. táblázat A D2304 (RETAIN) vizsgálat eredményei

A kiindulási értékekhez viszonyított eredmények	TE ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 117	TE ranibizumab önmagában adott 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumab 0,5 mg n = 117
Az 1. hónaphoz képest a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás középértéke (SD)	5,9 (5,5)[a]	6,1 (5,7)[a]	6,2 (6,0)
Az 1. hónaphoz képest a 24. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás középértéke (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
A BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkezett átlagos változás (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)

A kiindulási értékekhez viszonyított eredmények	TE ranibizumab 0,5 mg + lézer n = 117	TE ranibizumab önmagában adott 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumab 0,5 mg n = 117
≥ 15 betűs javulás vagy a BCVA ≥ 84 betű a 24. hónapban (%)	25,6	28,0	30,8
Az injekciók átlagos száma (0-23. hónap)	12,4	12,8	10,7

[a]p< 0,0001 a non-inferioritás szükség esetén (PRN) alkalmazott adagolási rendhez viszonyított értékelése esetén

A DMO vizsgálatokban a BCVA-ban bekövetkezett javulást az átlagos CSFT idővel bekövetkező párhuzamos csökkenése kísérte az összes terápiás csoportban.

A PDR kezelése

A ranibizumab klinikai biztonságosságát és hatásosságát PDR-ben szenvedő betegek esetében az S protokoll keretében vizsgálták, amely a 0,5 mg ranibizumab intravitrealis injekcióval történő kezelést értékelte a panretinalis fotokoagulációval (PRP) összehasonlítva. Az elsődleges végpont az átlagos látásélesség-változás volt a 2. évben. Továbbá, a diabeteses retinopathia (DR) súlyosságát a szemfenékről készült felvételek alapján értékelték, a DR súlyossági pontszám (*diabetic retinopathy severity score* – DRSS) alkalmazásával.

Az S protokoll egy multicentrikus, randomizált, aktív kontrollos, párhuzamos csoportos, III. fázisú, noninferioritási vizsgálat volt, amelyben 305, a kiinduláskor PDR-ben (DMO-val vagy a nélkül) szenvedő beteget (394 vizsgált szem) vontak be. A vizsgálat a 0,5 mg ranibizumab intravitrealis injekciót hasonlította össze a standard PRP-kezeléssel. Összesen 191 szemet (48,5%) randomizáltak 0,5 mg ranibizumab-kezelésre, és 203 szemet (51,5%) randomizáltak PRP-kezelésre. A kiinduláskor összesen 88 szemnél (22,3%) volt jelen DMO: 42 (22,0%) szemnél a ranibizumab-csoportban és 46 (22,7%) szemnél a PRP-csoportban.

Ebben a vizsgálatban az átlagos látásélesség-változás a 2. évben +2,7 betű volt a ranibizumab-csoportban, míg −0,7 betű volt a PRP-csoportban. A legkisebb négyzetek módszerével számított átlagokban mutatkozó különbség 3,5 betű volt (95%-os CI: [0,2–6,7]).

Az első évben a szemek 41,8%-ánál észleltek ≥ 2 fokozatú javulást a DRSS tekintetében a ranibizumab-kezelés (n = 189) esetén, míg ez az arány a PRP-csoportban 14,6% (n = 199) volt. A ranibizumab- és a lézeres kezelés között a becsült különbség 27,4% volt (95%-os CI: [18,9; 35,9]).

7. táblázat A DRSS ≥ 2 vagy ≥ 3 fokozatú javulása az 1. évben, az S protokollban (LOCF módszer)

A kiinduláshoz viszonyított kategorizált változás	**S protokoll**		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	**PRP (N = 199)**	**Az arányok különbsége (%), CI**
≥ 2 fokozatú javulás			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 fokozatú javulás			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 fokozatú romlás			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)

A kiinduláshoz viszonyított kategorizált változás	S protokoll		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	**PRP (N = 199)**	**Az arányok különbsége (%), CI**
≥ 3 fokozatú romlás			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = diabeteses retinopathia súlyossági pontszám, n = a kontrollvizsgálaton a feltételt teljesítő betegek száma, N = a vizsgált szemek száma összesen.			

Az S protokoll 1. évében a ranibizumabbal kezelt csoportban a DRSS ≥ 2 fokozatú javulása konzisztens volt a nem DMO-s (39,9%) és a kiinduláskor DMO-s (48,8%) szemeknél.

Az S protokoll 2. évi adatainak elemzése azt igazolta, hogy a ranibizumabbal kezelt csoportban a szemek 42,3%-a (n = 80) esetében volt megfigyelhető a DRSS kiinduláshoz viszonyított ≥ 2 fokozatú javulása, míg ez az arány a PRP-csoportban 23,1% (n = 46) volt. A ranibizumabbal kezelt csoportban a DRSS kiinduláshoz viszonyított ≥ 2 fokozatú javulását a kiinduláskor DMO-s szemek 58,5%-ánál (n = 24) és a kiinduláskor nem DMO-s szemek 37,8%-ánál (n = 56) figyelték meg.

A diabeteses retinopathia súlyossági pontszámot (*diabetic retinopathy severity score* - DRSS) három önálló, aktív kontrollos III. fázisú, DMO-ban végzett vizsgálatban is értékelték (szükség esetén alkalmazott 0,5 mg ranibizumab, illetve lézer), amelybe összesen 875, olyan beteget vontak be, akiknek megközelítőleg 75%-a ázsiai származású volt. Ezeknek a vizsgálatoknak a meta-analízisében a vizsgálat megkezdésekor közepesen súlyos vagy súlyosabb, nem proliferatív diabeteses retinopathiában (NPDR) szenvedő betegek alcsoportjában a 315, fokozatba sorolható, diabeteses retinopathia súlyossági pontszámmal bíró beteg 48,4%-ánál észlelték a 12. hónapban a diabeteses retinopathia súlyossági pontszám ≥ 2 fokozatú javulását a ranibizumab-kezelés mellett (n = 192), szemben a lézerrel kezelt betegek (n = 123) 14,6%-ával. A becsült különbség a ranibizumab és a lézer között 29,9% volt (95%-os CI: [20,0; 39,7]. A 405, fokozatba sorolható, diabeteses retinopathia súlyossági pontszámú, közepesen súlyos vagy enyhébb, nem proliferatív diabeteses retinopathiában szenvedő betegnél a diabeteses retinopathia súlyossági pontszám ≥ 2 fokozatú javulását a ranibizumabbal kezelt betegek 1,4%-ánál, és a lézerrel kezelt betegek 0,9%-ánál figyelték meg.

RVO következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlás kezelése

Az RVO következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a ranibizumab klinikai hatásosságát és biztonságosságát a randomizált, kettős vak, kontrollos BRAVO és CRUISE vizsgálatok során értékelték, amelyekbe BRVO-ban (n = 397), illetve CRVO-ban (n = 392) szenvedő betegeket válogattak be. A betegek mindkét vizsgálatban 0,3 mg vagy 0,5 mg ranibizumabot vagy álkezelés-injekciót kaptak. Hat hónap után az álkezelés-kontroll karon lévő betegeket 0,5 mg ranibizumabra állították át.

A BRAVO és a CRUISE vizsgálatok legfontosabb eredményeit a 8. táblázat és az 5. és 6. ábra foglalja össze.

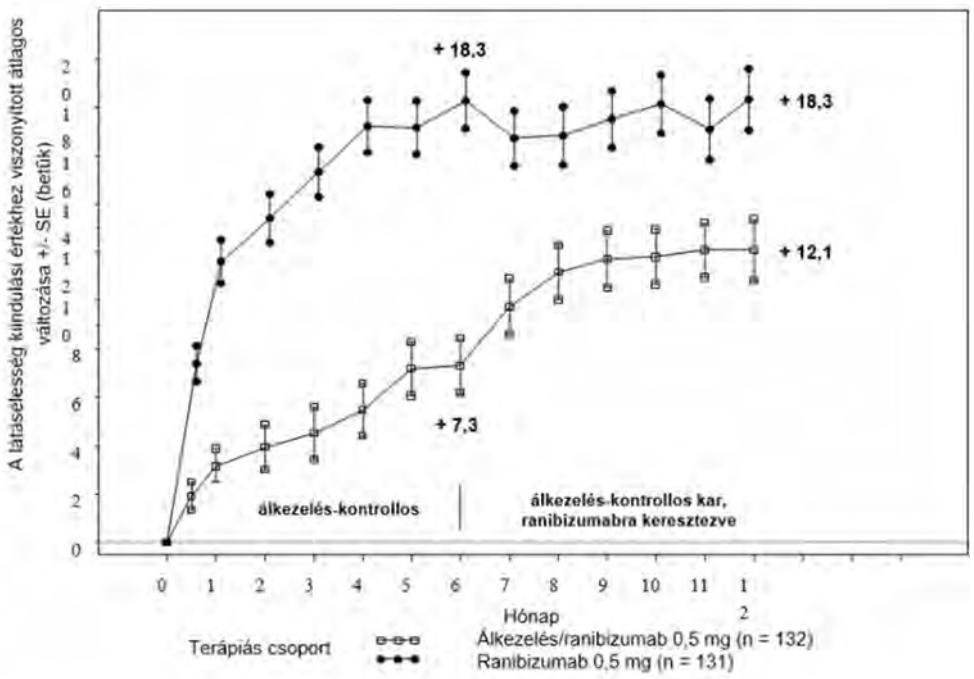
8. táblázat Vizsgálati eredmények a 6. és 12. hónapban (BRAVO és CRUISE)

	BRAVO		**CRUISE**	
	Álkezelés/ ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)**	**Álkezelés/ ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**
A látásélesség átlagos változása a 6. hónapra[a] (betűk) (SD) (elsődleges végpont)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
A BCVA átlagos változása a 12. hónapra (betű) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)

	BRAVO		CRUISE	
	Álkezelés/ ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)**	**Álkezelés/ ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**
A látásélesség ≥ 15 betűs javulása a 6. hónapra[a] (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
A látásélesség ≥ 15 betűs javulása a 12. hónapra (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
A 12 hónap alatt lézer „mentő” kezelést kapó betegek aránya (%)	61,4	34,4	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető

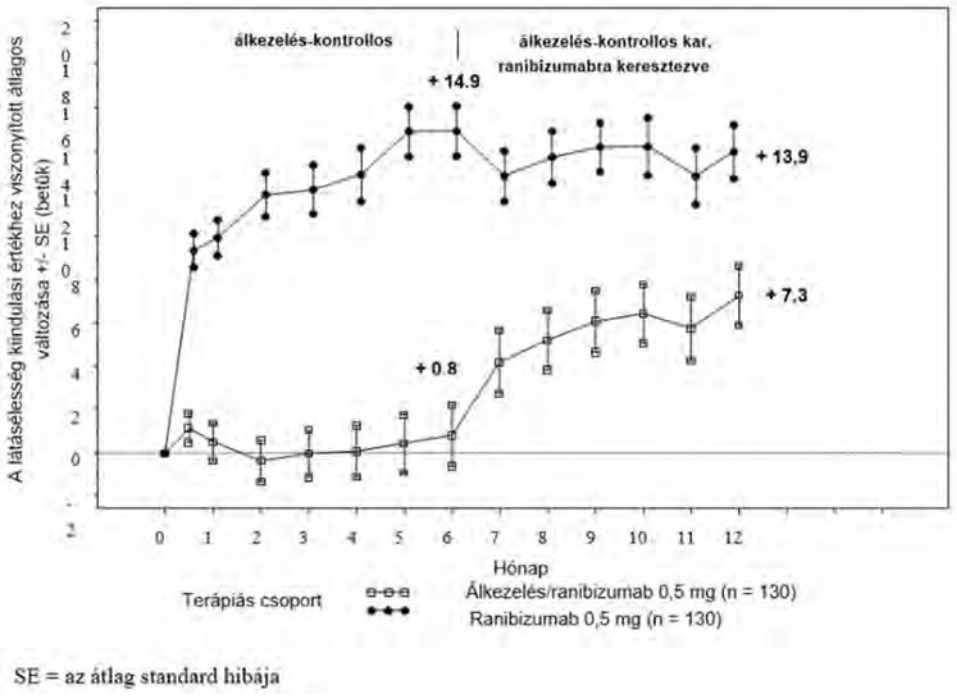
[a]p< 0,0001, mindkét vizsgálat esetén

5. ábra A kiindulási értékhez képest a 6. hónapra és a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás (BRAVO vizsgálat)



SE = az átlag standard hibája

6. ábra A kiindulási értékhez képest a 6. hónapra és a 12. hónapra a BCVA-ban bekövetkezett átlagos változás (CRUISE vizsgálat)



SE = az átlag standard hibája

A látás javulását mindkét vizsgálatban a macula oedemának a retina centrális vastagságával mérhető folyamatos és jelentős csökkenése kísérte.

CRVO-ban szenvedő betegek (CRUISE vizsgálat és ennek kiterjesztési szakasza [HORIZON]): Azoknál a betegeknél, akik az első 6 hónap álkezelést követően ranibizumabot kaptak, nem értek el hasonló látásélesség-javulást (~6 betű) a 24. hónapra, mint azok a betegek, akiket a vizsgálat kezdetétől fogva ranibizumabbal kezeltek (~12 betű).

A NEI VFQ-25-tel mérve a betegek által jelentett, a közel- és távollátás alskálákra gyakorolt, statisztikailag szignifikáns kedvező hatást figyeltek meg a ranibizumabbal, a kontrollcsoporthoz képest.

A retinalis vena occlusio következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlásban szenvedő betegeknél a ranibizumab hosszú távú (24 hónapos) klinikai biztonságosságát és hatásosságát a BRIGHTER (BRVO) és CRYSTAL (CRVO) vizsgálatok során értékelték. A betegek mindkét vizsgálatban szükség esetén alkalmazott, 0,5 mg ranibizumab adagolási rendet kaptak, egyénre szabott stabilizációs kritériumok szerint. A BRIGHTER vizsgálat egy háromkaros, randomizált, aktív kontrollos vizsgálat volt, ami a monoterápiában vagy a kiegészítő lézer fotokoagulációval kombinációban adott 0,5 mg ranibizumabot a monoterápiában adott lézer fotokoagulációval hasonlította össze. Hat hónap után a lézer karon lévő betegek is kaphattak 0,5 mg ranibizumabot. A CRYSTAL vizsgálat egy egykaros, 0,5 mg ranibizumab monoterápiával végzett vizsgálat volt.

A BRIGHTER- és a CRYSTAL vizsgálat legfontosabb végpontjait a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat 6. és 24. havi végpontok (BRIGHTER- és a CRYSTAL vizsgálat)

	BRIGHTER			**CRYSTAL**
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	**Ranibizumab 0,5 mg + lézer N = 178**	**Lézer* N = 90**	**Ranibizumab 0,5 mg N = 356**
A BCVA-ban a 6. hónapra bekövetkezett átlagos változás[a] (betűk) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
A BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkezett átlagos változás[b] (betűk) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
a BCVA-ban a 24. hónapra bekövetkező ≥ 15 betűs javulás (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Az injekciók átlagos (SD) száma (0-23. hónap)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	Nem értelmezhető	13,1 (6,39)

[a] p < 0,0001 a BRIGHTER vizsgálatban a 6. hónapban, mindkét összehasonlítás esetén: ranibizumab 0,5 mg vs lézer és ranibizumab 0,5 mg + lézer vs lézer.

[b] p < 0,0001 a CRYSTAL vizsgálatban azon null-hipotézis esetén, mely szerint a kiindulási értékhez képest a 24. hónapban bekövetkezett átlagos változás zéró.

* A 6. hónapban kezdett 0,5 mg ranibizumab-kezelés megengedett volt (24 beteget kezeltek csak lézerrel).

A BRIGHTER vizsgálatban a kiegészítő lézerkezeléssel együtt adott 0,5 mg ranibizumab non-inferioritását igazolták a ranibizumab monoterápiához képest, a vizsgálat megkezdésétől a 24. hónapig (95%-os CI −2,8, 1,4).

Mindkét vizsgálatban a retina centrális részterület vastagság (CST) kiindulási értékhez viszonyított, gyors és statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg az 1. hónapban. Ez a hatás egészen a 24. hónapig fennmaradt.

A ranibizumab-kezelés hatása hasonló volt, tekintet nélkül a retina ischaemia jelenlétére. A BRIGHTER vizsgálatban azoknál a ranibizumab monoterápiával kezelt betegeknél, akiknél ischaemia volt jelen (N = 46) vagy az nem állt fent (N = 133), a vizsgálat megkezdésétől észlelt átlagos változás sorrendben +15,3 és +15,6 betű volt a 24. hónapban. A CRYSTAL vizsgálatban azoknál a ranibizumab monoterápiával kezelt betegeknél, akiknél ischaemia volt jelen (N = 53) vagy az nem állt fent (N = 300), a vizsgálat megkezdésétől észlelt átlagos változás sorrendben +15,0 és +11,5 betű volt.

Mind a BRIGHTER, mind a CRYSTAL vizsgálatban a látás javulásában bekövetkező hatást észleltek minden, 0,5 mg ranibizumab monoterápiával kezelt betegnél, tekintet nélkül a betegségük időtartamára. Azoknál a betegeknél, akiknél a betegség fennállásának időtartama 3 hónapnál rövidebb volt, a látásélesség javulása a BRIGHTER- és a CRYSTAL vizsgálatban sorrendben 13,3 és 10,0 betű volt az 1. hónapban, és 17,7 és 13,2 volt a 24. hónapban. Az ennek megfelelő látásélesség-javulás a legalább 12 hónapja fennálló betegségben szenvedő betegeknél sorrendben 8,6 és 8,4 betű volt a fenti vizsgálatokban. A diagnózis felállításának időpontjában mérlegelni kell a kezelés megkezdését.

A ranibizumab ezen 24 hónapos vizsgálataiban megfigyelt hosszú távú biztonságossági profilja konzisztens a ranibizumab ismert biztonságossági profiljával.

Gyermekek és serdülők

A ranibizumab 0,5 mg előretöltött fecskendőben forgalomban lévő készítmény biztonságosságát és

hatásosságát nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a ranibizumab tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a neovaszkuláris AMD, a DMO okozta látásromlás, a RVO következtében kialakuló macula oedema miatti látásromlás, valamint CNV miatti látásromlás és diabeteses retinopathia kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél a havonta alkalmazott intravitrealis ranibizumab-kezelést követően a ranibizumab szérumkoncentrációja általában alacsony volt, és a ranibizumab csúcskoncentrációja (C_{max}) általában nem érte el a VEGF biológiai aktivitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges koncentrációt (11-27 ng/ml, *in vitro* sejtproliferációs próbával mérve). A C_{max}-értéke a 0,05-1,0 mg/szem dózistartományban dózisfüggő volt. Néhány DMO-ban szenvedő betegeknél a szérumkoncentráció azt jelzi, hogy nem zárható ki enyhén magasabb szisztémás expozíció a neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél észlelthez képest. A ranibizumab szérumkoncentráció az RVO-ban szenvedő betegeknél hasonló vagy kissé magasabb volt, mint amit a neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél észleltek.

A populációs farmakokinetikai vizsgálatok, valamint a 0,5 mg ranibizumabbal kezelt, neovaszkuláris AMD-s betegeknél a ranibizumab szérumból történő eliminációjának értékelése alapján a ranibizumab üvegtesti eliminációs felezési ideje körülbelül 9 nap. A ranibizumab 0,5 mg/szem dózisban, havonta történő intravitrealis adagolása esetén az alkalmazás után körülbelül 1 nappal elért C_{max} (szérum ranibizumab) várható tartománya rendszerint 0,79-2,90 ng/ml, a C_{min} várható tartománya rendszerint 0,07-0,49 ng/ml. A ranibizumab koncentrációja a szérumban várhatóan megközelítőleg kilencvenezrede az üvegtestben mérhetőnek.

Vesekárosodásban szenvedő betegek: Nem végeztek szabványos vizsgálatot a ranibizumab farmakokinetikájának tanulmányozására vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Egy neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegekkel végzett populációs farmakokinetikai analízisben a betegek 68%-ának (200-ból 136) volt vesekárosodása (46,5% enyhe [50-80 ml/perc], 20% közepesen súlyos [30-50 ml/perc] és 1,5% súlyos [<30 ml/perc]). Az RVO-ban szenvedő betegek 48,2%-ának (525-ből 253) volt vesekárosodása (36,4% enyhe, 9,5% közepesen súlyos és 2,3% súlyos). A szisztémás clearance enyhén alacsonyabb volt, de ennek nem volt klinikai jelentősége.

Májkárosodás: Nem végeztek szabványos vizsgálatot a ranibizumab farmakokinetikájának tanulmányozására májkárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Közönséges makákóknál a ranibizumab kétoldali intravitrealis alkalmazása 0,25-2,0 mg/szem közötti dózisban, kéthetente, 26 héten keresztül, dózisfüggő szemhatásokat váltott ki.

Az elülső csarnokban a flare és a sejtszám dózisfüggő növekedését látták, melynek csúcsa az injekció után 2 nappal jelentkezett. A gyulladásos válasz súlyossága a soron következő injekciók alkalmával vagy a gyógyulási időszakban általában csökkent. A hátsó szegmentumban az üvegtest sejtes infiltrációja és úszkáló homályok jelentkeztek, melyek szintén dózisfüggő tendenciát mutattak, és általában a kezelés végéig fennmaradtak. A 26-hetes vizsgálatban az üvegtest gyulladásának súlyossága az injekciók számával fokozódott. A gyógyulás után viszont a reverzibilitás igazolható volt. A hátsó szegmentum gyulladásának természete és jelentkezésének ideje immunmediált antitestválaszra utal, amely klinikailag irreleváns lehet. Egyes állatoknál viszonylag hosszú időn át fennálló intenzív gyulladást követően cataracta kialakulását figyelték meg, ami arra utal, hogy a lencse elváltozásai a súlyos gyulladás következményei lehetnek. Intravitrealis injekciók után az adagtól függetlenül megfigyelték a szemnyomás átmeneti növekedését.

A szem mikroszkopikus elváltozásai a gyulladással álltak kapcsolatban, és nem utaltak degeneratív

folyamatra. Egyes esetekben a szemek látóidegfőjében granulomatosus gyulladásos elváltozásokat írtak le. A hátsó szegmentumot érintő ezen elváltozások a gyógyulási időszakban idővel csökkentek, és egyes esetekben megszűntek.

Intravitrealis alkalmazást követően nem figyeltek meg szisztémás toxicitásra utaló tüneteket. A kezelt állatok egy részénél ranibizumab-ellenes antitesteket találtak a szérumban és az üvegtestben.

Nem állnak rendelkezésre karcinogenitási vagy mutagenitási adatok.

Vemhes majmoknál a klinikai expozícióknál előforduló legkedvezőtlenebb esetekhez képest 0,9-7-szeres maximális szisztémás expozíciót eredményező intravitrealis ranibizumab-kezelés nem idézett elő a fejlődésre gyakorolt toxicitást vagy teratogenitást, és nem volt hatása sem a placenta tömegére, sem annak szerkezetére, noha a ranibizumab farmakológiai hatása alapján azt potenciálisan teratogénnek és embryo-/foetotoxicusnak kell tekinteni.

Az embryo-foetalis fejlődésre gyakorolt, ranibizumab-mediálta hatások hiánya feltehetőleg főként azzal függ össze, hogy a Fab-fragmentum nem képes átjutni a placentán. Mindazonáltal egy esetben leírták, hogy magas anyai ranibizumab szérumszint mellett a ranibizumab megjelent a magzati szérumban, ami arra utal, hogy a ranibizumab-ellenes antitest a ranibizumab-hordozó (Fc régiót tartalmazó) fehérje szerepét töltötte be, ily módon csökkentve annak anyai szérumból történő clearance-ét, és lehetővé téve annak placentán történő átjutását. Mivel az embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokat egészséges vemhes állatokon végezték, és a betegség (például a diabetes) megváltoztathatja a placenta Fab-fragmentummal szembeni permeabilitását, a vizsgálatot körültekintéssel kell értelmezni.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

α,α-trehalóz-dihidrát
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
hisztidin
poliszorbát 20
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

1 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában lévő, leforrasztott tálcában.
Az alkalmazás előtt a bontatlan tálca legfeljebb 24 órán keresztül szobahőmérsékleten (25 °C) tartható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,165 ml steril oldat egy előretöltött, i-coating™ bevonatos (szilikongyanta bevonatos) klór-butil gumi dugattyús fecskendőben (ciklikus olefin polimer), egy áttetsző tömítésbiztos merev lezárásból és egy szürke, klór-butil gumi csúcskupakból álló fecskendőkupak, ami tartalmaz egy Luer csatlakozós adaptert is. Az előretöltött fecskendőnek van egy dugattyúrúdja és egy ujjtámasza, és egy leforrasztott

tálcába van csomagolva.

Csomagolásonként egy előretöltött fecskendő.

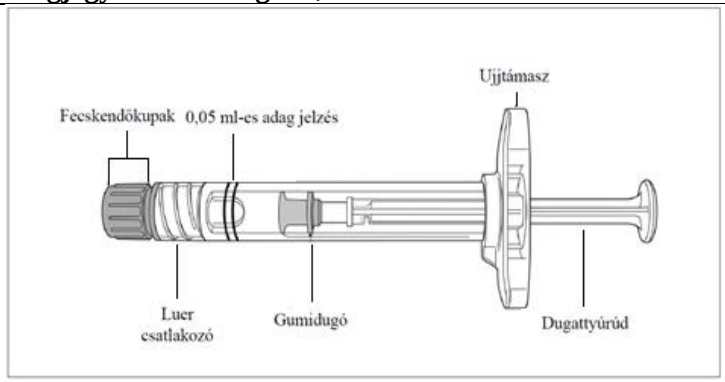
6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

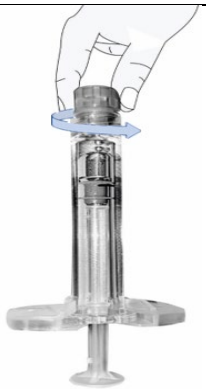
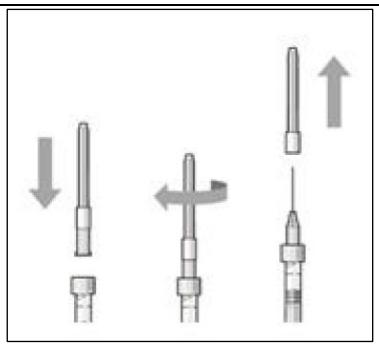
Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Az előretöltött fecskendő steril. Ne alkalmazza a készítményt, ha a csomagolás sérült. Az előretöltött fecskendő sterilitása csak akkor biztosítható, ha a tálca lezárva marad. Ne alkalmazza az előretöltött fecskendőt, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy részecskéket tartalmaz.

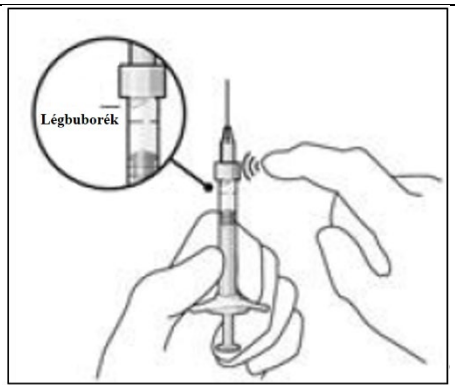
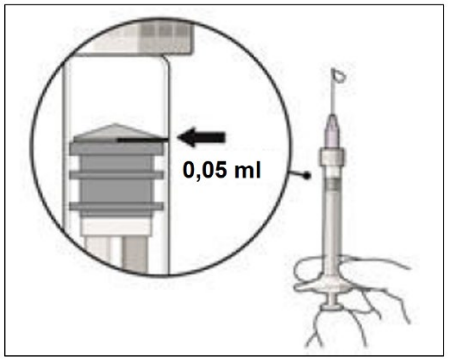
Az előretöltött fecskendő a javasolt 0,5 mg-os adagnál többet tartalmaz. Nem használható fel az előretöltött fecskendőből kinyerhető teljes térfogat (0,1 ml). A többlet térfogatot az injekció beadása előtt ki kell fecskendezni. Az előretöltött fecskendőben lévő teljes térfogat befecskendezése túladagolást eredményezhet. A légbuborékok és a gyógyszer felesleges mennyiségének kifecskendezéséhez lassan nyomja be a dugattyút, amíg a gumidugó boltozata alatti szél egyvonalba nem kerül a fecskendőn lévő fekete, adagolást jelző vonallal (0,05 ml-rel, azaz 0,5 mg ranibizumabbal ekvivalens).

Az intravitrealis injekcióhoz egy 30G × ½″ steril injekciós tűt kell alkalmazni.

A Vislyfa intravitrealis alkalmazásának előkészítéséhez kérjük, tartsa be az alkalmazási utasításokat:

Bevezetés	1. Az előretöltött fecskendő steril, és kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Ne alkalmazza a készítményt, ha a csomagolás sérült vagy azt elrontották. 2. A Vislyfa intravitreális beadásának előkészítésénél kérjük, kövesse ezt a használati utasítást. Az előretöltött fecskendő alkalmazása előtt figyelmesen olvassa el az összes utasítást. 3. A leforrasztott tálca felbontását és minden azt követő lépést aszeptikus körülmények között kell végrehajtani. 4. Az intravitreális befecskendezéshez 30G × ½″ méretű steril injekciós tűt kell használni. (Nem tartozék). **Megjegyzés: Az adagot 0,05 ml-re kell beállítani.**
Az előretöltött fecskendő leírása	 **1. ábra Vislyfa előretöltött fecskendő ábrája**
1. lépés	**ELŐKÉSZÍTÉS:** Győződjön meg róla, hogy a csomagolás tartalmaz: egy steril, előretöltött fecskendőt egy leforrasztott tálcában. Aszeptikus technikát alkalmazva távolítsa el a fecskendőt tartalmazó tálcáról a fedőfóliát, és vegye ki a fecskendőt.

2. lépés	**ELLENŐRIZZE A FECSKENDŐT:** 1. A RANIBIZUMAB oldatnak tisztának - enyhén opálosnak, színtelennek - halvány barnás színűnek kell lennie. **2. Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha:** - a fecskendőkupak levált a Luer csatlakozóról; - a fecskendő sérült; - részecskék, zavarosság vagy elszíneződés látható. 3. Ha a fentiek bármelyike nem igaz, dobja ki az előretöltött fecskendőt, és használjon egy újat. **Megjegyzés: a készítmény sterilitásának megőrzése érdekében ne húzza vissza a dugattyút**	 **2. ábra Vislyfa 0,5 mg előretöltött fecskendő fehér ujjtámasszal**
3. lépés	**VEGYE LE A KUPAKOT:** Vegye le a fecskendő kupakját (az óramutató járásával ellentétes irányba forgatva. (Lásd 3. ábra). **Megjegyzés: a fecskendő kupakját akkor lehet csak eltávolítani, amikor a felhasználó készen áll az injekció beadására. Ne tegye vissza a kupakot, ha már egyszer levette, a fecskendőt ki kell dobni, ha a felhasználó nem áll készen az injekció beadására.**	 **3. ábra A csavaros zárókupak eltávolítása**
	CSATLAKOZTASSA A TŰT: 1. Csatlakoztasson stabilan egy 30G × ½ hüvelyk méretű steril injekciós tűt a fecskendőre úgy, hogy azt szorosan becsavarja a Luer csatlakozóba (Lásd 4. ábra). 2. Egyenesen lehúzva, óvatosan távolítsa el a tűvédő kupakot. **Megjegyzés: Soha ne törölje meg a tűt!**	 **4. ábra A tű csatlakoztatása**

5. lépés	**LÉGBUBORÉKOK EGYESÍTÉSE** 1. A fecskendőt tartsa úgy, hogy a tű felfelé mutasson. 2. Ha légbuborékok vannak benne, óvatosan ütögesse meg a fecskendőt az ujjával, amíg a buborékok felszállnak a csúcsába. (Lásd 5. ábra).	 **5. ábra Légbuborékok eltávolítása**
6. lépés	**LEVEGŐ ELTÁVOLÍTÁSA ÉS A DÓZIS BEÁLLÍTÁSA** 1. Tartsa a fecskendőt szemmagasságban, óvatosan nyomja be a dugattyúrudat, amíg a **gumidugó boltozata alatti szél** egyvonalba nem kerül a 0,05 ml-es dózist jelző vonallal (Lásd 6. ábra). **Megjegyzés: A dugattyúrúd a gumidugóhoz csatlakozik, ne húzza vissza a dugattyúrudat, nehogy levegő jusson bele.**	 **6. ábra A dózis beállítása**
7. lépés	**INJEKTÁLÁS:** 1. Az injekció beadását aszeptikus körülmények között kell végezni. 2. Az injekciós tűt a szemgolyó közepe irányába célozva, 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött, az üvegtest belsejébe kell bevezetni, kerülve a vízszintes meridiánt. 3. Az oldatot lassan fecskendezze be, amíg a gumidugó eléri a fecskendő alját, hogy beadja a 0,05 ml-es mennyiséget. 4. Az injekció után **ne** tegye vissza a kupakot a tűre, és ne vegye le a tűt a fecskendőről. A használt fecskendőt a tűvel együtt dobja ki egy, az éleseszközök eldobására szolgáló tartályba, vagy a helyi előírások szerint semmisítse meg.	

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2047/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

I. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az egyes Tagállamokban történő forgalomba hozatal előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja a képzési anyagot illetően egyeztet az illetékes nemzeti hatósággal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az illetékes nemzeti hatósággal történő egyeztetést és megállapodást követően biztosítania kell, hogy minden egyes Tagállamban, ahol a Vislyfa forgalomba kerül, forgalomba hozatalkor és azt követően minden szemészeti szakrendelést, ahol várhatóan Vislyfa-t alkalmaznak, egy betegeknek szóló, aktualizált információs csomaggal lát el.

A betegeknek szóló információs csomagnak, melyet mind betegtájékoztató-füzetek, mind pedig hangos CD formában is rendelkezésre kell bocsátani, a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Betegtájékoztató
- Hogyan kell felkészülni a Vislyfa-kezelésre
- Mik a Vislyfa-kezelést követő intézkedések
- A súlyos nemkívánatos események, köztük az emelkedett intraocularis nyomás, intraocularis gyulladás, retinaleválás és retinaszakadás, valamint fertőzéses eredetű endophthalmitis kulcsfontosságú jelei és tünetei
- Mikor kell az egészségügyi szakember sürgős segítségét kérni

II. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vislyfa 10 mg/ml oldatos injekció
ranibizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg ranibizumab milliliterenként. 2,3 mg ranibizumab injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: α,α-trehalóz-dihidrát; hisztidin-hidroklorid-monohidrát; hisztidin; poliszorbát 20; injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1× 0,23 ml-es injekciós üveg
Egyetlen adag felnőtteknek: 0,5 mg/0,05 ml. A többlettérfogatot ki kell nyomni.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravitrealis alkalmazásra.
Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2047/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Vislyfa 10 mg/ml oldatos injekció
ranibizumab
Intravitrealis alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,3 mg/0,23 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vislyfa 10 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
ranibizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden, előretöltött fecskendőben lévő 0,165 ml oldat 1,65 mg ranibizumabot tartalmaz (10 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: α,α-trehalóz-dihidrát; hisztidin-hidroklorid-monohidrát; hisztidin; poliszorbát 20; injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db 0,165 ml-es előretöltött fecskendő
Egyszeri 0,5 mg/0,05 ml-es adag. A többlet térfogatot az injekció beadása előtt ki kell fecskendezni.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál. A leforrasztott tálca felnyitásakor aszeptikus módon járjon el!
Állítsa a dózist a 0,05 ml-es dózisjelzéshez.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravitrealis alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában lévő leforrasztott tálcában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2047/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Vislyfa 10 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
ranibizumab
Intravitrealis alkalmazásra

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lupin Europe GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

0,165 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Vislyfa 10 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
ranibizumab
Intravitrealis alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,165 ml

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Vislyfa 10 mg/ml oldatos injekció
ranibizumab

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdenék adni Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vislyfa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vislyfa beadása előtt
3. Hogyan kell beadni a Vislyfa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vislyfa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vislyfa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Vislyfa?
A Vislyfa egy oldat, amit a szembe injekcióznak be. A Vislyfa az úgynevezett érújraképződést (neovaszkularizációt) gátló gyógyszerek csoportjába tartozik. A benne lévő hatóanyag a ranibizumab.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Vislyfa?
A Vislyfa-t felnőtteknél alkalmazzák számos, látásromlást okozó szembetegség kezelésére.

Ezeket a betegségeket a retina (ideghártya, a szemfenék fényérzékeny rétege) következő okok miatti károsodása okozza:
- Szivárgó, rendellenes erek növekedése. Ez a jelenség olyan betegségekben figyelhető meg, mint például az időskori makuladegeneráció (AMD) és a proliferatív diabéteszes retinopátia (PDR, a diabétesz okozta betegség). Szintén előfordul kóros rövidlátás (miópia) (PM), angioid csíkok, centrális szerózus korioretinopátia vagy gyulladásos CNV talaján kialakuló érhártya neovaszkularizáció (CNV) esetén is.
- Makulaödéma (a retina központi részének vizenyője). Ezt a vizenyőt okozhatja a cukorbetegség (a betegséget diabéteszes makulaödémának (DMÖ) nevezik) vagy az ideghártya retinális vénáinak elzáródása (a betegséget retinális véna elzáródásnak (RVO) nevezik).

Hogyan hat a Vislyfa?
A Vislyfa célzottan felismeri a szemben jelen lévő, emberi vaszkuláris endoteliális növekedési faktor A-nak (VEGF-A) nevezett fehérjét és kötődik ahhoz. Túl nagy mennyiségben a VEGF-A rendellenes erek növekedését és a szem vizenyőjét idézi elő, ami olyan betegségekben, mint például az AMD, DMÖ, PDR, RVO, PM és CNV, a látás romlásához vezethet. A VEGF-A-hoz kötődve a Vislyfa gátolni képes annak hatását, és megelőzi ezt a kóros növekedést és vizenyőt.

Ezekben a betegségekben a Vislyfa segít megőrizni, és sok esetben javítani az Ön látását.

2. Tudnivalók a Vislyfa beadása előtt

Ön nem kaphat Vislyfa-t:
- ha allergiás a ranibizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a szemében vagy a szeme környékén fertőzés van.
- ha a szeme fáj vagy vörös (súlyos szemgyulladása van).

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Vislyfa beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- A Vislyfa-t a szembe adott injekcióként alkalmazzák. Esetenként a Vislyfa-kezelést követően felléphet a szem belső részének gyulladása, szemfájdalom vagy szemvörösség (gyulladás), a szem hátsó részét bélelő egyik réteg leválása vagy szakadása (a retina leválása vagy szakadása és a retina pigmenthámjának leválása vagy szakadása) vagy a szemlencse elhomályosodása (szürkehályog). Fontos, hogy az ilyen fertőzéseket vagy ideghártya-leválást a lehető leghamarabb felismerjék és kezeljék. Kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő jelek bármelyikét tapasztalja: szemfájdalom; fokozódó kellemetlen érzés a szemben; fokozódó szemvörösség; homályos vagy csökkent látás; növekvő számú, apró, mozgó homály megjelenése a látótérben vagy fokozott fényérzékenység.
- Egyes betegeknél a szemnyomás közvetlenül az injekció beadása után egy rövid ideig megnövekedhet. Ezt nem biztos hogy észleli, ezért kezelőorvosa minden injekció után ellenőrzi a szemnyomását.
- Mondja el kezelőorvosának, ha korábban szembetegsége vagy szemészeti kezelése volt, vagy ha valaha agyi érkatasztrófája (sztrók) volt vagy az agyi érkatasztrófa múló tüneteit észlelte (a végtagok vagy az arc gyengesége vagy bénulása, beszédzavar vagy a beszéd megértésének zavara). Ezt az információt kezelőorvosa figyelembe veszi majd, amikor arról dönt, hogy a Vislyfa alkalmas-e az Ön kezelésére.

Kérjük, olvassa el a 4. pontot („Lehetséges mellékhatások”) a Vislyfa-kezelés alatt lehetségesen jelentkező mellékhatásokkal kapcsolatos további részletekért.

Gyermekek és serdülők (18 éves életkor alatt)
A Vislyfa alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél még nem megalapozott, így ezen korosztályban az alkalmazása nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Vislyfa
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás
- Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Vislyfa injekció után még legalább további 3 hónapig.
- Nincs tapasztalat a Vislyfa terhes nőknél történő alkalmazásával. A Vislyfa-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha a lehetséges előnyei felülmúlják a meg nem született gyermekre gyakorolt lehetséges kockázatokat. Ha Ön terhes, ha úgy véli, hogy terhes lehet, vagy ha gyermekvállalást tervez, a Vislyfa-kezelés előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- A ranibizumab kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe, ezért a Vislyfa-kezelés nem ajánlott szoptatás idején. A Vislyfa-kezelés megkezdése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Vislyfa-kezelés után átmenetileg homályos látást tapasztalhat. Amennyiben ez előfordul, a homályos látás megszűnéséig ne vezessen gépjárművet és ne használjon gépeket.

Ez a gyógyszer poliszorbát 20-at tartalmaz
Ez a gyógyszer 0,005 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 0,05 milliliteres adagonként, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell beadni a Vislyfa-t?

A Vislyfa-t szemész szakorvos, egyetlen injekció formájában adja be a szemébe, helyi érzéstelenítés mellett. Az injekció szokásos adagja 0,05 ml (ami 0,5 mg ranibizumabot tartalmaz). Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag beadása között eltelt időtartam legalább négy hét kell, hogy legyen. Az injekciót mindig a szemész szakorvos adja be Önnek.

A fertőzés megelőzése érdekében az injekció előtt kezelőorvosa gondosan kimossa az Ön szemét. Kezelőorvosa helyi érzéstelenítőt is fog adni Önnek, hogy csökkentsen vagy megelőzzön minden, az injekció beadásával járó esetleges fájdalmat.

A kezelés havi egy Vislyfa injekcióval kezdődik. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a szeme állapotát, és attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, dönt majd arról, hogy kell-e, és ha igen, mikor kell további kezelést kapnia.

A betegtájékoztató végén a „Vislyfa elkészítése és beadása felnőtteknek” cím alatt részletes alkalmazási utasítás található.

Idősek (65 éves vagy idősebb)
A Vislyfa-t az adag módosítása nélkül kaphatják 65 éves és idősebb betegek is.

A Vislyfa-kezelés abbahagyása előtt
Amennyiben felmerül Önben a Vislyfa-kezelés abbahagyása, a soron következő kontrollvizsgálat alkalmával beszélje meg ezt kezelőorvosával. Kezelőorvosa tanácsai segíthetnek Önnek dönteni, mennyi ideig folytassák a Vislyfa-kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Vislyfa alkalmazásával járó mellékhatásokat vagy maga a gyógyszer vagy az injekciós eljárás okozza, és főként a szemet érintik.

A legsúlyosabb mellékhatások alább kerülnek leírásra:
Gyakori súlyos mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): a szemfeneket borító réteg, a retina leválása vagy szakadása (ideghártya-leválás vagy ideghártya-szakadás), ami fényfelvillanások és úszkáló homályok látását okozza, és átmeneti látásvesztésig fokozódhat, vagy a szemlencsék elhomályosodása (szürkehályog).
Nem gyakori súlyos mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): vakság, a szemgolyónak a szem belső részének gyulladásával járó fertőzése (endoftalmítisz).

Az esetlegesen jelentkező tünetek a szemében fellépő fájdalom vagy fokozott kellemetlen érzés, a szem kivörösödésének súlyosbodása, homályos vagy csökkent látás, a látóterében lévő kis részecskék növekvő száma vagy fokozott fényérzékenység. **Kérjük, azonnal szóljon kezelőorvosának, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik kialakul Önnél.**

A leggyakrabban jelentett mellékhatások alább kerülnek leírásra:
Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)
A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: szemgyulladás, szemfenéki bevérzés (retinavérzés), látászavarok, szemfájdalom, apró részecskék vagy pontok a látótérben (üvegtesti úszkáló homályok), bevérzett szemfehérje, szemirritáció, idegentest érzés a szemben, fokozott könnytermelés, a szemhéjszél gyulladása vagy fertőzése, száraz szem, a szem kivörösödése vagy viszketése és a szemnyomás emelkedése.
A nem a látást érintő mellékhatások közé tartoznak: torokfájás, orrdugulás, orrfolyás, fejfájás és ízületi fájdalom.

A Vislyfa-kezelést követően esetlegesen előforduló egyéb mellékhatások alább kerülnek leírásra:
Gyakori mellékhatások
A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: a látásélesség csökkenése, a szem egyes részeinek (érhártya és kötőhártya) duzzanata, a szaruhártya (a szem elülső része) gyulladása, apró foltok a szem felszínén, homályos látás, az injekció beadási helyén kialakuló vérzés, vérzés a szemben, a szem váladékozása, ami viszketéssel, kivörösödéssel és duzzanattal jár (kötőhártya-gyulladás), fényérzékenység, kellemetlen érzés a szemben, a szemhéj duzzanata, a szemhéj fájdalma.
A nem a látást érintő gyakori mellékhatások közé tartoznak: húgyúti fertőzések, alacsony vörösvértestszám (olyan tünetekkel, mint például a fáradtság, légszomj, szédülés, sápadt bőr), szorongás, köhögés, hányinger, allergiás reakciók, mint bőrkiütés, csalánkiütés, viszketés és bőrvörösség.

Nem gyakori mellékhatások
A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: gyulladás és vérzés a szem elülső részében, tályog kialakulása a szemen, a szemfelület központi részének elváltozásai, az injekció beadási helyén kialakuló fájdalom vagy irritáció, szokatlan érzés a szemben, a szemhéj irritációja.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vislyfa-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az alkalmazás előtt a bontatlan injekciós üveg legfeljebb 24 órán keresztül szobahőmérsékleten (25 °C) tartható.
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
- Ne használja fel a gyógyszert, ha a csomagolás sérült!

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vislyfa?
- A készítmény hatóanyaga a ranibizumab. 10 mg ranibizumabot tartalmaz milliliterenként. Injekciós üvegenként 2,3 mg ranibizumabot tartalmaz 0,23 ml oldatban. Ez biztosítja azt a felhasználható mennyiséget, ami egyetlen 0,5 mg ranibizumabot tartalmazó, 0,05 ml-es adaghoz szükséges.
- Egyéb összetevők: α,α-trehalóz-dihidrát, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, hisztidin, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

Milyen a Vislyfa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Vislyfa egy oldatos injekció, injekciós üvegbe töltve (0,23 ml). Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványbarnás színű vizes oldat.

A Vislyfa egy darab ranibizumabot tartalmazó klór-butil gumi dugóval lezárt injekciós üveget tartalmazó csomagban kerül forgalomba. Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Németország

Gyártó
Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

AT, BE, BG, CZ, CY, DE, DK, EE, EL, ES, FI, HR, IE, IS, IT, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SI, SK, SE	**FR**
Lupin Europe GmbH Tel: +49 69 96759087	Laboratoires Biogaran Tel: +33 (0) 800 970 109

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu/) található.

AZ ALÁBBI INFORMÁCIÓK KIZÁRÓLAG EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLNAK:

Kérjük, olvassa még el a 3. pontot is: „Hogyan kell beadni a Vislyfa-t?”

A Vislyfa elkészítése és beadása

Egyszerhasználatos injekciós üveg, kizárólag intravitrealis alkalmazásra.

A Vislyfa-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

Nedves AMD-ben, CNV-ben, PDR-ben és diabeteses macula oedema okozta látásromlás, vagy RVO következtében kialakuló macula oedema esetén a Vislyfa javasolt adagja 0,5 mg, egyszeri, intravitrealis injekció formájában adva. Ez 0,05 ml-es injekciós térfogatnak felel meg. Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag közötti szünet legalább négy hét kell, hogy legyen.

A kezelést havi egy injekcióval kell kezdeni, és a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel, azaz a kezelés folytatása mellett nem változik a látásélesség vagy nincs változás a betegség okozta egyéb jelek és tünetek tekintetében. A nedves AMD-ben, DMO-ban, PDR-ben és RVO-ban szenvedő betegeknél kezdetben három vagy több, egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

Ezután az ellenőrzési és a kezelési intervallumokat az orvosnak kell meghatároznia, és a betegség látásélességgel mért és/vagy anatómiai paraméterek alapján meghatározott aktivitásán kell alapulnia.

Ha az orvos véleménye alapján a vizuális és az anatómiai paraméterek azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezeléstől, a Vislyfa alkalmazását abba kell hagyni.

A betegségaktivitás monitorozásának részét kell, hogy képezze a klinikai vizsgálat, a funkcionális vizsgálat vagy a képalkotó módszerek (például optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

Ha a betegeket a „kezelés és kiterjesztett adagolási rend” szerint kezelik, amikor a maximális látásélesség elérésre került, és/vagy nincs a betegség aktivitására utaló jel, akkor a kezelési intervallumokat fokozatosan meg lehet hosszabbítani, amíg a betegség aktivitására utaló jelek vagy a látásromlás vissza nem térnek. A nedves AMD esetén a terápiás intervallumot egyszerre két hétnél többel nem szabad meghosszabbítani, és DMO esetén egyszerre legfeljebb egy hónappal lehet meghosszabbítani. PDR és RVO esetén a terápiás intervallumokat fokozatosan hosszabbítani lehet, ugyanakkor nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni ezeknek az időszakoknak a hosszát illetően. Ha a betegség aktivitása visszatér, a kezelési intervallumot ennek megfelelően le kell rövidíteni.

A CNV miatti látásromlás kezelését a betegség aktivitása alapján betegenként egyénileg kell meghatározni. Egyes betegeknek csak egy injekcióra lehet szükségük az első 12 hónap alatt. Mások gyakoribb kezelést igényelhetnek, beleértve a havonkénti injekciót is. A kóros rövidlátás (PM) következtében kialakuló CNV esetén sok betegnek lehet, hogy csak egy vagy két injekcióra van szüksége az első év folyamán.

A ranibizumab és a lézer fotokoaguláció DMO-ban és BRVO következtében kialakuló macula oedemában
Van némi tapasztalat a ranibizumab lézer fotokoagulációval együtt történő alkalmazásával kapcsolatosan. Ha ugyanazon a napon alkalmazzák, akkor a ranibizumabot legalább 30 perccel a lézer fotokoaguláció után kell adni. A ranibizumab adható olyan betegeknek, akik korábban lézer fotokoagulációban részesültek.

Ranibizumab és verteporfin fotodinámiás kezelés PM következtében kialakult CNV-ben
A ranibizumab és a verteporfin egyidejű alkalmazásával nincs tapasztalat.

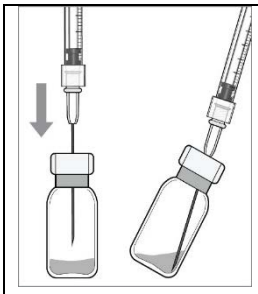
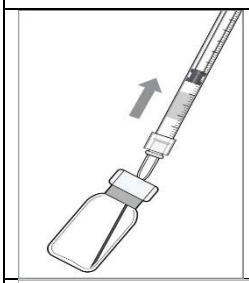
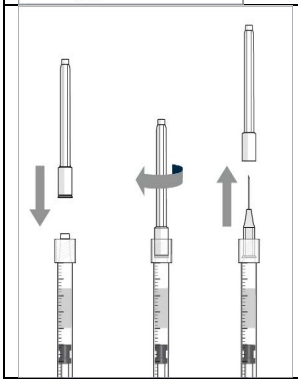
A beadás előtt ellenőrizni kell, hogy a Vislyfa injekciós oldatában ne legyenek szabad szemmel látható részecskék, illetve elszíneződés.

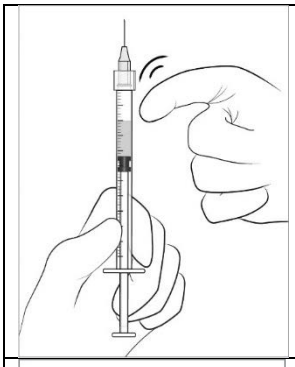
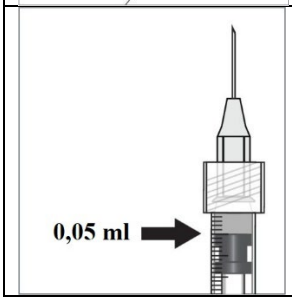
Az injekciót aszeptikus körülmények között kell beadni, mely magában foglalja a sebészi kézfertőtlenítést, steril kesztyű viselését, steril kendő és steril szemhéjterpesztő (vagy annak megfelelő eszköz) alkalmazását, és a szükség esetén steril körülmények között elvégezhető paracentézis lehetőségét. Az intravitrealis beavatkozás elvégzése előtt részletes anamnézist kell felvenni a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan. Az injekció beadása előtt megfelelő érzéstelenítés szükséges, és a szem körüli bőr, a szemhéjak és a szem felszínének fertőtlenítésére a helyi gyakorlatnak megfelelően széles spektrumú topicalis mikrobicid szert kell alkalmazni.

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Az injekció beadása után bármilyen fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni. Azok az injekciós üvegek, amelyek sérültek vagy a megbontás jeleit mutatják, nem alkalmazhatóak. A sterilitás csak akkor biztosítható, ha a csomagolás sértetlen marad. Az előkészítéshez valamint az intravitrealis injekció beadásához a következő, egyszer használatos segédeszközök szükségesek:
- 5 mikrométeres filteres tű (18G × 1 ½ hüvelyk, 1,2 mm × 40 mm)
- 1 ml-es steril fecskendő (0,05 ml-es jelzéssel)
- injekciós tű (30G × ½ hüvelyk).

A Vislyfa csomagolása nem tartalmazza ezeket az eszközöket.

A Vislyfa felnőtt betegeknél történő intravitrealis alkalmazásának előkészítéséhez kérjük, tartsa be az alábbi utasításokat:

	Az oldat felszívása előtt fertőtlenítse az injekciós üveg dugójának a külső részét. Egy 5 µm-es tűt szűrővel (18G × 1½ hüvelyk) aszeptikus technikát alkalmazva illesszen össze egy 1 ml-es Loer lock fecskendővel. Szúrja be a tűt szűrővel az injekciós üveg gumidugójának közepén, amíg a tű hozzá nem ér az injekciós üveg aljához. A függőlegesen tartott injekciós üvegből szívja fel az összes folyadékot. Ha kissé megdönti, könnyebben tudja felszívni az összes folyadékot.
	Az injekciós üveg kiürítése közben figyeljen oda, hogy a dugattyút kihúzza annyira, hogy a tű szűrővel teljesen kiürüljön. Az injekciós üveg tartalmának kiszívása után a tűt szűrővel ki kell dobni, nem szabad az intravitrealis injekcióhoz felhasználni.
	Csatlakoztasson 30G × ½ hüvelyk méretű injekciós tűt a fecskendőhöz. Óvatosan, egyenesen húzva vegye le az injekciós tű kupakját. Soha ne törölje meg a tűt. Megjegyzés: A kupak eltávolítása közben szorosan fogja meg az injekciós tű csatlakozóját.

	Tartsa a fecskendőt úgy, hogy a tű felfelé mutat. Ha légbuborékok vannak benne, óvatosan ütögesse meg a fecskendőt az ujjával, amíg a buborékok fel nem szállnak a csúcsába. Megjegyzés: Ne törölje le az injekciós tűt. Ne húzza vissza a dugattyút.
	Tartsa a fecskendőt szemmagasságban, óvatosan nyomja be a dugattyút, amíg a gumidugó boltozata alatti szél egy vonalba nem kerül a 0,05 ml adagot jelző vonallal.

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött kell bevezetni az üvegtesti térbe, elkerülve a horizontális meridiánt, a szemgolyó középpontját célozva. Ekkor kell beadni a 0,05 ml-es adagot. Az egymást követő injekciók alkalmával változtatni kell a sclerán keresztüli behatolás helyét.

Az injekció után ne tegye vissza a kupakot a tűre, és ne vegye le a tűt a fecskendőről. A használt fecskendőt a tűvel együtt dobja ki egy, az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba vagy a helyi előírások szerint semmisítse meg.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Vislyfa 10 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
ranibizumab

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdenék adni Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vislyfa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vislyfa beadása előtt
3. Hogyan kell beadni a Vislyfa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vislyfa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vislyfa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Vislyfa?
A Vislyfa egy oldat, amit a szembe injekcióznak be. A Vislyfa az úgynevezett érújraképződést (neovaszkularizációt) gátló gyógyszerek csoportjába tartozik. A benne lévő hatóanyag a ranibizumab.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Vislyfa?
A Vislyfa-t felnőtteknél alkalmazzák számos, látásromlást okozó szembetegség kezelésére.

Ezeket a betegségeket a retina (ideghártya, a szemfenék fényérzékeny rétege) következő okok miatti károsodása okozza:
- Szivárgó, rendellenes erek növekedése. Ez a jelenség olyan betegségekben figyelhető meg, mint például az időskori makuladegeneráció (AMD) és a proliferatív diabéteszes retinopátia (PDR, a diabétesz okozta betegség). Szintén előfordul kóros rövidlátás (miópia) (PM), angioid csíkok, centrális szerózus korioretinopátia vagy gyulladásos CNV talaján kialakuló érhártya neovaszkularizáció (CNV) esetén is.
- Makulaödéma (a retina központi részének vizenyője). Ezt a vizenyőt okozhatja a cukorbetegség (a betegséget diabéteszes makulaödémának (DMÖ) nevezik) vagy az ideghártya retinális vénáinak elzáródása (a betegséget retinális véna elzáródásnak (RVO) nevezik).

Hogyan hat a Vislyfa?
A Vislyfa célzottan felismeri a szemben jelen lévő, emberi vaszkuláris endoteliális növekedési faktor A-nak (VEGF-A) nevezett fehérjét és kötődik ahhoz. Túl nagy mennyiségben a VEGF-A rendellenes erek növekedését és a szem vizenyőjét idézi elő, ami olyan betegségekben, mint például az AMD, DMÖ, PDR, RVO, PM és CNV, a látás romlásához vezethet. A VEGF-A-hoz kötődve a Vislyfa gátolni képes annak hatását, és megelőzi ezt a kóros növekedést és vizenyőt.

Ezekben a betegségekben a Vislyfa segít megőrizni, és sok esetben javítani az Ön látását.

2. Tudnivalók a Vislyfa beadása előtt

Ön nem kaphat Vislyfa-t:
- ha allergiás a ranibizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha a szemében vagy a szeme környékén fertőzés van.
- ha a szeme fáj vagy vörös (súlyos szemgyulladása van).

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Vislyfa beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- A Vislyfa-t a szembe adott injekcióként alkalmazzák. Esetenként a Vislyfa-kezelést követően felléphet a szem belső részének gyulladása, szemfájdalom vagy szemvörösség (gyulladás), a szem hátsó részét bélelő egyik réteg leválása vagy szakadása (a retina leválása vagy szakadása és a retina pigmenthámjának leválása vagy szakadása) vagy a szemlencse elhomályosodása (szürkehályog). Fontos, hogy az ilyen fertőzéseket vagy ideghártya-leválást a lehető leghamarabb felismerjék és kezeljék. Kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő jelek bármelyikét tapasztalja: szemfájdalom; fokozódó kellemetlen érzés a szemben; fokozódó szemvörösség; homályos vagy csökkent látás; növekvő számú, apró, mozgó homály megjelenése a látótérben vagy fokozott fényérzékenység.
- Egyes betegeknél a szemnyomás közvetlenül az injekció beadása után egy rövid ideig megnövekedhet. Ezt nem biztos hogy észleli, ezért kezelőorvosa minden injekció után ellenőrzi a szemnyomását.
- Mondja el kezelőorvosának, ha korábban szembetegsége vagy szemészeti kezelése volt, vagy ha valaha agyi érkatasztrófája (sztrók) volt vagy az agyi érkatasztrófa múló tüneteit észlelte (a végtagok vagy az arc gyengesége vagy bénulása, beszédzavar vagy a beszéd megértésének zavara). Ezt az információt kezelőorvosa figyelembe veszi majd, amikor arról dönt, hogy a Vislyfa alkalmas-e az Ön kezelésére.

Kérjük, olvassa el a 4. pontot („Lehetséges mellékhatások”) a Vislyfa-kezelés alatt lehetségesen jelentkező mellékhatásokkal kapcsolatos további részletekért.

Gyermekek és serdülők (18 éves életkor alatt)
A Vislyfa alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél még nem megalapozott, így ezen korosztályban az alkalmazása nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Vislyfa
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás
- Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Vislyfa injekció után még legalább további 3 hónapig.
- Nincs tapasztalat a Vislyfa terhes nőknél történő alkalmazásával. A Vislyfa-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha a lehetséges előnyei felülmúlják a meg nem született gyermekre gyakorolt lehetséges kockázatokat. Ha Ön terhes, ha úgy véli, hogy terhes lehet, vagy ha gyermekvállalást tervez, a Vislyfa-kezelés előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- A Vislyfa kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe, ezért a Vislyfa-kezelés nem ajánlott szoptatás idején. A Vislyfa-kezelés megkezdése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Vislyfa-kezelés után átmenetileg homályos látást tapasztalhat. Amennyiben ez előfordul, a homályos látás megszűnéséig ne vezessen gépjárművet és ne használjon gépeket.

Ez a gyógyszer poliszorbát 20-at tartalmaz
Ez a gyógyszer 0,005 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 0,05 milliliteres adagonként, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell beadni a Vislyfa-t?

A Vislyfa-t szemész szakorvos, egyetlen injekció formájában adja be a szemébe, helyi érzéstelenítés mellett. Az injekció szokásos adagja 0,05 ml (ami 0,5 mg ranibizumabot tartalmaz). Az előretöltött fecskendő a javasolt, 0,5 mg-os adagnál többet tartalmaz. Nem használható fel az előretöltött fecskendőből kinyerhető teljes térfogat. A többlet térfogatot az injekció beadása előtt ki kell fecskendezni. Az előretöltött fecskendőben lévő teljes térfogat befecskendezése túladagolást eredményezhet.

Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag beadása között eltelt időtartam legalább négy hét kell, hogy legyen. Az injekciót mindig a szemész szakorvos adja be Önnek.

A fertőzés megelőzése érdekében az injekció előtt kezelőorvosa gondosan kimossa az Ön szemét. Kezelőorvosa helyi érzéstelenítőt is fog adni Önnek, hogy csökkentsen vagy megelőzzön minden, az injekció beadásával járó esetleges fájdalmat.

A kezelés havi egy Vislyfa injekcióval kezdődik. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a szeme állapotát, és attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, dönt majd arról, hogy kell-e, és ha igen, mikor kell további kezelést kapnia.

A betegtájékoztató végén a „Vislyfa elkészítése és beadása” cím alatt részletes alkalmazási utasítás található.

Idősek (65 éves vagy idősebb)
A Vislyfa-t az adag módosítása nélkül kaphatják 65 éves és idősebb betegek is.

A Vislyfa-kezelés abbahagyása előtt
Amennyiben felmerül Önben a Vislyfa-kezelés abbahagyása, a soron következő kontrollvizsgálat alkalmával beszélje meg ezt kezelőorvosával. Kezelőorvosa tanácsai segíthetnek Önnek dönteni, mennyi ideig folytassák a Vislyfa-kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Vislyfa alkalmazásával járó mellékhatásokat vagy maga a gyógyszer vagy az injekciós eljárás okozza, és főként a szemet érintik.

A legsúlyosabb mellékhatások alább kerülnek leírásra:
Gyakori súlyos mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): a szemfeneket borító réteg, a retina leválása vagy szakadása (ideghártya-leválás vagy ideghártya-szakadás), ami fényfelvillanások és úszkáló homályok látását okozza, és átmeneti látásvesztésig fokozódhat, vagy a szemlencsék elhomályosodása (szürkehályog).
Nem gyakori súlyos mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): vakság, a szemgolyónak a szem belső részének gyulladásával járó fertőzése (endoftalmítisz).

Az esetlegesen jelentkező tünetek a szemében fellépő fájdalom vagy fokozott kellemetlen érzés, a szem kivörösödésének súlyosbodása, homályos vagy csökkent látás, a látóterében lévő kis részecskék növekvő száma vagy fokozott fényérzékenység. **Kérjük, azonnal szóljon kezelőorvosának, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik kialakul Önnél.**

A leggyakrabban jelentett mellékhatások alább kerülnek leírásra:
Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)
A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: szemgyulladás, szemfenéki bevérzés (retinavérzés), látászavarok, szemfájdalom, apró részecskék vagy pontok a látótérben (üvegtesti úszkáló homályok), bevérzett szemfehérje, szemirritáció, idegentest érzés a szemben, fokozott könnytermelés, a szemhéjszél gyulladása vagy fertőzése, száraz szem, a szem kivörösödése vagy viszketése és a szemnyomás emelkedése.
A nem a látást érintő mellékhatások közé tartoznak: torokfájás, orrdugulás, orrfolyás, fejfájás és ízületi fájdalom.

A Vislyfa-kezelést követően esetlegesen előforduló egyéb mellékhatások alább kerülnek leírásra:
Gyakori mellékhatások
A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: a látásélesség csökkenése, a szem egyes részeinek (érhártya és kötőhártya) duzzanata, a szaruhártya (a szem elülső része) gyulladása, apró foltok a szem felszínén, homályos látás, az injekció beadási helyén kialakuló vérzés, vérzés a szemben, a szem váladékozása, ami viszketéssel, kivörösödéssel és duzzanattal jár (kötőhártya-gyulladás), fényérzékenység, kellemetlen érzés a szemben, a szemhéj duzzanata, a szemhéj fájdalma.
A nem a látást érintő gyakori mellékhatások közé tartoznak: húgyúti fertőzések, alacsony vörösvértestszám (olyan tünetekkel, mint például a fáradtság, légszomj, szédülés, sápadt bőr), szorongás, köhögés, hányinger, allergiás reakciók, mint bőrkiütés, csalánkiütés, viszketés és bőrvörösség.

Nem gyakori mellékhatások
A látást érintő mellékhatások közé tartoznak: gyulladás és vérzés a szem elülső részében, tályog kialakulása a szemen, a szemfelület központi részének elváltozásai, az injekció beadási helyén kialakuló fájdalom vagy irritáció, szokatlan érzés a szemben, a szemhéj irritációja.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vislyfa-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az előretöltött fecskendő címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az alkalmazás előtt a leforrasztott tálca legfeljebb 24 órán keresztül szobahőmérsékleten (25 °C) tartható. A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában lévő, bontatlantálcában.
- Ne használja fel a gyógyszert, ha a csomagolás sérült!

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vislyfa?
- A készítmény hatóanyaga a ranibizumab. Milliliterenként 10 mg ranibizumabot tartalmaz. Egy előretöltött fecskendő 0,165 ml-t tartalmaz, ami 1,65 mg ranibizumabbal ekvivalens. Ez

biztosítja azt a felhasználható mennyiséget, ami egyetlen 0,05 ml-es adag, és 0,5 mg ranibizumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: α,α-trehalóz-dihidrát, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, hisztidin, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

Milyen a Vislyfa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Vislyfa egy oldatos injekció, előretöltött fecskendőben. Az előretöltött fecskendő 0,165 ml steril, átlátszó - enyhén opálos, tiszta, színtelen-halványbarnás színű vizes oldatot tartalmaz. Az előretöltött fecskendő a javasolt, 0,5 mg-os adagnál többet tartalmaz. Nem használható fel a teljes kinyerhető térfogat. A többlet térfogatot az injekció beadása előtt ki kell fecskendezni. Az előretöltött fecskendőben lévő teljes térfogat befecskendezése túladagolást eredményezhet.

Csomagolásonként egy előretöltött fecskendő, leforrasztott tálcába csomagolva. Az előretöltöttfecskendő kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Németország

Gyártó
Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

AT, BE, BG, CZ, CY, DE, DK, EE, EL, ES, FI, HR, IE, IS, IT, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SI, SK, SE	**FR**
Lupin Europe GmbH Tel: +49 69 96759087	Laboratoires Biogaran Tel: +33 (0) 800 970 109

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu/) található.

AZ ALÁBBI INFORMÁCIÓK KIZÁRÓLAG EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLNAK:

Kérjük, olvassa még el a 3. pontot is: „Hogyan kell beadni a Vislyfa-t?”

A Vislyfa elkészítése és beadása

Egyszerhasználatos előretöltött fecskendő, kizárólag intravitrealis alkalmazásra.

A Vislyfa-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

Nedves AMD-ben, CNV-ben, PDR-ben és diabeteses macula oedema okozta látásromlás, vagy RVO következtében kialakuló macula oedema esetén a Vislyfa javasolt adagja 0,5 mg, egyszeri, intravitrealis injekció formájában adva. Ez 0,05 ml-es injekciós térfogatnak felel meg. Az ugyanabba a szembe befecskendezett két adag közötti szünet legalább négy hét kell, hogy legyen.

A kezelést havi egy injekcióval kell kezdeni, és a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel, azaz a kezelés folytatása mellett nem változik a látásélesség vagy nincs változás a betegség okozta egyéb jelek és tünetek tekintetében. A nedves AMD-ben, DMO-ban, PDR-ben és RVO-ban szenvedő betegeknél kezdetben három vagy több, egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

Ezután az ellenőrzési és a kezelési intervallumokat az orvosnak kell meghatároznia, és a betegség látásélességgel mért és/vagy anatómiai paraméterek alapján meghatározott aktivitásán kell alapulnia.

Ha az orvos véleménye alapján a vizuális és az anatómiai paraméterek azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezeléstől, a Vislyfa alkalmazását abba kell hagyni.

A betegségaktivitás monitorozásának részét kell, hogy képezze a klinikai vizsgálat, a funkcionális vizsgálat vagy a képalkotó módszerek (például optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

Ha a betegeket a „kezelés és kiterjesztett adagolási rend” szerint kezelik, amikor a maximális látásélesség elérésre került, és/vagy nincs a betegség aktivitására utaló jel, akkor a kezelési intervallumokat fokozatosan meg lehet hosszabbítani, amíg a betegség aktivitására utaló jelek vagy a látásromlás vissza nem térnek. A nedves AMD esetén a terápiás intervallumot egyszerre két hétnél többel nem szabad meghosszabbítani, és DMO esetén egyszerre legfeljebb egy hónappal lehet meghosszabbítani. PDR és RVO esetén a terápiás intervallumokat fokozatosan hosszabbítani lehet, ugyanakkor nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni ezeknek az időszakoknak a hosszát illetően. Ha a betegség aktivitása visszatér, a kezelési intervallumot ennek megfelelően le kell rövidíteni.

A CNV miatti látásromlás kezelését a betegség aktivitása alapján betegenként egyénileg kell meghatározni. Egyes betegeknek csak egy injekcióra lehet szükségük az első 12 hónap alatt. Mások gyakoribb kezelést igényelhetnek, beleértve a havonkénti injekciót is. A kóros rövidlátás (PM) következtében kialakuló CNV esetén sok betegnek lehet, hogy csak egy vagy két injekcióra van szüksége az első év folyamán.

A ranibizumab és a lézer fotokoaguláció DMO-ban és BRVO következtében kialakuló macula oedemában
Van némi tapasztalat a ranibizumab lézer fotokoagulációval együtt történő alkalmazásával kapcsolatosan. Ha ugyanazon a napon alkalmazzák, akkor a ranibizumabot legalább 30 perccel a lézer fotokoaguláció után kell adni. A ranibizumab adható olyan betegeknek, akik korábban lézer fotokoagulációban részesültek.

Ranibizumab és verteporfin fotodinámiás kezelés PM következtében kialakult CNV-ben
A ranibizumab és a verteporfin egyidejű alkalmazásával nincs tapasztalat.

A beadás előtt ellenőrizni kell, hogy a Vislyfa injekciós oldatában ne legyenek szabad szemmel látható részecskék, illetve elszíneződés.

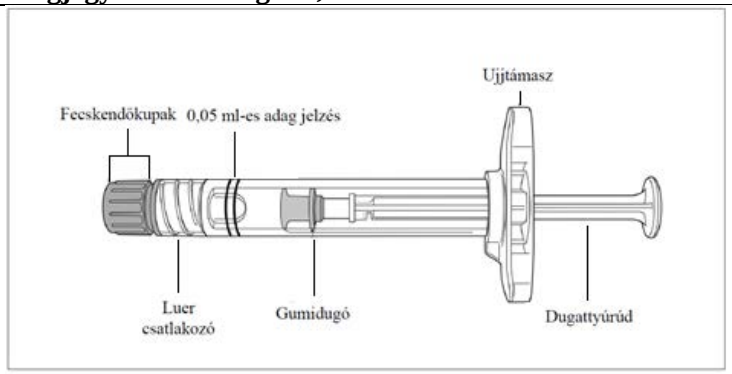
Az injekciót aszeptikus körülmények között kell beadni, mely magában foglalja a sebészi kézfertőtlenítést, steril kesztyű viselését, steril kendő és steril szemhéjterpesztő (vagy annak megfelelő eszköz) alkalmazását, és a szükség esetén steril körülmények között elvégezhető paracentézis lehetőségét. Az intravitrealis beavatkozás elvégzése előtt részletes anamnézist kell felvenni a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan. Az injekció beadása előtt megfelelő érzéstelenítés szükséges, és a szem körüli bőr, a szemhéjak és a szem felszínének fertőtlenítésére a helyi gyakorlatnak megfelelően széles spektrumú topicalis mikrobicid szert kell alkalmazni.

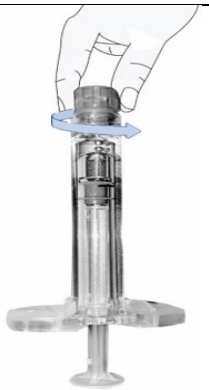
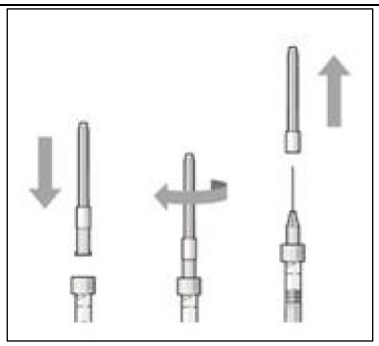
Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Az előretöltött fecskendő steril. Ne alkalmazza a készítményt, ha a csomagolás sérült. Az előretöltött fecskendő sterilitása csak akkor biztosítható, ha a tálca lezárva marad. Ne alkalmazza az előretöltött fecskendőt, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy részecskéket tartalmaz.

Az előretöltött fecskendő a javasolt 0,5 mg-os adagnál többet tartalmaz. Nem használható fel az előretöltött fecskendőből kinyerhető teljes térfogat (0,1 ml). A többlet térfogatot az injekció beadása előtt ki kell fecskendezni. Az előretöltött fecskendőben lévő teljes térfogat befecskendezése túladagolást eredményezhet. A légbuborékok és a gyógyszer felesleges mennyiségének kifecskendezéséhez lassan nyomja be a dugattyút, amíg a gumidugó boltozata alatti szél egyvonalba nem kerül a fecskendőn lévő fekete, adagolást jelző vonallal (0,05 ml-rel, azaz 0,5 mg ranibizumabbal ekvivalens).

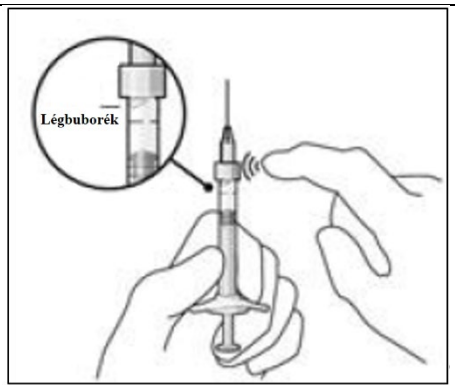
Az intravitrealis injekcióhoz egy 30G × ½″ steril injekciós tűt kell alkalmazni.

A Vislyfa intravitrealis alkalmazásának előkészítéséhez kérjük, tartsa be az alkalmazási utasításokat:

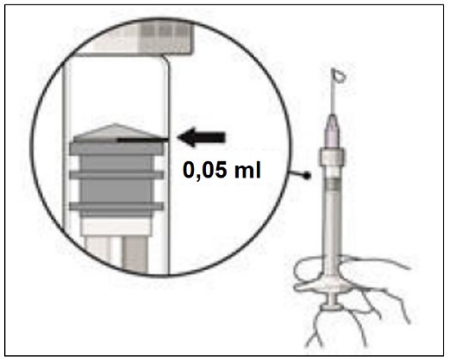
Bevezetés	1. Az előretöltött fecskendő steril, és kizárólag egyszeri felhasználásra alkalmazható. Ne alkalmazza a készítményt, ha a csomagolás sérült vagy azt elrontották. 2. A Vislyfa intravitreális beadásának előkészítésénél kérjük, kövesse ezt a használati utasítást. Az előretöltött fecskendő alkalmazása előtt figyelmesen olvassa el az összes utasítást. 3. A leforrasztott tálca felbontását és minden azt követő lépést aszeptikus körülmények között kell végrehajtani. 4. Az intravitreális befecskendezéshez 30G × ½″ méretű steril injekciós tűt kell használni. (Nem tartozék). **Megjegyzés: Az adagot 0,05 ml-re kell beállítani.**
Az előretöltött fecskendő leírása	 **1. ábra Vislyfa előretöltött fecskendő ábrája**
1. lépés	**ELŐKÉSZÍTÉS:** Győződjön meg róla, hogy a csomagolás tartalmaz: egy steril, előretöltött fecskendőt egy leforrasztott tálcában. Aszeptikus technikát alkalmazva távolítsa el a fecskendőt tartalmazó tálcáról a fedőfóliát, és vegye ki a fecskendőt.

2. lépés	**ELLENŐRIZZE A FECSKENDŐT:** 1. A RANIBIZUMAB oldatnak tisztának - enyhén opálosnak kell lennie. **2. Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha:** - a fecskendőkupak levált a Luer csatlakozóról; - a fecskendő sérült; - részecskék, zavarosság vagy elszíneződés látható. 3. Ha a fentiek bármelyike nem igaz, dobja ki az előretöltött fecskendőt, és használjon egy újat. **Megjegyzés: a készítmény sterilitásának megőrzése érdekében ne húzza vissza a dugattyút**	 **2. ábra Vislyfa 0,5 mg előretöltött fecskendő fehér ujjtámasszal**
3. lépés	**VEGYE LE A KUPAKOT:** Vegye le a fecskendő kupakját (az óramutató járásával ellentétes irányba forgatva. (Lásd 3. ábra). **Megjegyzés: a fecskendő kupakját akkor lehet csak eltávolítani, amikor a felhasználó készen áll az injekció beadására. Ne tegye vissza a kupakot, ha már egyszer levette, a fecskendőt ki kell dobni, ha a felhasználó nem áll készen az injekció beadására.**	 **3. ábra A csavaros zárókupak eltávolítása**
	CSATLAKOZTASSA A TŰT: 1. Csatlakoztasson stabilan egy 30G × ½ hüvelyk méretű steril injekciós tűt a fecskendőre úgy, hogy azt szorosan becsavarja a Luer csatlakozóba (Lásd 4. ábra). 2. Egyenesen lehúzva, óvatosan távolítsa el a tűvédő kupakot. **Megjegyzés: Soha ne törölje meg a tűt!**	 **4. ábra A tű csatlakoztatása**

<table>
<tr><td>5. lépés</td><td>LÉGBUBORÉKOK EGYESÍTÉSE
1. A fecskendőt tartsa úgy, hogy a tű felfelé mutasson.

2. Ha légbuborékok vannak benne, óvatosan ütögesse meg a fecskendőt az ujjával, amíg a buborékok felszállnak a csúcsába. (Lásd 5. ábra).</td><td> 

5. ábra Légbuborékok eltávolítása</td></tr>
<tr><td>6. lépés</td><td>LEVEGŐ ELTÁVOLÍTÁSA ÉS A DÓZIS BEÁLLÍTÁSA
1. Tartsa a fecskendőt szemmagasságban, óvatosan nyomja be a dugattyúrudat, amíg a gumidugó boltozata alatti szél egyvonalba nem kerül a 0,05 ml-es dózist jelző vonallal (Lásd 6. ábra).

Megjegyzés: A dugattyúrúd a gumidugóhoz csatlakozik, ne húzza vissza a dugattyúrudat, nehogy levegő jusson bele.</td><td> 

6. ábra A dózis beállítása</td></tr>
<tr><td>7. lépés</td><td colspan="2">INJEKTÁLÁS:
1. Az injekció beadását aszeptikus körülmények között kell végezni.
2. Helyezze a tűt az ionjekció beadási helyére.
3. Az oldatot lassan fecskendezze be, amíg a gumidugó eléri a fecskendő alját, hogy beadja a 0,05 ml-es mennyiséget.
4. Az injekció után ne tegye vissza a kupakot a tűre, és ne vegye le a tűt a fecskendőről. A használt fecskendőt a tűvel együtt dobja ki egy, az éleseszközök eldobására szolgáló tartályba, vagy a helyi előírások szerint semmisítse meg.</td></tr>
</table>