

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Rexatilux 10 mg/ml stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur ranibizumab* 10 mg. Hvert hettuglas inniheldur ranibizumab 2,3 mg í 0,23 ml lausn. Þetta er nægilegt magn til að gefa fullorðnum sjúklingum stakan 0,05 ml skammt sem inniheldur 0,5 mg af ranibizumabi.

*Ranibizumab er einstofna mannaaðlagður mótefnisbútur, framleiddur í *Escherichia coli* frumum með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Þetta lyf inniheldur 0,005 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 0,05 ml skammti sem jafngildir 0,10 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus til fölgul vatnslausn, pH 5,2-5,8, osmólstyrkleiki 270 til 375 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rexatilux er ætlað fullorðnum:

- Til meðferðar við nýæðamyndandi (votri) aldurstengdri hrörnun í augnbotnum (AMD).
- Til meðferðar við sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki (diabetic macular oedema (DME)).
- Til meðferðar við sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (proliferative diabetic retinopathy (PDR)).
- Til meðferðar við sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu (retinal vein occlusion (RVO)) (lokunar bláæðargreinar í sjónu (branch RVO) eða miðbláæðalokunar í sjónu (central RVO)).
- Til meðferðar við sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu (CNV).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis þar til hæfir augnlæknar með reynslu af inndælingu í glerhlaup mega gefa Rexatilux.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Rexatilux hjá fullorðnum er 0,5 mg, gefinn sem stök inndæling í glerhlaup. Þetta samsvarar 0,05 ml rúmmáli til inndælingar. Tími á milli tveggja skammta í sama auga skal vera a.m.k. fjórar vikur.

Meðferð hjá fullorðnum er hafin með einni inndælingu í mánuði þar til hámarkssjónskerpa næst og/eða engin merki eru um virkan sjúkdóm, þ.e. engin breyting í sjónskerpu eða öðrum einkennum sjúkdómsins við áframhaldandi meðferð. Hjá sjúklingum með vota aldurstengda hrörnun í augnbotnum (wet AMD), sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki (DME), sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (PDR) og bláæðalokun í sjónu (RVO) getur í upphafi þurft að gefa þrjár eða fleiri mánaðarlegar inndælingar í röð.

Síðan skal eftirlit og tími á milli meðferða ákveðinn af læknum og skal byggjast á virkni sjúkdómsins metið út frá sjónskerpu og/eða líffærafræðilegum þáttum.

Ef sjónrænir og líffærafræðilegir þættir benda, að mati læknisins, til þess að sjúklingurinn hafi ekki ávinning af áframhaldandi meðferð skal stöðva meðferð með Rexatilux.

Eftirlit með virkni sjúkdómsins getur falist í klínískri skoðun, virkniprófunum eða myndgreiningu (t.d. sjónhinnusneiðmynd (optical coherence tomography) eða æðamyndatöku með flúorskímulausn).

Ef sjúklingar fá meðferð eftir meðferðaráætlun um meðferð og lengingu meðferðarbils, þ.e. að þegar hámarkssjónskerpa hefur náðst og/eða engin merki eru um virkan sjúkdóm má lengja tímann á milli meðferða í þrepum þar til sjúkdómseinkenni eða sjónskerðing kemur fram aftur. Í fyrstu skal ekki lengja tíma á milli meðferða um meira en tvær vikur í einu við vota aldurstengda hrörnun í augnbotnum (wet AMD) en má lengja um einn mánuð í einu við bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki (DME). Við meðferð við sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (PDR) og bláæðalokun í sjónu má einnig lengja tímann milli meðferða smám saman, hins vegar liggja ekki fyrir fullnægjandi gögn til að ákvarða lengd tímans milli meðferða. Ef virkni sjúkdóms kemur aftur skal stytta tímann milli meðferða til samræmis við það.

Meðferð við sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu á að ákveða einstaklingsbundið miðað við virkni sjúkdóms. Sumir sjúklingar gætu þurft aðeins eina inndælingu fyrstu 12 mánuðina en aðrir gætu þurft tíðari meðferð, þar með talið mánaðarlega inndælingu. Sem meðferð við nýæðamyndun í æðu vegna nærsýni þurfa margir hverjir aðeins eina eða tvær inndælingar fyrsta árið (sjá kafla 5.1).

Ranibizumab og lasermeðferð við bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki og við bjúg í sjónudepli af völdum lokunar bláæðargreinar í sjónu (branch retinal vein occlusion)

Einhver reynsla er af því að gefa ranibizumab samhliða lasermeðferð (sjá kafla 5.1). Þegar Rexatilux er gefið sama dag og lasermeðferð á að gefa það að minnsta kosti 30 mín. á eftir lasermeðferðinni. Gefa má sjúklingum Rexatilux sem hafa áður verið meðhöndlaðir með laser.

Ljósnaemismeðferð með ranibizumab og verteporfíni við nýæðamyndun í æðu af völdum sjúkdómsbreytinga í augnbotni vegna nærsýni

Engin reynsla er af samhliða meðferð með ranibizumabi og verteporfíni.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Notkun ranibizumabs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hins vegar er engra sérstakra ráðstafana þörf varðandi þennan sjúklingahóp.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum handa öldruðum. Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem eru með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ranibizumabs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar um unglinga á aldrinum 12 til 17 ára með sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu koma fram í kafla 5.1, en ekki er hægt að setja fram ráðleggingar um skammta.

Lyfjagjöf

Einnota hettuglas, eingöngu ætlað til notkunar í glerhlaup (intravitreal use).

Vegna þess að rúmmálið í hettuglasinu (0,23 ml) er meira en ráðlagður skammtur (0,05 ml fyrir fullorðna) verður að farga hluta af rúmmálinu í hettuglasinu fyrir notkun.

Skoða skal Rexatilux fyrir notkun með tilliti til agna og mislitunar.

Sjá upplýsingar um undirbúning fyrir notkun Rexatilux í kafla 6.6.

Inndælingin skal fara fram við smitgát, sem felur í sér sótthreinsun handa eins og fyrir skurðaðgerð, notkun sæfðra hanska, dúks og augnsperru (eða samsvarandi) og augnástunga við sæfðar aðstæður skal vera möguleg (ef þörf krefur). Leggja skal ítarlegt mat á sjúkrasögu sjúklingsins með tilliti til ofnæmis, áður en lyfið er gefið með inndælingu í glerhlaup (sjá kafla 4.4). Samkvæmt gildandi reglum á hverjum stað skal gefa fullnægjandi deyfingu og breiðvirkir örverueyðandi augnlyf til að sótthreinsa húðina umhverfis augun, augnlokin og yfirborð augans áður er gefið með inndælingu.

Fullorðnir

Hjá fullorðnum skal færa nálina 3,5-4,0 mm aftur fyrir brún inn í glerhlaupsholið, framhjá lárétta lengdarbaugnum og í átt að miðju augnknattarins. Síðan skal gefa 0,05 ml með inndælingu. Við síðari inndælingar skal nota annan stungustað á augnhvítunni en þann sem síðast var notaður.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með virka sýkingu eða grun um sýkingu í auga eða umhverfis auga.

Sjúklingar með virka alvarlega augnbólgu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Viðbrögð sem tengjast inndælingu í glerhlaup

Inndæling í glerhlaup, þar með talið með ranibizumabi, hefur verið tengd innri augnknattarbólgu, augnbólgu, sjónulosi með rofi, rifu á sjónu og dreri vegna meðferðartengdra áverka (sjá kafla 4.8). Ávallt skal viðhafa viðeigandi smitgát þegar Rexatilux er gefið með inndælingu. Að auki skal fylgjast með sjúklingunum vikuna eftir inndælingu til að hægt sé að hefja sem fyrst meðferð ef fram kemur sýking. Sjúklingum skal leiðbeint um að greina tafarlaust frá öllum einkennum sem bent geta til innri augnknattarbólgu eða einhvers framantalsins.

Aukning á augnþrýstingi

Hjá fullorðnum hefur komið fram tímabundin aukning á augnþrýstingi innan 60 mínútna eftir inndælingu ranibizumabs. Einnig hefur komið fram viðvarandi aukning á augnþrýstingi (sjá kafla 4.8). Hafa þarf eftirlit með bæði augnþrýstingi og blóðflæði um sjóntaugardoppu, og veita viðeigandi meðferð þegar þess gerist þörf.

Upplýsa skal sjúklinga um einkenni þessara mögulegu aukaverkana og ráðleggja þeim að láta lækinn vita ef þeir fá einkenni eins og augnverk eða aukin óþægindi, aukinn roði í augum, þokusjón eða skerta sjón, aukinn fjölda lítilla agna fyrir sjónum þeirra eða aukið ljósnæmi (sjá kafla 4.8).

Lyfið gefið í bæði augu

Takmarkaðar upplýsingar um notkun ranibizumabs í bæði augu (þar með talið gjöf samdægurs) benda ekki til aukinnar hættu á altækum (systemic) aukaverkunum samanborið við meðferð á öðru auganu.

Ónæmissvörun

Hætta er á ónæmissvörun í tengslum við notkun ranibizumabs. Þar sem möguleiki er á aukinni altækri (systemic) útsetningu hjá sjúklingum með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki, er ekki hægt að útiloka aukna hættu á að fram komi ofnæmi hjá þessum sjúklingum. Einnig skal gefa sjúklingunum fyrirmæli um að láta vita af því ef augnbólga fer versnandi en slíkt getur verið klínískt einkenni myndunar mótefna í auganu.

Samhliða notkun annarra lyfja gegn VEGF (æðapelsvaxtarþætti)

Ekki skal nota ranibizumab samhliða öðrum lyfjum gegn æðapelsvaxtarþætti (hvort sem þau eru notuð staðbundið eða ekki).

Notkun Rexatilux frestað hjá fullorðnum

Sleppa skal skammti og ekki hefja meðferð að nýju fyrr en komið er að næsta fyrirhuguðum skammti ef:

- Besta leiðrétt sjónskerpa (BCVA) minnkar um ≥ 30 bókstafi samanborið við síðasta mat á sjónskerpu.
- Augnþrýstingur er ≥ 30 mmHg.
- Sjónurof á sér stað.
- Blæðing verður undir sjónu og nær til miðjudældar (fovea centralis) eða ef blæðingin er $\geq 50\%$ af samanlögðu skemmda svæðinu.
- Augnaðgerð hefur verið gerð á síðastliðnum 28 dögum eða er fyrirhuguð á næstu 28 dögum.

Rof á sjónulitþekjuvef

Áhættuþættir tengdir rofi á sjónulitþekjuvef (retinal pigment epithelial tear), eftir meðferð með lyfjum gegn æðapelsvaxtarþætti við votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum og hugsanlega öðrum tilbrigðum nýæðamyndunar í æðu eru m.a. víðfeðmt og/eða mikið sjónulitþekjulos. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með þessa áhættuþætti fyrir rofi sjónulitþekjuvefs þegar meðferð með ranibizumabi er hafin.

Sjónulos með rofi eða sjónudepilsgöt hjá fullorðnum

Hætta skal meðferð hjá þeim sem eru með sjónulos með rofi og hjá þeim sem eru með 3. eða 4. stigs sjónudepilsgöt.

Sjúklingahópar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um

Einungis takmörkuð reynsla er af meðferð hjá sjúklingum með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki af tegund I. Ekki hafa farið fram rannsóknir á meðferð með ranibizumabi hjá sjúklingum sem áður hafa fengið inndælingar í glerhlaup, hjá sjúklingum með virkar útbreiddar sýkingar eða hjá sjúklingum með

annan augnsjúkdóm samtímis eins og sjónulos eða sjónudepilsgat. Takmörkuð reynsla er af meðferð með ranibizumabi hjá sjúklingum með sykursýki með HbA1c yfir 108 mmól/mól (12%) og engin reynsla hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórna á. Við meðferð slíkra sjúklinga skal lækinn hafa í huga þennan skort á upplýsingum.

Ekki eru fullnægjandi upplýsingar til staðar til að álykta um verkun ranibizumabs hjá sjúklingum með bláæðalokun í sjónu sem eru með óafturkræfa sjónskerðingu vegna blóðþurrðar.

Hjá sjúklingum með sjúkdómsbreytingar í augnbotni vegna nærsýni liggja fyrir takmarkaðar upplýsingar um verkun ranibizumabs hjá sjúklingum sem áður hafa gengist undir árangurslausar ljósnæmismeðferð með verteporfini (vPDT). Einnig, þrátt fyrir að samræmi hafi komið fram varðandi verkun hjá einstaklingum með skemmdir undir miðjudæld (subfoveal) og við miðjudæld (juxtafoveal), eru upplýsingarnar ekki fullnægjandi til að álykta um verkun ranibizumabs hjá einstaklingum með sjúkdómsbreytingar í augnbotni vegna nærsýni sem eru með skemmdir utan miðjudældar (extrafoveal).

Altæk áhrif eftir notkun í glerhlaup

Greint hefur verið frá altækum aukaverkunum, þar með talið blæðingum sem ekki tengjast augum og slagæðasegareki, eftir inndælingu VEGF blokka í glerhlaup.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi meðferðar hjá sjúklingum með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki, bjúg í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu eða sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu af völdum sjúkdómsbreytinga í augnbotni vegna nærsýni, og fyrri sögu um heilablóðfall eða skammvinn blóðþurrðarköst. Gæta skal varúðar við meðhöndlun slíkra sjúklinga (sjá kafla 4.8).

Rexatilux inniheldur pólýsorbit

Þetta lyf inniheldur 0,005 mg af pólýsorbiti 20 í hverjum 0,05 ml skammti sem er gefinn, sem jafngildir 0,10 mg/ml. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum.

Sjá kafla 5.1 varðandi samhliða ljósnæmismeðferð með verteporfini og meðferð með ranibizumabi við votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum og sjúkdómsbreytingar í augnbotni vegna nærsýni.

Varðandi samhliða notkun lasermeðferðar og ranibizumabs við bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki og lokunar bláæðargreinar í sjónu (branch RVO), sjá kafla 4.2 og 5.1.

Í klínískum rannsóknum á meðferð við sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki (DME) kom fram að hjá sjúklingum sem fengu ranibizumab hafði samhliða meðferð með thiazolidindíon-lyfjum ekki áhrif á sjónskerpu eða miðlæga þykkun í undirlagi sjónu (central retinal subfield thickness).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir kvenna

Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Meðganga

Engar klínískar upplýsingar um notkun ranibizumabs á meðgöngu liggja fyrir. Rannsóknir á cynomolgus öpum benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu eða þroska fósturvísis/fósturs (sjá kafla 5.3). Altæk útsetning fyrir ranibizumabi er lítil eftir notkun í auga, en vegna þess hver verkunarmátinn er, verður að gera ráð fyrir að ranibizumab geti hugsanlega valdið vansköpun og eiturvekunum á fósturvísi/fóstur. Því má ekki nota ranibizumab á meðgöngu nema væntanlegur

ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Konum sem vilja verða þungaðar og hafa fengið meðferð með ranibizumabi er ráðlagt að bíða í að minnsta kosti 3 mánuði eftir síðasta skammt af ranibizumabi áður en getnaður fer fram.

Brjóstagjöf

Samkvæmt mjög takmörkuðum upplýsingum getur ranibizumab skilist út í brjóstamjólki í litlu magni. Áhrif ranibizumabs á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Sem varúðarráðstöfun er ekki mælt með að barn sé haft á brjósti meðan á meðferð með Rexatilux stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sú aðferð sem notuð er við gjöfina getur valdið tímabundnum sjóntruflunum, sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem finna fyrir þessum einkennum mega hvorki stunda akstur né notkun véla þar til þessar tímabundnu sjóntruflanir eru liðnar hjá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Flestar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir notkun ranibizumabs tengjast aðferðinni við inndælinguna í glerhlaup.

Algengustu aukaverkanirnar á augu sem greint hefur verið eftir inndælingu ranibizumabs eru: augnverkur, blóðsókn í auga, aukinn augnþrýstingur, glerhlaupsbólga, glærulos, blæðing í sjónu, sjóntruflanir, augngrugg, blæðing í tárú, augnerting, tilfinning um korn í auga, aukin táraseyting, hvarmabólga, augnþurrkur og augnkláði.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá og ekki tengjast augum eru höfuðverkur, nefkoksbólga og liðverkir.

Sjaldgæfari en alvarlegri aukaverkanir eru innri augnknattarbólga, blindi, sjónulos, rifun á sjónu og drer vegna meðferðartengdra áverka (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir sem komu fram eftir notkun ranibizumabs í klínískum rannsóknum eru teknar saman í töflunni hér á eftir.

Aukaverkanir settar upp í töflu[#]

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærakerfi og tíðni sem hér segir: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Mjög algengar

Algengar

Nefkoksbólga

Þvagfærasýking*

Blóð og eitlar

Algengar

Blóðleysi

Ónæmiskerfi

Algengar

Ofnæmi

Geðræn vandamál
Algengar

Kvíði

Taugakerfi
Mjög algengar

Höfuðverkur

Augu
Mjög algengar

Glerhlaupsbólga, glærulos, blæðing í sjónu, sjóntruflanir, augnverkur, augngrugg, blæðing í tárú, augnerting, tilfinning um korn í auga, aukin táraseyting, hvarmabólga, augnþurrkur, blóðsókn í auga, augnkláði.

Algengar

Hrönnun sjónu, sjónuröskun, sjónulos, rof sjónu, sjónulitþekjulos, rof sjónulitþekjuvefs, skert sjónskerpa, blæðing í glerhlaupi, glæruhlaupsröskun, æðahjúpsbólga, litubólga, litu- og brárkleggjabólga, drer, drer undir augasteinshýði, ógegnisæi bakhluta augasteinsins, depilglærubólga, skrámur á glæru, ertiroði í fremra augnhólfi, þokusýn, blæðing á stungustað, blæðing í auga, tárubólga, ofnæmistárubólga, útferð úr auga, blossasýn, ljósfælni, óþægindi í auga, bjúgur á augnlokum, verkur í augnlokum, blóðsókn í tárú.

Sjaldgæfar

Blinda, innri augnknattarbólga, framhólfsgroftur, blæðing í framhólfi, glærukvilli, viðloðun lithimnu, útfellingar í glæru, glærubjúgur, rákir í glæru, verkur á stungustað, erting á stungustað, óeðlileg tilfinning í auga, erting í augnlokum.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti
Algengar

Hósti

Meltingarfæri
Algengar

Ógleði

Húð og undirhúð
Algengar

Ofnæmisviðbrögð (útbrot, ofsakláði, kláði, roði)

Stoðkerfi og bandvefur
Mjög algengar

Liðverkir

Rannsóknaniðurstöður
Mjög algengar

Hækkaður augnþrýstingur

Aukaverkanir voru skilgreindar sem aukaverkanir (hjá að minnsta kosti 0,5 prósentustigum sjúklinga) sem komu oftast fyrir (að minnsta kosti 2 prósentustigum) hjá sjúklingum á meðferð með ranibizumab 0,5 mg en hjá þeim sem fengu samanburðarmeðferð (lyfleysu eða ljósnæmismeðferð með verteporfíni)

*sást aðeins hjá sjúklingum með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki

Aukaverkanir tengdar lyfjaflokki

Í III. stigs rannsóknunum á votri aldurstengdri hrönnun í augnbotnum kom fram smávægileg aukning á heildartíðni blæðinga, sem ekki tengdust augum, sem er aukaverkun sem hugsanlega tengist altækri (systemic) hömlun á VEGF (æðabelsvaxtarþætti), hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ranibizumabi. Hins vegar var ekkert samræmi milli mismunandi blæðinga. Fræðileg hætta á slagæðasegareki, þar með talið heilaslagi og hjartadrep, er fyrir hendi í kjölfar notkunar VEGF blokka í glerhlaup. Í klínískum rannsóknum á ranibizumabi var tíðni slagæðasegareka lág hjá sjúklingum með aldurstengda hrönnun í augnbotnum (AMD), bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki (DME), sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (PDR), bláæðalokun í sjónu (RVO) og nýæðamyndun í æðu (CNV) og ekki var mikill munur á tíðni milli hópanna sem fengu meðferð með ranibizumabi annars vegar og samanburðarlyfi hins vegar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá tilvikum um ofskömmtnun fyrir slysi í klínískum rannsóknum á votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum og upplýsingum eftir markaðssetningu. Þær aukaverkanir sem tengdust þessum tilvikum sem greint var frá voru aukinn augnþrýstingur, tímabundin blinda, skert sjónskerpa, glærubjúgur, verkur í glæru og verkur í auga. Ef ofskömmtnun á sér stað skal fylgjast með augnþrýstingi og meðhöndla hann ef lækinn telur þess þörf.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Augnlyf, efni sem draga úr nýmyndun æða, ATC-flokkur: S01LA04.

Rexatilux er líftæknilyfshliðstæða. Nánari upplýsingar eru aðgengilegar á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarháttur

Ranibizumab er einstofna mannaaðlagður mótefnisbútur, framleiddur með raðbrigðatækni, sem beint er gegn æðapelsvaxtarþætti A í æðum manna (VEGF-A). Það binst með mikilli sækni við ísoform VEGF-A (t.d. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ og VEGF₁₆₅), og kemur þannig í veg fyrir að VEGF-A bindist viðtökum sínum VEGFR-1 og VEGFR-2. Binding VEGF-A við viðtaka sína leiðir til fjölgunar innanþekjufrumna og æðanýmyndunar, sem og æðaleka, en þetta er allt talið eiga þátt í framvindu nýæðamyndandi aldurstengdrar hrörnunar í augnbotnum, sjúkdómsbreytinga í augnbotni vegna nærsýni (pathologic myopia) og nýæðamyndunar í æðu eða sjónskerðingar vegna annaðhvort bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki eða bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu hjá fullorðnum.

Verkun og öryggi

Meðferð við votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum

Klínískt öryggi og verkun ranibizumabs við votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum hefur verið metið í þremur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu eða virku lyfi sem stóðu yfir í 24 mánuði, hjá sjúklingum með æðanýmyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum. Alls tóku 1.323 sjúklingar (879 fengu virkt efni og 444 fengu lyfleysu) þátt í þessum rannsóknum.

Í rannsókn FVF2598g (MARINA) var 716 sjúklingum með vægar klassískar skemmdir eða dulinn sjúkdóm án klassískra skemmda slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 og fengu mánaðarlega inndælingu með ranibizumabi 0,3 mg, ranibizumabi 0,5 mg eða lyfleysu.

Í rannsókn FVF2587g (ANCHOR) var 423 sjúklingum sem voru að stærstum hluta með klassíska nýæðamyndun í æðu slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 og fengu ranibizumab 0,3 mg mánaðarlega, ranibizumab 0,5 mg mánaðarlega eða ljósnæmismeðferð með verteporfini (í upphafi og á 3 mánaða fresti eftir það ef æðamyndataka með flúrskímulausn sýndi þrálátan eða endurkominn æðaleka).

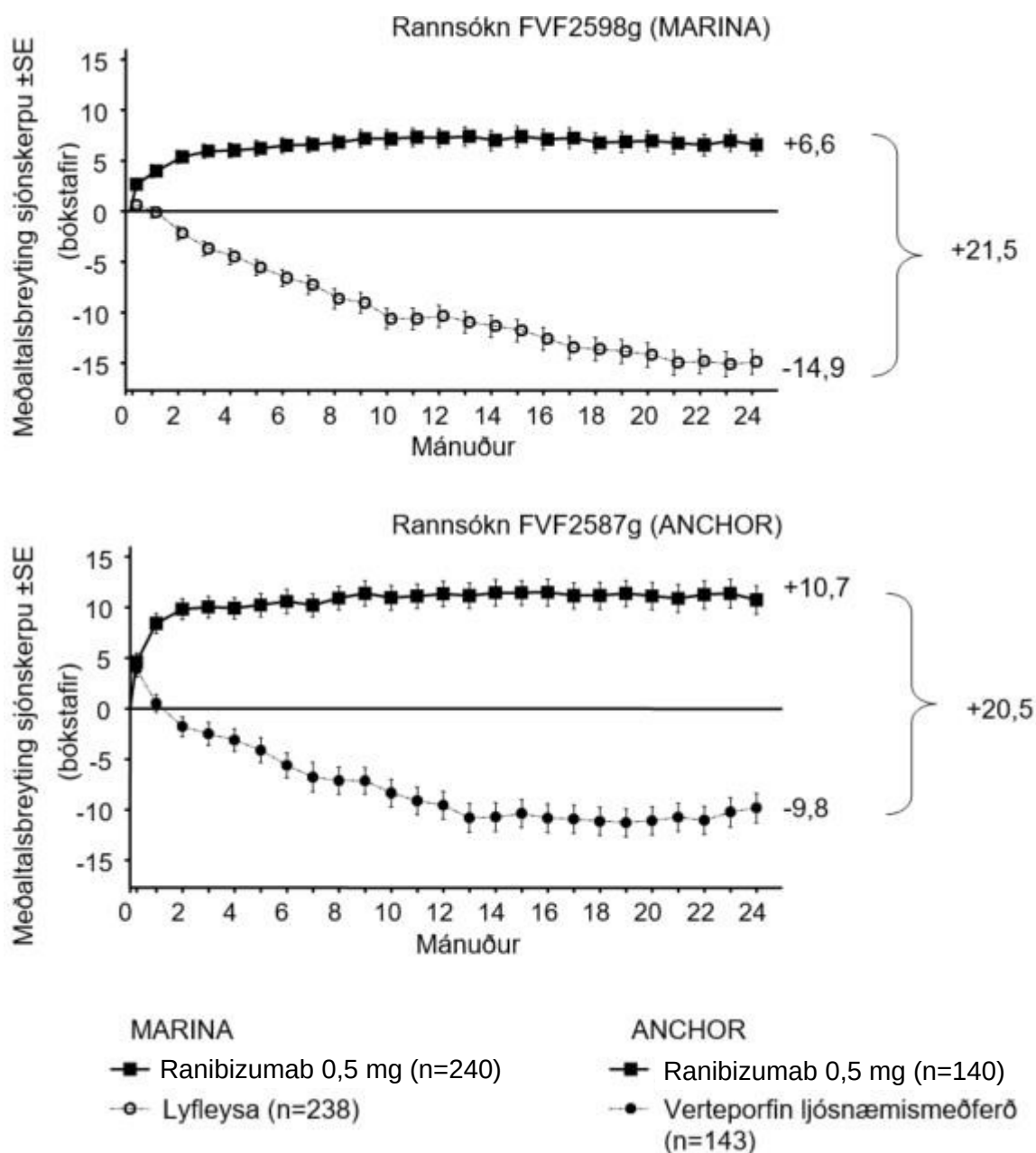
Helstu niðurstöður mælinga eru teknar saman í töflu 1 og mynd 1.

Tafla 1 Niðurstöður eftir 12 og 24 mánuði í FVF2598g (MARINA) rannsókninni og FVF2587g (ANCHOR) rannsókninni

Niðurstöður mælinga	Mánuður	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Lyfleysa (n=238)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	Verteporfin PDT (n=143)	Ranibizumab 0,5 mg (n=140)
Tap á sjónskerpu um <15 bókstafi (%) ^a (viðhald sjónar, aðalendapunktur)	12. mánuður	62%	95%	64%	96%
	24. mánuður	53%	90%	66%	90%
Aukning sjónskerpu um ≥15 bókstafi (%) ^a	12. mánuður	5%	34%	6%	40%
	24. mánuður	4%	33%	6%	41%
Meðalbreyting á sjón- skerpu (bókstafir) (staðalfrávik) ^a	12. mánuður	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. mánuður	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Mynd 1 Meðaltalsbreyting sjónskerpu á 24 mánuðum frá upphafi í rannsókn FVF2598g (MARINA) og í rannsókn FVF2587g (ANCHOR)



Niðurstöður úr báðum rannsóknum bentu til þess að áframhaldandi meðferð með ranibizumabi geti einnig haft ávinning í för með sér hjá sjúklingum sem töpuðu ≥ 15 bókstöfum í bestu leiðréttri sjónskerpu á fyrsta ári meðferðar.

Fram kom tölfraðilega marktæk bæting á sjón samkvæmt því sem sjúklingarnir greindu frá í bæði MARINA og ANCHOR á meðferð með ranibizumabi miðað við samanburðarhóp samkvæmt NEI VFQ-25.

Í rannsókn FVF3192g (PIER) var 184 sjúklingum með allar tegundir nýæðamyndandi aldurstengdrar hrörnunar í augnbotnum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 og fengu ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg eða inndælingu með lyfleysu einu sinni í mánuði, 3 mánuði í röð og síðan á 3 mánaða fresti. Frá mánuði rannsóknarinnar var sjúklingum sem fengu lyfleysu leyft að fá meðferð með ranibizumabi og frá 19. mánuði var hægt að fá tíðari meðferð. Sjúklingar sem fengu meðferð með ranibizumabi í PIER fengu að meðaltali 10 heildarmeðferðir.

Eftir aukna sjónskerpu í upphafi (eftir mánaðarlega skammta), minnkaði sjónskerpa að meðaltali hjá sjúklingum sem fengu meðferð ársfjórðungslega og hafði fallið aftur að upphafsgildi eftir 12 mánuði og þessi áhrif voru enn til staðar í 24 mánuði hjá meirihluta sjúklinga sem fékk meðferð með ranibizumabi (82%). Takmarkaðar niðurstöður frá einstaklingum sem fengu lyfleysu en fengu síðar meðferð með ranibizumabi benda til þess að það að hefja meðferð sem fyrst sé árangursríkara til viðhalds sjónskerpu.

Niðurstöður úr tveimur rannsóknum (MONT BLANC, BPD952A2308 og DENALI, BPD952A2309) sem gerðar voru eftir að markaðsleyfi var gefið út staðfestu verkun ranibizumabs en sýndu ekki fram á viðbótaráhrif samhliðameðferðar með verteporfini (Visudyne ljósnæmismeðferð) og ranibizumabi samanborið við meðferð með ranibizumabi einu sér.

Meðferð við sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu af völdum breytinga í augnbotni vegna nærsýni
Öryggi og verkun ranibizumabs hjá sjúklingum með sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu af völdum sjúkdómsbreytinga í augnbotni vegna nærsýni var metið út frá 12 mánaða upplýsingum úr tvíblindu lykilsamanburðarrannsókninni F2301 (RADIANCE). Í rannsókninni var 277 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:2:1 í eftirtalda hópum:

- Hópur I (ranibizumab 0,5 mg, skammtaáætlun fór eftir „stöðugleika“ viðmiði skilgreindu sem engin breyting á bestu leiðréttu sjónskerpu samanborið við tvær síðustu mánaðarlegar skoðanir).
- Hópur II (ranibizumab 0,5 mg, skammtaáætlun fór eftir „sjúkdómsvirkni“ viðmiði skilgreindu sem sjónskerðing sem rekja má til vökva innan eða undir sjónu eða virks leka vegna nýæðamyndunar í æðu samkvæmt mati með sneiðmyndatöku (optical coherence tomography (OCT)) og/eða flúreskímandi æðamyndatöku (fluorescein angiography).
- Hópur III (ljósnæmismeðferð með verteporfini (vPDT) – sjúklingar máttu fá meðferð með ranibizumabi frá 3. mánuði).

Í hópi II, sem fékk ráðlagða skammta (sjá kafla 4.2), þurftu 50,9% sjúklinganna 1 eða 2 inndælingar, 34,5% þurftu 3 til 5 inndælingar og 14,7% þurftu 6 til 12 inndælingar á því 12 mánaða tímabili sem rannsóknin stóð yfir. 62,9% sjúklinga í hópi II höfðu ekki þörf fyrir inndælingar á seinni 6 mánuðum rannsóknarinnar.

Helstu niðurstöður úr RADIANCE eru teknar saman í töflu 2 og mynd 2.

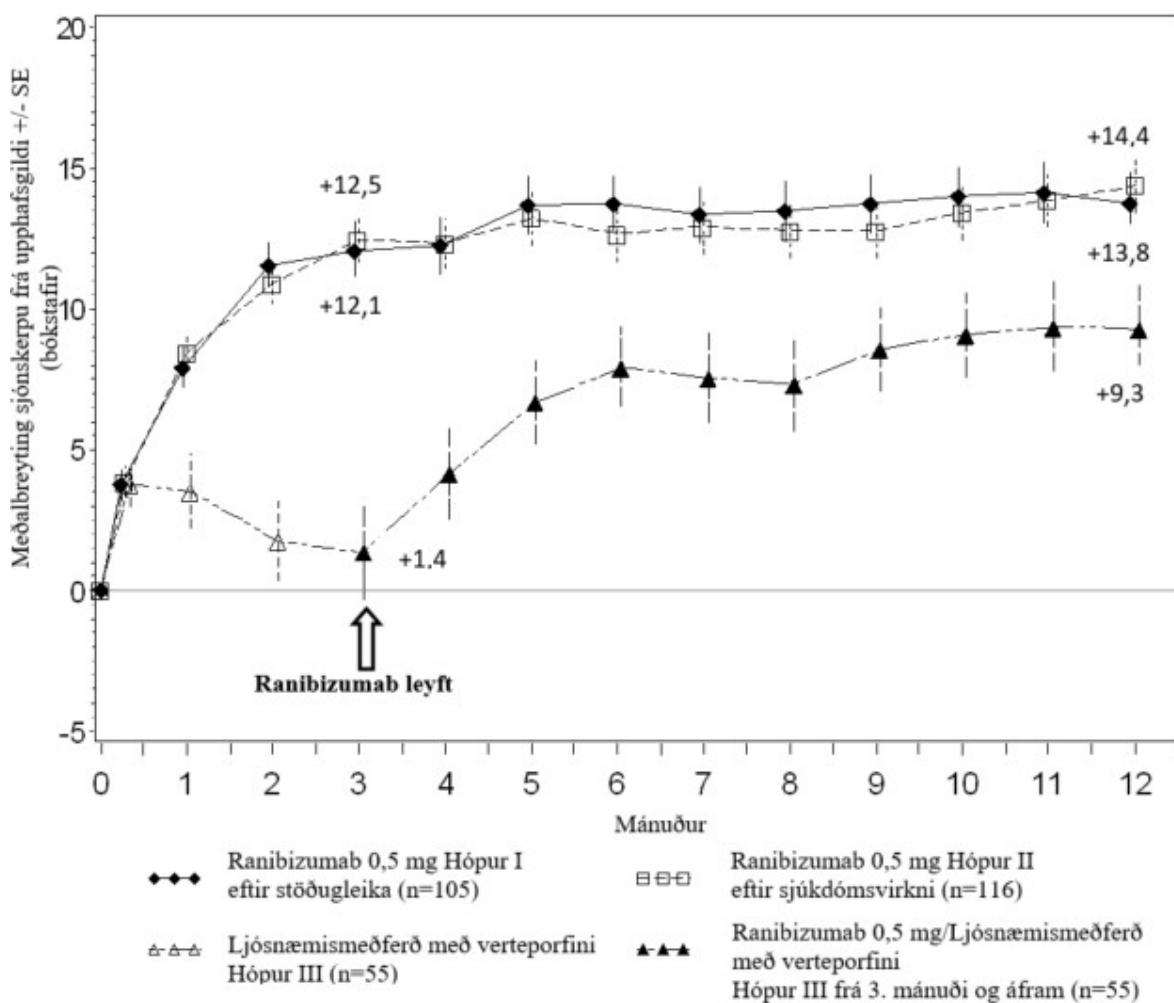
Tafla 2 Niðurstöður eftir 3. og 12. mánuð (RADIANCE)

	Hópur I Ranibizumab 0,5 mg „stöðugleiki sjónar“ (n=105)	Hópur II Ranibizumab 0,5 mg „sjúkdómsvirkni“ (n=116)	Hópur III vPDT^b (n=55)
3. mánuður			
Meðaltalsbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu frá 1. mánuði til 3. mánaðar samanborið við upphafsgildi ^a (bókstafir)	+10,5	+10,6	+2,2
Hlutfall sjúklinga með aukna sjónskerpu um: ≥ 15 bókstafi, eða náðu ≥ 84 bókstöfum með bestu leiðréttu sjónskerpu	38,1%	43,1%	14,5%
12. mánuður			
Fjöldi inndælinga fram að 12. mánuði:			
Meðaltal	4,6	3,5	Á ekki við
Miðgildi	4,0	2,5	Á ekki við
Meðaltalsbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu frá 1. mánuði til 12. mánaðar samanborið við upphafsgildi (bókstafir)	+12,8	+12,5	Á ekki við
Hlutfall sjúklinga með aukna sjónskerpu um: ≥ 15 bókstafi, eða náðu ≥ 84 bókstöfum með bestu leiðréttu sjónskerpu	53,3%	51,7%	Á ekki við

^a $p < 0,00001$ samanburður við viðmiðunarhóp sem fékk ljósnæmismeðferð með verteporfíni (vPDT)

^b Samanburður fram að 3. mánuði. Sjúklingum sem var slembiraðað á ljósnæmismeðferð með verteporfíni var leyft að fá meðferð með ranibizumabi frá 3. mánuði (í hópi III fengu 38 sjúklingar meðferð með ranibizumabi frá 3. mánuði)

Mynd 2 Meðalbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu frá upphafsgildum til 12. mánaðar (RADIANCE)



Bættri sjón fylgdi minnkun á miðþykkt sjónu.

Fram kom að ávinningur sem sjúklingarnir greindu frá var meiri hjá hópnum sem fengu meðferð með ranibizumabi en hópnum sem fékk ljósnaemismeðferð með verteporfíni (p -gildi $<0,05$) hvað varðar bætingu á heildarskoti og nokkrum undirkvörðum (almenn sjón, nærsjón, geðheilsa og hversu mikið viðkomandi er háður öðrum) NEI VFQ-25.

Meðferð við sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu (af öðrum orsökum en nærsýni og votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum)

Öryggi og verkun ranibizumabs hjá sjúklingum með sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu var metið út frá upplýsingum úr 12 mánaða tvíblindri, lykilsamanburðarrannsókn með lyfleysu G2301 (MINERVA). Í rannsókninni var 178 fullorðnum sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 og fengu:

- ranibizumab 0,5 mg við upphaf sem fylgt var eftir með einstaklingsbundinni skömmtun miðað við virkni sjúkdóms metið út frá sjónskerpu og/eða líffærafræðilegum þáttum (t.d skert sjónskerpa, vökvi innan eða undir sjónu, blæðingar eða leki);
- inndæling með lyfleysu við upphaf sem fylgt var eftir með einstaklingsbundinni meðferð sem fór eftir virkni sjúkdóms.

Eftir 2. mánuð fengu allir sjúklingar opna meðferð með ranibizumabi eftir þörfum.

Lykilniðurstöður úr MINERVA eru teknar saman í töflu 3 og mynd 3. Fram kom bætt sjón og henni fylgdi minnkandi miðlæg þykknun í undirlagi sjónu á 12 mánaða tímabilinu.

Meðalfjöldi inndælinga á 12 mánuðum var 5,8 hjá ranibizumab hópnum og 5,4 hjá sjúklingum í lyfleysuhópnum sem voru hæfir til að fá ranibizumab frá 2. mánuði og áfram. Í lyfleysuhópnum fengu 7 af 59 sjúklingum enga meðferð með ranibizumabi í augað sem var rannsakað á þessu 12 mánaða tímabili.

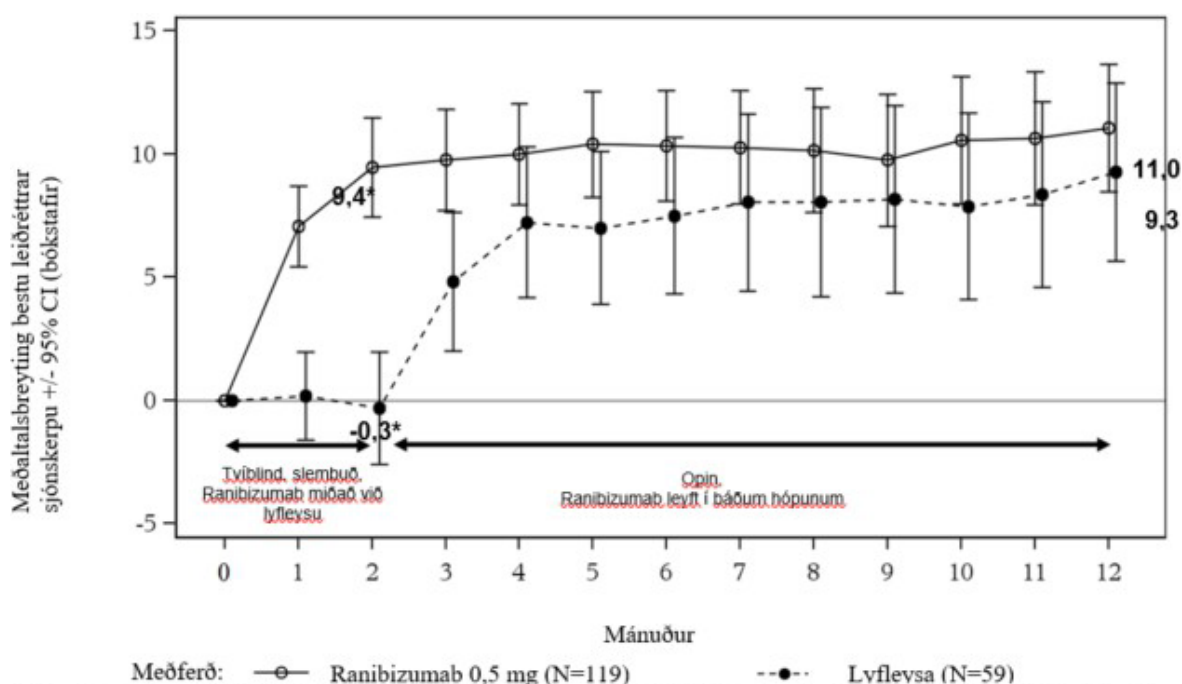
Tafla 3 Niðurstöður eftir 2. mánuð (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Lyfleysa (n=59)
Meðalbreyting bestu leiðréttu sjónskerpu frá upphafsgildi til 2 mánaðar	9,5 bókstafir	-0,4 bókstafir
Aukning um ≥ 15 bókstafi frá upphafi eða 84 stöfum náð eftir 2. mánuð	31,4%	12,3%
Sjúklingar töpuðu ekki >15 bókstöfum frá upphafi þar til eftir 2. mánuð	99,2%	94,7%
Minnkun CSFT ^b frá upphafi að 2. mánuði ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Einhliða $p < 0,001$ samanborið við lyfleysu

^b CSFT - (miðlæg þykknun í undirlagi sjónu (central retinal subfield thickness))

Mynd 3 Meðalbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) frá upphafsgildum til 12. mánaðar (MINERVA)



Við samanburð á ranibizumabi og lyfleysu eftir 2. mánuð komu samsvarandi meðferðaráhrif fram bæði í heildina og hjá undirhópum eftir sjúkdómum við upphaf:

Tafla 4 Heildarmeðferðaráhrif og hjá undirhópum samkvæmt sjúkdómum við upphaf

Heildarniðurstöður og eftir sjúkdómum við upphaf	Meðferðaráhrif fram yfir lyfleysu [bókstafir]	Fjöldi sjúklinga [n] (meðferð +lyfleysa)
Í heildina	9,9	178
Æðarákir (angiod streaks)	14,6	27
Sjónu- og æðukvilli í kjölfar bólgu	6,5	28
Miðlægur alvarlegur æðu- og sjónukvilli	5,0	23
Æðu- og sjónukvilli af óþekktum orsökum	11,4	63
Ýmsir sjúkdómar ^a	10,6	37

^a nær yfir mismunandi sjúkdóma sem komu örsjaldan fyrir og eru ekki með í hinum undirhópnum

Í lykilrannsókninni G2301 (MINERVA) fengu fimm unglingar á aldrinum 12 til 17 ára með sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu opna meðferð með ranibizumabi 0,5 mg við upphaf sem fylgt var eftir með einstaklingsbundinni meðferð eins og hjá fullorðnum. Besta leiðréttu sjónskerpa batnaði miðað við upphafsgildi fram að 12. mánuði hjá öllum fimm sjúklingunum, á bilinu 5 til 38 bókstafi (að meðaltali 16,6 bókstafi). Bætti sjón fylgdi stöðugleiki miðlægrar þykknunar í undirlagi sjónu, eða minnkun á 12 mánaða tímabilinu. Meðalfjöldi ranibizumab inndælinga í augað sem var rannsakað á 12 mánaða tímabili var 3 (á bilinu 2 til 5). Í heildina þoldist meðferð með ranibizumabi vel.

Meðferð við sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki

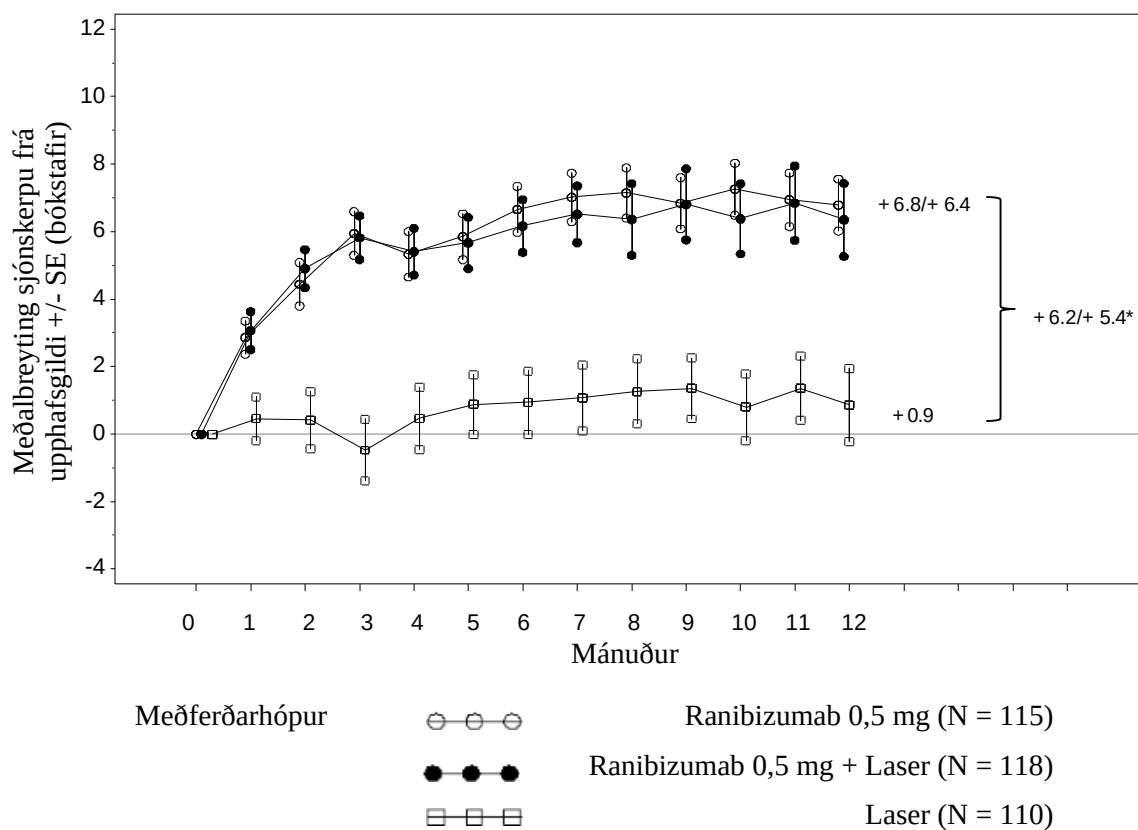
Öryggi og verkun ranibizumabs hefur verið metin í þremur slembuðum samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í að minnsta kosti 12 mánuði. Samtals 868 sjúklingar (708 á virku lyfi og 160 á samanburðarlyfi) tóku þátt í þessum rannsóknum.

Í II stigs rannsókninni D2201 (RESOLVE) voru 151 sjúklingar meðhöndlaðir með ranibizumabi (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) eða lyfleysu (n=49) sem gefið var mánaðarlega með inndælingu í glerhlaup. Hjá samanlögðum hópi sjúklinga sem fengu meðferð með ranibizumabi (n=102) var meðalbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu frá 1. til 12. mánaðar miðað við upphafsgildi +7,8 (±7,72) bókstafir, samanborið við -0,1 (±9,77) bókstaf hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og meðalbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) 12 mánuðum frá upphafsgildi var 10,3 (±9,1) bókstafir hjá þeim sem fengu meðferð með ranibizumabi samanborið við -1,4 (±14,2) bókstafi hjá þeim sem fengu lyfleysu (p<0,0001 fyrir meðferðarmun).

Í III. stigs rannsókninni D2301 (RESTORE) var 345 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 og fengu ranibizumab 0,5 mg sem einlyfjameðferð og sýndarlasarmeðferð, eða ranibizumab 0,5 mg ásamt lasarmeðferð, eða lyfleysu með inndælingu og lasarmeðferð. 240 sjúklingar sem áður höfðu lokið 12 mánaða rannsókninni RESTORE voru teknir með í opna fjölsetra, 24-mánaða framlengda rannsókn (RESTORE framlenging). Sjúklingar fengu meðferð með ranibizumabi 0,5 mg eftir þörfum (*pro re nata* (PRN)) í sama auga og í kjarnarannsókninni (D2301 RESTORE).

Helstu niðurstöður mælinga eru dregnar saman í töflu 5 (RESTORE og framlenging rannsóknar) og í mynd 4 (RESTORE).

Mynd 4 Meðaltalsbreyting sjónskerpu frá upphafsgildi og út rannsóknartímabilið í rannsókn D2301 (RESTORE)



SE=staðalskekkja meðaltals (standard error of mean)

* Breyting reiknuð með aðferð minnstu kvaðrata (least square means), $p < 0,0001/0,0004$ á grundvelli tvíhliða lagskipts Cochran-Mantel-Haenszel prófs

Samræmi var milli verkunar hjá flestum undirhópunum eftir 12 mánuði. Hins vegar virtust einstaklingar með bestu leiðréttu sjónskerpu í upphafi > 73 bókstafir og bjúg í sjónudepli með miðþykkt sjónu $< 300 \mu\text{m}$ ekki hafa ávinning af meðferð með ranibizumabi samanborið við lasermeðferð.

Tafla 5 Niðurstöður mælinga eftir 12 mánuði í rannsókn D2301 (RESTORE) og eftir 36 mánuði í rannsókn D2301-E1 (RESTORE framlenging)

Niðurstöður mælinga eftir 12 mánuði samborið við upphafsgildi í rannsókn D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=118	Laser n=110
Meðaltalsbreyting bestu leiðréttrar sjónskerpu (BCVA) frá 1. mánuði til 12. mánaðar ^a (± staðalfrávik)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Meðalbreyting í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) eftir 12 mánuði (± staðalfrávik)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Aukning um ≥15 bókstafi eða bestu leiðréttrar sjónskerpu (BCVA) ≥84 bókstafir eftir 12 mánuði (%)	22,6	22,9	8,2
Meðalfjöldi inndælinga (mánuðir 0-11)	7,0	6,8	7,3 (lyfleysa)
Niðurstöður mælinga eftir 36 mánuði með rannsókn D2301 (RESTORE) sem upphafsgildi borið saman við rannsókn D2301-E1 (RESTORE framlenging)	Ranibizumab áður 0,5 mg n=83	Ranibizumab áður 0,5 mg + laser n=83	Laser áður n=74
Meðalbreyting í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) eftir 24 mánuði (staðalfrávik)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Meðalbreyting í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) eftir 36 mánuði (staðalfrávik)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Aukning um ≥15 bókstafi eða bestu leiðréttrar sjónskerpu (BCVA) ≥84 bókstafir eftir 36 mánuði (%)	27,7	30,1	21,6
Meðalfjöldi inndælinga (mánuðir 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0.0001 fyrir samanburð ranibizumab-arma og laser-arms.

n í D2301-E1 (RESTORE framlenging) er fjöldi sjúklinga með gildi bæði í upphafi rannsóknar D2301 (RESTORE) (mánuður 0) og við heimsókn í 36. mánuði.

* Hlutfall sjúklinga sem ekki þurfti að fá neina meðferð með ranibizumabi í framlengingarhlutanum var 19% hjá þeim sem áður höfðu fenguð ranibizumab, 25% hjá þeim sem höfðu áður fengið ranibizumab + lasermeðferð og 20% hjá þeim sem áður höfðu fengið lasermeðferð.

Tölfræðilega marktækur ávinningur að mati sjúklinga með tilliti til flestra sjóntengdra athafna kom fram við meðferð með ranibizumabi (með eða án lasermeðferðar) framyfir samanburðarhópinn, metið samkvæmt NEI VFQ-25 (the National Eye Institute Visual Function Questionnaire). Ekki var hægt að ákvarða mun milli meðferða með tilliti til annarra undirmælikvarða spurningalistans.

Öryggi ranibizumabs til langs tíma sem kom fram í 24 mánaða framlengdu rannsókninni var samsvarandi þekktu öryggi ranibizumabs.

Í IIIb stigs rannsókninni D2304 (RETAIN) var 372 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá:

- ranibizumab 0,5 mg samhliða lasermeðferð eftir meðferðaráætlun um meðferð og lengingu meðferðarbils (treat-and-extend (TE)),
- ranibizumab 0,5 mg einlyfjameðferð eftir meðferðaráætlun um meðferð og lengingu meðferðarbils (treat-and-extend (TE)),
- ranibizumab 0,5 mg einlyfjameðferð samkvæmt meðferðaráætlun eftir þörfum (*pro re nata* (PRN)).

Í öllum meðferðarhópum var ranibizumab gefið mánaðarlega þar til besta leiðrét sjónskerpa (BCVA) var metin stöðug í a.m.k. þremur mánaðarlegum mælingum í röð. Eftir meðferðaráætlun um meðferð og lengingu meðferðarbils (TE) var ranibizumab gefið á 2-3 mánaða fresti. Hjá öllum hópum var mánaðarleg meðferð hafin á ný ef besta leiðrét sjónskerpa (BCVA) minnkaði vegna aukins bjúgs í

sjónudepli af völdum sykursýki (DME) og var haldið áfram þar til stöðugri bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) var aftur náð.

Fjöldi heimsókna sem boðað var til eftir inndælingarnar 3 í upphafi var 13 eftir meðferðaráætlun um meðferð og lengingu meðferðarbils (TE) og 20 eftir meðferðaráætlun eftir þörfum (PRN). Með báðum TE meðferðaráætlunum héldu meira en 70% sjúklinganna bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) með meðaltímalengd milli heimsókna ≥ 2 mánuði.

Niðurstöður mælinga eru dregnar saman í töflu 6.

Tafla 6 Niðurstöður rannsóknar D2304 (RETAIN)

Niðurstöður mælinga bornar saman við upphafsgildi	TE ranibizumab 0,5 mg + laser n=117	TE ranibizumab 0,5 mg eingöngu n=125	PRN ranibizumab 0,5 mg n=117
Meðalbreyting í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) frá 1. til 12. mánaðar (staðalfrávik)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Meðalbreyting í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) frá 1. til 24. mánaðar (staðalfrávik)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Meðalbreyting í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) eftir 24 mánuði (staðalfrávik)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Aukning um ≥ 15 bókstafi eða bestu leiðréttrar sjónskerpu (BCVA) ≥ 84 bókstafi eftir 24 mánuði (%)	25,6	28,0	30,8
Meðalfjöldi inndælinga (mánuðir 0-23)	12,4	12,8	10,7

^a $p < 0,0001$ fyrir jafngildispróf gagnvart PRN

Í rannsóknum á bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki (DME) fylgdi aukningu í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) með tímanum meðaltalsminnkun í miðþykkt sjónu (CSFT) í öllum meðferðarhópnum.

Meðferð við sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (PDR)

Lagt hefur verið mat á klínískt öryggi og verkun ranibizumabs hjá sjúklingum með sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun í Protocol S sem lagði mat á meðferð með ranibizumabi 0,5 mg inndælingum í glerhlaup samanborið við ljósbrennslu allrar sjónunnar (panretinal photocoagulation (PRP)).

Aðalendapunktur var meðalbreyting á sjónskerpu eftir 2 ár. Þar að auki voru breytingar á alvarleika sjónukvilla af völdum sykursýki metnar með ljósmyndum af augnbotni samkvæmt alvarleikastigi sykursýkissjónukvilla, DRSS (DR Severity Score).

Protocol S var fjölsetra, slembuð, III. stigs samanburðarrannsókn með samanburði við virkt efni með samhliða hópum til að sýna að verkun sé ekki lakari þar sem 305 sjúklingar (394 rannsóknaraugu) með sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki í upphafi eða ekki, voru skráðir til þátttöku. Í rannsókninni voru inndælingar í glerhlaup með ranibizumabi 0,5 mg bornar saman við hefðbundna meðferð með ljósbrennslu allrar sjónunnar (PRP). Samtals 191 auga (48,5%) var slembiraðað á meðferð með ranibizumabi 0,5 mg og 203 augum (51,5%) var slembiraðað á ljósbrennslu allrar sjónunnar (PRP). Samtals 88 augu (22,3%) voru með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki í upphafi: 42 (22,0%) augu í ranibizumab hópnum og 46 (22,7%) augu í PRP hópnum.

Í þessari rannsókn var meðalbreyting á sjónskerpu eftir 2 ár +2,7 bókstafir í ranibizumab hópnum samanborið við -0,7 bókstafi í PRP hópnum. Breyting reiknuð með aðferð minnstu kvaðrata var 3,5 bókstafir (95% CI [0,2 til 6,7]).

Eftir 1 ár urðu framfarir um ≥ 2 -stig m.t.t. DRSS hjá 41,8% augna sem fengu meðferð með ranibizumabi (n=189) samanborið við 14,6% augna sem fengu PRP (n=199). Áætlaður munur milli ranibizumabs og lasermeðferðar var 27,4% (95% CI: [18,9; 35,9]).

Tafla 7 DRSS framfarir eða versnun um ≥ 2 eða ≥ 3 stig eftir 1 ár í Protocol S (LOCF aðferð)

Flokkuð breyting frá upphafi	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Munur á hlutfalli (%), CI
≥ 2 -stiga framfarir			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 -stiga framfarir			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 -stiga versnun			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 -stiga versnun			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)

DRSS = alvarleikastig sykursýkissjónukvilla (diabetic retinopathy severity score),
n = fjöldi sjúklinga sem uppfyllti skilyrðin í heimsókninni, N = heildarfjöldi rannsóknaraugna.

Eftir 1. árið voru framfarir um ≥ 2 -stig m.t.t. DRSS samsvarandi í augum sem ekki voru með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki (39,9%) og augum sem voru með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki í upphafi (48,8%) hjá hópnum sem fékk ranibizumab í Protocol S.

Greining á gögnum eftir 2 ár úr Protocol S sýndi að 42,3% (n=80) augna í hópnum sem fékk ranibizumab var með framfarir um ≥ 2 -stig m.t.t. DRSS miðað við upphafsgildi samanborið við 23,1% (n=46) augna í PRP hópnum. Í hópnum sem fékk ranibizumab komu fram framfarir um ≥ 2 -stig m.t.t. DRSS miðað við upphafsgildi í 58,5% (n=24) augna með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki í upphafi og 37,8% (n=56) augna sem ekki voru með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki.

DRSS var einnig metið í þremur aðskildum III. stigs rannsóknum á bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki (DME) með virkum samanburði (ranibizumab 0,5 mg eftir þörfum samanborið við lasermeðferð) sem tók til alls 875 sjúklinga þar sem u.þ.b. 75% voru af asískum uppruna. Í safngreiningu á þessum þremur rannsóknum urðu framfarir um ≥ 2 -stig m.t.t. DRSS í mánuði 12 hjá 48,4% af þeim 315 sjúklingum sem voru með metanlegt DRSS í undirhópi sjúklinga með meðalslæman sjónukvilla af völdum sykursýki eða slæman við upphaf, við meðferð með ranibizumabi (n=192) samanborið við 14,6% sjúklinga sem fengu lasermeðferð (n=123). Áætlaður munur á ranibizumabi og lasermeðferð var 29,9% (95% CI: [20,0; 39,7]). Hjá 405 sjúklingum með metanlegt DRSS og meðalslæman sjónukvilla af völdum sykursýki eða vægari urðu framfarir um ≥ 2 -stig m.t.t. DRSS hjá 1,4% í ranibizumab hópnum og hjá 0,9% í laser hópnum.

Meðferð við sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu (retinal vein occlusion (RVO))

Lagt hefur verið mat á klínískt öryggi og verkun ranibizumabs hjá sjúklingum með sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu, í slembiröðuðu, tvíblindu samanburðarrannsóknunum BRAVO og CRUISE sem gerðar voru hjá sjúklingum með lokun bláæðargreinar í sjónu (BRVO) (n=397) og miðbláæðalokun í sjónu (CRVO) (n=392), tilgreint í sömu röð. Í báðum rannsóknum fengu sjúklingarnir annaðhvort 0,3 mg eða 0,5 mg af ranibizumabi eða lyfleysu með inndælingu. Eftir 6 mánuði var sjúklingunum í hópnum sem fékk lyfleysu víxlað yfir á 0,5 mg af ranibizumabi.

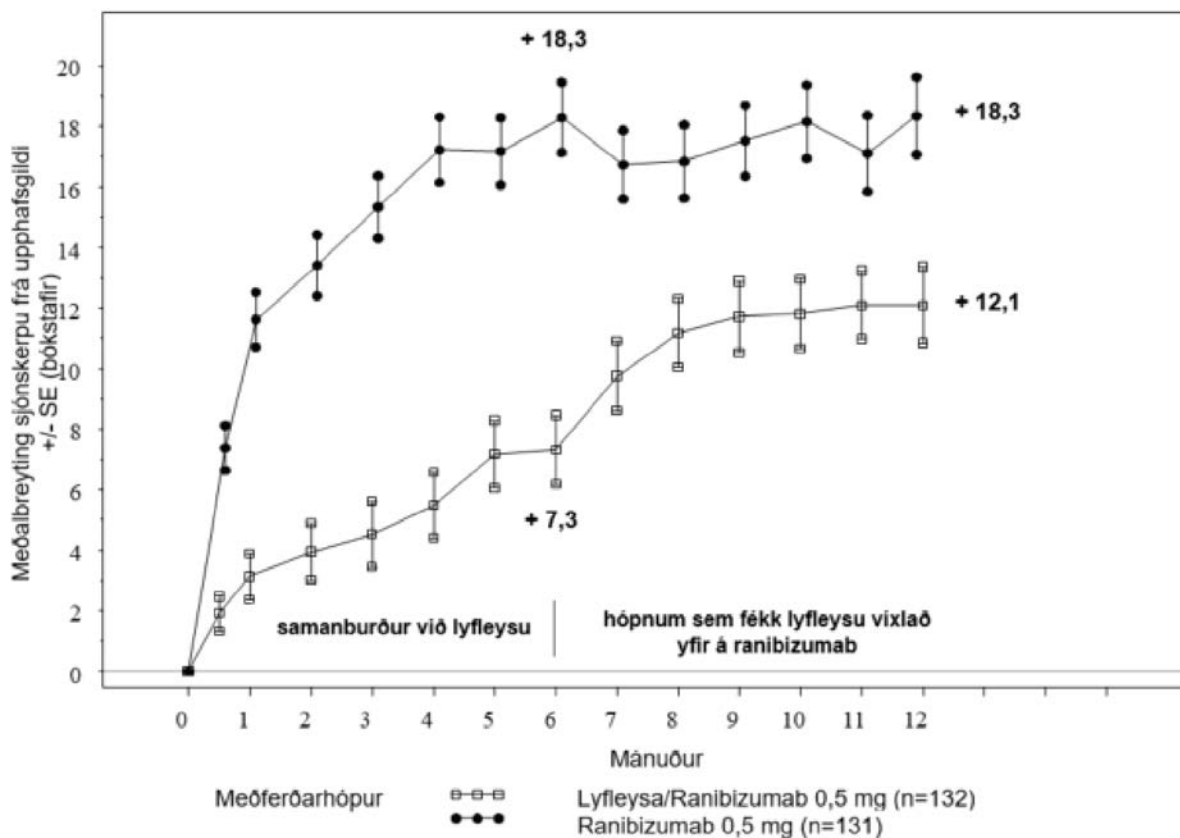
Helstu niðurstöður mælinga úr BRAVO og CRUISE eru teknar saman í töflu 8 og myndum 5 og 6.

Tafla 8 Niðurstöður í 6. og 12. mánuði (BRAVO og CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Lyfleysa/Ranibizu mab 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab 0,5 mg (n=131)	Lyfleysa/Ranibizu mab 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab 0,5 mg (n=130)
Meðaltalsbreyting sjónskerpu í 6. mánuði ^a (bókstafir) (staðalfrávik) (aðalendapunktur)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Meðaltalsbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu í 12. mánuði (bókstafir) (staðalfrávik)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Aukning á sjónskerpu um ≥15 bókstafi í 6. mánuði ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Aukning á sjónskerpu um ≥15 bókstafi í 12. mánuði (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Hlutfall (%) sem fékk björgunarmeðferð með laser á 12 mánuðum	61,4	34,4	Á ekki við	Á ekki við

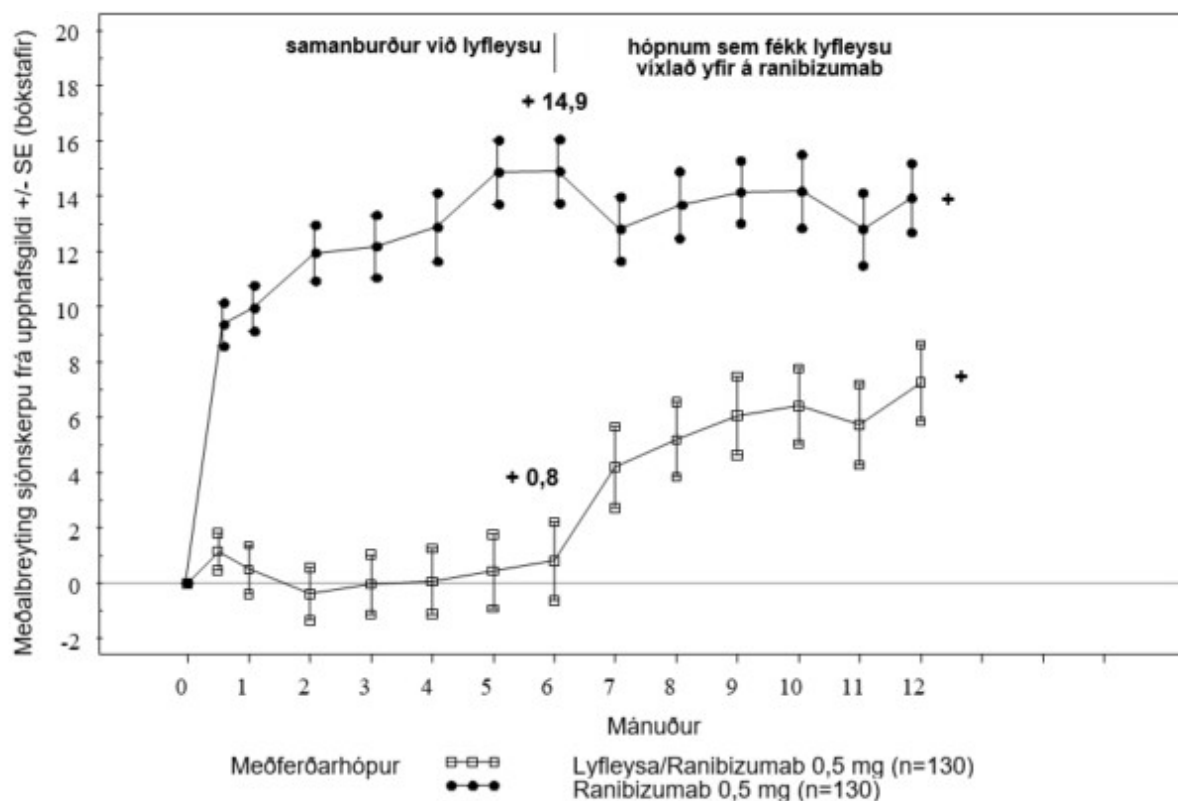
^ap<0,0001 fyrir báðar rannsóknirnar

Mynd 5 Meðalbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu frá upphafsgildum til 6. mánaðar og 12. mánaðar (BRAVO)



SE=standard error of mean

Mynd 6 Meðalbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu frá upphafsgildum til 6. mánaðar og 12. mánaðar (CRUISE)



SE=standard error of mean

Í báðum rannsóknunum fylgdi bættri sjón áframhaldandi og marktæk minnkun á bjúg í sjónudepli samkvæmt mælingum á þykkt sjónu við sjóntaug.

Hjá sjúklingum með miðbláæðalokun í sjónu (CRVO) (CRUISE og framhaldsrannsóknin HORIZON): Sjúklingar, sem fengu lyfleysu fyrstu 6 mánuðina en síðan ranibizumab, náðu ekki sambærilegri aukningu á sjónskerpu eftir 24 mánuði (~6 bókstafir) og sjúklingar sem fengu meðferð með ranibizumabi frá því rannsóknin hófst (~12 bókstafir).

Tölfræðilega marktækur ávinningur að mati sjúklinga samkvæmt undirkvörðum tengdum athöfnum sem tengjast nær- og fjarsjón kom fram við meðferð með ranibizumabi framyfir samanburðarhópinn, metið samkvæmt NEI VFQ-25 (the National Eye Institute Visual Function Questionnaire).

Lagt var mat á langtíma (24 mánuðir) klínískt öryggi og verkun ranibizumabs hjá sjúklingum með sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu í rannsóknunum BRIGHTER (BRVO) og CRYSTAL (CRVO). Í báðum rannsóknunum var 0,5 mg af ranibizumabi samkvæmt meðferðaráætlun gefið eftir þörfum samkvæmt einstaklingsbundnum stöðugleikaviðmiðum. BRIGHTER var 3 arma slembuð rannsókn með virkum samanburði þar sem borin voru saman 0,5 mg af ranibizumabi sem einlyfjameðferð eða samhliða lasermeðferð og lasermeðferð ein sér. Eftir 6 mánuði gátu sjúklingar í hópnum sem fékk lasermeðferð fengið 0,5 mg af ranibizumabi. CRYSTAL var stakarma rannsókn þar sem 0,5 mg af ranibizumabi voru gefin sem einlyfjameðferð.

Lykilniðurstöður úr BRIGHTER og CRYSTAL koma fram í töflu 9.

Tafla 9 Niðurstöður í 6. og 24. mánuði (BRIGHTER og CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg N=180	Ranibizumab 0,5 mg + lasermeðferð N=178	Lasermeðferð* N=90	Ranibizumab 0,5 mg N=356
Meðaltalsbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu í 6. mánuði ^a (bókstafir) (staðalfrávik)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Meðaltalsbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu í 24. mánuði ^b (bókstafir) (staðalfrávik)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Aukning á bestu leiðréttu sjónskerpu um ≥15 bókstafi í 24. mánuði (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Meðalfjöldi inndælinga (staðalfrávik) (0.-23. mánuður)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	Á ekki við	13,1 (6,39)
^a p<0,0001 fyrir samanburð í BRIGHTER í 6. mánuði: Ranibizumab 0,5 mg samanborið við lasermeðferð og ranibizumab 0,5 mg + lasermeðferð samanborið við lasermeðferð. ^b p<0,0001 fyrir núllkenningu í CRYSTAL um að meðalbreyting frá upphafi í 24. mánuði sé núll. * Frá 6. mánuði var meðferð með ranibizumabi 0,5 mg leyfð (24 sjúklingar fengu eingöngu lasermeðferð.				

Í BRIGHTER sýndi ranibizumab 0,5 mg samhliða lasermeðferð ekki yfirburði yfir einlyfjameðferð með ranibizumabi frá upphafi að 24. mánuði (95% CI -2,8; 1,4).

Í báðum rannsóknum kom fram hröð og tölfraðilega marktæk minnkun frá upphafsgildi á miðlægrri þykknun í undirlagi sjónu (central retinal subfield thickness) í 1. mánuði. Þessi áhrif héldust fram að 24. mánuði.

Áhrif ranibizumab meðferðar voru svipuð óháð blóðþurrð í sjónhimnu. Í BRIGHTER var meðalbreyting frá upphafi +15,3 bókstafir hjá sjúklingum með blóðþurrð (N=46) og +15,6 bókstafir hjá sjúklingum sem ekki voru með blóðþurrð (N=133), sem fengu einlyfjameðferð með ranibizumabi í 24. mánuði. Í CRYSTAL var meðalbreyting frá upphafi +15,0 bókstafir hjá sjúklingum með blóðþurrð (N=53) og 11,5 bókstafir hjá sjúklingum sem ekki voru með blóðþurrð (N=300), sem fengu einlyfjameðferð með ranibizumabi.

Áhrif hvað varðar bætta sjón komu fram hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð með 0,5 mg af ranibizumabi einu sér óháð því hversu lengi þeir höfðu verið með sjúkdóminn, bæði í BRIGHTER og CRYSTAL. Hjá sjúklingum sem höfðu verið með sjúkdóminn <3 mánuði jókst sjónskerpa um 13,3 og 10,0 bókstafi í 1. mánuði; og 17,7 og 13,2 bókstafi í 24. mánuði í BRIGHTER og CRYSTAL, tilgreint í sömu röð. Samsvarandi framfarir varðandi sjónskerpu hjá sjúklingum sem höfðu verið með sjúkdóminn ≥12 mánuði var 8,6 og 8,4 bókstafir í sömu rannsóknum. Íhuga skal að hefja meðferð við greiningu sjúkdómsins.

Langtímaöryggi ranibizumabs sem kom fram í 24 mánaða rannsóknunum er í samræmi við þekkt öryggi ranibizumabs.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ranibizumabs hjá öllum undirhópum barna við nýæðamyndandi aldurstengdri hrörnun í augnbotnum, sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki, sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu, sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu og sjónukvilla af völdum sykursýki (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir mánaðarlega inndælingu ranibizumabs í glerhlaup hjá sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum, var sermisþéttni ranibizumabs yfirleitt lág og hámarksgildi ($C_{\max}$) voru yfirleitt undir þeirri þéttni ranibizumabs sem þarf til að hindra líffræðilega virkni VEGF um 50% (11-27 ng/ml, samkvæmt mati sem gert var á frumufjölgun *in vitro*). $C_{\max}$ var í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 0,05 til 1,0 mg/auga. Sermisþéttni hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki bendir til þess að ekki sé hægt að útiloka líttillega hækkaða altæka útsetningu samanborið við það sem kom fram hjá sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum. Sermisþéttni ranibizumabs hjá sjúklingum með bláæðalokun í sjónu var svipuð eða líttillega hærri en sem fram kom hjá sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og brotthvarfi ranibizumabs úr sermi hjá sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum í meðferð með 0,5 mg skammti, er meðaltal helmingunartíma brotthvarfs ranibizumabs úr glerhlaupi um það bil 9 dagar. Meðan á mánaðarlegri gjöf ranibizumabs 0,5 mg/auga í glerhlaup stendur er talið að $C_{\max}$ fyrir ranibizumab í sermi, sem næst um það bil 1 sólarhring eftir inndælingu, sé yfirleitt á bilinu 0,79-2,90 ng/ml og að $C_{\min}$ sé yfirleitt á bilinu 0,07-0,49 ng/ml. Sermisþéttni ranibizumabs er talin vera um það bil 90.000-falt minni en þéttni ranibizumabs í glerhlaupi.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi: Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka lyfjahvörf ranibizumabs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum voru 68% (136 af 200) sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (vægt skert hjá 46,5% [50-80 ml/mín.], í meðallagi skert hjá 20% [30-50 ml/mín.] og verulega skert hjá 1,5% [< 30 ml/mín.]). Hjá sjúklingum með bláæðalokun í sjónu voru 48,2% (253 af 525) sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (36,4% með vægt skerta, 9,5% með í meðallagi skerta og 2,3% með verulega skerta). Altæk úthreinsun var lítið eitt minni, en það var þó ekki klínískt mikilvægt.

Skert lifrarstarfsemi: Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka lyfjahvörf ranibizumabs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf ranibizumabs í glerhlaup beggja augna hjá cynomolgus öpum í skömmtum á bilinu 0,25 mg/auga og 2,0 mg/auga á 2 vikna fresti í allt að 26 vikur leiddi til skammtaháðra áhrifa á augu.

Í augunum kom fram skammtaháð aukning ertiroða í fremra augnhólfi og skammtaháð frumufjölgun sem nær hámarki 2 dögum eftir inndælingu. Alvarleiki bólgusvörunarinnar minnkar yfirleitt við áframhaldandi inndælingar eða meðan á batatímabili stendur. Í afturhluta augans (posterior segment) kom fram frumuiferð í glerhlaupi og augngrugg, sem einnig hafði tilhneigingu til að vera skammtaháð og var yfirleitt til staðar þar til meðferðartímabilinu lauk. Í 26 vikna rannsókninni reyndist alvarleiki bólgu í glerhlaupi fara vaxandi með fjölda inndælinga. Hins vegar sáust vísbendingar um viðsnúning eftir batatímabil. Eðli og tímasetning bólgunnar í afturhluta augans bendir til ónæmisstýrðrar mótefnasvörunar, sem skiptir hugsanlega ekki máli klínískt séð. Drermyndun kom fyrir hjá nokkrum dýrum eftir að mikil bóлга hafði verið til staðar í hlutfallslega langan tíma, sem bendir til þess að

breytingarnar á augasteininum séu afleiðing alvarlegrar bólgu. Tímabundin hækkun augnþrýstings kom fram eftir inndælingu í glerhlaup, óháð skammtastærð.

Smásæjar breytingar á augum voru tengdar bólgu og bentu ekki til hrörnunarferla. Fram komu hnúðóttar bólgubreytingar í sjóntaugardoppunni í nokkrum augum. Þessar breytingar í afturhluta augans minnkuðu og hurfu í sumum tilvikum meðan á batatímabili stóð.

Engin merki um almennar eiturvekanir komu fram í kjölfar inndælingar í glerhlaup. Í undirhópi með höndlaðra dýra fundust mótefni gegn ranibizumabi í sermi og glerhlaupi.

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um krabbameinsvaldandi áhrif eða stökkbreytingar.

Inndæling í glerhlaup, hjá öpum með fangi, sem olli hámarks altækri útsetningu sem var 0,9-7 föld sú klínísk útsetning sem getur orðið í versta falli, leiddi ekki til eiturvekana á þroska eða vansköpunar, og hafði engin áhrif á þyngd fylgju eða fylgjuvef, enda þótt miðað við lyfjafræðileg áhrif ætti að líta svo á að ranibizumab gæti hugsanlega valdið vanskapnaði og haft eiturvekun á fósturvísi/fóstur.

Áhrif af völdum ranibizumabs á þroska fóstur-fósturvísis koma líklega ekki fram vegna þess að Fab-hlutinn kemst ekki yfir fylgju. Engu að síður var lýst tilfelli þar sem þéttni ranibizumabs í sermi móður var hátt og ranibizumab var til staðar í sermi fósturs, sem bendir til þess að and-ranibizumab mótefni hafi virkað eins og burðarprótein (með Fc hluta) fyrir ranibizumab og minnkað þannig úthreinsun úr sermi hjá móður og gert flutning yfir fylgju mögulegan. Rannsóknarniðurstöður skal túlka með varúð, þar sem rannsóknir á þroska fósturvísis-fósturs voru gerðar á heilbrigðum dýrum með fangi og sjúkdómar (eins og sykursýki) geta breytt gegndræpi fylgjunnar fyrir Fab-hlutum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
 α,α -trehalosadihýdrat
Pólýsorbit 20 (E 432)
Saltsýra (til að stilla pH)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma má órofið hettuglasið fyrir notkun við stofuhita (25°C) í allt að 30 daga.

Þegar hettuglasið hefur verið geymt við stofuhita (25°C) á ekki að setja það aftur í kæli og farga því ef það er ekki notað innan 30 daga eftir geymslu við stofuhita eða fyrir upprunalega fyrningardagsetningu, hvort sem kemur fyrir.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pakkning sem inniheldur hettuglas + síunál

Eitt hettuglas (gler af gerð I) með tappa (brómobútýlgúmmí) sem inniheldur 0,23 ml af sæfðri lausn og 1 oddlausa síunál (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Pakkning sem inniheldur hettuglas + síunál

Hettuglasið og síunálin eru einungis til notkunar einu sinni. Endurtekin notkun getur leitt til sýkingar eða annarra sjúkdóma/áverka. Allir hlutirnir eru sæfðir. Ef vart verður við skemmdir á pakkningum einhvers hlutar eða þær bera þess merki að átt hafi verið við þær skal ekki nota þann hlut. Ekki er hægt að tryggja að hluturinn sé sæfður nema innsigli á umbúðunum utan um hann sé órofið.

Fyrir undirbúning og inndælingu í glerhlaup þarf að nota eftirtalin einnota lækningatæki:

- 5 µm síunál (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, fylgir með)
- 1 ml sæfða sprautu (með 0,05 ml skammtalínu, fylgir ekki með í pakkningunni) og nál (30G x ½", fylgir ekki með í pakkningunni), fyrir fullorðna sjúklinga

Fylgið eftirfarandi leiðbeiningum við undirbúning fyrir notkun Rexatilux í glerhlaup **hjá fullorðnum**:

1. Áður en lyfið er dregið upp úr hettuglasinu skal taka lokið af hettuglasinu og hreinsa yfirborð tappans (t.d. með 70% sprittþurrku).
2. Setjið 5 µm síunál (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) á 1 ml sprautu við smitgát. Þrýstið oddlausu síunálinni í miðjan tappa hettuglassins þar til nálin snertir botn hettuglassins.
3. Dragið upp allt innihald hettuglassins. Hafið hettuglasið í uppréttri stöðu og hallið því lítillega til að auðvelda tæmingu hettuglassins til fulls.
4. Þegar verið er að tæma hettuglasið skal gæta þess að draga stimpilinn nægilega til baka til að tryggja að nálin tæmist alveg.
5. Skiljið oddlausu síunálina eftir í hettuglasinu en losið sprautuna frá oddlausu síunálinni. Fargið síunálinni eftir að innihald hettuglassins hefur verið dregið upp, ekki má nota hana við inndælinguna í glerhlaupið.
6. Setjið nál (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) þétt á sprautuna, við smitgát.
7. Fjarlægið hettuna varlega af nálinni án þess að nálin losni frá sprautunni.

Athugið: Haldið um tengihlutann á nálinni á meðan hettan er fjarlægð.

8. Fjarlægið varlega allt loft úr sprautunni ásamt umframlausn og stillið skammtinn á 0,05 ml strikið á sprautunni. Sprautan er tilbúin til inndælingar.

Athugið: Þurrkið ekki af nálinni. Dragið ekki stimpilinn til baka.

Eftir inndælinguna skal ekki setja hettuna aftur á nálina eða losa hana af sprautunni. Fleygið notuðu sprautunni ásamt nálinni í ílát sem ætlað er fyrir beitta hluti eða í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2043/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Rexatilux 10 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur ranibizumab* 10 mg. Ein áfyllt sprauta inniheldur 0,165 ml, sem jafngildir 1,65 mg af ranibizumabi. Rúmmálið sem næst úr einni áfylltri sprautu er 0,1 ml. Þetta er nægilegt magn til þess að fá stakan 0,05 ml skammt sem inniheldur 0,5 mg af ranibizumabi.

*Ranibizumab er einstofna mannaaðlagður mótefnisbútur, framleiddur í *Escherichia coli* frumum með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Þetta lyf inniheldur 0,005 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 0,05 ml skammti sem jafngildir 0,10 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus til fölgul vatnslausn, pH 5,2-5,8, osmólstyrkleiki 270 til 375 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rexatilux er ætlað fullorðnum:

- Til meðferðar við nýæðamyndandi (votri) aldurstengdri hrörnun í augnbotnum (AMD).
- Til meðferðar við sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki (diabetic macular oedema (DME)).
- Til meðferðar við sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (proliferative diabetic retinopathy (PDR)).
- Til meðferðar við sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu (retinal vein occlusion (RVO)) (lokunar bláæðargreinar í sjónu (branch RVO) eða miðbláæðalokunar í sjónu (central RVO)).
- Til meðferðar við sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu (CNV).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis þar til hæfir augnlæknar með reynslu af inndælingu í glerhlaup mega gefa Rexatilux.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Rexatilux fyrir fullorðna er 0,5 mg, gefinn sem stök inndæling í glerhlaup. Þetta samsvarar 0,05 ml rúmmáli til inndælingar. Tími á milli tveggja skammta í sama auga skal vera a.m.k. fjórar vikur.

Meðferð er hafin með einni inndælingu í mánuði þar til hámarkssjónskerpa næst og/eða engin merki eru um virkan sjúkdóm, þ.e. engin breyting í sjónskerpu eða öðrum einkennum sjúkdómsins við áframhaldandi meðferð. Hjá sjúklingum með vota aldurstengda hrörnun í augnbotnum (wet AMD), sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki (DME), sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (PDR) og bláæðalokun í sjónu (RVO) getur í upphafi þurft að gefa þrjár eða fleiri mánaðarlegar inndælingar í röð.

Síðan skal eftirlit og tími á milli meðferða ákveðinn af læknum og skal byggjast á virkni sjúkdómsins metið út frá sjónskerpu og/eða líffærafræðilegum þáttum.

Ef sjónrænir og líffærafræðilegir þættir benda, að mati læknisins, til þess að sjúklingurinn hafi ekki ávinning af áframhaldandi meðferð skal stöðva meðferð með Rexatilux.

Eftirlit með virkni sjúkdómsins getur falist í klínískri skoðun, virkniprófunum eða myndgreiningu (t.d. sjónhimmusneiðmynd (optical coherence tomography) eða æðamyndatöku með flúrskímulausn).

Ef sjúklingar fá meðferð eftir meðferðaráætlun um meðferð og lengingu meðferðarbils, þ.e. að þegar hámarkssjónskerpa hefur náðst og/eða engin merki eru um virkan sjúkdóm má lengja tímann á milli meðferða í þrepum þar til sjúkdómseinkenni eða sjónskerðing kemur fram aftur. Í fyrstu skal ekki lengja tíma á milli meðferða um meira en tvær vikur í einu við vota aldurstengda hrörnun í augnbotnum (wet AMD) en má lengja um einn mánuð í einu við bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki (DME). Við meðferð við sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (PDR) og bláæðalokun í sjónu má einnig lengja tímann milli meðferða smám saman, hins vegar liggja ekki fyrir fullnægjandi gögn til að ákvarða lengd tímans milli meðferða. Ef virkni sjúkdóms kemur aftur skal stytta tímann milli meðferða til samræmis við það.

Meðferð við sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu á að ákveða einstaklingsbundið miðað við virkni sjúkdóms. Sumir sjúklingar gætu þurft aðeins eina inndælingu fyrstu 12 mánuðina en aðrir gætu þurft tíðari meðferð, þar með talið mánaðarlega inndælingu. Sem meðferð við nýæðamyndun í æðu vegna nærsýni þurfa margir hverjir aðeins eina eða tvær inndælingar fyrsta árið (sjá kafla 5.1).

Ranibizumab og lasermeðferð við bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki og við bjúg í sjónudepli af völdum lokunar bláæðargreinar í sjónu (branch retinal vein occlusion)

Einhver reynsla er af því að gefa ranibizumab samhliða lasermeðferð (sjá kafla 5.1). Þegar Rexatilux er gefið sama dag og lasermeðferð á að gefa það að minnsta kosti 30 mín. á eftir lasermeðferðinni. Gefa má sjúklingum Rexatilux sem hafa áður verið meðhöndlaðir með laser.

Ljósæmismeðferð með ranibizumabi og verteporfini við nýæðamyndun í æðu af völdum sjúkdómsbreytinga í augnbotni vegna nærsýni

Engin reynsla er af samhliða meðferð með ranibizumabi og verteporfini.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Notkun ranibizumabs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hins vegar er engra sérstakra ráðstafana þörf varðandi þennan sjúklingahóp.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum handa öldruðum. Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem eru með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ranibizumabs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar um unglinga á aldrinum 12 til 17 ára með sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu koma fram í kafla 5.1.

Lyfjagjöf

Einnota áfyllt sprauta, eingöngu ætluð til notkunar í glerhlaup (intravitreal use). Áfyllta sprautan inniheldur meira en ráðlagðan 0,5 mg skammt. Ekki á að nota allt magnið sem næst úr áfylltu sprautunni (0,1 ml). Umframmagninu á að þrýsta út fyrir inndælingu. Ef öllu innihaldi áfylltu sprautunnar er dælt inn getur það leitt til ofskömmtnar. Til að losna við loftbólurnar ásamt umframmagni af lyfinu á að þrýsta rólega á stimpilinn þar til brúnin fyrir neðan bunguna á gúmmiendanum nemur við svörtu skammtalínuna á sprautunni (jafngildir 0,05 ml, þ.e. 0,5 mg af ranibizumabi).

Skoða skal Rexatilux fyrir notkun með tilliti til agna og mislitunar.

Inndælingin skal fara fram við smitgát, sem felur í sér sótthreinsun handa eins og fyrir skurðaðgerð, notkun sæfðra hanska, dúks og augnsperru (eða samsvarandi) og augnástunga við sæfðar aðstæður skal vera möguleg (ef þörf krefur). Leggja skal ítarlegt mat á sjúkrasögu sjúklingsins með tilliti til ofnæmis, áður en lyfið er gefið með inndælingu í glerhlaup (sjá kafla 4.4). Samkvæmt gildandi reglum á hverjum stað skal gefa fullnægjandi deyfingu og breiðvirkir örverueyðandi augnlyf til að sótthreinsa húðina umhverfis augun, augnlokin og yfirborð augans áður er gefið með inndælingu.

Sjá upplýsingar um undirbúning fyrir notkun Rexatilux í kafla 6.6.

Færa skal nálina 3,5-4,0 mm aftur fyrir brún inn í glerhlaupsholið, framhjá lárétta lengdarbaugnum og í átt að miðju augnknattarins. Síðan skal gefa 0,05 ml með inndælingu. Við síðari inndælingar skal nota annan stungustað á augnhvítunni en þann sem síðast var notaður. Einungis skal nota hverja áfyllta sprautu til að meðhöndla eitt auga.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með virka sýkingu eða grun um sýkingu í auga eða umhverfis auga.

Sjúklingar með virka alvarlega augnbólgu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Viðbrögð sem tengjast inndælingu í glerhlaup

Inndæling í glerhlaup, þar með talið með ranibizumabi, hefur verið tengd innri augnknattarbólgu, augnbólgu, sjónulosi með rofi, rifu á sjónu og dreri vegna meðferðartengdra áverka (sjá kafla 4.8). Ávallt skal viðhafa viðeigandi smitgát þegar Rexatilux er gefið með inndælingu. Að auki skal fylgjast með sjúklingunum vikuna eftir inndælingu til að hægt sé að hefja sem fyrst meðferð ef fram kemur sýking. Sjúklingum skal leiðbeint um að greina tafarlaust frá öllum einkennum sem bent geta til innri augnknattarbólgu eða einhvers framantalsins.

Aukning á augnþrýstingi

Tímabundin aukning á augnþrýstingi hefur komið fram innan 60 mínútna eftir inndælingu ranibizumabs. Einnig hefur komið fram viðvarandi aukning á augnþrýstingi (sjá kafla 4.8). Hafa þarf eftirlit með bæði augnþrýstingi og blóðflæði um sjóntaugardoppu, og veita viðeigandi meðferð þegar þess gerist þörf.

Upplýsa skal sjúklinga um einkenni þessara mögulegu aukaverkana og ráðleggja þeim að láta lækinn vita ef þeir fá einkenni eins og augnverk eða aukin óþægindi, aukinn roði í augum, þokusjón eða skerta sjón, aukinn fjölda lítilla agna fyrir sjónum þeirra eða aukið ljósnæmi (sjá kafla 4.8).

Lyfið gefið í bæði augu

Takmarkaðar upplýsingar um notkun ranibizumabs í bæði augu (þar með talið gjöf samdægurs) benda ekki til aukinnar hættu á altækum (systemic) aukaverkunum samanborið við meðferð á öðru auganu.

Ónæmissvörun

Hætta er á ónæmissvörun í tengslum við notkun ranibizumabs. Þar sem möguleiki er á aukinni altækri (systemic) útsetningu hjá sjúklingum með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki, er ekki hægt að útiloka aukna hættu á að fram komi ofnæmi hjá þessum sjúklingum. Einnig skal gefa sjúklingunum fyrirmæli um að láta vita af því ef augnbólga fer versnandi en slíkt getur verið klínískt einkenni myndunar mótefna í auganu.

Samhliða notkun annarra lyfja gegn VEGF (æðapelsvaxtarþætti)

Ekki skal nota ranibizumab samhliða öðrum lyfjum gegn æðapelsvaxtarþætti (hvort sem þau eru notuð staðbundið eða ekki).

Notkun Rexatilux frestað

Sleppa skal skammti og ekki hefja meðferð að nýju fyrr en komið er að næsta fyrirhuguðum skammti ef:

- Besta leiðrétt sjónskerpa (BCVA) minnkar um ≥ 30 bókstafi samanborið við síðasta mat á sjónskerpu.
- Augnþrýstingur er ≥ 30 mmHg.
- Sjónurof á sér stað.
- Blæðing verður undir sjónu og nær til miðjudældar (fovea centralis) eða ef blæðingin er $\geq 50\%$ af samanlögðu skemmda svæðinu.
- Augnaðgerð hefur verið gerð á síðastliðnum 28 dögum eða er fyrirhuguð á næstu 28 dögum.

Rof á sjónulitþekjuvef

Áhættuþættir tengdir rofi á sjónulitþekjuvef (retinal pigment epithelial tear), eftir meðferð með lyfjum gegn æðapelsvaxtarþætti við votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum og hugsanlega öðrum tilbrigðum nýæðamyndunar í æðu eru m.a. víðfeðmt og/eða mikið sjónulitþekjulos. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með þessa áhættuþætti fyrir rofi sjónulitþekjuvefs þegar meðferð með ranibizumabi er hafin.

Sjónulos með rofi eða sjónudepilsgöt

Hætta skal meðferð hjá þeim sem eru með sjónulos með rofi og hjá þeim sem eru með 3. eða 4. stigs sjónudepilsgöt.

Sjúklingahópar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um

Einungis takmörkuð reynsla er af meðferð hjá sjúklingum með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki af tegund I. Ekki hafa farið fram rannsóknir á meðferð með ranibizumabi hjá sjúklingum sem áður hafa fengið inndælingar í glerhlaup, hjá sjúklingum með virkar útbreiddar sýkingar eða hjá sjúklingum með

annan augnsjúkdóm samtímis eins og sjónulos eða sjónudepilsgat. Takmörkuð reynsla er af meðferð með ranibizumabi hjá sjúklingum með sykursýki með HbA1c yfir 108 mmól/mól (12%) og engin reynsla hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórna á. Við meðferð slíkra sjúklinga skal lækinn hafa í huga þennan skort á upplýsingum.

Ekki eru fullnægjandi upplýsingar til staðar til að álykta um verkun ranibizumabs hjá sjúklingum með bláæðalokun í sjónu sem eru með óafturkræfa sjónskerðingu vegna blóðþurrðar.

Hjá sjúklingum með sjúkdómsbreytingar í augnbotni vegna nærsýni liggja fyrir takmarkaðar upplýsingar um verkun ranibizumabs hjá sjúklingum sem áður hafa gengist undir árangurslausu ljósnæmismeðferð með verteporfini (vPDT). Einnig, þrátt fyrir að samræmi hafi komið fram varðandi verkun hjá einstaklingum með skemmdir undir miðjudæld (subfoveal) og við miðjudæld (juxtafoveal), eru upplýsingarnar ekki fullnægjandi til að álykta um verkun ranibizumabs hjá einstaklingum með sjúkdómsbreytingar í augnbotni vegna nærsýni sem eru með skemmdir utan miðjudældar (extrafoveal).

Altæk áhrif eftir notkun í glerhlaup

Greint hefur verið frá altækum aukaverkunum, þar með talið blæðingum sem ekki tengjast augum og slagæðasegareki, eftir inndælingu VEGF blokka í glerhlaup.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi meðferðar hjá sjúklingum með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki, bjúg í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu eða sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu af völdum sjúkdómsbreytinga í augnbotni vegna nærsýni, og fyrri sögu um heilablóðfall eða skammvinn blóðþurrðarköst. Gæta skal varúðar við meðhöndlun slíkra sjúklinga (sjá kafla 4.8).

Rexatilux inniheldur pólýsorbit.

Þetta lyf inniheldur 0,005 mg af pólýsorbiti 20 í hverjum 0,05 ml skammti sem er gefinn, sem jafngildir 0,10 mg/ml. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum.

Sjá kafla 5.1 varðandi samhliða ljósnæmismeðferð með verteporfini og meðferð með Rexatilux við votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum og sjúkdómsbreytingar í augnbotni vegna nærsýni.

Varðandi samhliða notkun lasermeðferðar og Rexatilux við bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki og lokunar bláæðargreinar í sjónu (branch RVO), sjá kafla 4.2 og 5.1.

Í klínískum rannsóknum á meðferð við sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki (DME) kom fram að hjá sjúklingum sem fengu ranibizumab hafði samhliða meðferð með thiazolidindíon-lyfjum ekki áhrif á sjónskerpu eða miðlæga þykkun í undirlagi sjónu (central retinal subfield thickness).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir kvenna

Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

Meðganga

Engar klínískar upplýsingar um notkun ranibizumabs á meðgöngu liggja fyrir. Rannsóknir á cynomolgus öpum benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu eða þroska fósturvísis/fósturs (sjá kafla 5.3). Altæk útsetning fyrir ranibizumabi er lítil eftir notkun í auga, en vegna

Þess hver verkunarmátinn er, verður að gera ráð fyrir að ranibizumab geti hugsanlega valdið vansköpun og eiturvekunum á fósturvísi/fóstur. Því má ekki nota ranibizumab á meðgöngu nema væntanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Konum sem vilja verða þungaðar og hafa fengið meðferð með ranibizumabi er ráðlagt að bíða í að minnsta kosti 3 mánuði eftir síðasta skammt af ranibizumabi áður en getnaður fer fram.

Brjóstagjöf

Samkvæmt mjög takmörkuðum upplýsingum getur ranibizumab skilist út í brjóstamjólki í litlu magni. Áhrif ranibizumabs á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Sem varúðarráðstöfun er ekki mælt með að barn sé haft á brjósti meðan á meðferð með Rexatilux stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sú aðferð sem notuð er við gjöfina getur valdið tímabundnum sjóntruflunum, sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem finna fyrir þessum einkennum mega hvorki stunda akstur né notkun véla þar til þessar tímabundnu sjóntruflanir eru liðnar hjá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Flestar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir notkun ranibizumabs tengjast aðferðinni við inndælinguna í glerhlaup.

Algengustu aukaverkanirnar á augu sem greint hefur verið eftir inndælingu ranibizumabs eru: augnverkur, blóðsókn í auga, aukinn augnþrýstingur, glerhlaupsbólga, glærulos, blæðing í sjónu, sjóntruflanir, augngrugg, blæðing í táru, augnerting, tilfinning um korn í auga, aukin táraseyting, hvarmabólga, augnþurrkur og augnkláði.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá og ekki tengjast augum eru höfuðverkur, nefkoksbólga og liðverkir.

Sjaldgæfari en alvarlegri aukaverkanir eru innri augnknattarbólga, blindi, sjónulos, rifun á sjónu og drer vegna meðferðartengdra áverka (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir sem komu fram eftir notkun ranibizumabs í klínískum rannsóknum eru teknar saman í töflunni hér á eftir.

Aukaverkanir settar upp í töflu[#]

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærakerfi og tíðni sem hér segir: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Mjög algengar

Algengar

Nefkoksbólga

Þvagfærasýking*

Blóð og eitlar

Algengar

Blóðleysi

Ónæmiskerfi <i>Algengar</i>	Ofnæmi
Geðræn vandamál <i>Algengar</i>	Kvíði
Taugakerfi <i>Mjög algengar</i>	Höfuðverkur
Augu <i>Mjög algengar</i>	Glerhlaupsbólga, glæruþros, blæðing í sjónu, sjóntruflanir, augnverkur, augngrugg, blæðing í tár, augnerting, tilfinning um korn í auga, aukin társeyting, hvarmabólga, augnþurrkur, blóðsókn í auga, augnkláði.
<i>Algengar</i>	Hrörnun sjónu, sjónuröskun, sjónulos, rof sjónu, sjónulitþekjulosa, rof sjónulitþekjuvefs, skert sjónskerpa, blæðing í glerhlaupi, glæruhlaupsröskun, æðahjúpsbólga, litubólga, litu- og brárkleggjabólga, drer, drer undir augasteinshýði, ógegnasæi bakhluta augasteinsins, depilglærubólga, skrámur á glæru, ertiroði í fremra augnhólfi, þokusýn, blæðing á stungustað, blæðing í auga, tárubólga, ofnæmistárubólga, útferð úr auga, blossasýn, ljósfælni, óþægindi í auga, bjúgur á augnlokum, verkur í augnlokum, blóðsókn í tár.
<i>Sjaldgæfar</i>	Blinda, innri augnknattarbólga, framhólfsgroftur, blæðing í framhólfi, glærukvilli, viðloðun lithimnu, útfellingar í glæru, glærubjúgur, rákir í glæru, verkur á stungustað, erting á stungustað, óeðlileg tilfinning í auga, erting í augnlokum.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti <i>Algengar</i>	Hósti
Meltingarfæri <i>Algengar</i>	Ógleði
Húð og undirhúð <i>Algengar</i>	Ofnæmisviðbrögð (útbrot, ofsakláði, kláði, roði)
Stoðkerfi og bandvefur <i>Mjög algengar</i>	Liðverkir
Rannsóknaniðurstöður <i>Mjög algengar</i>	Hækkaður augnþrýstingur
[#] Aukaverkanir voru skilgreindar sem aukaverkanir (hjá að minnsta kosti 0,5 prósentustigum sjúklinga) sem komu oftast fyrir (að minnsta kosti 2 prósentustigum) hjá sjúklingum á meðferð með ranibizumabi 0,5 mg en hjá þeim sem fengu samanburðarmeðferð (lyfleysu eða ljósnæmismeðferð með verteporfini)	
[*] sást aðeins hjá sjúklingum með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki	

Aukaverkanir tengdar lyfjaflokki

Í III. stigs rannsóknunum á votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum kom fram smávægileg aukning á heildartíðni blæðinga, sem ekki tengdust augum, sem er aukaverkun sem hugsanlega tengist altækri (systemic) hömlun á VEGF (æðabælsvaxtarþætti), hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ranibizumabi. Hinsvegar var ekkert samræmi milli mismunandi blæðinga. Fræðileg hætta á slagæðasegareki, þar með talið heillaslagi og hjartadrep, er fyrir hendi í kjölfar notkunar VEGF blokka í glerhlaup. Í klínískum rannsóknum á ranibizumabi var tíðni slagæðasegareka lág hjá sjúklingum með aldurstengda hrörnun í augnbotnum (AMD), bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki (DME), sykursýkissjónukvilla með

nýæðamyndun (PDR), bláæðalokun í sjónu (RVO) og nýæðamyndun í æðu (CNV) og ekki var mikill munur á tíðni milli hópanna sem fengu meðferð með ranibizumabi annars vegar og samanburðarlyfi hins vegar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá tilvikum um ofskömmtnun fyrir slysi í klínískum rannsóknum á votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum og upplýsingum eftir markaðssetningu. Þær aukaverkanir sem tengdust þessum tilvikum sem greint var frá voru aukinn augnþrýstingur, tímabundin blinda, skert sjónskerpa, glærubjúgur, verkur í glæru og verkur í auga. Ef ofskömmtnun á sér stað skal fylgjast með augnþrýstingi og meðhöndla hann ef lækinn telur þess þörf.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Augnlyf, efni sem draga úr nýmyndun æða, ATC-flokkur: S01LA04.

Rexatilux er líftæknilyfshliðstæða. Nánari upplýsingar eru aðgengilegar á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarháttur

Ranibizumab er einstofna mannaaðlagður mótefnisbútur, framleiddur með raðbrigðatækni, sem beint er gegn æðapelsvaxtarþætti A í æðum manna (VEGF-A). Það binst með mikilli sækni við ísoform VEGF-A (t.d. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ og VEGF₁₆₅), og kemur þannig í veg fyrir að VEGF-A bindist viðtökum sínum VEGFR-1 og VEGFR-2. Binding VEGF-A við viðtaka sína leiðir til fjölgunar innanþekjufrumna og æðanýmyndunar, sem og æðaleka, en þetta er allt talið eiga þátt í framvindu nýæðamyndandi aldurstengdrar hrörnunar í augnbotnum, sjúkdómsbreytinga í augnbotni vegna nærsýni (pathologic myopia) og nýæðamyndunar í æðu eða sjónskerðingar vegna annaðhvort bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki eða bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu í fullorðnum.

Verkun og öryggi

Meðferð við votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum

Klínískt öryggi og verkun ranibizumabs við votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum hefur verið metið í þremur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu eða virku lyfi sem stóðu yfir í 24 mánuði, hjá sjúklingum með æðanýmyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum. Alls tóku 1.323 sjúklingar (879 fengu virkt efni og 444 fengu lyfleysu) þátt í þessum rannsóknum.

Í rannsókn FVF2598g (MARINA) var 716 sjúklingum með vægar klassískar skemmdir eða dulinn sjúkdóm án klassískra skemmda slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 og fengu mánaðarlega inndælingu með raniizumabi 0,3 mg, ranibizumabi 0,5 mg eða lyfleysu.

Í rannsókn FVF2587g (ANCHOR) var 423 sjúklingum sem voru að stærstum hluta með klassíska nýæðamyndun í æðu slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 og fengu ranibizumab 0,3 mg mánaðarlega, ranibizumab 0,5 mg mánaðarlega eða ljósnæmismeðferð með verteporfini (í upphafi og á 3 mánaða fresti eftir það ef æðamyndataka með flúrskímulausn sýndi þrálátan eða endurkominn æðaleka).

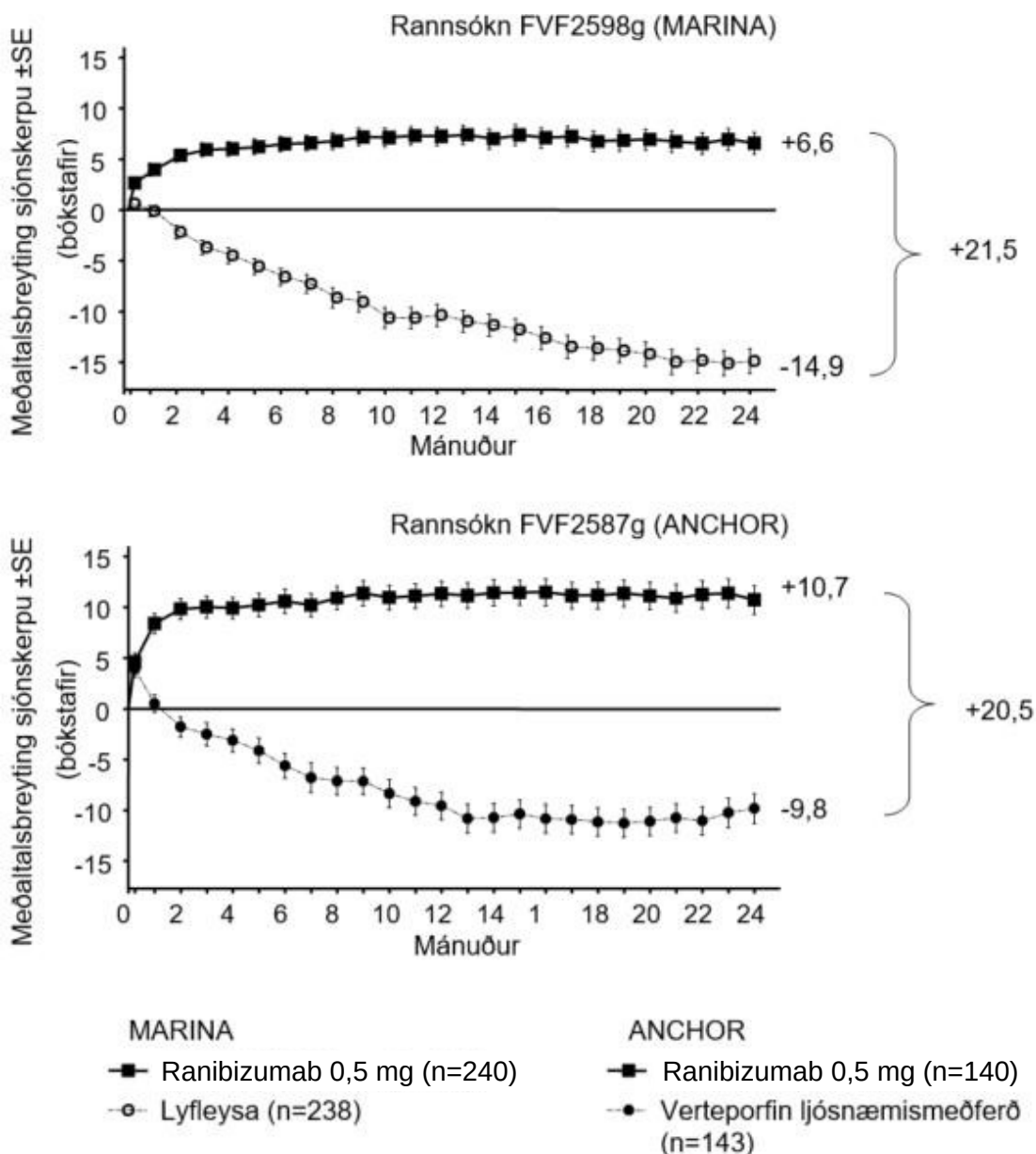
Helstu niðurstöður mælinga eru teknar saman í töflu 1 og mynd 1.

Tafla 1 Niðurstöður eftir 12 og 24 mánuði í FVF2598g (MARINA) rannsókninni og FVF2587g (ANCHOR) rannsókninni

Niðurstöður mælinga	Mánuður	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Lyfleysa (n=238)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	Verteporfin PDT (n=143)	Ranibizumab 0,5 mg (n=140)
Tap á sjónskerpu um <15 bókstafi (%) ^a (viðhald sjónar, aðalendapunktur)	12. mánuður	62%	95%	64%	96%
	24. mánuður	53%	90%	66%	90%
Aukning sjónskerpu um ≥15 bókstafi (%) ^a	12. mánuður	5%	34%	6%	40%
	24. mánuður	4%	33%	6%	41%
Meðalbreyting á sjón- skerpu (bókstafir) (staðalfrávik) ^a	12. mánuður	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24. mánuður	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Mynd 1 Meðaltalsbreyting sjónskerpu á 24 mánuðum frá upphafi í rannsókn FVF2598g (MARINA) og í rannsókn FVF2587g (ANCHOR)



Niðurstöður úr báðum rannsóknunum bentu til þess að áframhaldandi meðferð með ranibizumabi geti einnig haft ávinning í för með sér hjá sjúklingum sem töpuðu ≥ 15 bókstöfum í bestu leiðréttri sjónskerpu á fyrsta ári meðferðar.

Fram kom tölfræðilega marktæk bæting á sjón samkvæmt því sem sjúklingarnir greindu frá í bæði MARINA og ANCHOR á meðferð með ranibizumabi miðað við samanburðarhóp samkvæmt NEI VFQ-25.

Í rannsókn FVF3192g (PIER) var 184 sjúklingum með allar tegundir nýæðamyndandi aldurstengdrar hrörnunar í augnbotnum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 og fengu ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg eða inndælingu með lyfleysu einu sinni í mánuði, 3 mánuði í röð og síðan á 3 mánaða fresti. Frá mánuði rannsóknarinnar var sjúklingum sem fengu lyfleysu leyft að fá meðferð með ranibizumabi og frá 19. mánuði var hægt að fá tíðari meðferð. Sjúklingar sem fengu meðferð með ranibizumab í PIER fengu að meðaltali 10 heildarmeðferðir.

Eftir aukna sjónskerpu í upphafi (eftir mánaðarlega skammta), minnkaði sjónskerpa að meðaltali hjá sjúklingum sem fengu meðferð ársfjórðungslega og hafði fallið aftur að upphafsgildi eftir 12 mánuði og

Þessi áhrif voru enn til staðar í 24 mánuði hjá meirihluta sjúklinga sem fékk meðferð með ranibizumabi (82%). Takmarkaðar niðurstöður frá einstaklingum sem fengu lyfleysu en fengu síðar meðferð með ranibizumabi benda til þess að það að hefja meðferð sem fyrst sé árangursríkara til viðhalds sjónskerpu.

Niðurstöður úr tveimur rannsóknum (MONT BLANC, BPD952A2308 og DENALI, BPD952A2309) sem gerðar voru eftir að markaðsleyfi var gefið út staðfestu verkun ranibizumabs en sýndu ekki fram á viðbótaráhrif samhliðameðferðar með verteporfini (Visudyne ljósnæmismeðferð) og ranibizumabs samanboreið við meðferð með ranibizumabi einu sér.

Meðferð við sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu af völdum breytinga í augnbotni vegna nærsýni

Öryggi og verkun ranibizumabs hjá sjúklingum með sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu af völdum sjúkdómsbreytinga í augnbotni vegna nærsýni var metið út frá 12 mánaða upplýsingum úr tvíblindu lykilsamanburðarrannsókninni F2301 (RADIANCE). Í rannsókninni var 277 sjúklingum slembiræðið í hlutfallinu 2:2:1 í eftirtalda hópum:

- Hópur I (ranibizumab 0,5 mg, skammtaáætlun fór eftir „stöðugleika“ viðmiði skilgreindu sem engin breyting á bestu leiðréttu sjónskerpu samanboreið við tvær síðustu mánaðarlegar skoðanir).
- Hópur II (ranibizumab 0,5 mg, skammtaáætlun fór eftir „sjúkdómsvirkni“ viðmiði skilgreindu sem sjónskerðing sem rekja má til vökva innan eða undir sjónu eða virks leka vegna nýæðamyndunar í æðu samkvæmt mati með sneiðmyndatöku (optical coherence tomography (OCT)) og/eða flúreskímandi æðamyndatöku (fluorescein angiography).
- Hópur III (ljósnæmismeðferð með verteporfini (vPDT) – sjúklingar máttu fá meðferð með ranibizumabi frá 3. mánuði).

Í hópum II, sem fékk ráðlagða skammta (sjá kafla 4.2), þurftu 50,9% sjúklinganna 1 eða 2 inndælingar, 34,5% þurftu 3 til 5 inndælingar og 14,7% þurftu 6 til 12 inndælingar á því 12 mánaða tímabili sem rannsóknin stóð yfir. 62,9% sjúklinga í hópum II höfðu ekki þörf fyrir inndælingar á seinni 6 mánuðum rannsóknarinnar.

Helstu niðurstöður úr RADIANCE eru teknar saman í töflu 2 og mynd 2.

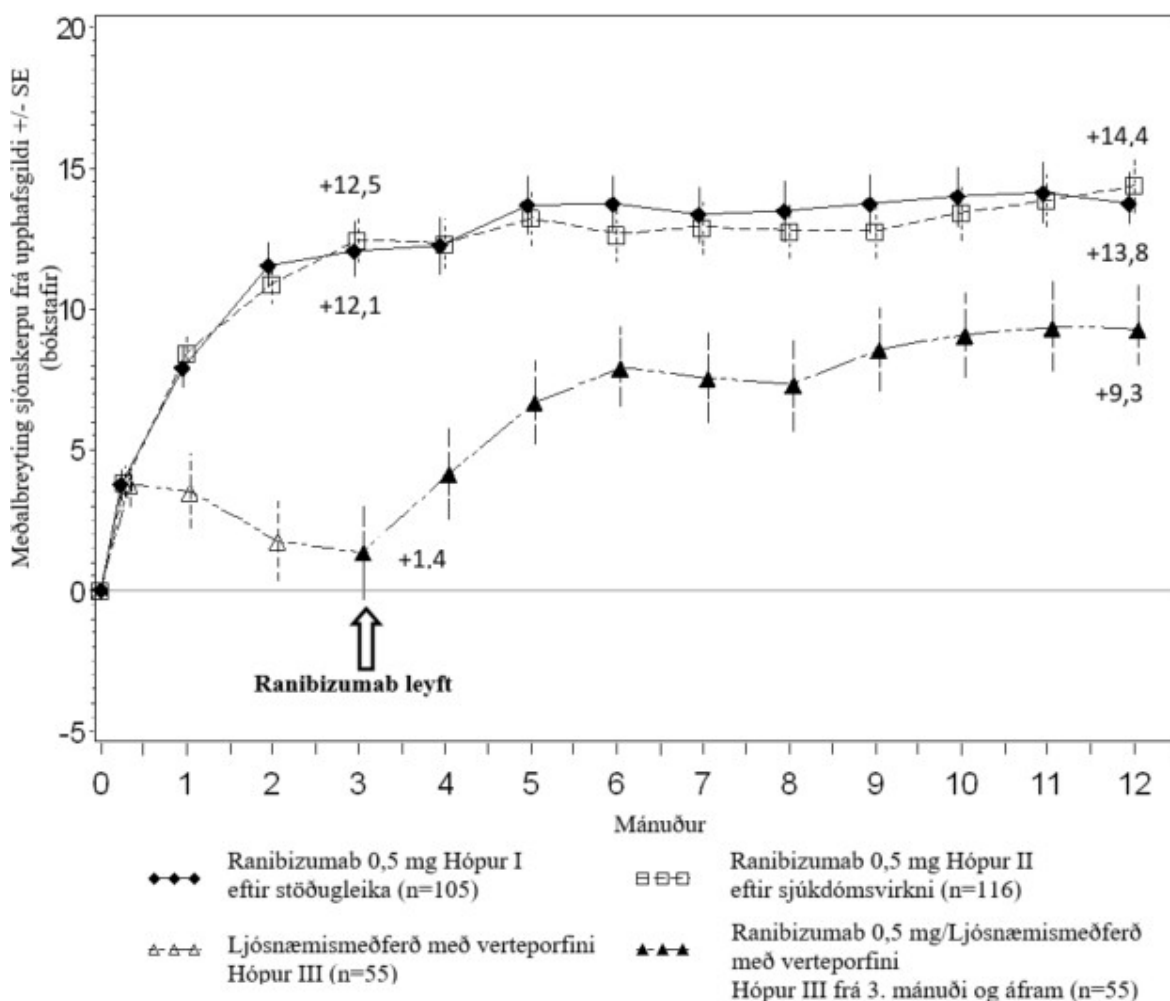
Tafla 2 Niðurstöður eftir 3. og 12. mánuð (RADIANCE)

	Hópur I Ranibizumab 0,5 mg „stöðugleiki sjónar“ (n=105)	Hópur II Ranibizumab 0,5 mg „sjúkdómsvirkni“ (n=116)	Hópur III vPDT ^b (n=55)
3. mánuður			
Meðaltalsbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu frá 1. mánuði til 3. mánaðar samanboreið við upphafsgildi ^a (bókstafir)	+10,5	+10,6	+2,2
Hlutfall sjúklinga með aukna sjónskerpu um: ≥15 bókstafi, eða náðu ≥84 bókstöfum með bestu leiðréttu sjónskerpu	38,1%	43,1%	14,5%
12. mánuður			
Fjöldi inndælinga fram að 12. mánuði:			
Meðaltal	4,6	3,5	Á ekki við
Miðgildi	4,0	2,5	Á ekki við
Meðaltalsbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu frá 1. mánuði til 12. mánaðar samanboreið við upphafsgildi (bókstafir)	+12,8	+12,5	Á ekki við
Hlutfall sjúklinga með aukna sjónskerpu um: ≥15 bókstafi, eða náðu ≥84 bókstöfum með bestu leiðréttu sjónskerpu	53,3%	51,7%	Á ekki við

^a p<0,00001 samanburður við viðmiðunarhóp sem fékk ljósnæmismeðferð með verteporfini (vPDT)

^b Samanburður fram að 3. mánuði. Sjúklingum sem var slembiræðið á ljósnæmismeðferð með verteporfini var leyft að fá meðferð með ranibizumabi frá 3. mánuði (í hópum III fengu 38 sjúklingar meðferð með ranibizumabi frá 3. mánuði)

Mynd 2 Meðalbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu frá upphafsgildum til 12. mánaðar (RADIANCE)



Bættri sjón fylgdi minnkun á miðþykkt sjónu.

Fram kom að ávinningur sem sjúklingarnir greindu frá var meiri hjá hópnum sem fengu meðferð með ranibizumabi en hópnum sem fékk ljósnaemismeðferð með verteporfini (p -gildi $<0,05$) hvað varðar bætingu á heildarskori og nokkrum undirkvörðum (almenn sjón, nærsjón, geðheilsa og hversu mikið viðkomandi er háður öðrum) NEI VFQ-25.

Meðferð við sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu (af öðrum orsökum en nærsýni og votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum)

Öryggi og verkun ranibizumabs hjá sjúklingum með sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu var metið út frá upplýsingum úr 12 mánaða tvíblindri, lykilsamanburðarrannsókn með lyfleysu G2301 (MINERVA). Í rannsókninni var 178 fullorðnum sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 og fengu:

- ranibizumab 0,5 mg við upphaf sem fylgt var eftir með einstaklingsbundinni skömmtun miðað við virkni sjúkdóms metið út frá sjónskerpu og/eða líffærafræðilegum þáttum (t.d skert sjónskerpa, vökvi innan eða undir sjónu, blæðingar eða leki);
- inndæling með lyfleysu við upphaf sem fylgt var eftir með einstaklingsbundinni meðferð sem fór eftir virkni sjúkdóms.

Eftir 2. mánuð fengu allir sjúklingar opna meðferð með ranibizumabi eftir þörfum.

Lykilniðurstöður úr MINERVA eru teknar saman í töflu 3 og mynd 3. Fram kom bætt sjón og henni fylgdi minnkandi miðlæg þykknun í undirlagi sjónu á 12 mánaða tímabilinu.

Meðalfjöldi inndælinga á 12 mánuðum var 5,8 hjá ranibizumab hópnum og 5,4 hjá sjúklingum í lyfleysuhópnum sem voru hæfir til að fá ranibizumab frá 2. mánuði og áfram. Í lyfleysuhópnum fengu 7 af 59 sjúklingum enga meðferð með ranibizumabi í augað sem var rannsakað á þessu 12 mánaða tímabili.

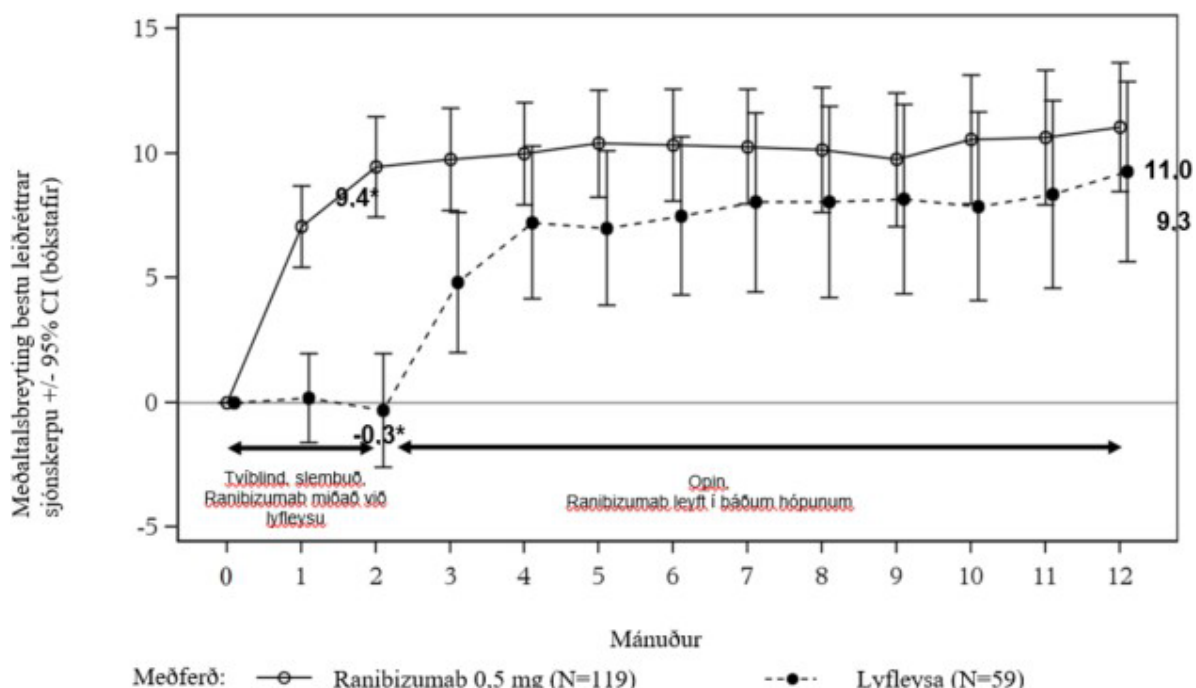
Tafla 3 Niðurstöður eftir 2. mánuð (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Lyfleysa (n=59)
Meðalbreyting bestu leiðréttu sjónskerpu frá upphafsgildi til 2 mánaðar	9,5 bókstafir	-0,4 bókstafir
Aukning um ≥ 15 bókstafi frá upphafi eða 84 stöfum náð eftir 2. mánuð	31,4%	12,3%
Sjúklingar töpuðu ekki >15 bókstöfum frá upphafi þar til eftir 2. mánuð	99,2%	94,7%
Minnkun CSFT ^b frá upphafi að 2. mánuði ^a	77 μ m	-9,8 μ m

^a Einhliða $p < 0,001$ samanborið við lyfleysu

^b CSFT - (miðlæg þykknun í undirlagi sjónu (central retinal subfield thickness))

Mynd 3 Meðalbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) frá upphafsgildum til 12. mánaðar (MINERVA)



* Merkjanlegt meðalgildi BCVA getur verið frábrugðið meðaltali BCVA minnstu kvaðrata (aðeins eftir 2. mánuð)

Við samanburð á ranibizumabi og lyfleysu eftir 2. mánuð komu samsvarandi meðferðaráhrif fram bæði í heildina og hjá undirhópum eftir sjúkdómum við upphaf:

Tafla 4 Heildarmeðferðaráhrif og hjá undirhópum samkvæmt sjúkdómum við upphaf

Heildarniðurstöður og eftir sjúkdómum við upphaf	Meðferðaráhrif fram yfir lyfleysu [bókstafir]	Fjöldi sjúklinga [n] (meðferð +lyfleysa)
Í heildina	9,9	178
Æðarákir (angiod streaks)	14,6	27
Sjónu- og æðukvilli í kjölfar bólgu	6,5	28
Miðlægur alvarlegur æðu- og sjónukvilli	5,0	23
Æðu- og sjónukvilli af óþekktum orsökum	11,4	63
Ýmsir sjúkdómar ^a	10,6	37

^a nær yfir mismunandi sjúkdóma sem komu örsjaldan fyrir og eru ekki með í hinum undirhópnum

Í lykilrannsókninni G2301 (MINERVA) fengu fimm unglingar á aldrinum 12 til 17 ára með sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu opna meðferð með ranibizumabi 0,5 mg við upphaf sem fylgt var eftir með einstaklingsbundinni meðferð eins og hjá fullorðnum. Besta leiðréttu sjónskerpa batnaði miðað við upphafsgildi fram að 12. mánuði hjá öllum fimm sjúklingunum, á bilinu 5 til 38 bókstafi (að meðaltali 16,6 bókstafi). Bætti sjón fylgdi stöðugleiki miðlægrar þykkunar í undirlagi sjónu, eða minnkun á 12 mánaða tímabilinu. Meðalfjöldi ranibizumab inndælinga í augað sem var rannsakað á 12 mánaða tímabili var 3 (á bilinu 2 til 5). Í heildina þoldist meðferð með ranibizumabi vel.

Meðferð við sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki

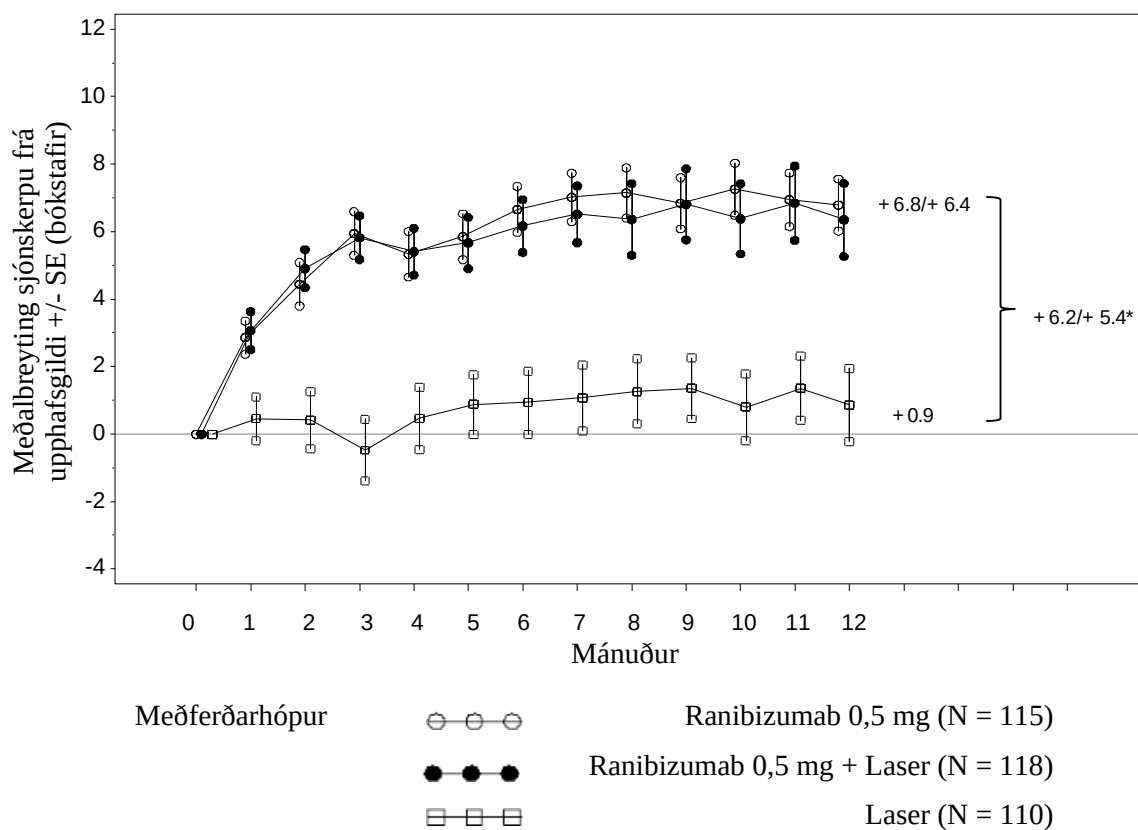
Öryggi og verkun ranibizumabs hefur verið metin í þremur slembuðum samanburðarrannsóknum sem stóðu yfir í að minnsta kosti 12 mánuði. Samtals 868 sjúklingar (708 á virku lyfi og 160 á samanburðarlyfi) tóku þátt í þessum rannsóknum.

Í II stigs rannsókninni D2201 (RESOLVE) voru 151 sjúklingur meðhöndlaður með ranibizumabi (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) eða lyfleysu (n=49) sem gefið var mánaðarlega með inndælingu í glerhlaup. Hjá samanlögðum hópi sjúklinga sem fengu meðferð með ranibizumabi (n=102) var meðalbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu frá 1. til 12. mánaðar miðað við upphafsgildi +7,8 (±7,72) bókstafir, samanborið við -0,1 (±9,77) bókstaf hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og meðalbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) 12 mánuðum frá upphafsgildi var 10,3 (±9,1) bókstafir hjá þeim sem fengu meðferð með ranibizumabi samanborið við -1,4 (±14,2) bókstafi hjá þeim sem fengu lyfleysu (p<0,0001 fyrir meðferðarmun).

Í III. stigs rannsókninni D2301 (RESTORE) var 345 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 og fengu ranibizumab 0,5 mg sem einlyfjameðferð og sýndarlasarmeðferð, eða ranibizumab 0,5 mg ásamt lasarmeðferð, eða lyfleysu með inndælingu og lasarmeðferð. 240 sjúklingar sem áður höfðu lokið 12 mánaða rannsókninni RESTORE voru teknir með í opna fjölsetra, 24-mánaða framlengda rannsókn (RESTORE framlenging). Sjúklingar fengu meðferð með ranibizumabi 0,5 mg eftir þörfum (*pro re nata* (PRN)) í sama auga og í kjarnarannsókninni (D2301 RESTORE).

Helstu niðurstöður mælinga eru dregnar saman í töflu 5 (RESTORE og framlenging rannsóknar) og í mynd 4 (RESTORE).

Mynd 4 Meðaltalsbreyting sjónskerpu frá upphafsgildi og út rannsóknartímabilið í rannsókn D2301 (RESTORE)



SE=staðalskekka meðaltals (standard error of mean)

* Breyting reiknuð með aðferð minnstu kvaðrata (least square means), $p < 0,0001/0,0004$ á grundvelli tvíhliða lagskipts Cochran-Mantel-Haenszel prófs

Samræmi var milli verkunar hjá flestum undirhópunum eftir 12 mánuði. Hins vegar virtust einstaklingar með bestu leiðréttu sjónskerpu í upphafi > 73 bókstafir og bjúg í sjónudepli með miðþykkt sjónu $< 300 \mu\text{m}$ ekki hafa ávinning af meðferð með ranibizumabi samanborið við lasermeðferð.

Tafla 5 Niðurstöður mælinga eftir 12 mánuði í rannsókn D2301 (RESTORE) og eftir 36 mánuði í rannsókn D2301-E1 (RESTORE framlenging)

Niðurstöður mælinga eftir 12 mánuði samborið við upphafsgildi í rannsókn D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=118	Laser n=110
Meðaltalsbreyting bestu leiðréttrar sjónskerpu (BCVA) frá 1. mánuði til 12. mánaðar ^a (± staðalfrávik)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Meðalbreyting í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) eftir 12 mánuði (± staðalfrávik)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Aukning um ≥15 bókstafi eða bestu leiðréttrar sjónskerpu (BCVA) ≥84 bókstafir eftir 12 mánuði (%)	22,6	22,9	8,2
Meðalfjöldi inndælinga (mánuðir 0-11)	7,0	6,8	7,3 (lyfleysa)
Niðurstöður mælinga eftir 36 mánuði með rannsókn D2301 (RESTORE) sem upphafsgildi borið saman við rannsókn D2301-E1 (RESTORE framlenging)	Ranibizumab áður 0,5 mg n=83	Ranibizumab áður 0,5 mg + laser n=83	Laser áður n=74
Meðalbreyting í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) eftir 24 mánuði (staðalfrávik)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Meðalbreyting í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) eftir 36 mánuði (staðalfrávik)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Aukning um ≥15 bókstafi eða bestu leiðréttrar sjónskerpu (BCVA) ≥84 bókstafir eftir 36 mánuði (%)	27,7	30,1	21,6
Meðalfjöldi inndælinga (mánuðir 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0.0001 fyrir samanburð ranibizumab-arma og laser-arms.

n í D2301-E1 (RESTORE framlenging) er fjöldi sjúklinga með gildi bæði í upphafi rannsóknar D2301 (RESTORE) (mánuður 0) og við heimsókn í 36. mánuði.

* Hlutfall sjúklinga sem ekki þurfti að fá neina meðferð með ranibizumabi í framlengingarhlutanum var 19% hjá þeim sem áður höfðu fenguð ranibizumab, 25% hjá þeim sem höfðu áður fengið ranibizumab + lasermeðferð og 20% hjá þeim sem áður höfðu fengið lasermeðferð.

Tölfræðilega marktækur ávinningur að mati sjúklinga með tilliti til flestra sjóntengdra athafna kom fram við meðferð með ranibizumabi (með eða án lasermeðferðar) framyfir samanburðarhópinn, metið samkvæmt NEI VFQ-25 (the National Eye Institute Visual Function Questionnaire). Ekki var hægt að ákvarða mun milli meðferða með tilliti til annarra undirmælikvarða spurningalistans.

Öryggi ranibizumabs til langs tíma sem kom fram í 24 mánaða framlengdu rannsókninni var samsvarandi þekktu öryggi ranibizumab.

Í IIIb stigs rannsókninni D2304 (RETAIN) var 372 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá:

- ranibizumab 0,5 mg samhliða lasermeðferð eftir meðferðaráætlun um meðferð og lengingu meðferðarbils (treat-and-extend (TE)),
- ranibizumab 0,5 mg einlyfjameðferð eftir meðferðaráætlun um meðferð og lengingu meðferðarbils (treat-and-extend (TE)),
- ranibizumab 0,5 mg einlyfjameðferð samkvæmt meðferðaráætlun eftir þörfum (*pro re nata* (PRN)).

Í öllum meðferðarhópum var ranibizumab gefið mánaðarlega þar til besta leiðrétt sjónskerpa (BCVA) var metin stöðug í a.m.k. þremur mánaðarlegum mælingum í röð. Eftir meðferðaráætlun um meðferð og lengingu meðferðarbils (TE) var ranibizumab gefið á 2-3 mánaða fresti. Hjá öllum hópum var mánaðarleg meðferð hafin á ný ef besta leiðrétt sjónskerpa (BCVA) minnkaði vegna aukins bjúgs í

sjónudepli af völdum sykursýki (DME) og var haldið áfram þar til stöðugri bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) var aftur náð.

Fjöldi heimsókna sem boðað var til eftir inndælingarnar 3 í upphafi var 13 eftir meðferðaráætlun um meðferð og lengingu meðferðarbils (TE) og 20 eftir meðferðaráætlun eftir þörfum (PRN). Með báðum TE meðferðaráætlunum héldu meira en 70% sjúklinganna bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) með meðaltímalengd milli heimsókna ≥ 2 mánuði.

Niðurstöður mælinga eru dregnar saman í töflu 6.

Tafla 6 Niðurstöður rannsóknar D2304 (RETAIN)

Niðurstöður mælinga bornar saman við upphafsgildi	TE ranibizumab 0,5 mg + laser n=117	TE ranibizumab 0,5 mg eingöngu n=125	PRN ranibizumab 0,5 mg n=117
Meðalbreyting í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) frá 1. til 12. mánaðar (staðalfrávik)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Meðalbreyting í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) frá 1. til 24. mánaðar (staðalfrávik)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Meðalbreyting í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) eftir 24 mánuði (staðalfrávik)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Aukning um ≥ 15 bókstafi eða bestu leiðréttrar sjónskerpu (BCVA) ≥ 84 bókstafi eftir 24 mánuði (%)	25,6	28,0	30,8
Meðalfjöldi inndælinga (mánuðir 0-23)	12,4	12,8	10,7

^a $p < 0,0001$ fyrir jafngildispróf gagnvart PRN

Í rannsóknum á bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki (DME) fylgdi aukningu í bestu leiðréttri sjónskerpu (BCVA) með tímanum meðaltalsminnkun í miðþykkt sjónu (CSFT) í öllum meðferðarhópnum.

Meðferð við sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (PDR)

Lagt hefur verið mat á klínískt öryggi og verkun ranibizumabs hjá sjúklingum með sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun í Protocol S sem lagði mat á meðferð með ranibizumabi 0,5 mg inndælingum í glerhlaup samanborið við ljósbrennslu allrar sjónunnar (panretinal photocoagulation (PRP)).

Aðalendapunktur var meðalbreyting á sjónskerpu eftir 2 ár. Þar að auki voru breytingar á alvarleika sjónukvilla af völdum sykursýki metnar með ljósmyndum af augnbotni samkvæmt alvarleikastigi sykursýkissjónukvilla, DRSS (DR Severity Score).

Protocol S var fjölsetra, slembuð, III. stigs samanburðarrannsókn með samanburði við virkt efni með samhliða hópum til að sýna að verkun sé ekki lakari þar sem 305 sjúklingar (394 rannsóknaraugu) með sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki í upphafi eða ekki, voru skráðir til þátttöku. Í rannsókninni voru inndælingar í glerhlaup með ranibizumabi 0,5 mg bornar saman við hefðbundna meðferð með ljósbrennslu allrar sjónunnar (PRP). Samtals 191 auga (48,5%) var slembiraðað á meðferð með ranibizumabi 0,5 mg og 203 augum (51,5%) var slembiraðað á ljósbrennslu allrar sjónunnar (PRP). Samtals 88 augu (22,3%) voru með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki í upphafi: 42 (22,0%) augu í ranibizumab hópnum og 46 (22,7%) augu í PRP hópnum.

Í þessari rannsókn var meðalbreyting á sjónskerpu eftir 2 ár +2,7 bókstafir í ranibizumab hópnum samanborið við -0,7 bókstafi í PRP hópnum. Breyting reiknuð með aðferð minnstu kvaðrata var 3,5 bókstafir (95% CI [0,2 til 6,7]).

Eftir 1 ár urðu framfarir um ≥ 2 -stig m.t.t. DRSS hjá 41,8% augna sem fengu meðferð með ranibizumabi (n=189) samanborið við 14,6% augna sem fengu PRP (n=199). Áætlaður munur milli ranibizumabs og lasermeðferðar var 27,4% (95% CI: [18,9; 35,9]).

Tafla 7 DRSS framfarir eða versnun um ≥ 2 eða ≥ 3 stig eftir 1 ár í Protocol S (LOCF aðferð)

Flokkuð breyting frá upphafi	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Munur á hlutfalli (%), CI
≥ 2 -stiga framfarir			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 -stiga framfarir			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 -stiga versnun			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 -stiga versnun			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)

DRSS = alvarleikastig sykursýkissjónukvilla (diabetic retinopathy severity score), n = fjöldi sjúklinga sem uppfyllti skilyrðin í heimsókninni, N = heildarfjöldi rannsóknaraugna.

Eftir 1. árið voru framfarir um ≥ 2 -stig m.t.t. DRSS samsvarandi í augum sem ekki voru með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki (39,9%) og augum sem voru með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki í upphafi (48,8%) hjá hópnum sem fékk ranibizumab í Protocol S.

Greining á gögnum eftir 2 ár úr Protocol S sýndi að 42,3% (n=80) augna í hópnum sem fékk ranibizumab var með framfarir um ≥ 2 -stig m.t.t. DRSS miðað við upphafsgildi samanborið við 23,1% (n=46) augna í PRP hópnum. Í hópnum sem fékk ranibizumab komu fram framfarir um ≥ 2 -stig m.t.t. DRSS miðað við upphafsgildi í 58,5% (n=24) augna með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki í upphafi og 37,8% (n=56) augna sem ekki voru með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki.

DRSS var einnig metið í þremur aðskildum III. stigs rannsóknum á bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki (DME) með virkum samanburði (ranibizumab 0,5 mg eftir þörfum samanborið við lasermeðferð) sem tók til alls 875 sjúklinga þar sem u.þ.b. 75% voru af asískum uppruna. Í safngreiningu á þessum þremur rannsóknum urðu framfarir um ≥ 2 -stig m.t.t. DRSS í mánuði 12 hjá 48,4% af þeim 315 sjúklingum sem voru með metanlegt DRSS í undirhópi sjúklinga með meðalslæman sjónukvilla af völdum sykursýki eða slæman við upphaf, við meðferð með ranibizumabi (n=192) samanborið við 14,6% sjúklinga sem fengu lasermeðferð (n=123). Áætlaður munur á ranibizumabi og lasermeðferð var 29,9% (95% CI: [20,0; 39,7]). Hjá 405 sjúklingum með metanlegt DRSS og meðalslæman sjónukvilla af völdum sykursýki eða vægari urðu framfarir um ≥ 2 -stig m.t.t. DRSS hjá 1,4% í ranibizumab hópnum og hjá 0,9% í laser hópnum.

Meðferð við sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu (retinal vein occlusion (RVO))

Lagt hefur verið mat á klínískt öryggi og verkun ranibizumabs hjá sjúklingum með sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu, í slembiröðuðu, tvíblindu samanburðarrannsóknunum BRAVO og CRUISE sem gerðar voru hjá sjúklingum með lokun bláæðargreinar í sjónu (BRVO) (n=397) og miðbláæðalokun í sjónu (CRVO) (n=392), tilgreint í sömu röð. Í báðum rannsóknum fengu sjúklingarnir annaðhvort 0,3 mg eða 0,5 mg af ranibizumabi eða lyfleysu með inndælingu. Eftir 6 mánuði var sjúklingunum í hópnum sem fékk lyfleysu víxlað yfir á 0,5 mg af ranibizumabi.

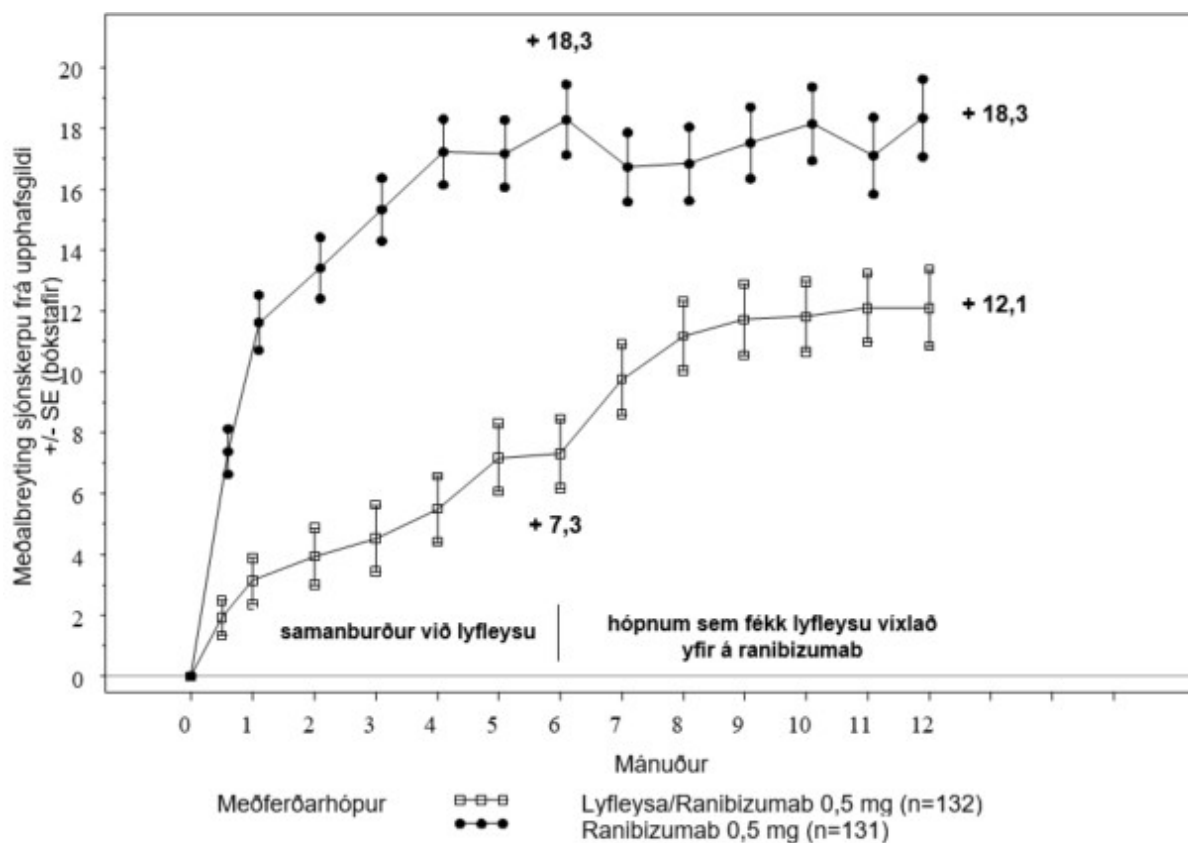
Helstu niðurstöður mælinga úr BRAVO og CRUISE eru teknar saman í töflu 8 og myndum 5 og 6.

Tafla 8 Niðurstöður í 6. og 12. mánuði (BRAVO og CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Lyfleysa/ Ranibizumab 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab 0,5 mg (n=131)	Lyfleysa/ Ranibizumab 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab 0,5 mg (n=130)
Meðaltalsbreyting sjónskerpu í 6. mánuði ^a (bókstafir) (staðalfrávik) (aðalendapunktur)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Meðaltalsbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu í 12. mánuði (bókstafir) (staðalfrávik)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Aukning á sjónskerpu um ≥15 bókstafi í 6. mánuði ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Aukning á sjónskerpu um ≥15 bókstafi í 12. mánuði (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Hlutfall (%) sem fékk björgunarmeðferð með laser á 12 mánuðum	61,4	34,4	Á ekki við	Á ekki við

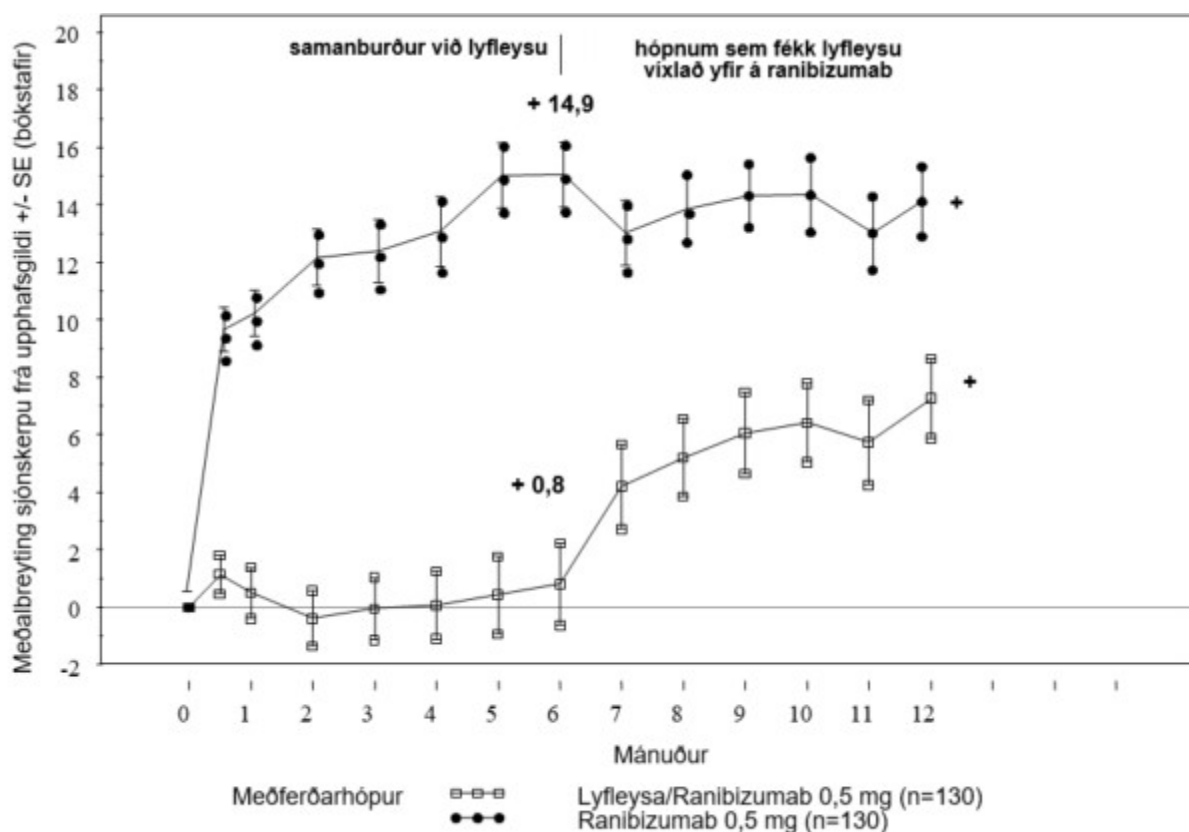
^ap<0,0001 fyrir báðar rannsóknirnar

Mynd 5 Meðalbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu frá upphafsgildum til 6. mánaðar og 12. mánaðar (BRAVO)



SE=standard error of mean

Mynd 6 Meðalbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu frá upphafsgildum til 6. mánaðar og 12. mánaðar (CRUISE)



SE=standard error of mean

Í báðum rannsóknunum fylgdi bættri sjón áframhaldandi og marktæk minnkun á bjúg í sjónudepli samkvæmt mælingum á þykkt sjónu við sjóntaug.

Hjá sjúklingum með miðbláæðalokun í sjónu (CRVO) (CRUISE og framhaldsrannsóknin HORIZON): Sjúklingar, sem fengu lyfleysu fyrstu 6 mánuðina en síðan ranibizumab, náðu ekki sambærilegri aukningu á sjónskerpu eftir 24 mánuði (~6 bókstafir) og sjúklingar sem fengu meðferð með ranibizumabi frá því rannsóknin hófst (~12 bókstafir).

Tölfræðilega marktækur ávinningur að mati sjúklinga samkvæmt undirkvörðum tengdum athöfnum sem tengjast nær- og fjarsjón kom fram við meðferð með ranibizumabi framyfir samanburðarhópinn, metið samkvæmt NEI VFQ-25 (the National Eye Institute Visual Function Questionnaire).

Lagt var mat á langtíma (24 mánuðir) klínískt öryggi og verkun ranibizumabs hjá sjúklingum með sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu í rannsóknunum BRIGHTER (BRVO) og CRYSTAL (CRVO). Í báðum rannsóknunum var 0,5 mg af ranibizumabi samkvæmt meðferðaráætlun gefið eftir þörfum samkvæmt einstaklingsbundnum stöðugleikaviðmiðum. BRIGHTER var 3 arma slembuð rannsókn með virkum samanburði þar sem borin voru saman 0,5 mg af ranibizumabi sem einlyfjameðferð eða samhliða lasermeðferð og lasermeðferð ein sér. Eftir 6 mánuði gátu sjúklingar í hópnum sem fékk lasermeðferð fengið 0,5 mg af ranibizumabi. CRYSTAL var stakarma rannsókn þar sem 0,5 mg af ranibizumabi voru gefin sem einlyfjameðferð.

Lykilniðurstöður úr BRIGHTER og CRYSTAL koma fram í töflu 9.

Tafla 9 Niðurstöður í 6. og 24. mánuði (BRIGHTER og CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg N=180	Ranibizumab 0,5 mg + lasermeðferð N=178	Lasermeðferð* N=90	Ranibizumab 0,5 mg N=356
Meðaltalsbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu í 6. mánuði ^a (bókstafir) (staðalfrávik)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Meðaltalsbreyting á bestu leiðréttu sjónskerpu í 24. mánuði ^b (bókstafir) (staðalfrávik)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Aukning á bestu leiðréttu sjónskerpu um ≥15 bókstafi í 24. mánuði (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Meðalfjöldi innþælinga (staðalfrávik) (0.-23. mánuður)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	Á ekki við	13,1 (6,39)
^a p<0,0001 fyrir samanburð í BRIGHTER í 6. mánuði: Ranibizumab 0,5 mg samanborið við lasermeðferð og ranibizumab 0,5 mg + lasermeðferð samanborið við lasermeðferð. ^b p<0,0001 fyrir núllkenningu í CRYSTAL um að meðalbreyting frá upphafi í 24. mánuði sé núll. * Frá 6. mánuði var meðferð með ranibizumabi 0,5 mg leyfð (24 sjúklingar fengu eingöngu lasermeðferð.				

Í BRIGHTER sýndi ranibizumab 0,5 mg samhliða lasermeðferð ekki yfirburði yfir einlyfjameðferð með ranibizumabi frá upphafi að 24. mánuði (95% CI -2,8; 1,4).

Í báðum rannsóknum kom fram hröð og tölfraðilega marktæk minnkun frá upphafsgildi á miðlægri þykknun í undirlagi sjónu (central retinal subfield thickness) í 1. mánuði. Þessi áhrif héldust fram að 24. mánuði.

Áhrif ranibizumab meðferðar voru svipuð óháð blóðþurrð í sjónhimnu. Í BRIGHTER var meðalbreyting frá upphafi +15,3 bókstafir hjá sjúklingum með blóðþurrð (N=46) og +15,6 bókstafir hjá sjúklingum sem ekki voru með blóðþurrð (N=133), sem fengu einlyfjameðferð með ranibizumabi í 24. mánuði. Í CRYSTAL var meðalbreyting frá upphafi +15,0 bókstafir hjá sjúklingum með blóðþurrð (N=53) og 11,5 bókstafir hjá sjúklingum sem ekki voru með blóðþurrð (N=300), sem fengu einlyfjameðferð með ranibizumabi.

Áhrif hvað varðar bætta sjón komu fram hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð með 0,5 mg af ranibizumabi einu sér óháð því hversu lengi þeir höfðu verið með sjúkdóminn, bæði í BRIGHTER og CRYSTAL. Hjá sjúklingum sem höfðu verið með sjúkdóminn <3 mánuði jókst sjónskerpa um 13,3 og 10,0 bókstafi í 1. mánuði; og 17,7 og 13,2 bókstafi í 24. mánuði í BRIGHTER og CRYSTAL, tilgreint í sömu röð. Samsvarandi framfarir varðandi sjónskerpu hjá sjúklingum sem höfðu verið með sjúkdóminn ≥12 mánuði var 8,6 og 8,4 bókstafir í sömu rannsóknum. Íhuga skal að hefja meðferð við greiningu sjúkdómsins.

Langtímaöryggi ranibizumabs sem kom fram í 24 mánaða rannsóknunum er í samræmi við þekkt öryggi ranibizumabs.

Börn

Öryggi og verkun ranibizumabs 0,5 mg í áfylltri sprautu hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ranibizumabi hjá öllum undirhópum barna við nýæðamyndandi aldurstengdri hrörnun í augnbotnum, sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki, sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu og sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu og sykursýkissjónukvilla (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir mánaðarlega inndælingu ranibizumabs í glerhlaup hjá sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum, var sermisþéttni ranibizumabs yfirleitt lág og hámarksgildi (C_{max}) voru yfirleitt undir þeirri þéttni ranibizumabs sem þarf til að hindra líffræðilega virkni VEGF um 50% (11-27 ng/ml, samkvæmt mati sem gert var á frumufjölgun *in vitro*). C_{max} var í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 0,05 til 1,0 mg/auga. Sermisþéttni hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki bendir til þess að ekki sé hægt að útiloka lítilla hækkaða altæka útsetningu samanborið við það sem kom fram hjá sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum. Sermisþéttni ranibizumabs hjá sjúklingum með bláæðalokun í sjónu var svipuð eða lítilla hærri en sem kom fram hjá sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og brotthvarfi ranibizumabs úr sermi hjá sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum í meðferð með 0,5 mg skammti, er meðaltal helmingunartíma brotthvarfs ranibizumabs úr glerhlaupi um það bil 9 dagar. Meðan á mánaðarlegri gjöf ranibizumabs 0,5 mg/auga í glerhlaup stendur er talið að C_{max} fyrir ranibizumab í sermi, sem næst um það bil 1 sólarhring eftir inndælingu, sé yfirleitt á bilinu 0,79-2,90 ng/ml og að C_{min} sé yfirleitt á bilinu 0,07-0,49 ng/ml. Sermisþéttni ranibizumabs er talin vera um það bil 90.000-falt minni en þéttni ranibizumabs í glerhlaupi.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi: Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka lyfjahvörf ranibizumabs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með nýæðamyndandi aldurstengda hrörnun í augnbotnum voru 68% (136 af 200) sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (vægt skert hjá 46,5% [50-80 ml/mín.], í meðallagi skert hjá 20% [30-50 ml/mín.] og verulega skert hjá 1,5% [< 30 ml/mín.]). Hjá sjúklingum með bláæðalokun í sjónu voru 48,2% (253 af 525) sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (36,4% með vægt skerta, 9,5% með í meðallagi skerta og 2,3% með verulega skerta). Altæk úthreinsun var lítið eitt minni, en það var þó ekki klínískt mikilvægt.

Skert lifrarstarfsemi: Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka lyfjahvörf ranibizumabs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf ranibizumabs í glerhlaup beggja augna hjá cynomolgus öpum í skömmtum á bilinu 0,25 mg/auga og 2,0 mg/auga á 2 vikna fresti í allt að 26 vikur leiddi til skammtaháðra áhrifa á augu.

Í augnum kom fram skammtaháð aukning ertiroða í fremra augnhólfi og skammtaháð frumufjölgun sem nær hámarki 2 dögum eftir inndælingu. Alvarleiki bólgusvörunarinnar minnkar yfirleitt við áframhaldandi inndælingar eða meðan á batatímabili stendur. Í afturhluta augans (posterior segment) kom fram frumuiferð í glerhlaupi og augngrugg, sem einnig hafði tilhneigingu til að vera skammtaháð og var yfirleitt til staðar þar til meðferðartímabilinu lauk. Í 26 vikna rannsókninni reyndist alvarleiki bólgu í glerhlaupi fara vaxandi með fjölda inndælinga. Hins vegar sáust vísbendingar um viðsnúning

eftir batatímabil. Eðli og tímasetning bólgunnar í afturhluta augans bendir til ónæmisstýrðar mótefnasvörunar, sem skiptir hugsanlega ekki máli klínískt séð. Drermyndun kom fyrir hjá nokkrum dýrum eftir að mikil bólga hafði verið til staðar í hlutfallslega langan tíma, sem bendir til þess að breytingarnar á augasteininum séu afleiðing alvarlegrar bólgu. Tímabundin hækkun augnþrýstings kom fram eftir inndælingu í glerhlaup, óháð skammtastærð.

Smásæjar breytingar á augum voru tengdar bólgu og bentu ekki til hrörnunarferla. Fram komu hnúðóttar bólgubreytingar í sjóntaugardoppunni í nokkrum augum. Þessar breytingar í afturhluta augans minnkuðu og hurfu í sumum tilvikum meðan á batatímabili stóð.

Engin merki um almennar eiturverkanir komu fram í kjölfar inndælingar í glerhlaup. Í undirhópi með höndlaðra dýra fundust mótefni gegn ranibizumabi í sermi og glerhlaupi.

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um krabbameinsvaldandi áhrif eða stökkbreytingar.

Inndæling í glerhlaup, hjá öpum með fangi, sem olli hámarks altækri útsetningu sem var 0,9-7 föld sú klíníska útsetning sem getur orðið í versta falli, leiddi ekki til eiturverkana á þroska eða vansköpunar, og hafði engin áhrif á þyngd fylgju eða fylgjuvef, enda þótt miðað við lyfjafræðileg áhrif ætti að líta svo á að ranibizumab gæti hugsanlega valdið vanskapnaði og haft eiturverkun á fósturvísi/fóstur.

Áhrif af völdum ranibizumabs á þroska fóstur-fósturvísis koma líklega ekki fram vegna þess að Fab-hlutinn kemst ekki yfir fylgju. Engu að síður var lýst tilfelli þar sem þétni ranibizumabs í sermi móður var hátt og ranibizumab var til staðar í sermi fósturs, sem bendir til þess að and-ranibizumab mótefni hafi virkað eins og burðarprótein (með Fc hluta) fyrir ranibizumab og minnkað þannig úthreinsun úr sermi hjá móður og gert flutning yfir fylgju mögulegan. Rannsóknarniðurstöður skal túlka með varúð, þar sem rannsóknir á þroska fósturvísis-fósturs voru gerðar á heilbrigðum dýrum með fangi og sjúkdómar (eins og sykursýki) geta breytt gegndræpi fylgjunnar fyrir Fab-hlutum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
 α,α -trehalosadihýdrat
Pólýsorbit 20 (E 432)
Saltsýra (til að stilla pH)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í innsiglaða bakkanum í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Geyma má órofinn bakkann fyrir notkun við stofuhita (25°C) í allt að 30 daga. Þegar hettuglasið hefur verið geymt við stofuhita (25°C) á ekki að setja það aftur í kæli og farga því ef það er ekki notað innan 30 daga eftir geymslu við stofuhita eða fyrir upprunalegan fyrningadag, hvort sem kemur fyrir.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,165 ml af sæfðri lausn í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með brómóbútýlgúmmí á fremri enda stimpilsins og sprautuhettu með hvítu, stífu öryggisinnsgli ásamt grárri hettu yfir oddinn úr brómóbútýlgúmmí með „Luer lock“ millistykki. Áfyllta sprautan er með stimpilstöng og gripi og er í innsigluðum bakka.

Pakkningastærð með einni áfylltri sprautu.

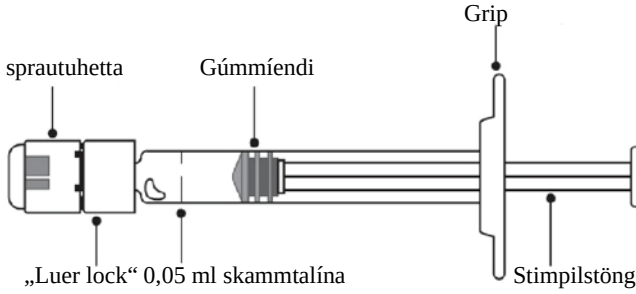
6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

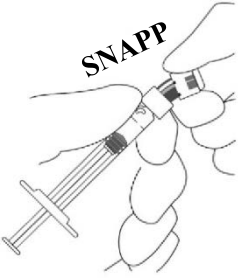
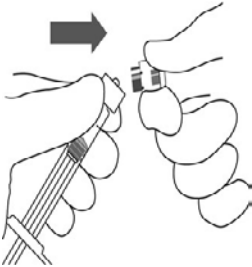
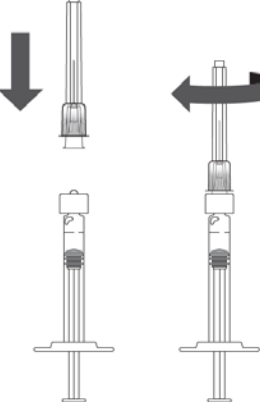
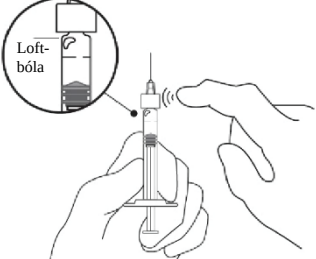
Áfyllta sprautan er einnota. Áfyllta sprautan er sæfð. Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd. Ekki er hægt að tryggja að áfyllta sprautan sé sæfð nema bakkin sé innsiglaður. Ekki nota áfylltu sprautuna ef lausnin er mislituð, skýjuð eða inniheldur agnir.

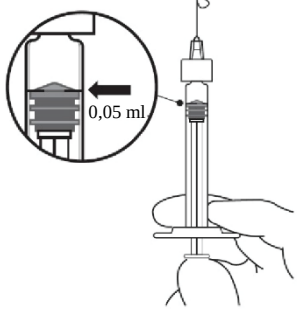
Áfyllta sprautan inniheldur meira en ráðlagðan 0,5 mg skammt. Ekki á að nota allt magnið sem næst úr áfylltu sprautunni (0,1 ml). Umframmagninu á að þrýsta út fyrir inndælingu. Ef öllu innihaldi áfylltu sprautunnar er dælt inn getur það leitt til ofskömmtnar. Til að losna við loftbólurnar ásamt umframmagni af lyfinu á að þrýsta rólega á stimpilinn þar til brúnn fyrir neðan bunguna á gúmmíendanum nemur við svörtu skammtalínuna á sprautunni (jafngildir 0,05 ml, þ.e. 0,5 mg af ranibizumabi).

Nota skal 30G x ½" sæfða nál til inndælingar í glerhlaup.

Fylgið notkunarleiðbeiningunum við undirbúning fyrir notkun Rexatilux í glerhlaup:

Inngangur	Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega áður en áfyllta sprautan er notuð. Áfyllta sprautan er einnota. Áfyllta sprautan er sæfð. Ekki nota lyfið ef pakkningin er skemmd. Viðhafa skal smitgát þegar innsiglaði bakkin er opnaður sem og við öll skref þar á eftir. Athugið: Skammturinn verður að vera stilltur á 0,05 ml.	
Lýsing á áfylltu sprautunni	 Mynd 1	
Undirbúningur	- Gangið úr skugga um að pakkningin innihaldi: - sæfða áfyllta sprautu í innsigluðum bakka. - Flettið lokinu af sprautubakkanum og takið sprautuna varlega upp við smitgát.	
Athugið sprautuna	- Gangið úr skugga um að: - sprautuhettan sé ekki aðskilin frá „Luer lock“ millistykkinu. - sprautan sé ekki skemmd. - lausnin sé tær, litlaus eða fölgul og innihaldi ekki agnir. - Ef eitthvað af ofantöldu er ekki rétt, skal farga áfylltu sprautunni og nota nýja.	

Sprautuhettan fjarlægð	5. Brjótið (ekki snúa) sprautuhettuna af (sjá mynd 2). 6. Fargið sprautuhettunni (sjá mynd 3).	 Mynd 2  Mynd 3
Nálin fest á	7. Festið 30G x ½" sæfða nál þétt á sprautuna með því að skrúfa hana þétt á „Luer lock“ millistykkið (sjá mynd 4). 8. Fjarlægið hettuna varlega af nálinni með því að draga hana beint af (sjá mynd 5). Athugið: Aldrei má strjúka af nálinni.	 Mynd 4  Mynd 5
Losað um loftbólur	9. Haldið sprautunni uppréttri. 10. Ef einhverjar loftbólur eru til staðar á að slá varlega á sprautuna með fingrinum þar til loftbólurnar stíga efst í sprautuna (sjá mynd 6).	 Mynd 6

Skammturinn stilltur	11. Haldið sprautunni í augnhæð og þrýstið varlega á stimpilinn þar til brúnin fyrir neðan bunguna á gúmmíendanum nemur við skammtalínuna (sjá mynd 7). Með þessu losnar burt loft ásamt umframmagni af lausn og skammturinn er stilltur á 0,05 ml. Athugið: Stimpilstöngin er föst við gúmmíendann. Dragið ekki stimpilstöngina til baka – þetta er til að koma í veg fyrir að loft sé dregið upp í sprautuna.	 Mynd 7
Inndælingin	Inndælingin skal fara fram við smitgát. 12. Færið nálina 3,5-4,0 mm aftur fyrir brún inn í glerhlaupsholið, framhjá lárétta lengdarbaugnum og í átt að miðju augnknattarins. 13. Dælið rólega þar til gúmmíendinn er kominn í enda sprautunnar, til að gefa 0,05 ml. 14. Við síðari inndælingar skal nota annan stungustað á augnhvítunni en þann sem síðast var notaður. 15. Eftir inndælinguna skal ekki setja hettuna aftur á nálina eða losa hana af sprautunni. Fleygið notuðu sprautunni ásamt nálinni í ílát sem ætlað er fyrir beitta hluti eða í samræmi við gildandi reglur.	

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2043/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en til markaðssetningar kemur í hverju landi fyrir sig skulu markaðsleyfishafinn og heilbrigðisyfirvöld í viðkomandi landi koma sér saman um endanlegt fræðsluefni.

Markaðsleyfishafi skal tryggja, í kjölfar viðræðna og samþykkis heilbrigðisyfirvalda í hverju landi þar sem Rexatilux er á markaði, að við markaðssetningu og eftir markaðssetningu verði öllum augnlæknastofum, þar sem gert er ráð fyrir að Rexatilux verði notað, afhentur uppfærður upplýsingapakki handa sjúklingum.

Upplýsingapakki til sjúklings skal vera fáanlegur bæði sem prentaðir bæklingar og sem hljóðskrá, þar sem eftirfarandi grundvallaratriði eiga að koma fram:

- Fylgiseðill.
- Undirbúningur fyrir meðferð með Rexatilux.
- Hvað gera þarf í kjölfar meðferðar með Rexatilux.
- Helstu einkenni alvarlegra aukaverkana, þar með talið aukinn augnþrýstingur, augnbólga, sjónulos og rof á sjónu og innri augnknattarbólga með sýkingu.
- Hvenær tafarlaust skal leita til læknis eða sjúkrahúss.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR****HETTUGLAS + SÍUNÁL****1. HEITI LYFS**

Rexatilux 10 mg/ml stungulyf, lausn
ranibizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur ranibizumab 10 mg. Hettuglas sem inniheldur ranibizumab 2,3 mg.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig: L-histidín; α,α -trehalosadihýdrat; pólýsorbit 20; saltsýra; natríumhýdroxíð; vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1x 0,23 ml hettuglas, 1 síunál.

Stakur skammtur fyrir fullorðna: 0,5 mg/0,05 ml. Fleygja skal umframmagni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í glerhlaup.

Hettuglas og síunál eru einungis til notkunar einu sinni.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Síunálin er ekki ætluð til notkunar við inndælingu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2043/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI FYRIR HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rexatilux 10 mg/ml stungulyf, lausn
ranibizumab
Til notkunar í glerhlaup

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2,3 mg/0,23 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR

ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS

Rexatilux 10 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
ranibizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,165 ml af lausn inniheldur 1,65 mg af ranibizumabi (10 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: L-histidín; α,α -trehalosadihýdrat; pólýsorbit 20; saltsýra; natríumhýdroxíð; vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta sem inniheldur 0,165 ml.
Stakur 0,5 mg/0,05 ml skammtur.
Fleggja skal umframmagni fyrir inndælingu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis til notkunar einu sinni. Eftir að innsiglaði bakkinn hefur verið opnaður skal halda áfram við smitgát.
Stillið skammtinn á 0,05 ml skammtalínuna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í glerhlaup.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í innsiglaða bakkanum í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

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

08039, Barcelona,

Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2043/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÞYNNA FYRIR

ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rexatilux 10 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
ranibizumab
Til notkunar í glerhlaup

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Intas Third Party Sales 2005, S.L

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÆÐ

0,165 ml

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI FYRIR

ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rexatilux 10 mg/ml stungulyf, lausn
ranibizumab
Til notkunar í glerhlaup

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,165 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir fullorðinn sjúkling

Rexatilux 10 mg/ml stungulyf, lausn Ranibizumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

FULLORÐNIR

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rexatilux og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Rexatilux
3. Hvernig gefa á Rexatilux
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rexatilux
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rexatilux og við hverju það er notað

Upplýsingar um Rexatilux

Rexatilux er lausn sem dælt er inn í augað. Rexatilux tilheyrir flokki lyfja sem kallast efni sem draga úr nýmyndun æða. Það inniheldur virka efnið ranibizumab.

Við hverju Rexatilux er notað

Rexatilux er notað hjá fullorðnum til að meðhöndla nokkra augnsjúkdóma sem valda sjónskerðingu.

Þessir sjúkdómar eru af völdum skemmda í sjónunni (ljósnæma lagið aftast í auganu) sem eru vegna:

- Vaxtar lekra, óeðlilegra æða. Þetta hefur komið fram í sjúkdómum svo sem aldurstengdri hrörnun í augnbotnum og sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (sem er sjúkdómur af völdum sykursýki). Það getur einnig tengst nýæðamyndun í æðu vegna sjúkdómsbreytinga í augnbotni vegna nærsýni, æðarákum (angioid streaks), miðlægum alvarlegum æðu- og sjónukvilla eða nýæðamyndun í æðu vegna bólgu.
- Bjúgs í sjónudepli (þrota í miðhluta sjónu). Þessi þrota getur verið vegna sykursýki (sjúkdóms sem kallast bjúgur í sjónudepli af völdum sykursýki) eða vegna stíflu í æðunum í sjónunni (sjúkdóms sem kallast bláæðalokun í sjónu).

Hvernig Rexatilux verkar

Rexatilux þekkir og binst sértækt við prótein sem kallast æðapelsvaxtarþáttur A í æðum manna (VEGF-A) sem er til staðar í augunum. Þegar VEGF-A er í of miklu magni veldur hann óeðlilegum æðavexti og þrota í auganu sem getur leitt til sjónskerðingar í sjúkdómum eins og aldurstengdri hrörnun í augnbotnum, bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki, sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun, bláæðalokun í sjónu, sjúkdómsbreytingum í augnbotni vegna nærsýni og nýæðamyndun í æðu. Með því að bindast VEGF-A getur Rexatilux komið í veg fyrir verkun þess og komið í veg fyrir þennan óeðlilega vöxt og þrota.

Í þessum sjúkdómum getur Rexatilux hjálpað til við að gera sjúkdóminn stöðugri og í mörgum tilvikum bætt sjónina.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Rexatilux

Ekki má nota Rexatilux handa þér

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir ranibizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með sýkingu í eða við auga.
- Ef þú ert með verk eða roða (alvarleg augnbólga) í auga.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Rexatilux er gefið.

- Rexatilux er gefið með inndælingu í augað. Einstöku sinnum getur komið fram sýking inni í auganu, verkur eða roði (bólga), los eða rof í einu af lögnum aftast í auganu (sjónulos eða rof á sjónu og sjónulitþekjulos eða rof), eða ský á augasteini (drer) eftir meðferð með Rexatilux. Mikilvægt er að greina og meðhöndla slíka sýkingu eða sjónulos eins fljótt og unnt er. Tatarlaust skal segja læknum frá því ef komi fram einkennum eins og verkur í auga eða aukin óþægindi, ef augnroði eykst, sjónin minnkar eða hún verður þökkennd, ef þú sérð auknar flygsur fyrir augnum eða ef ljósnæmi eykst.
- Hjá sumum sjúklingum getur verið að augnþrýstingurinn hækki í stuttan tíma strax eftir inndælinguna. Ekki er víst að þú verðir þess var og því getur verið að lækningin fylgist með þessu eftir hverja inndælingu.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur fyrri sögu um augnsjúkdóma eða augnmeðferðir, eða ef þú hefur fengið heilablóðfall eða fundið fyrir skammvinnu einkennum heilablóðfalls (slappleika eða lömum í útlimum eða erfiðleikum með mál eða skilning). Taka þarf tillit til þessara upplýsinga þegar metið er hvort Rexatilux er rétta meðferðin fyrir þig.

Nákvæmari upplýsingar um aukaverkanir sem geta komið fyrir meðan á meðferð með Rexatilux stendur er að finna í kafla 4 („Hugsanlegar aukaverkanir“).

Börn og unglingar (yngri en 18 ára)

Notkun Rexatilux hjá börnum og unglingum ekki verið staðfest og því er ekki mælt með slíkri notkun.

Notkun annarra lyfja samhliða Rexatilux

Látið lækningu vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

- Konur sem gætu orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti þrjá mánuði í viðbót eftir síðustu inndælingu Rexatilux.
- Engin reynsla er af notkun Rexatilux hjá þunguðum konum. Rexatilux á ekki að nota á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur sé meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð, skaltu ræða það við lækningu fyrir meðferð með Rexatilux.
- Lítið magn af Rexatilux getur borist í brjóstamjólk og því er ekki mælt með notkun Rexatilux ef barn er haft á brjósti. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rexatilux er notað.

Akstur og notkun véla

Eftir meðferð með Rexatilux getur komið fram tímabundin þokusjón. Ef það gerist má hvorki stunda akstur né notkun véla fyrr en þokusýn er liðin hjá.

Rexatilux inniheldur pólýsorbat.

Þetta lyf inniheldur 0,005 mg af pólýsorbat 20 í hverjum 0,05 ml skammti sem er gefinn, sem jafngildir 0,10 mg/ml. Pólýsorbat getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið lækningu vita ef vitað er af hvers kyns ofnæmi.

3. Hvernig gefa á Rexatilux

Rexatilux er gefið með einni inndælingu í auga af augnlækni á meðan sjúklingurinn er staðdeyfður. Venjulegur skammtur í hverri inndælingu er 0,05 ml (sem inniheldur 0,5 mg af virku efni). Tími milli inndælinga í sama auga skal vera a.m.k. fjórar vikur. Augnlæknir mun ávallt annast inndælingu.

Fyrir inndælinguna mun læknirinn þvo augun vandlega til að koma í veg fyrir sýkingu. Læknirinn mun einnig nota staðdeyfingu til að draga úr eða koma í veg fyrir sársauka sem fylgt getur inndælingunni.

Meðferðin er hafin með einni inndælingu af Rexatilux á mánuði. Læknirinn mun hafa eftirlit með ástandi augnanna og háð því hvernig þú svarar meðferðinni, mun hann ákveða hvort og hvenær þú þarft að fá frekari meðferð.

Nákvæmar notkunarleiðbeiningar eru aftast í fylgiseðlinum í kaflanum „Hvernig á að útbúa og gefa fullorðnum Rexatilux“.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Nota má Rexatilux handa þeim sem eru 65 ára og eldri, án þess að breyta þurfi skömmtum.

Áður en meðferð með Rexatilux er hætt

Ef þú ert að hugsa um að hætta í meðferð með Rexatilux, skaltu hitta lækninn eins og fyrirhugað var og ræða þetta við hann. Læknirinn mun veita þér ráðleggingar og ákveða hversu lengi þú færð meðferð með Rexatilux.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem tengjast notkun Rexatilux eru annaðhvort vegna lyfsins sjálfs eða aðferðarinnar við inndælinguna og hafa aðallega áhrif á augun.

Alvarlegustu aukaverkunum er lýst hér á eftir:

Algengar, alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): Los eða rof í aftasta lagi augans (sjónulos eða rof á sjónu), sem veldur ljósblossum ásamt augngruggi sem þróast yfir í tímabundið sjóntap, eða ský á augasteini (drer).

Sjaldgæfar, alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Blinda, sýking í augnknettinum (innri augnknattarbólga) ásamt bólgu inni í auganu.

Einkennin sem þú gætir fundið fyrir eru verkur í auga eða aukin óþægindi, aukinn roði í augum, sjónin verður þokukennd eða versnar, þú sérð auknar flygsur fyrir augunum eða verður viðkvæmari fyrir ljósi. **Segðu læknum strax frá því ef þú færð einhverja þessara aukaverkana.**

Algengustu aukaverkunum er lýst hér á eftir:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) Aukaverkanir sem tengjast sjón eru: Augnbólga, blæðing aftan til í auganu (sjónublæðing), sjóntruflanir, augnverkur, litlar flygsur eða deplar fyrir augum (augngrugg), blóðhlaupin augu, augnerting, tilfinning um korn í auga, aukin táramyndun, bólga eða sýking á augnhvörmum, augnþurrkur, roði eða kláði í auga og hækkaður augnþrýstingur.

Aukaverkanir sem ekki tengjast sjóninni eru: Hálsbólga, nefstífla, nefrennsli, höfuðverkur og liðverkir.

Öðrum aukaverkunum sem geta komið fyrir eftir meðferð með Rexatilux er lýst hér á eftir:

Algengar aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast sjón eru: Minnkuð sjónskerpa, þroti í hlutum augans (æðahjúp, hornhimnu), bólga í hornhimnu (framhluta augans), litlir blettir á yfirborði augans, þokusjón, blæðing á stungustað, blæðing í auga, útferð úr auga ásamt kláða, roða og þrota (tárubólga), ljósnæmi, óþægindi í auga, þroti á augnlokum, verkur í augnlokum.

Aukaverkanir sem ekki tengjast sjóninni eru: Þvagfærasýking, fá rauð blóðkorn (með einkennum eins og þreytu, mæði, sundli, fölva), kvíði, hósti, ógleði, ofnæmisviðbrögð svo sem útbrot, ofsakláði, kláði og roði í húð.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast sjón eru: Bólga og blæðing í framhluta augans, graftarbelgir á auga, breytingar á miðhluta yfirborðs augans, verkur eða erting á stungustað, óeðlileg tilfinning í auga, erting í augnlokum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rexatilux

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Fyrir notkun má geyma órofið hettuglasið við stofuhita (25°C) í allt að 30 daga. Þegar hettuglasið hefur verið geymt við stofuhita (25°C) á ekki að setja það aftur í kæli og farga því ef það er ekki notað innan 30 daga eftir geymslu við stofuhita eða fyrir upprunalegan fyrningardag, hvort sem kemur fyrir.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki má nota skemmda pakkingu.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rexatilux inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ranibizumab. Hver ml inniheldur ranibizumab 10 mg. Hvert hettuglas inniheldur 2,3 mg af ranibizumabi í 0,23 ml af lausn. Þetta er nægilegt magn til að gefa stakan 0,05 ml skammt sem inniheldur 0,5 mg af ranibizumabi.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín; α,α-trehalosadihýdrat; pólýsorbat 20 (E 432); saltsýra; natriumhýdroxíð; vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Rexatilux og pakkingastærðir

Rexatilux er stungulyf, lausn í hettuglasi (0,23 ml). Lausnin er tær, litlaus til fölgul vatnslausn.

Pakkning sem inniheldur hettuglas + síunál

Pakkingin inniheldur eitt hettuglas með ranibizumabi með brómóbútýlgúmmítappa og eina oddlausa síunál (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 míkrometrar) til að draga upp innihaldið úr hettuglasinu. Allir hlutirnir eru einungis til notkunar einu sinni.

Markaðsleyfishafi

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
Tel: +34 93 301 7351

DE
AxioNovo GmbH
Phone: +49 521 988 35 0

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

ES
Meiji Pharma Spain, S.A.
Tel: +34 91 887 09 80

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <mánuður ÁÁÁÁ>.

EFTIRFARANDI UPPLÝSINGAR ERU EINUNGIS ÆTLAÐAR HEILBRIGÐISSTARFSMÖNNUM:

Einnig er vísað í kafla 3 „Hvernig gefa á Rexatilux“.

Hvernig á að útbúa og gefa fullorðnum

Einnota hettuglös, eingöngu til notkunar í glerhlaup.

Einungis þar til hæfir augnlæknar með reynslu af inndælingu í glerhlaup mega gefa Rexatilux.

Ráðlagður skammtur af Rexatilux við votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum, við nýæðamyndun í æðu, við sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun og við sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki eða vegna bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu, er 0,5 mg gefinn sem stök inndæling í glerhlaup. Þetta samsvarar 0,05 ml rúmmáli til inndælingar. Tími á milli tveggja skammta í sama auga skal vera a.m.k. fjórar vikur.

Meðferð er hafin með einni inndælingu í mánuði þar til hámarkssjónskerpa næst og/eða engin merki eru um virkan sjúkdóm, þ.e. engin breyting í sjónskerpu eða öðrum einkennum sjúkdómsins við áframhaldandi meðferð. Hjá sjúklingum með vota aldurstengda hrörnun í augnbotnum (wet AMD), sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki (DME), sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (PDR) og bláæðalokun í sjónu (RVO) getur í upphafi þurft að gefa þrjár eða fleiri mánaðarlegar inndælingar í röð.

Síðan skal eftirlit og tími á milli meðferða ákveðinn af læknum og skal byggjast á virkni sjúkdómsins metið út frá sjónskerpu og/eða líffærafræðilegum þáttum.

Ef sjónrænir og líffærafræðilegir þættir benda, að mati læknisins, til þess að sjúklingurinn hafi ekki ávinning af áframhaldandi meðferð skal stöðva meðferð með Rexatilux.

Eftirlit með virkni sjúkdómsins getur falist í klínískri skoðun, virkniprófunum eða myndgreiningu (t.d. sjónhimnusneiðmynd (optical coherence tomography) eða æðamyndatöku með flúrskímulausn).

Ef sjúklingar fá meðferð eftir meðferðaráætlun um meðferð og lengingu meðferðarbils, þ.e. að þegar hámarkssjónskerpa hefur náðst og/eða engin merki eru um virkan sjúkdóm má lengja tímann á milli meðferða í þrepum þar til sjúkdómseinkenni eða sjónskerðing kemur fram aftur. Í fyrstu skal ekki lengja tíma á milli meðferða um meira en tvær vikur í einu við vota aldurstengda hrörnun í augnbotnum (wet AMD) en má lengja um einn mánuð í einu við bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki (DME). Við meðferð við sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun og bláæðalokun í sjónu má einnig lengja tímann milli meðferða smám saman, hins vegar liggja ekki fyrir fullnægjandi gögn til að ákvarða lengd tímans milli meðferða. Ef virkni sjúkdóms kemur aftur skal stytta tímann milli meðferða til samræmis við það.

Meðferð við sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu á að ákveða einstaklingsbundið miðað við virkni sjúkdóms. Sumir sjúklingar gætu þurft aðeins eina inndælingu fyrstu 12 mánuðina en aðrir gætu þurft tíðari meðferð, þar með talið mánaðarlega inndælingu. Sem meðferð við nýæðamyndun í æðu vegna nærsýni þurfa margir hverjir aðeins eina eða tvær inndælingar fyrsta árið.

Ranibizumab og lasermeðferð við bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki og við bjúg í sjónudepli af völdum lokunar bláæðargreinar í sjónu (branch retinal vein occlusion)

Einhver reynsla er af því að gefa ranibizumab samhliða lasermeðferð. Þegar Rexatilux er gefið sama dag og lasermeðferð á að gefa það að minnsta kosti 30 mínútum eftir lasermeðferðina. Gefa má sjúklingum Rexatilux sem hafa áður verið meðhöndlaðir með laser.

Ljósnaemismeðferð með ranibizumabi og verteporfini við nýæðamyndun í æðu af völdum sjúkdómsbreytinga í augnbotni vegna nærsýni

Engin reynsla er af samhliða meðferð með ranibizumabi og verteporfini.

Skoða skal Rexatilux fyrir notkun með tilliti til agna og mislitunar.

Inndælingin skal fara fram við smitgát, sem felur í sér sótthreinsun handa eins og fyrir skurðaðgerð, notkun sæfðra hanska, dúks og augnsperru (eða samsvarandi) og augnástunga við sæfðar aðstæður skal vera möguleg (ef þörf krefur). Leggja skal ítarlegt mat á sjúkrasögu sjúklingsins með tilliti til ofnæmis, áður en lyfið er gefið með inndælingu í glerhlaup. Samkvæmt gildandi reglum á hverjum stað skal gefa fullnægjandi deyfingu og breiðvirkt örverueyðandi augnlyf til að sótthreinsa húðina umhverfis augun, augnlokin og yfirborð augans áður en ranibizumab er gefið með inndælingu.

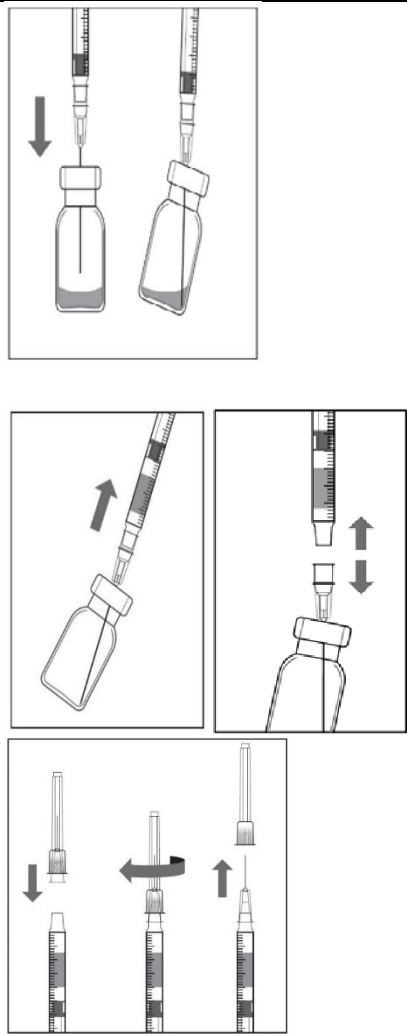
Pakkning sem inniheldur hettuglas + síunál

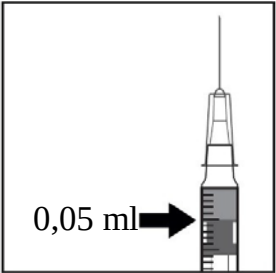
Allir hlutarnir eru sæfðir og einungis til notkunar einu sinni. Ef vart verður við skemmdir á pakkningum einhvers hlutar eða þær bera þess merki að átt hafi verið við þær skal ekki nota þann hlut. Ekki er hægt að tryggja að hluturinn sé sæfður nema innsigli á umbúðunum utan um hann sé órofið. Endurtekin notkun getur leitt til sýkingar eða annarra sjúkdóma/áverka.

Við undirbúning og inndælingu í glerhlaup þarf að nota eftirtalin einnota lækningatæki:

- 5 µm síunál (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, fylgir með)
- 1 ml sæfða sprautu (með 0,05 ml skammtalínu, fylgir ekki með í Rexatilux pakkningunni)
- nál (30G x ½", fylgir ekki með í Rexatilux pakkningunni)

Fylgið eftirfarandi leiðbeiningum við undirbúning fyrir notkun Rexatilux í glerhlaup hjá fullorðnum:

	1. Áður en lyfið er dregið upp úr hettuglasinu skal taka lokið af hettuglasinu og hreinsa yfirborð tappans (t.d. með 70% sprittþurrku).
	2. Setjið 5 µm síunál (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) á 1 ml sprautu við smitgát. Þrýstið síunálinni í miðjan tappa hettuglassins þar til nálin snertir botn hettuglassins.
	3. Dragið upp allt innihald hettuglassins. Hafið hettuglasið í uppréttri stöðu og hallið því lítillega til að auðvelda tæmingu hettuglassins til fulls.
	4. Þegar verið er að tæma hettuglasið skal gæta þess að draga stimpilinn nægilega til baka til að tryggja að nálin tæmist alveg.
	5. Skiljið oddlausu síunálina eftir í hettuglasinu en losið sprautuna frá oddlausu síunálinni. Fargið síunálinni eftir að innihald hettuglassins hefur verið dregið upp, ekki má nota hana við inndælinguna í glerhlaupið.
	6. Setjið nál (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) þétt á sprautuna, við smitgát.
	7. Fjarlægið hettuna varlega af nálinni án þess að nálin losni frá sprautunni. Athugið: Haldið um tengihlutann á nálinni á meðan hettan er fjarlægð.
	8. Fjarlægið varlega allt loft úr sprautunni ásamt umframlausn og stillið skammtinn á 0,05 ml strikið á sprautunni. Sprautan er tilbúin til inndælingar.

	Athugið: Þurrkið ekki af nálinni. Dragið ekki stimpilinn til baka.
---	---

Færa skal nálina 3,5-4,0 mm aftur fyrir brún inn í glerhlaupsholið, framhjá lárétta lengdarbaugnum og í átt að miðju augnknattarins. Síðan skal gefa 0,05 ml með inndælingu. Við síðari inndælingar skal nota annan stungustað á augnhvítunni en þann sem síðast var notaður.

Eftir inndælinguna skal ekki setja hettuna aftur á nálina eða losa hana af sprautunni. Fleygið notuðu sprautunni ásamt nálinni í ílát sem ætlað er fyrir þetta hluti eða í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir fullorðna sjúklinga

Rexatilux 10 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu Ranibizumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rexatilux og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Rexatilux
3. Hvernig gefa á Rexatilux
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rexatilux
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rexatilux og við hverju það er notað

Upplýsingar um Rexatilux

Rexatilux er lausn sem dælt er inn í augað. Rexatilux tilheyrir flokki lyfja sem kallast efni sem draga úr nýmyndun æða. Það inniheldur virka efnið ranibizumab.

Við hverju Rexatilux er notað

Rexatilux er notað hjá fullorðnum til að meðhöndla nokkra augnsjúkdóma sem valda sjónskerðingu.

Þessir sjúkdómar eru af völdum skemmda í sjónunni (ljósnæma lagið aftast í auganu) sem eru vegna:

- Vaxtar lekra, óeðlilegra æða. Þetta hefur komið fram í sjúkdómum svo sem aldurstengdri hrörnun í augnbotnum og sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (sem er sjúkdómur af völdum sykursýki). Það getur einnig tengst nýæðamyndun í æðu vegna sjúkdómsbreytinga í augnbotni vegna nærsýni, æðarákum (angioïd streaks), miðlægum alvarlegum æðu- og sjónukvilla eða nýæðamyndun í æðu vegna bólgu.
- Bjúgs í sjónudepli (þrota í miðhluta sjónu). Þessi þrota getur verið vegna sykursýki (sjúkdóms sem kallast bjúgur í sjónudepli af völdum sykursýki) eða vegna stíflu í æðunum í sjónunni (sjúkdóms sem kallast bláæðalokun í sjónu).

Hvernig Rexatilux verkar

Rexatilux þekkir og binst sértækt við prótein sem kallast æðapelsvaxtarþáttur A í æðum manna (VEGF-A) sem er til staðar í augunum. Þegar VEGF-A er í of miklu magni veldur hann óeðlilegum æðavexti og þrota í auganu sem getur leitt til sjónskerðingar í sjúkdómum eins og aldurstengdri hrörnun í augnbotnum, bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki, sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun, bláæðalokun í sjónu, sjúkdómsbreytingum í augnbotni vegna nærsýni og nýæðamyndun í æðu. Með því að bindast VEGF-A getur Rexatilux komið í veg fyrir verkun þess og komið í veg fyrir þennan óeðlilega vöxt og þrota.

Í þessum sjúkdómum getur Rexatilux hjálpað til við að gera sjúkdóminn stöðugri og í mörgum tilvikum bætt sjónina.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Rexatilux

Ekki má nota Rexatilux handa þér

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir ranibizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með sýkingu í eða við auga.
- Ef þú ert með verk eða roða (alvarleg augnbólga) í auga.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Rexatilux er gefið.

- Rexatilux er gefið með inndælingu í augað. Einstöku sinnum getur komið fram sýking inni í auganu, verkur eða roði (bólga), los eða rof í einu af lögnum aftast í auganu (sjónulos eða rof á sjónu og sjónulitþekjulos eða rof), eða ský á augasteini (drer) eftir meðferð með Rexatilux. Mikilvægt er að greina og meðhöndla slíka sýkingu eða sjónulos eins fljótt og unnt er. Tafarlaust skal segja læknum frá því ef komi fram einkennum eins og verkur í auga eða aukin óþægindi, ef augnroði eykst, sjónin minnkar eða hún verður þökkennd, ef þú sérð auknar flygsur fyrir augnum eða ef ljósnæmi eykst.
- Hjá sumum sjúklingum getur verið að augnþrýstingurinn hækki í stuttan tíma strax eftir inndælinguna. Ekki er víst að þú verðir þess var og því getur verið að lækningin fylgist með þessu eftir hverja inndælingu.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur fyrri sögu um augnsjúkdóma eða augnmeðferðir, eða ef þú hefur fengið heilablóðfall eða fundið fyrir skammvinnu einkennum heilablóðfalls (slappleika eða lömun í útlimum eða erfiðleikum með mál eða skilning). Taka þarf tillit til þessara upplýsinga þegar metið er hvort Rexatilux er rétta meðferðin fyrir þig.

Nákvæmari upplýsingar um aukaverkanir sem geta komið fyrir meðan á meðferð með Rexatilux stendur er að finna í kafla 4 („Hugsanlegar aukaverkanir“).

Börn og unglingar (yngri en 18 ára)

Notkun Rexatilux hjá börnum og unglingum hefur ekki verið staðfest og því er ekki mælt með slíkri notkun.

Notkun annarra lyfja samhliða Rexatilux

Látið lækningu vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

- Konur sem gætu orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti þrjá mánuði í viðbót eftir síðustu inndælingu Rexatilux.
- Engin reynsla er af notkun Rexatilux hjá þunguðum konum. Rexatilux á ekki að nota á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur sé meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð, skaltu ræða það við lækningu fyrir meðferð með Rexatilux.
- Lítið magn af Rexatilux getur borist í brjóstamjólk og því er ekki mælt með notkun Rexatilux ef barn er haft á brjósti. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rexatilux er notað.

Akstur og notkun véla

Eftir meðferð með Rexatilux getur komið fram tímabundin þokusjón. Ef það gerist má hvorki stunda akstur né notkun véla fyrr en þokusýn er liðin hjá.

Rexatilux inniheldur pólýsorbat.

Þetta lyf inniheldur 0,005 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 0,05 ml skammti sem er gefinn, sem jafngildir 0,10 mg/ml. Pólýsorbat getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið lækningu vita ef vitað er af hvers kyns ofnæmi.

3. Hvernig gefa á Rexatilux

Rexatilux er gefið með einni inndælingu í auga af augnlækni á meðan sjúklingurinn er staðdeyfður. Venjulegur skammtur í hverri inndælingu er 0,05 ml (sem inniheldur 0,5 mg af virku efni). Áfyllta sprautan inniheldur meira en ráðlagðan 0,5 mg skammt. Ekki á að nota allt magnið sem fæst úr áfylltu sprautunni. Umframmagninu á að þrýsta út fyrir inndælingu. Ef öllu innihaldi áfylltu sprautunnar er dælt inn getur það leitt til ofskömmunar.

Tími milli inndælinga í sama auga skal vera a.m.k. fjórar vikur. Augnlæknir mun ávallt annast inndælingu.

Fyrir inndælinguna mun læknirinn þvo augun vandlega til að koma í veg fyrir sýkingu. Læknirinn mun einnig nota staðdeyfingu til að draga úr eða koma í veg fyrir sársauka sem fylgt getur inndælingunni.

Meðferðin er hafin með einni inndælingu af Rexatilux á mánuði. Læknirinn mun hafa eftirlit með ástandi augnanna og háð því hvernig þú svarar meðferðinni, mun hann ákveða hvort og hvenær þú þarft að fá frekari meðferð.

Nákvæmar notkunarleiðbeiningar eru aftast í fylgiseðlinum í kaflanum „Hvernig á að útbúa og gefa Rexatilux“.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Nota má Rexatilux handa þeim sem eru 65 ára og eldri, án þess að breyta þurfi skömmtum.

Áður en meðferð með Rexatilux er hætt

Ef þú ert að hugsa um að hætta í meðferð með Rexatilux, skaltu hitta lækinn eins og fyrirhugað var og ræða þetta við hann. Læknirinn mun veita þér ráðleggingar og ákveða hversu lengi þú færð meðferð með Rexatilux.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem tengjast notkun Rexatilux eru annaðhvort vegna lyfsins sjálfs eða aðferðarinnar við inndælinguna og hafa aðallega áhrif á augun.

Alvarlegustu aukaverkunum er lýst hér á eftir:

Algengar, alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): Los eða rof í aftasta lagi augans (sjónulos eða rof á sjónu), sem veldur ljósblossum ásamt augngruggi sem þróast yfir í tímabundið sjóntap, eða ský á augasteini (drer).

Sjaldgæfar, alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Blinda, sýking í augnknöttinum (innri augnknattarbólga) ásamt bólgu inni í auganu.

Einkennin sem þú gætir fundið fyrir eru verkur í auga eða aukin óþægindi, aukinn roði í augum, sjónin verður þokukennnd eða versnar, þú sérð auknar flygsur fyrir augunum eða verður viðkvæmari fyrir ljósi.

Segðu læknum strax frá því ef þú færð einhverja þessara aukaverkana.

Algengustu aukaverkunum er lýst hér á eftir:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Aukaverkanir sem tengjast sjón eru: Augnbólga, blæðing aftan til í auganu (sjónublaðing), sjóntruflanir, augnverkur, litlar flygsur eða deplar fyrir augum (augngrugg), blóðhlaupin augu, augnerting, tilfinning um korn í auga, aukin táramyndun, bólga eða sýking á augnhvörmum, augnþurrkur, roði eða kláði í auga og hækkaður augnþrýstingur.

Aukaverkanir sem ekki tengjast sjóninni eru: Hálsbólga, nefstífla, nefrennsli, höfuðverkur og liðverkir.

Öðrum aukaverkunum sem geta komið fyrir eftir meðferð með Rexatilux er lýst hér á eftir:

Algengar aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast sjón eru: Minnkuð sjónskerpa, þroti í hlutum augans (æðahjúp, hornhimnu), bólga í hornhimnu (framhluta augans), litlir blettir á yfirborði augans, þokusjón, blæðing á stungustað, blæðing í auga, útferð úr auga ásamt kláða, roða og þrota (tárubólga), ljósnæmi, óþægindi í auga, þroti á augnlokum, verkur í augnlokum.

Aukaverkanir sem ekki tengjast sjóninni eru: Þvagfærasýking, fá rauð blóðkorn (með einkennum eins og þreytu, mæði, sundli, fölva), kvíði, hósti, ógleði, ofnæmisviðbrögð svo sem útbrot, ofsakláði, kláði og roði í húð.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast sjón eru: Bólga og blæðing í framhluta augans, graftarbelgir á auga, breytingar á miðhluta yfirborðs augans, verkur eða erting á stungustað, óeðlileg tilfinning í auga, erting í augnlokum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rexatilux

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á áfylltu sprautunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geyma má órofinn bakkann fyrir notkun við stofuhita (25°C) í allt að 30 daga. Þegar hettuglasið hefur verið geymt við stofuhita (25°C) á ekki að setja það aftur í kæli og farga því ef það er ekki notað innan 30 daga eftir geymslu við stofuhita eða fyrir upprunalegan fyrningardag, hvort sem kemur fyrir.
- Geymið áfylltu sprautuna í órofna bakkanum í öskjunni til varnar gegn ljósi.
- Ekki má nota skemmda þakkingu.

6. Þakkingar og aðrar upplýsingar Rexatilux inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ranibizumab. Hver ml inniheldur ranibizumab 10 mg. Ein áfyllt sprauta inniheldur 0,165 ml, sem jafngildir 1,65 mg af ranibizumabi. Þetta er nægilegt magn til að gefa stakan 0,05 ml skammt sem inniheldur 0,5 mg af ranibizumabi.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín; α, α -trehalosadihýdrat; pólýsorbit 20 (E 432); saltsýra; natríumhýdroxíð; vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Rexatilux og þakkingastærðir

Rexatilux er stungulyf, lausn í áfylltri sprautu. Áfyllta sprautan inniheldur 0,165 ml af tærri, litlausri til fölgulri vatnslausn. Áfyllta sprautan inniheldur meira en ráðlagðan 0,5 mg skammt. Ekki á að nota allt magnið sem næst úr áfylltu sprautunni. Umframmagninu á að þrýsta út fyrir inndælingu. Ef öllu innihaldi áfylltu sprautunnar er dælt inn getur það leitt til ofskömmtnar.

Þakkingastærð með einni áfylltri sprautu í innsigliðum bakka. Áfyllta sprautan er einnota.

Markaðsleyfishafi

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

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

Framleiðandi

Kymos S.L.

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

Tel: +34 93 301 7351

DE

AxioNovo GmbH

Phone: +49 521 988 35 0

EL

Win Medica A.E.

Tηλ: +30 210 74 88 821

ES

Meiji Pharma Spain, S.A.

Tel: +34 91 887 09 80

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður: {mánuður ÁÁÁÁ}

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum

Einnig er vísað í kafla 3 „Hvernig gefa á Rexatilux“.

Hvernig á að útbúa og gefa Rexatilux

Einnota áfyllt sprauta, eingöngu til notkunar í glerhlaup.

Einungis þar til hæfir augnlæknar með reynslu af inndælingu í glerhlaup mega gefa Rexatilux.

Ráðlagður skammtur af Rexatilux við votri aldurstengdri hrörnun í augnbotnum, við nýæðamyndun í æðu, við sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun og við sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki eða vegna bjúgs í sjónudepli af völdum bláæðalokunar í sjónu, er 0,5 mg gefinn sem stök inndæling í glerhlaup. Þetta samsvarar 0,05 ml rúmmáli til inndælingar. Tími á milli tveggja skammta í sama auga skal vera a.m.k. fjórar vikur.

Meðferð er hafin með einni inndælingu í mánuði þar til hámarkssjónskerpa næst og/eða engin merki eru um virkan sjúkdóm, þ.e. engin breyting í sjónskerpu eða öðrum einkennum sjúkdómsins við áframhaldandi meðferð. Hjá sjúklingum með vota aldurstengda hrörnun í augnbotnum (wet AMD), sjónskerðingu vegna bjúgs í sjónudepli af völdum sykursýki (DME), sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun (PDR) og bláæðalokun í sjónu (RVO) getur í upphafi þurft að gefa þrjár eða fleiri mánaðarlegar inndælingar í röð.

Síðan skal eftirlit og tími á milli meðferða ákveðinn af læknum og skal byggjast á virkni sjúkdómsins metið út frá sjónskerpu og/eða líffærafræðilegum þáttum.

Ef sjónrænir og líffærafræðilegir þættir benda, að mati læknisins, til þess að sjúklingurinn hafi ekki ávinning af áframhaldandi meðferð skal stöðva meðferð með Rexatilux.

Eftirlit með virkni sjúkdómsins getur falist í klínískri skoðun, virkniprófunum eða myndgreiningu (t.d. sjónhimnusneiðmynd (optical coherence tomography) eða æðamyndatöku með flúrskímulausn).

Ef sjúklingar fá meðferð eftir meðferðaráætlun um meðferð og lengingu meðferðarbils, þ.e. að þegar hámarkssjónskerpa hefur náðst og/eða engin merki eru um virkan sjúkdóm má lengja tímann á milli meðferða í þrepum þar til sjúkdómseinkenni eða sjónskerðing kemur fram aftur. Í fyrstu skal ekki lengja tíma á milli meðferða um meira en tvær vikur í einu við vota aldurstengda hrörnun í augnbotnum (wet AMD) en má lengja um einn mánuð í einu við bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki (DME). Við meðferð við sykursýkissjónukvilla með nýæðamyndun og bláæðalokun í sjónu má einnig lengja tímann milli meðferða smám saman, hins vegar liggja ekki fyrir fullnægjandi gögn til að ákvarða lengd tímans milli meðferða. Ef virkni sjúkdóms kemur aftur skal stytta tímann milli meðferða til samræmis við það.

Meðferð við sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu á að ákveða einstaklingsbundið miðað við virkni sjúkdóms. Sumir sjúklingar gætu þurft aðeins eina inndælingu fyrstu 12 mánuðina en aðrir gætu þurft tíðari meðferð, þar með talið mánaðarlega inndælingu. Sem meðferð við nýæðamyndun í æðu vegna nærsýni þurfa margir hverjir aðeins eina eða tvær inndælingar fyrsta árið.

Ranibizumab og lasermeðferð við bjúg í sjónudepli af völdum sykursýki og við bjúg í sjónudepli af völdum lokunar bláæðargreinar í sjónu (branch retinal vein occlusion)

Einhver reynsla er af því að gefa ranibizumab samhliða lasermeðferð. Þegar Rexatilux er gefið sama dag og lasermeðferð á að gefa það að minnsta kosti 30 mínútum eftir lasermeðferðina. Gefa má sjúklingum Rexatilux sem hafa áður verið meðhöndlaðir með laser.

Ljósæmismeðferð með ranibizumabi og verteporfini við nýæðamyndun í æðu af völdum sjúkdómsbreytinga í augnbotni vegna nærsýni

Engin reynsla er af samhliða meðferð með ranibizumabi og verteporfini.

Skoða skal Rexatilux fyrir notkun með tilliti til agna og mislitunar.

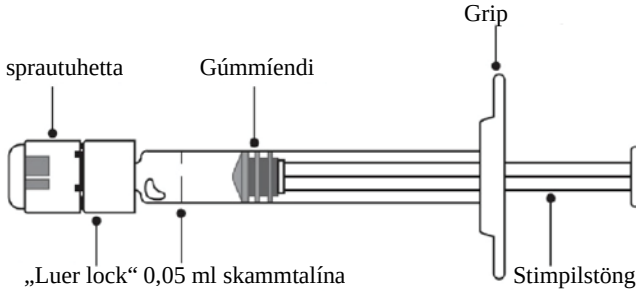
Inndælingin skal fara fram við smitgát, sem felur í sér sótthreinsun handa eins og fyrir skurðaðgerð, notkun sæfðra hanska, dúks og augnsperru (eða samsvarandi) og augnástunga við sæfðar aðstæður skal vera möguleg (ef þörf krefur). Leggja skal ítarlegt mat á sjúkrasögu sjúklingsins með tilliti til ofnæmis, áður en lyfið er gefið með inndælingu í glerhlaup. Samkvæmt gildandi reglum á hverjum stað skal gefa fullnægjandi deyfingu og breiðvirkt örverueyðandi augnlyf til að sótthreinsa húðina umhverfis augun, augnlokin og yfirborð augans áður en ranibizumab er gefið með inndælingu.

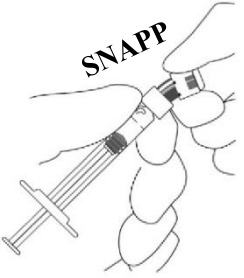
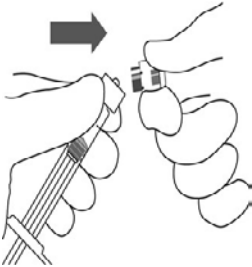
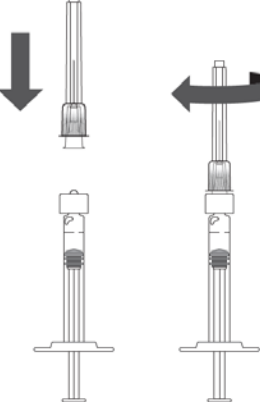
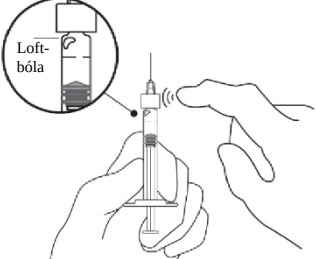
Áfyllta sprautan er einnota. Áfyllta sprautan er sæfð. Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd. Ekki er hægt að tryggja að áfyllta sprautan sé sæfð nema bakkinn sé innsiglaður. Ekki nota áfylltu sprautuna ef lausnin er mislituð, skýjuð eða inniheldur agnir.

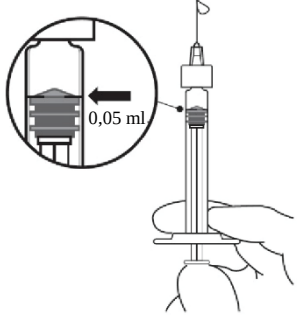
Áfyllta sprautan inniheldur meira en ráðlagðan 0,5 mg skammt. Ekki á að nota allt magnið sem næst úr áfylltu sprautunni (0,1 ml). Umframmagninu á að þrýsta út fyrir inndælingu. Ef öllu innihaldi áfylltu sprautunnar er dælt inn getur það leitt til ofskömmtnar. Til að losna við loftbólurnar ásamt umframmagni af lyfinu á að þrýsta rólega á stimpilinn þar til brúnn fyrir neðan bunguna á gúmmíendanum nemur við svörtu skammtalínuna á sprautunni (jafngildir 0,05 ml, þ.e. 0,5 mg af ranibizumabi).

Nota skal 30G x ½" sæfða nál til inndælingar í glerhlaup.

Fylgið notkunarleiðbeiningunum við undirbúning fyrir notkun Rexatilux í glerhlaup:

Inngangur	Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega áður en áfyllta sprautan er notuð. Áfyllta sprautan er einnota. Áfyllta sprautan er sæfð. Ekki nota lyfið ef pakkningin er skemmd. Viðhafa skal smitgát þegar innsiglaði bakkinn er opnaður sem og við öll skref þar á eftir. Athugið: Skammturinn verður að vera stilltur á 0,05 ml.	
Lýsing á áfylltu sprautunni	 Mynd 1	
Undirbúningur	- Gangið úr skugga um að pakkningin innihaldi: - sæfða áfyllta sprautu í innsigluðum bakka. - Flettið lokinu af sprautubakkanum og takið sprautuna varlega upp við smitgát.	
Athugið sprautuna	- Gangið úr skugga um að: - sprautuhettan sé ekki aðskilin frá „Luer lock“ millistykkinu. - sprautan sé ekki skemmd. - lausnin sé tær, litlaus eða fölgul og innihaldi ekki agnir. - Ef eitthvað af ofantöldu er ekki rétt, skal farga áfylltu sprautunni og nota nýja.	

Sprautuhettan fjarlægð	- Brjótið (ekki snúa) sprautuhettuna af (sjá mynd 2). - Fargið sprautuhettunni (sjá mynd 3).	 Mynd 2  Mynd 3
Nálin fest á	- Festið 30G x ½" sæfða nál þétt á sprautuna með því að skrúfa hana þétt á „Luer lock“ millistykkið (sjá mynd 4). - Fjarlægið hettuna varlega af nálinni með því að draga hana beint af (sjá mynd 5). Athugið: Aldrei má strjúka af nálinni.	 Mynd 4  Mynd 5
Losað um loftbólur	- Halðið sprautunni uppréttri. - Ef einhverjar loftbólur eru til staðar á að slá varlega á sprautuna með fingrinum þar til loftbólurnar stíga efst í sprautuna (sjá mynd 6).	 Mynd 6

Skammturinn stilltur	11. Haldið sprautunni í augnhæð og þrýstið varlega á stimpilinn þar til brúnin fyrir neðan bunguna á gúmmíendanum nemur við skammtalínuna (sjá mynd 7). Með þessu losnar burt loft ásamt umframmagni af lausn og skammturinn er stilltur á 0,05 ml. Athugið: Stimpilstöngin er föst við gúmmíendann. Dragið ekki stimpilstöngina til baka – þetta er til að koma í veg fyrir að loft sé dregið upp í sprautuna.	 Mynd 7
Inndælingin	Inndælingin skal fara fram við smitgát. 12. Færið nálina 3,5-4,0 mm aftur fyrir brún inn í glerhlaupsholið, framhá lárétta lengdarbaugnum og í átt að miðju augnknattarins. 13. Dælið rólega þar til gúmmíendinn er kominn í enda sprautunnar, til að gefa 0,05 ml. 14. Við síðari inndælingar skal nota annan stungustað á augnhvítunni en þann sem síðast var notaður. 15. Eftir inndælinguna skal ekki setja hettuna aftur á nálina eða losa hana af sprautunni. Fleygið notuðu sprautunni ásamt nálinni í ílát sem ætlað er fyrir beitta hluti eða í samræmi við gildandi reglur.	