

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rexatilux 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml inneholder 10 mg ranibizumab*. Hvert hetteglass inneholder 2,3 mg ranibizumab i 0,23 ml oppløsning. Dette utgjør en brukbar mengde til å levere én enkeltdose på 0,05 ml som inneholder 0,5 mg ranibizumab til voksne pasienter.

*Ranibizumab er et humanisert, monoklonalt antistoffragment produsert i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemiddelet inneholder 0,005 mg polysorbat 20 i hver doseenheter på 0,05 ml. Dette tilsvarer 0,10 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Gjennomsiktig, fargeløs til svakt gul vandig oppløsning, pH 5,2–5,8, osmolalitet 270 til 375 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rexatilux er indisert til voksne ved:

- Behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)
- Behandling av nedsatt syn som skyldes diabetisk makulaødem (DME)
- Behandling av proliferativ diabetisk retinopati (PDR)
- Behandling av nedsatt syn som skyldes makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (grenvene RVO eller sentralvene RVO)
- Behandling av nedsatt syn som skyldes koroidal neovaskularisering (CNV)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rexatilux må gis av en øyelege som har erfaring med intravitreale injeksjoner.

Dosering

Voksne

Den anbefalte dosen av Rexatilux til voksne er 0,5 mg gitt som én enkelt intravitreal injeksjon. Dette tilsvarer et injeksjonsvolum på 0,05 ml. Intervallet mellom to doser injisert i samme øye skal være minst fire uker.

Behandling av voksne startes med én injeksjon pr. måned til maksimal synsskarphet er oppnådd og/eller det ikke finnes tegn på sykdomsaktivitet, dvs. ingen endring av synsskarphet og andre tegn og symptomer på sykdommen under fortsatt behandling. Hos pasienter med våt AMD, DME, PDR og RVO kan det initielt være nødvendig å gi tre eller flere påfølgende månedlige injeksjoner.

Overvåkning og behandlingsintervaller skal deretter bestemmes av legen, og skal baseres på sykdomsaktivitet, som evaluert av synsskarphet og/eller anatomiske parametre.

Dersom legen vurderer at visuelle og anatomiske parametre indikerer at pasienten ikke vil ha nytte av fortsatt behandling, bør behandlingen med Rexatilux avbrytes.

Overvåkning av sykdomsaktivitet kan inkludere kliniske undersøkelser, funksjonstesting eller avbildningsteknikker (f.eks. optisk koherenstomografi eller fluoresceinangiografi).

Hvis pasienter behandles i samsvar med et treat-and-extend-regime, kan behandlingsintervallene forlenges trinnvis når maksimal synsskarphet er oppnådd og/eller det ikke finnes tegn på sykdomsaktivitet, inntil tegn på sykdomsaktivitet eller nedsatt syn vender tilbake. Behandlingsintervallet skal forlenges med høyst to uker om gangen for våt AMD og kan forlenges med opptil én måned om gangen for DME. For PDR og RVO kan behandlingsintervallene også gradvis forlenges, men det er ikke tilstrekkelige data til å konkludere med hensyn til lengden av disse intervallene. Hvis sykdomsaktivitet vender tilbake, skal behandlingsintervallet forkortes deretter.

Behandling av nedsatt syn som skyldes CNV skal for hver enkelt pasient baseres på sykdomsaktiviteten. Noen pasienter kan ha behov for én injeksjon i løpet av de første 12 månedene, mens andre kan ha behov for hyppigere behandling som f.eks. én injeksjon hver måned. For CNV sekundært til patologisk myopi (PM), kan mange pasienter bare ha behov for én eller to injeksjoner i løpet av det første året (se pkt. 5.1).

Ranibizumab og fotokoagulasjon med laser ved DME og i makulaødem sekundært til BRVO
Det foreligger noe erfaring med administrasjon av ranibizumab samtidig med fotokoagulasjon med laser (se pkt. 5.1). Når behandlingene gis på samme dag, skal Rexatilux administreres minst 30 minutter etter laserbehandlingen. Rexatilux kan administreres hos pasienter som tidligere har fått fotokoagulasjon med laser.

Behandling med ranibizumab og fotodynamisk behandling med verteporfin ved CNV sekundært til PM
Det er ingen erfaringer med samtidig administrering av ranibizumab og verteporfin.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Ranibizumab er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er imidlertid ikke nødvendig med spesielle hensyn hos denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre. Det er begrenset erfaring med bruk hos pasienter over 75 år med DME.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av ranibizumab hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data for ungdommer i alderen 12-17 år med nedsatt syn som skyldes CNV er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Endosehetteglass kun til intravitreal bruk.

Siden volumet av innholdet i hetteglasset (0,23 ml) er større enn den anbefalte dosen (0,05 ml til voksne), må en del av volumet i hetteglasset kastes før administrasjon.

Ranibizumab må undersøkes visuelt for partikler og misfarging før bruk.

For informasjon om tilberedning av Rexatilux, se pkt. 6.6.

Injeksjonsprosedyren må utføres under aseptiske forhold, noe som inkluderer bruk av kirurgisk hånddesinfeksjon, sterile hansker, steril tildekking og sterilt øyelokkspekulum (eller tilsvarende) og tilgang for steril parasentese (hvis nødvendig). Pasientens anamnese for overfølsomhetsreaksjoner må vurderes grundig før gjennomføring av den intravitreale prosedyren (se pkt. 4.4). Adekvat anestesi og et bredspektret topisk antibiotikum til desinfisering av periokulær hud, øyelokk og okulær overflate må administreres før injeksjonen i samsvar med lokal praksis.

Voksne

Hos voksne skal injeksjonsnålen føres inn 3,5-4,0 mm posterior til limbus i glasslegemekaviteten. Unngå den horisontale meridianen og sikt mot midten av øyeeplet. Injeksjonsvolumet på 0,05 ml injiseres; og et annet skleralt injeksjonssted anvendes ved påfølgende injeksjoner.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med aktive eller mistenkte okulære eller periokulære infeksjoner.

Pasienter med aktiv alvorlig intraokulær inflammasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Intravitreale injeksjonsrelaterte hendelser

Intravitreale injeksjoner, inkludert injeksjoner med ranibizumab, er blitt assosiert med endoftalmitt, intraokulær inflammasjon, rhegmatogen retinaavløsning, retinarifft og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Korrekte aseptiske injeksjonsteknikker må alltid anvendes ved administrering av ranibizumab. I tillegg må pasientene overvåkes i uken etter injeksjonen for å kunne sette i gang rask behandling ved en eventuell infeksjon. Pasienter må instrueres om straks å melde fra om eventuelle symptomer på endoftalmitt eller noen av hendelsene nevnt ovenfor.

Økt intraokulært trykk

Hos voksne er det registrert midlertidig økt intraokulært trykk (IOP) i løpet av 60 minutter etter injeksjon av ranibizumab. Det er også sett vedvarende IOP økning (se pkt. 4.8). Både intraokulært trykk og perfusjon av synsnervepapillen må overvåkes og håndteres korrekt.

Pasienter bør informeres om symptomer på disse potensielle bivirkninger og få beskjed om å informere legen sin dersom de får symptomer som øyesmerter eller økt ubehag, forverret rødhet i øyet, tåkesyn eller nedsatt syn, økt antall av små partikler i synet eller økt lysfølsomhet (se pkt. 4.8).

Bilateral behandling

Begrensede data om bilateral bruk av ranibizumab (inkludert administrasjon samme dag) tyder ikke på økt risiko for systemiske bivirkninger sammenlignet med unilateral behandling.

Immunogenitet

Det er en risiko for immunogenitet med ranibizumab. Siden det finnes en potensiell risiko for økt systemisk eksponering hos pasienter med DME, kan man ikke utelukke en økt risiko for utvikling av hypersensitivitet i denne pasientpopulasjonen. Pasientene må også instrueres om å melde fra dersom en intraokulær inflammasjon øker i alvorlighetsgrad, noe som kan være et klinisk tegn som kan tilskrives intraokulær antistoffdannelse.

Samtidig bruk av andre anti-VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor)

Ranibizumab må ikke administreres samtidig med andre anti-VEGF-legemidler (systemiske eller okulære).

Tilbakeholdelse av Rexatilux hos voksne

Dosen må holdes tilbake og behandlingen må ikke gjenopptas tidligere enn neste planlagte behandling ved eventuell:

- reduksjon i optimalt korrigert synsskarphet (BCVA) på ≥ 30 bokstaver sammenlignet med seneste vurdering av synsskarphet,
- intraokulært trykk på ≥ 30 mmHg,
- retinal rift,
- subretinal blødning sentralt i fovea, eller hvis størrelsen på blødningen er ≥ 50 % av det totale lesjonsområdet,
- utført eller planlagt intraokulær kirurgi i løpet av foregående eller neste 28 dager.

Rifter i retinalt pigmentepitel

Risikofaktorer som er assosiert med utvikling av rifter i retinalt pigmentepitel etter anti-VEGF behandling ved våt AMD og potensielt også andre former for CNV, inkluderer en stor og/eller høy avløsning av retinalt pigmentepitel. Ved oppstart av behandling med ranibizumab, må forsiktighet utvises hos pasienter med disse risikofaktorene for rifter i retinalt pigmentepitel.

Rhegmatogen retinaavløsning eller makulære hull hos voksne.

Behandling må seponeres hos pasienter med rhegmatogen retinaavløsning eller makulære hull i stadium 3 eller 4.

Populasjoner med begrenset data

Det foreligger kun begrenset erfaring med behandling av pasienter med DME grunnet type I diabetes. Ranibizumab er ikke undersøkt hos pasienter som tidligere har fått intravitreale injeksjoner, pasienter med aktive systemiske infeksjoner eller pasienter med samtidige øyesykdommer, slik som for eksempel retinaavløsning eller makulært hull. Det er begrenset erfaring med behandling med ranibizumab hos diabetiske pasienter med HbA1 på over 108 mmol/mol (12 %) og ingen erfaring hos pasienter med ukontrollert hypertensjon. Denne mangelen på bevis bør vurderes av legen ved behandling av slike pasienter.

Det er ikke tilstrekkelige data til å konkludere når det gjelder ranibizumab' virkning hos pasienter med retinal veneokklusjon som gir irreversibelt iskemisk synsfunksjonstap.

Blant pasienter med PM finnes det begrensede mengder data om effekten av ranibizumab hos pasienter som tidligere har mottatt fotodynamisk behandling med verteporfin (vPDT) uten hell. I tillegg, selv om det ble observert en konsistent effekt på pasienter med subfoveale og juxtafoveale lesjoner, finnes det ikke tilstrekkelig med data til å trekke en konklusjon om effekten av ranibizumab hos PM-pasienter med ektrafoveale lesjoner.

Systemiske bivirkninger som følge av intravitreal bruk

Systemiske bivirkninger, inkludert ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hendelser har blitt rapportert etter intravitreal injeksjon av VEGF-hemmere.

Det foreligger begrensede data på sikkerhet ved behandling av pasienter med henholdsvis DME, makulaødem sekundært til RVO og CNV sekundært til PM som tidligere har hatt slag eller transiente iskemiske anfall. Forsiktighet bør utvises ved behandling av slike pasienter (se pkt. 4.8).

Rexatilux inneholder polysorbat.

Dette legemiddelet inneholder 0,005 mg polysorbat 20 i hver doseenheter på 0,05 ml. Dette tilsvarer 0,10 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført.

For adjunktiv bruk av fotodynamisk behandling (PDT) med verteporfin samt ranibizumab ved våt AMD og PM, se pkt. 5.1.

For samtidig bruk av fotokoagulasjon med laser og ranibizumab ved DME og BRVO, se pkt. 4.2 og 5.1.

I kliniske studier for behandling av nedsatt syn grunnet DME, ble utfallet med hensyn til synsskarphet eller sentral retinatykkelse i underfelt (CSFT) hos pasienter behandlet med ranibizumab ikke påvirket av samtidig behandling med tiazolidindioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Kvinner i fertil alder bør bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Graviditet

For ranibizumab foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Studier av cynomolgus-aper indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på svangerskapsforløp eller embryo-/fosterutvikling (se pkt. 5.3). Systemisk eksponering for ranibizumab er svært lav etter okulær administrering, men på grunn av virkningsmekanismen må ranibizumab betraktes som potensielt teratogent og embryo-/fostertoksisk. Ranibizumab bør derfor ikke brukes under graviditet med mindre fordelene anses å overskride eventuell risiko for fosteret. For kvinner som har blitt behandlet med ranibizumab og ønsker å bli gravide anbefales det å vente minst 3 måneder etter siste dose med ranibizumab før man blir gravid.

Amming

Basert på svært begrensede data kan ranibizumab skilles ut i morsmelk hos mennesker ved lave nivåer. Effekten av ranibizumab på nyfødte/spedbarn som ammes er ukjent. Som et forsiktighetstiltak er amming ikke anbefalt ved bruk av Rexatilux.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Behandlingsprosedyren kan forårsake forbigående synsforstyrrelser, noe som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8). Pasienter som merker disse tegnene, må ikke kjøre bil eller bruke maskiner før de forbigående synsforstyrrelsene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hovedparten av bivirkningene rapportert etter administrasjon av ranibizumab er relatert til den intravitreale injeksjonsprosedyren.

De mest hyppige rapporterte okulære bivirkninger etter injeksjon av ranibizumab er: øyesmerter, okulær hyperemi, økt intraokulært trykk, vitritt, glasslegemeavløsning, retinal blødning, synsforstyrrelse, vitreous floaters, konjunktival blødning, øyeirritasjon, følelse av fremmedlegemer i øynene, økt lakrimasjon, blefaritt, tørt øye og øyekløe.

De mest hyppige rapporterte ikke okulære bivirkninger er: hodepine, nasofaryngitt og artralgi.

Mindre hyppige rapporterte, men mer alvorlige, bivirkninger inkluderer endoftalmitt, blindhet, retinaavløsning, retinarifft og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.4).

Bivirkninger som forekom etter administrasjon av ranibizumab i kliniske studier er oppsummert i tabellen nedenfor.

Bivirkninger i tabellform[#]

Bivirkningene er oppført etter organklasse og frekvens ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

<i>Svært vanlige</i>	Nasofaryngitt
<i>Vanlige</i>	Urinveisinfeksjon*

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

<i>Vanlige</i>	Anemi
----------------	-------

Forstyrrelser i immunsystemet

<i>Vanlige</i>	Overfølsomhet
----------------	---------------

Psykiatriske lidelser

<i>Vanlige</i>	Angst
----------------	-------

Nevrologiske sykdommer

<i>Svært vanlige</i>	Hodepine
----------------------	----------

4.9 Overdosering

Tilfeller av utilsiktet overdosering er rapportert i de kliniske studiene av våt AMD og i data fra perioden etter markedsføring. De vanligste bivirkningene forbundet med de rapporterte tilfellene var økt intraokulært trykk, forbigående synstap, nedsatt synsstyrke, cornea ødem, smerte i cornea og øyesmerter. Ved en eventuell overdosering må det intraokulære trykket overvåkes og behandles, hvis det anses nødvendig, av behandlende lege.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Oftalmologiske midler, antineovaskulariserende midler til bruk i øyne, ATC-kode: S01LA04

Rexatilux er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Ranibizumab er et humanisert, rekombinant monoklonalt antistoffragment som rettes mot human vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A). Det binder seg med høy affinitet til VEGF-A-isoformer (f.eks. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ og VEGF₁₆₅). Dermed hindres VEGF-A i å binde seg til sine reseptorer VEGFR-1 og VEGFR-2. Dersom VEGF-A binder seg til sine reseptorer, resulterer det i endotelcelleproliferasjon og neovaskularisering, samt vaskulær lekkasje. Samtlige anses å bidra til progresjon av den neovaskulære formen for aldersrelatert makuladegenerasjon, patologisk myopi og CNV eller til nedsatt syn forårsaket av enten diabetisk makulaødem eller makulaødem sekundært til RVO hos voksne.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av våt AMD

Ved våt AMD er klinisk sikkerhet og effekt for ranibizumab blitt vurdert i tre randomiserte, dobbeltblinde, simulert injeksjon- eller aktivkontrollerte studier på 24 måneder hos pasienter med neovaskulær AMD. I alt 1 323 pasienter (879 aktive og 444 i kontrollgruppe) ble innrullert i disse studiene.

I studien FVF2598g (MARINA) ble 716 pasienter med minimal klassisk eller okkult uten klassiske lesjoner randomisert i et 1:1:1-forhold for å motta månedlige injeksjoner med ranibizumab 0,3 mg eller ranibizumab 0,5 mg eller simulerte injeksjoner.

I studien FVF2587g (ANCHOR) ble 423 pasienter med overveiende klassiske CNV-lesjoner randomisert i et 1:1:1-forhold for å motta ranibizumab 0,3 mg månedlig, ranibizumab 0,5 mg månedlig eller PDT med verteporfin (og deretter hver 3. måned hvis fluoresceinangiografi viste vedvarende eller tilbakefallende vaskulær lekkasje).

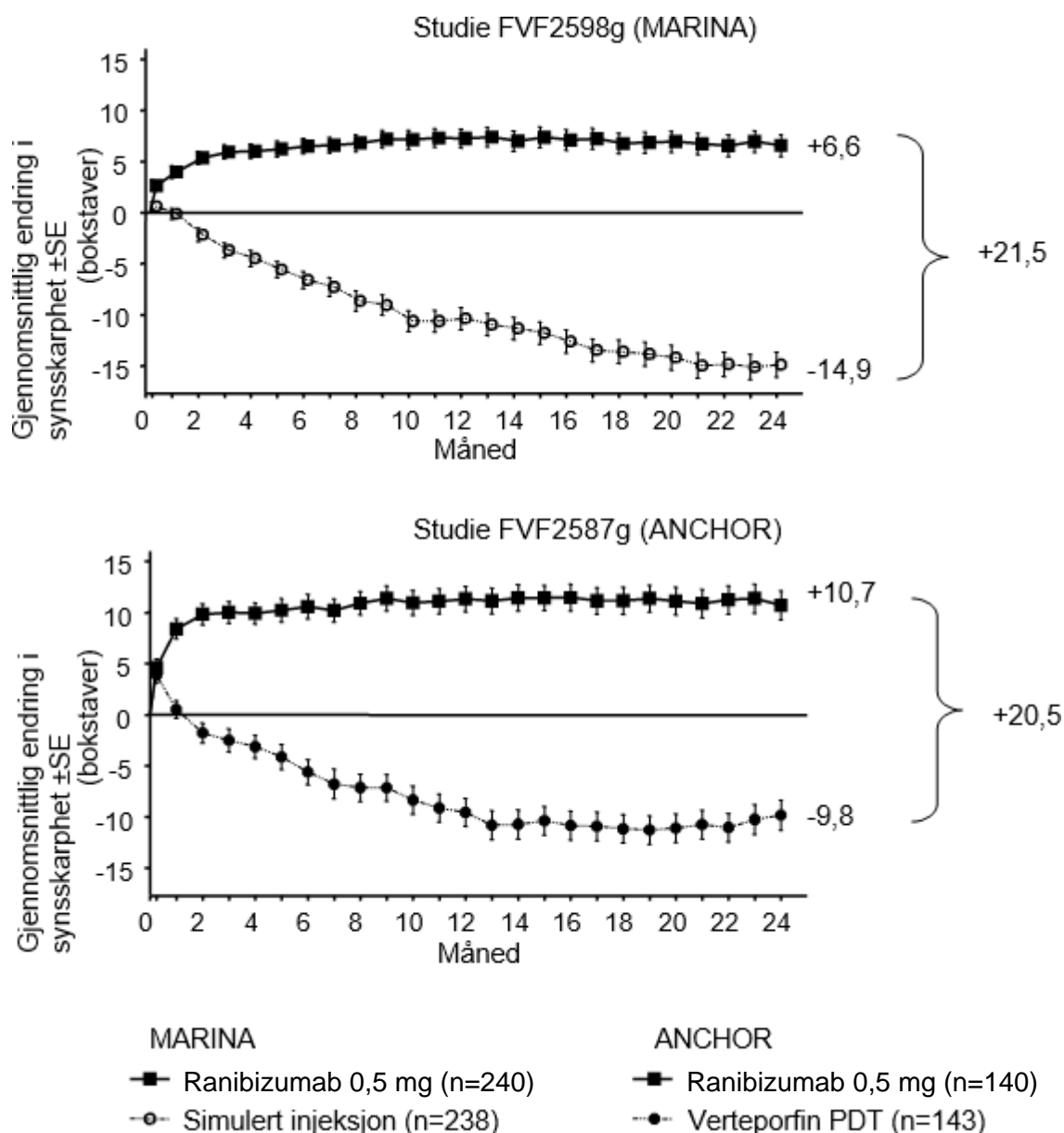
De viktigste resultatene er oppsummert i tabell 1 og figur 1.

Tabell 1 Resultater etter måned 12 og måned 24 i studie FVF2598g (MARINA) og FVF2587g (ANCHOR)

Resultat	Måned	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Simulert (n = 238)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 140)
Tap av < 15 bokstaver i synsskarphet (%) ^a (oppretholdelse av syn, primære endepunkt)	Måned 12	62 %	95 %	64 %	96 %
	Måned 24	53 %	90 %	66 %	90 %
Bedring med ≥ 15 bokstaver i synsskarphet (%) ^a	Måned 12	5 %	34 %	6 %	40 %
	Måned 24	4 %	33 %	6 %	41 %
Gjennomsnittlig endring i synsskarphet (bokstaver) (SD) ^a	Måned 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Måned 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

Figur 1 Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til måned 24 i studie FVF2598g (MARINA) og studie FVF2587g (ANCHOR)



Resultatene fra begge studiene indikerte at fortsatt behandling med ranibizumab også kan være nyttig for pasienter som tapte ≥ 15 bokstaver i optimalt korrigert synsskarphet (BCVA) det første året av behandlingen.

Statistisk signifikante visuelle funksjonsfordeler rapportert av pasienter ble observert i både MARINA og ANCHOR med ranibizumab-behandling sammenlignet med kontrollgruppen, som målt av NEI VFQ-25.

I studien FVF3192g (PIER) ble 184 pasienter med alle former for neovaskulær AMD randomisert i et 1:1:1-forhold for å motta ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg eller simulerte injeksjoner med månedlige doser i 3 sammenhengende måneder, etterfulgt av en dose administrert én gang hver 3. måned. Fra måned 14 av studien fikk pasientene som mottok simulerte injeksjoner mulighet for å få ranibizumab, og fra måned 19 var hyppigere behandlinger mulig. Pasienter behandlet med ranibizumab i PIER fikk gjennomsnittlig 10 fullstendige behandlinger.

Etter en innledende økning i synsskarphet (etter månedlige doseringer), ble synsskarpheten redusert ved kvartalsvis dosering, og gikk tilbake til baseline etter 12 måneder. Denne effekten var opprettholdt hos

de fleste ranibizumab-behandlede pasienter (82 %) etter 24 måneder. Begrensede data fra individer, som skiftet over til behandling med ranibizumab etter behandling med simulert injeksjonsbehandling, viste at tidlig oppstart av behandlingen kan være forbundet med bedre bevaring av synet.

Data fra to studier (MONT BLANC, BPD952A2308 og DENALI, BPD952A2309) utført etter godkjenning bekreftet virkningen til ranibizumab, men viste ikke ekstra effekt ved kombinert administrasjon av verteporfin (Visudyne PDT) og ranibizumab sammenlignet med ranibizumab monoterapi.

Behandling av nedsatt syn som skyldes CNV sekundært til PM

Klinisk sikkerhet og effekt av ranibizumab hos pasienter med nedsatt syn som skyldes CNV sekundært til PM er blitt vurdert basert på data fra den 12-måneders dobbeltblinde og kontrollerte nøkkelstudien F2301 (RADIANCE). I denne studien ble 277 pasienter randomisert i et 2:2:1-forhold til følgende grupper:

- Gruppe I (ranibizumab 0,5 mg, doseringsregime basert på kriterier for «stabilitet» definert som ingen endring i BCVA sammenlignet med de to foregående månedlige evalueringene)
- Gruppe II (ranibizumab 0,5 mg, doseringsregime basert på kriterier for «sykdomsaktivitet» definert som synshemming som skyldes intra- eller subretinal væske eller aktiv lekkasje på grunn av CNV-lesjonen som vurdert av OCT og/eller FA)
- Gruppe III (vPDT-pasienter fikk ta i mot behandling med ranibizumab fra måned 3).

I Gruppe II, som er den anbefalte doseringen (se pkt. 4.2) hadde 50,9 % av pasientene behov for 1 eller 2 injeksjoner, 34,5 % hadde behov for 3 til 5 injeksjoner og 14,7 % hadde behov for 6 til 12 injeksjoner i løpet av tolv måneders-studien. 62,9 % av pasientene i Gruppe II hadde ikke behov for injeksjoner i de siste seks månedene av studien.

Sammendraget av nøkkelresultatene fra RADIANCE er oppført i tabell 2 og i figur 2.

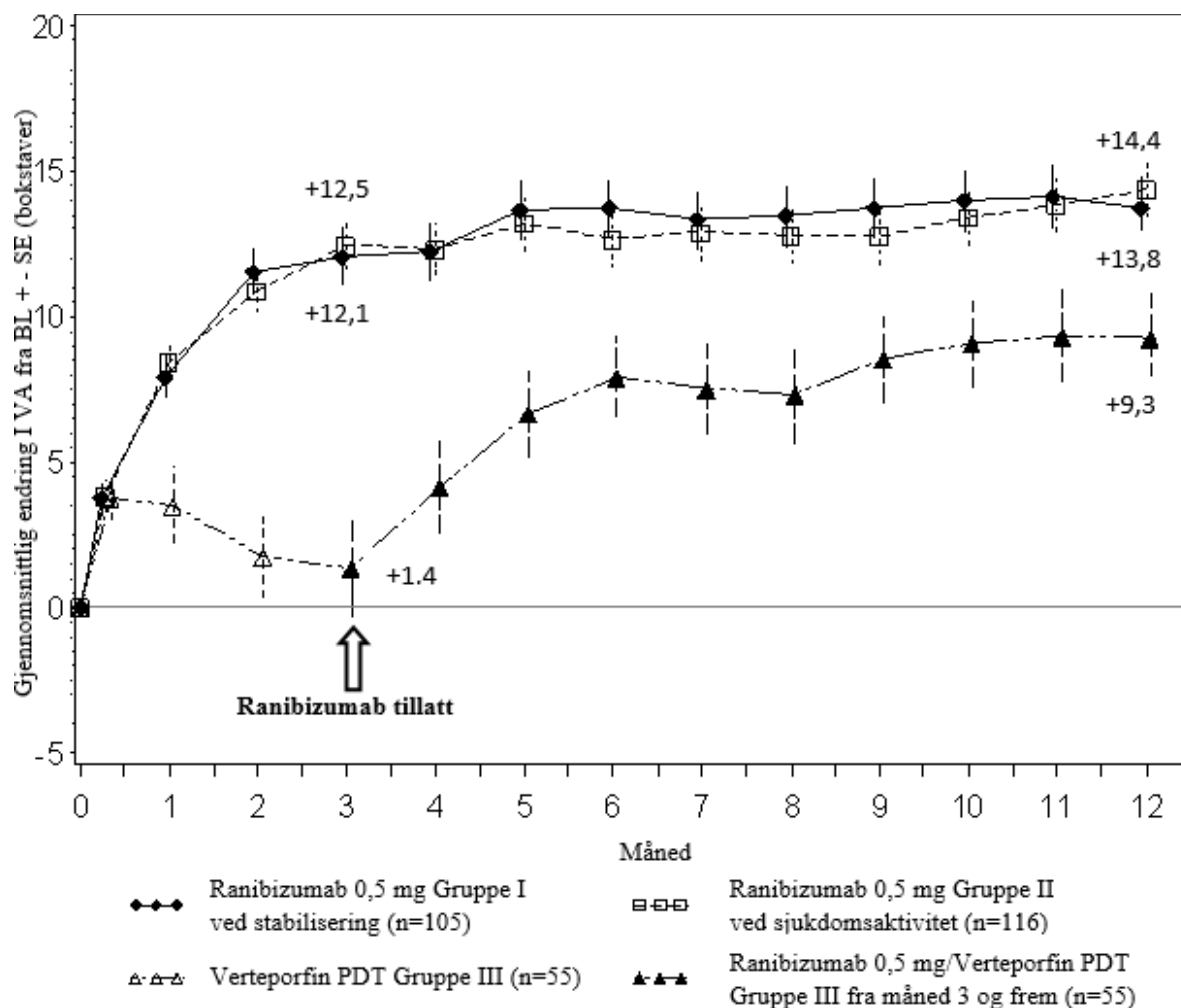
Tabell 2 Resultater ved måned 3 og 12 (RADIANCE)

	Gruppe I Ranibizumab 0,5 mg «syns-stabilitet» (n = 105)	Gruppe II Ranibizumab 0,5 mg «sykdoms-aktivitet» (n = 116)	Gruppe III vPDT^b (n = 55)
Måned 3			
Middelendring i gjennomsnittlig BCVA fra måned 1 til måned 3 sammenlignet med baseline ^a (bokstaver)	+10,5	+10,6	+2,2
Andel av pasienter som opplevde forbedring: ≥ 15 bokstaver, eller oppnådde ≥ 84 bokstaver i BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Måned 12			
Antall injeksjoner opp til måned 12:			
Middels	4,6	3,5	N/A
Median	4,0	2,5	N/A
Middelendring i gjennomsnittlig BCVA fra måned 1 til måned 12 sammenlignet med baseline (bokstaver)	+12,8	+12,5	N/A
Andel av pasienter som opplevde forbedring: ≥ 15 bokstaver, eller oppnådde ≥ 84 bokstaver i BCVA	53,3 %	51,7 %	N/A

^a p < 0,00001 sammenligning med vPDT-kontroll

^b Sammenlignende kontroll opp til måned 3. Pasienter som var randomisert til vPDT fikk lov til å motta behandling med ranibizumab fra måned 3 (i Gruppe III mottok 38 pasienter ranibizumab fra måned 3)

Figur 2 Middelendring fra baseline-BCVA over tid til måned 12 (RADIANCE)



Forbedringen av syn var fulgt av en reduksjon i sentral retinatykkelse.

Pasientrapporterte fordeler ble observert i grupper som mottok behandling med ranibizumab i forhold til grupper som mottok behandling med vPDT (p-verdi < 0,05) i form av sammenlagt poengsum og i flere underskalaer (generelt syn, nærsyn-aktiviteter, mental helse og avhengighet) i NEI VFQ-25.

Behandling av nedsatt syn som skyldes CNV (annet enn sekundært til PM og våt AMD)

Klinisk sikkerhet og effekt av ranibizumab hos pasienter med nedsatt syn som skyldes CNV er blitt vurdert basert på data fra den tolv måneders dobbeltblinde, simulert-kontrollerte nøkkelstudien G2301 (MINERVA). I denne studien ble 178 voksne pasienter randomisert i forholdet 2:1 til å få:

- ranibizumab 0,5 mg ved baseline, etterfulgt av et individuelt doseringsregime, avhengig av sykdomsaktivitet som vurderes av synsskarphet og/eller anatomiske parametre (f.eks. nedsatt synsskarphet, intra- eller subretinal væske, blødning eller lekkasje);
- simulert injeksjon ved baseline, etterfulgt av et individuelt behandlingsregime, avhengig av sykdomsaktivitet.

Ved måned 2 fikk alle pasienter åpen behandling med ranibizumab etter behov.

Sammendraget av nøkkelresultatene fra MINERVA er oppført i tabell 3 og i figur 3. Forbedringen av synet var ledsaget av en reduksjon i sentral retinatykkelse i underfeltet i løpet av tolv måneders-perioden.

Gjennomsnittlig antall injeksjoner gitt i løpet av tolv måneder var 5,8 i ranibizumab-gruppen versus 5,4 hos de pasientene i simulert-gruppen som var kvalifisert til å få ranibizumab ved måned 2 og videre. I simulert-gruppen fikk 7 av 59 pasienter ingen behandling med ranibizumab i studieøyet i løpet av tolv måneders-perioden.

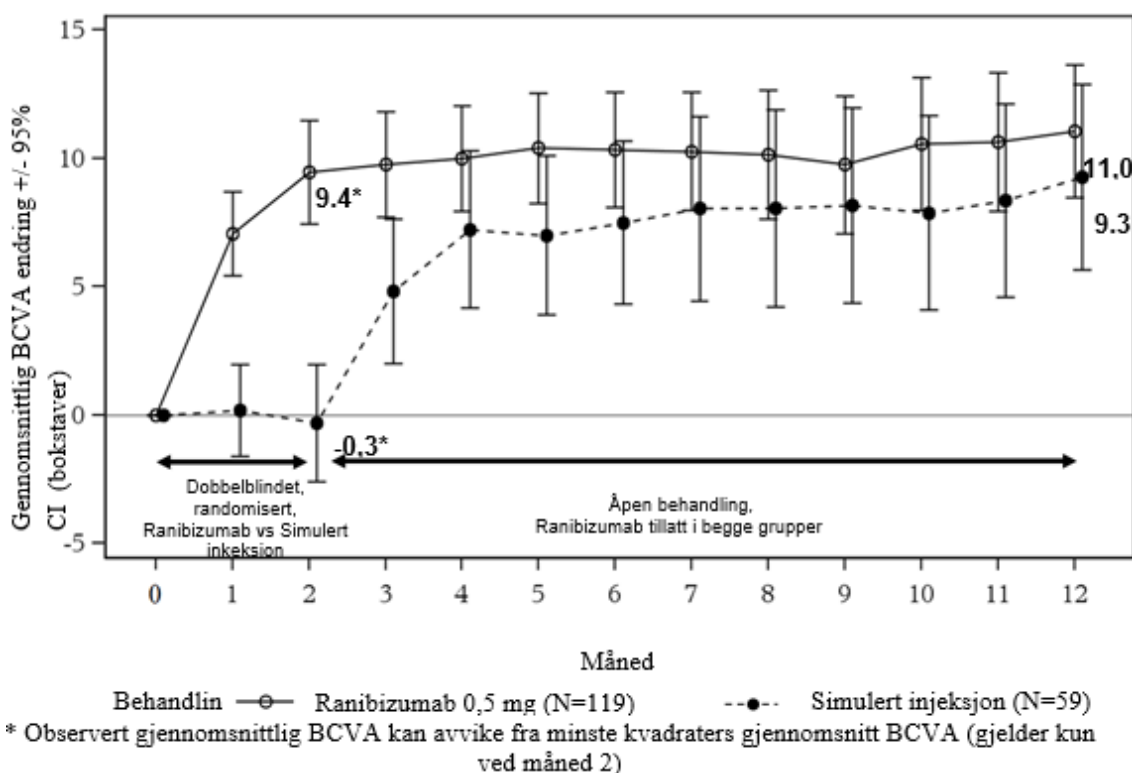
Tabell 3 Resultater ved måned 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	Simulert (n = 59)
Gjennomsnittlig endring av BCVA fra baseline til måned 2 ^a	9,5 bokstaver	-0,4 bokstaver
Pasienter som oppnådde ≥ 15 bokstaver eller 84 bokstaver ved måned 2	31,4 %	12,3 %
Pasienter som ikke tapte > 15 bokstaver ved måned 2	99,2 %	94,7 %
Reduksjon av CSFT ^b fra baseline til måned 2 ^a	77 μ m	-9,8 μ m

^a Ensidig p < 0,001 sammenligning med simulert-kontrollert

^b CSFT – sentral retinatykkelse i underfelt

Figur 3 Gjennomsnittlig endring fra baseline-BCVA over tid til måned 12 (MINERVA)



Ved sammenligning av ranibizumab vs. simulert-kontrollert ved måned 2, ble det observert en konsistent behandlingseffekt, både samlet og i undergruppene med ulik etiologi ved baseline.

Tabell 4 Behandlingseffekt samlet og i undergruppene med ulik etiologi ved baseline

Samlet og i undergruppene med ulik etiologi	Behandlingseffekt bedre enn simulert [bokstaver]	Antall pasienter [n] (behandling + simulert)
Samlet	9,9	178
Angioide streker	14,6	27
Postinflammatorisk korioretinopati	6,5	28
Sentral serøs korioretinopati	5,0	23
Idiopatisk korioretinopati	11,4	63
Ulike etiologier ^a	10,6	37

^a omfatter ulike etiologier med lav forekomst som ikke omfattes av andre undergrupper

I pivotalstudien G2301 (MINERVA) fikk fem unge pasienter i alderen 12 til 17 år med nedsatt syn sekundært til CNV åpen behandling med 0,5 mg ranibizumab ved baseline, etterfulgt av et

individualisert behandlingsregime basert på bevis på sykdomsaktivitet som for den voksne befolkningen. BCVA var forbedret fra baseline til måned 12 hos alle fem pasienter i området fra 5 til 38 bokstaver (gjennomsnittlig 16,6 bokstaver). Forbedringen av synet var ledsaget av en stabilisering eller reduksjon av sentral retinatykkelse i underfeltet i løpet av tolv måneders-perioden. Gjennomsnittlig antall injeksjoner med ranibizumab som ble gitt i studieøyet i løpet av 12 måneder var 3 (fra 2 til 5). Samlet sett var behandling med ranibizumab godt tolerert.

Behandling av nedsatt syn som skyldes DME

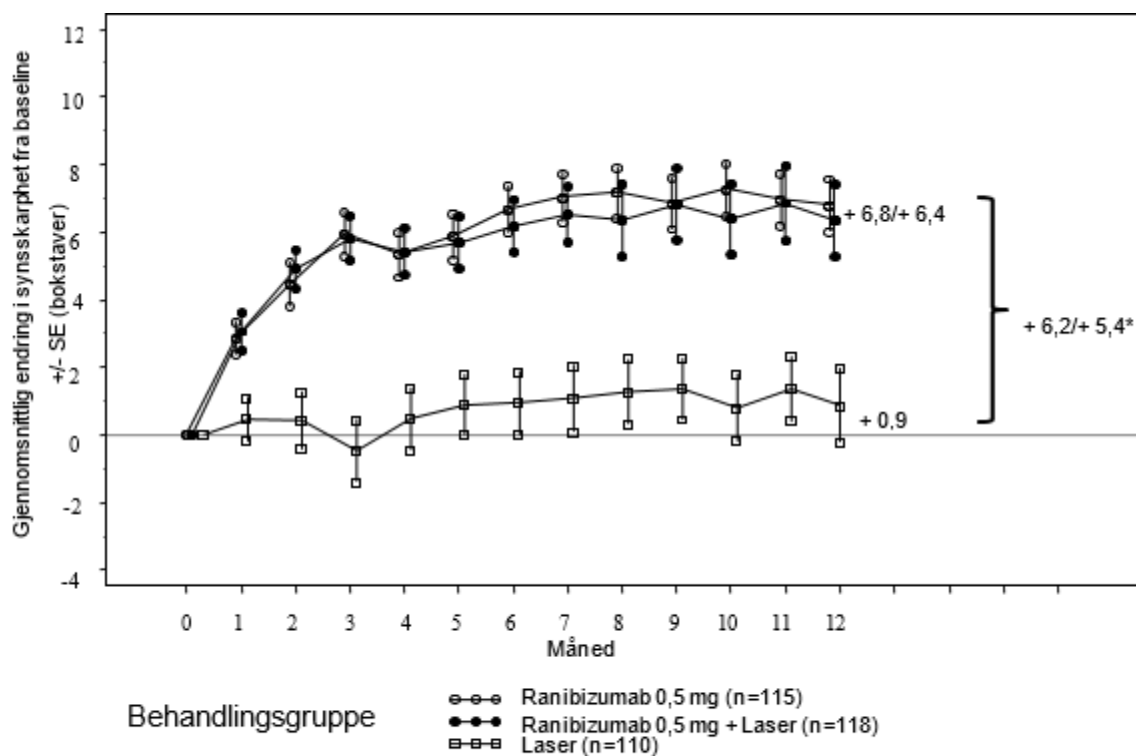
Effekten og sikkerheten til ranibizumab er vurdert i tre randomiserte, dobbeltmaskerte, kontrollerte studier på minst 12 måneder. I alt 868 pasienter (708 aktive og 160 i kontrollgruppe) ble inkludert i disse studiene.

I fase II-studien D2201 (RESOLVE) ble 151 pasienter behandlet med ranibizumab (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) eller simulert (n = 49) via månedlige intravitreale injeksjoner. Gjennomsnittlig endring i BCVA fra måned 1 til måned 12 sammenlignet med baseline var +7,8 ($\pm 7,72$) bokstaver hos sammenslåtte ranibizumab-behandlede pasienter (n = 102), sammenlignet med -0,1 ($\pm 9,77$) bokstaver for pasienter på simulert behandling, og den gjennomsnittlige endringen i BCVA i måned 12 fra baseline var henholdsvis 10,3 ($\pm 9,1$) bokstaver sammenlignet med -1,4 ($\pm 14,2$) ($p < 0,0001$ for behandlingsforskjellen).

I fase-III-studien D2301 (RESTORE) ble 345 pasienter randomisert i et 1:1:1-forhold til å få ranibizumab 0,5 mg monoterapi og simulert laserfotokoagulasjon, kombinert ranibizumab 0,5 mg og laserfotokoagulasjon eller simulert injeksjon og laserfotokoagulasjon. 240 pasienter som tidligere hadde fullført den 12-måneders lange RESTORE-studien ble innmeldt i den åpne, multisenterbaserte, 24-måneders lange forlengelsesstudien (RESTORE Extension). Pasienter ble behandlet med ranibizumab 0,5 mg *pro re nata* (PRN) i samme øye som kjernestudien D2301 (RESTORE).

De viktigste resultatene er oppsummert i tabell 5 (RESTORE og Extension) og figur 4 (RESTORE).

Figur 4 Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline over tid i studien D2301 (RESTORE)



BL=baseline: SE=standard gjennomsnittsfel

* Forskjell i minste kvadratgjennomsnitt, $p < 0,0001/0,0004$ basert på tosidig stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel-test

Effekten ved 12 måneder var konsekvent i de fleste undergrupper. Forsøkspersoner med baseline-BCVA > 73 bokstaver og makulaødem med sentral retinatykkelse < 300 mikrometer så ikke ut til å dra fordel av behandling med ranibizumab sammenlignet med laserfotokoagulasjon.

Tabell 5 Resultat ved måned 12 i studien D2301 (RESTORE) og ved måned 36 i studien D2301-E1 (RESTORE Extension)

Resultat ved måned 12 sammenlignet med baseline i studien D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n = 118	Laser n = 110
Gjennomsnittlig endring i BCVA fra måned 1 til måned 12 ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Gjennomsnittlig endring i BCVA ved måned 12 (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Forbedring på ≥ 15 bokstaver eller BCVA ≥84 bokstaver ved måned 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Gjennomsnittlig antall injeksjoner (måned 0-11)	7,0	6,8	7,3 (simulert)
Resultat ved måned 36 sammenlignet med D2301 (RESTORE) baseline i studien D2301-E1 (RESTORE Extension)			
	Tidligere ranibizumab 0,5 mg n = 83	Tidligere ranibizumab 0,5 mg + laser n = 83	Tidligere laser n = 74*
Gjennomsnittlig endring i BCVA ved måned 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Gjennomsnittlig endring i BCVA ved måned 36 (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Forbedring på ≥ 15 bokstaver eller BCVA ≥ 84 bokstaver ved måned 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Gjennomsnittlig antall injeksjoner (måned 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^ap < 0,0001 for sammenligninger av ranibizumab-gruppene kontra lasergruppen.

n i D2301-E1 (RESTORE Extension) er antallet pasienter med en verdi både ved besøkene ved D2301 (RESTORE) baseline (måned 0) og måned 36.

* Andelen pasienter som ikke trengte behandling med ranibizumab i forlengelsesfasen var 19 %, 25 % og 20 % i gruppene med henholdsvis tidligere ranibizumab, tidligere ranibizumab + laser og tidligere laser.

Statistisk signifikante pasientrapporterte fordeler for de fleste synsrelaterte funksjoner ble observert ved behandling med ranibizumab (med eller uten laser) sammenlignet med kontrollgruppen, som målt med NEI VFQ-25. For andre delskalaer i dette spørreskjemaet kunne det ikke fastslås noen behandlingsforskjell.

Den langsiktige sikkerhetsprofilen til ranibizumab observert i den 24-måneders lange forlengelsesstudien stemmer overens med den kjente ranibizumab-sikkerhetsprofilen.

I fase-IIIb-studien D2304 (RETAIN) ble 372 pasienter randomisert i et 1:1:1-forhold for å motta:

- ranibizumab 0,5 mg med samtidig laserfotokoagulasjon på et treat-and-extend (TE)-regime,
- ranibizumab 0,5 mg monoterapi på et TE-regime,
- ranibizumab 0,5 mg monoterapi på et PRN-regime.

I alle grupper ble ranibizumab gitt månedlig til BCVA var stabil i minst tre etterfølgende månedlige evalueringer. På TE ble ranibizumab administrert ved behandlingsintervaller på 2–3 måneder. I alle grupper ble månedlig behandling startet på nytt ved en reduksjon av BCVA grunnet DME-progresjon, og fortsatt til stabil BCVA ble gjenopprettet.

Antallet planlagte behandlingsbesøk etter de første 3 injeksjonene var 13 og 20 for henholdsvis TE- og PRN-regimet. Med begge TE-regimer opprettholdt over 70 % av pasienter sin BCVA med en gjennomsnittlig besøksfrekvens på ≥ 2 måneder.

De viktigste resultatene er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6 Resultater i studie D2304 (RETAIN)

Resultat sammenlignet med baseline	TE ranibizumab 0,5 mg + laser n = 117	Kun TE ranibizumab 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumab 0,5 mg n = 117
Gjennomsnittlig endring i BCVA fra måned 1 til måned 12 (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Gjennomsnittlig ending i BCVA fra måned 1 til måned 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Gjennomsnittlig endring i BCVA ved måned 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Forbedring på ≥ 15 bokstaver eller BCVA ≥ 84 bokstaver ved måned 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Gjennomsnittlig antall injeksjoner (måned 0-23)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001 for evaluering av ikke-inferioritet til PRN

I DME-studier var forbedring innen BCVA ledsaget av en reduksjon over tid i gjennomsnittlig CSFT i alle behandlingsgrupper.

Behandling av proliferativ diabetisk retinopati (PDR)

Klinisk sikkerhet og effekt av ranibizumab hos pasienter med PDR er blitt undersøkt i Protocol S. Protokollen evaluerte behandling med ranibizumab 0,5 mg som intravitreale injeksjoner, sammenlignet med panretinal fotokoagulasjon (PRP). Det primære endepunktet var gjennomsnittlig endring i synsskarphet ved år 2. Basert på fotografering av fundus ble også endring i alvorlighetsgraden av diabetisk retinopati (DR) vurdert ved bruk av diabetic retinopathy severity score (DRSS).

Protocol S var en randomisert, aktivkontrollert, parallelt tilordnet, multisenter, fase III ikke-underlegenhetsstudie. 305 pasienter (394 studierte øyne) med PDR, med eller uten DME ved baseline, ble inkludert i studien. Studien sammenlignet intravitreale injeksjoner av ranibizumab 0,5 mg med standard behandling av PRP. Totalt 191 øyne (48,5 %) ble randomisert til ranibizumab 0,5 mg, og 203 øyne (51,5 %) ble randomisert til PRP. Totalt 88 øyne (22,3 %) hadde DME ved baseline: 42 (22,0 %) øyne i ranibizumab-gruppen og 46 (22,7 %) øyne i PRP-gruppen.

I denne studien var gjennomsnittlig endring i synsskarphet ved år 2 på +2,7 bokstaver i ranibizumab-gruppen, sammenlignet med -0,7 bokstaver i PRP-gruppen. Forskjellen i minste kvadratgjennomsnitt var 3,5 bokstaver (95 % KI: [0,2 til 6,7]).

Ved år 1 opplevde 41,8 % av øyne en ≥ 2 -trinns forbedring i DRSS ved behandling med ranibizumab (n=189), sammenlignet med 14,6 % av øyne behandlet med PRP (n = 199). Den estimerte forskjellen mellom ranibizumab og laser var på 27,4 % (95 % KI: [18,9, 35,9]).

Tabell 7 ≥ 2 - eller ≥ 3 -trinns forbedring eller forverring i DRSS ved år 1 i Protocol S (LOCF-metode)

Kategorisert endring fra baseline	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	PRP (N = 199)	Forskjell i andel (%), KI
≥ 2 -trinns forbedring			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9, 35,9)
≥ 3 -trinns forbedring			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9, 32,6)
≥ 2 -trinns forverring			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7, -5,2)
≥ 3 -trinns forverring			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3, -0,5)

DRSS = diabetic retinopathy severity score, n = antall pasienter med tilfredsstillende tilstand ved besøket, N = totalt antall studieøyne.

Ved år 1 i ranibizumab-gruppen i Protocol S stemte ≥ 2 -trinns forbedring i DRSS overens mellom øyne uten DME (39,9 %) og med DME ved baseline (48,8 %).

En analyse av år 2 data fra Protocol S viste at 42,3 % (n = 80) av øyne i ranibizumab-gruppen hadde ≥ 2 -trinns forbedring i DRSS fra baseline, sammenlignet med 23,1 % (n = 46) av øyne i PRP-gruppen. I ranibizumab-gruppen ble en ≥ 2 -trinns forbedring i DRSS fra baseline observert hos 58,5 % (n = 24) av øyne med DME ved baseline og hos 37,8 % (n = 56) av øyne uten DME.

Diabetic retinopathy severity score (DRSS) ble også vurdert i tre ulike aktivt kontrollerte DME fase III-studier (ranibizumab 0,5 mg PRN vs laser) som inkluderte totalt 875 pasienter, hvorav ca. 75 % var av asiatiske opprinnelse. I en metaanalyse av disse studiene opplevde 48,4 % av 315 pasienter med gradert DRSS-score i subgruppen av pasienter med moderat alvorlig ikke-proliferativ diabetisk retinopati (NPDR) eller verre ved baseline en ≥ 2 -trinns forbedring i DRSS ved 12. måned når de ble behandlet med ranibizumab (n = 192) vs. 14,6 % av pasientene som ble behandlet med laser (n = 123). Den estimerte forskjellen mellom ranibizumab og laser var 29,9 % (95 % KI: [20,0, 39,7]). Hos de 405 DRSS-graderte pasientene med moderat NPDR eller bedre, ble en ≥ 2 -trinns DRSS-forbedring observert hos henholdsvis 1,4 % og 0,9 % av ranibizumab- og lasergruppen.

Behandling av nedsatt syn som skyldes makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (RVO)

Den kliniske sikkerhet og effekt av ranibizumab hos pasienter med nedsatt syn som skyldes makulaødem sekundært til retinale veneokklusjoner er blitt undersøkt i de to randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte studiene BRAVO og CRUISE hvor det ble rekruttert pasienter med BRVO (n = 397) og CRVO (n = 392). Pasientene fikk i begge studiene enten 0,3 mg eller 0,5 mg ranibizumab eller simulerte injeksjoner. Etter 6 måneder ble pasientene i kontroll-armen med simulerte injeksjoner byttet til 0,5 mg ranibizumab.

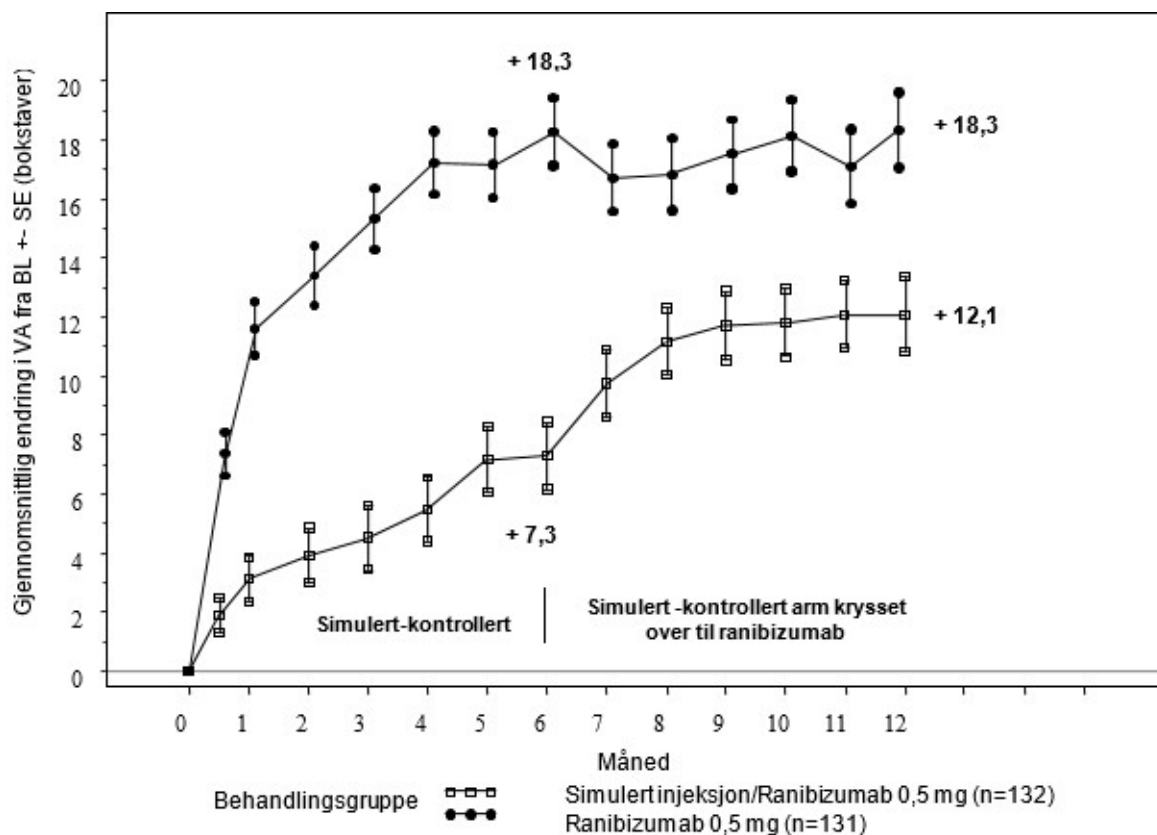
De viktigste resultatene fra BRAVO og CRUISE er oppsummert i tabell 8 og figurene 5 og 6.

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

	BRAVO		CRUISE	
	Simulert/Ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)	Simulert/Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)
Gjennomsnittlig endring i synsskarphet ved måned 6 ^a (bokstaver) (SD) (primært endepunkt)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Gjennomsnittlig endring i BCVA ved måned 12 (bokstaver) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Forbedring i synsstyrke på ≥ 15 bokstaver ved måned 6 ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Forbedring i synsstyrke på ≥ 15 bokstaver ved måned 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Andel (%) som fikk laser rescue i løpet av 12 måneder	61,4	34,4	NA	NA

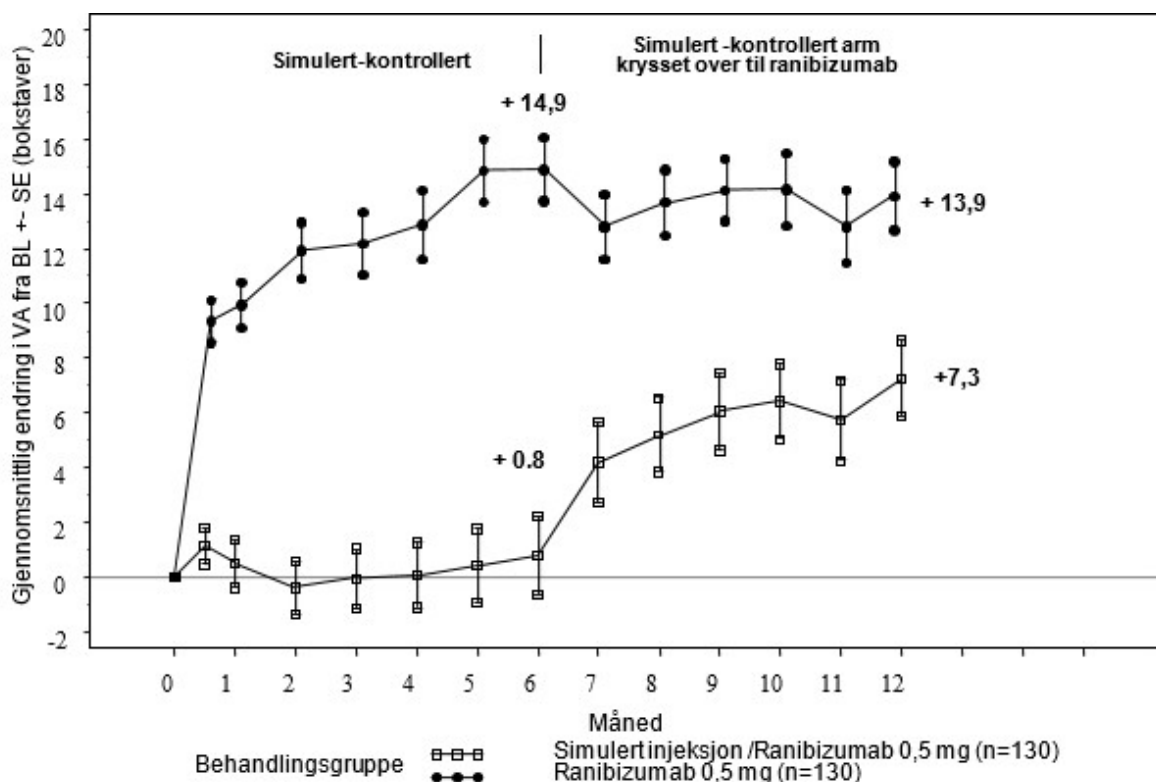
^ap < 0,0001 for begge studiene

Figur 5 Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline-BCVA over tid til måned 6 og måned 12 (BRAVO)



BL=baseline; SE=standard avgivelse på gjennomsnittet

Figur 6 Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline-BCVA over tid til måned 6 og måned 12 (CRUISE)



BL=baseline; SE=standard avgivelse på gjennomsnittet

I begge studiene ble synsforbedringen fulgt av en signifikant reduksjon i makulaødem som målt i sentral retinatykkelse (CRT).

Hos pasienter med CRVO (CRUISE og forlengelse av forsøket HORIZON): Pasientene som ble behandlet med simulerte injeksjoner de første 6 månedene, og som senere fikk ranibizumab, oppnådde ikke sammenlignbare forbedringer i synsskarphet innen måned 24 (~6 bokstaver) sammenlignet med pasienter behandlet med ranibizumab fra start (~12 bokstaver).

Statistisk signifikante pasientrapporterte forbedringer i delskalaer i forbindelse med nær- og avstandsaktivitet ble observert ved ranibizumab-behandling over kontrollgruppen som målt med NEIVFQ-25.

Den langsiktige (24 måneder) kliniske sikkerheten og virkningen av ranibizumab hos pasienter med nedsatt syn som skyldes makulaødem sekundært til RVO er vurdert i studiene BRIGHTER (BRVO) og CRYSTAL (CRVO). I begge studiene fikk pasientene 0,5 mg ranibizumab med dosering etter behov ifølge individuelle stabiliseringskriterier. BRIGHTER var en randomisert aktivt kontrollert studie med 3 behandlingsgrupper der 0,5 mg ranibizumab gitt som monoterapi eller i kombinasjon med adjunktiv laserfotokoagulering ble sammenlignet med laserfotokoagulering alene. Etter 6 måneder kunne pasientene i gruppen som ble behandlet med laser få 0,5 mg ranibizumab. CRYSTAL var en studie med 1 behandlingsgruppe med 0,5 mg ranibizumab som monoterapi.

Nøkkelresultatene fra BRIGHTER og CRYSTAL er angitt i tabell 9.

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

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser N = 178	Laser* N = 90	Ranibizumab 0,5 mg N = 356
Middelendring i BCVA ved måned 6 ^a (bokstaver) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Middelendring i BCVA ved måned 24 ^b (bokstaver) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Pluss ≥ 15 bokstaver i BCVA ved måned 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Middelantall injeksjoner (SD) (Måned 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a	p < 0,0001 for begge sammenligninger i BRIGHTER ved måned 6: ranibizumab 0,5 mg vs. laser og ranibizumab 0,5 mg + laser vs. laser.			
^b	p < 0,0001 for nullhypotesen i CRYSTAL om at middelendringen fra baseline ved måned 24 er null.			
*	Fra måned 6 var behandling med ranibizumab 0,5 mg tillatt (24 pasienter ble behandlet med kun laser).			

I BRIGHTER viste ranibizumab 0,5 mg med adjunktiv laserbehandling ikke-underlegenhet i forhold til ranibizumab som monoterapi fra baseline til måned 24 (95 % CI: -2,8; 1,4).

I begge studier ble en rask og statistisk signifikant reduksjon i tykkelse av det sentrale sjiktet i retina i forhold til baseline observert i måned 1. Denne virkningen ble opprettholdt frem til måned 24.

Virkningen av ranibizumab-behandling var om lag lik uavhengig av nærvær av retinal iskemi. I BRIGHTER opplevde pasienter med forekomst av iskemi (N = 46) eller fravær av iskemi (N = 133) som ble behandlet med ranibizumab-monoterapi en middelendring fra baseline på henholdsvis +15,3 og +15,6 bokstaver i måned 24. I CRYSTAL opplevde pasienter med forekomst av iskemi (N = 53) eller fravær av iskemi (N = 300) som ble behandlet med ranibizumab-monoterapi en middelendring fra baseline på henholdsvis +15,0 og +11,5 bokstaver.

Virkningen med tanke på synsforbedring ble observert hos alle pasienter som ble behandlet med 0,5 mg ranibizumab-monoterapi, uavhengig av sykdommens varighet i både BRIGHTER og CRYSTAL. Hos pasienter med < 3 måneders sykdomsvarighet ble en synsskarphet på 13,3 og 10,0 bokstaver observert i måned 1, og 17,7 og 13,2 bokstaver i måned 24 i henholdsvis BRIGHTER og CRYSTAL. Den korresponderende økningen i synsskarphet hos pasienter med ≥ 12 måneders sykdomsvarighet var 8,6 og 8,4 bokstaver i de respektive studiene. Innledning av behandling på diagnosetidspunktet må vurderes.

Den langsiktige sikkerhetsprofilen til ranibizumab som ble observert i studiene på 24 måneder er konsistent med den kjente ranibizumab-sikkerhetsprofilen.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ranibizumab i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved neovaskulær AMD, nedsatt syn som følge av DME, nedsatt syn som skyldes makulaødem

sekundært til RVO, nedsatt syn som skyldes CNV og diabetisk retinopati (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter månedlig intravitreal bruk av ranibizumab hos pasienter med neovaskulær AMD, var serumkonsentrasjonene av ranibizumab generelt lave, med maksimumsnivåer (C_{\max}) generelt under ranibizumab-konsentrasjonen som er nødvendig for å hemme den biologiske aktiviteten til VEGF med 50 % (11-27 ng/ml, som målt i en *in vitro* celleproliferasjonstest). C_{\max} var doseproporsjonal i doseområdet 0,05 til 1,0 mg/øye. Serumkonsentrasjoner hos et begrenset antall DME-pasienter indikerer at en noe høyere systemisk eksponering ikke kan utelukkes sammenliknet med det som er observert hos pasienter med neovaskulær AMD. Serumkonsentrasjoner av ranibizumab hos RVO-pasienter var lik eller noe høyere, sammenliknet med konsentrasjoner observert hos pasienter med våt AMD.

Basert på analyse av populasjonsfarmakokinetikk og eliminering av ranibizumab fra serum for pasienter med neovaskulær AMD behandlet med 0,5 mg-dosen, er gjennomsnittlig halveringstid for eliminering av ranibizumab fra glasslegemet ca. 9 dager. Ved månedlig intravitreal administrering av ranibizumab 0,5 mg/øye, forventes serum ranibizumab C_{\max} , som oppnås ca. 1 dag etter dosering, generelt å ligge i området 0,79 og 2,90 ng/ml, og C_{\min} forventes generelt å ligge i området 0,07 og 0,49 ng/ml. Konsentrasjoner av ranibizumab i serum forventes å være ca. 90 000 ganger lavere enn i glasslegemet.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Det er ikke utført formelle studier for å undersøke farmakokinetikken til ranibizumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med våt AMD, hadde 68 % (136 av 200) av pasientene nedsatt nyrefunksjon (46,5 % mild [50-80 ml/min], 20 % moderat [30-50 ml/min] og 1,5 % alvorlig [< 30 ml/min]). Hos pasienter med RVO hadde 48,2 % (253 av 525) nedsatt nyrefunksjon (36,4 % mild, 9,5 % moderat og 2,3 % alvorlig). Systemisk clearance var noe lavere, men dette var ikke klinisk signifikant.

Nedsatt leverfunksjon: Det er ikke utført formelle studier for å undersøke farmakokinetikken til ranibizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bilateral intravitreal administrering av ranibizumab til cynomolgus-aper med doser på mellom 0,25 mg/øye og 2,0 mg/øye en gang annenhver uke i opptil 26 uker resulterte i doseavhengig okulær effekt.

Intraokulært var det doseavhengige økninger i lysspredning i forkammeret og celler med en topp 2 dager etter injeksjon. Alvorlighetsgraden av den inflammatoriske responsen avtok generelt med påfølgende injeksjoner eller under rekonvalesens. I det bakre segmentet var det fordunklinger og celleinfiltrasjon i glasslegemet, noe som også hadde en tendens til å være doseavhengig og varte generelt ut behandlingsperioden. I 26-ukersstudien økte alvorlighetsgraden av glasslegemeinflammasjon med antall injeksjoner. Det ble imidlertid observert tegn på reversibilitet etter rekonvalesens. Formen og tidspunktet for inflammasjonen i bakre segment tyder på en immunmediert antistoffrespons, som kan være klinisk irrelevant. Kataraktdannelse ble observert hos noen dyr etter en relativt lang periode med intens inflammasjon, noe som tyder på at linseforandringene var sekundære til alvorlig inflammasjon. En forbigående økning i intraokulært trykk etter dosering ble observert etter intravitreale injeksjoner, uavhengig av dose.

Mikroskopiske okulære forandringer hadde sammenheng med inflammasjon og indikerte ikke degenerative prosesser. Granulomatøse inflammatoriske forandringer ble registrert i papillen i noen øyne. Disse endringene i bakre segment avtok, og i noen tilfeller forsvant, i løpet av rekonvalesensperioden.

Etter intravitreal administrering ble det ikke registrert tegn på systemisk toksisitet. Antistoffer mot ranibizumab i serum og glasslegeme ble funnet i en undergruppe av behandlede dyr.

Ingen data om karsinogenitet eller mutagenitet er tilgjengelige.

Intravitreal ranibizumab-behandling hos gravide aper, som ga maksimal systemisk eksponering på 0,9-7 ganger største tenkelige kliniske eksponering, framkalte ikke utviklingstoksitet eller -teratogenitet, og hadde ingen effekt på placentavekt eller -struktur, selv om ranibizumabs farmakologiske effekt tilsier at det bør anses som potensielt teratogent og embryo/fostertoksisk.

Fraværet av ranibizumab-medierte effekter på embryo-/fosterutvikling har trolig primær tilknytning til Fab-fragmentets manglende evne til å passere placenta. Likevel ble det beskrevet ett tilfelle med høye maternale serumnivåer av ranibizumab og funn av ranibizumab i fosterserum, hvilket antyder at anti-ranibizumab antistoff (med sin Fc-komponent) fungerte som bærerprotein for ranibizumab og dermed reduserte maternal serumclearance og muliggjorde placental overføring. Siden undersøkelsene av embryo-/fosterutvikling ble utført hos friske svangre dyr, og sykdom (slik som diabetes) kan endre permeabiliteten til placenta for et Fab-fragment, bør resultatene av studien tolkes med forsiktighet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

L-histidin
alfa,alfa-trehalosedihydrat
Polysorbat 20 (E 432)
Saltsyre (for justering av pH)
Natriumhydroksid (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares ved romtemperatur (25 °C) i opptil 30 dager.
Når hetteglasset først har blitt oppbevart ved romtemperatur (25 °C), bør det ikke returneres til kjøleskap og skal kastes hvis det ikke er brukt innen det som kommer først av 30 dager i romtemperatur eller den opprinnelige utløpsdatoen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakning med hetteglass + filterkanyle

Et hetteglass (type I glass) med kork (brombutylgummi) med 0,23 ml steril oppløsning og 1 butt filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometer).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pakning med hetteglass + filterkanyle

Hetteglasset og filterkanylen er kun til engangsbruk. Gjenbruk kan føre til infeksjon eller andre sykdommer/skader. Alle komponenter er sterile. Hvis det er tegn som tyder på at pakningen for en eller flere av komponentene er skadet eller tuklet med, skal komponentene ikke brukes. Sterilitet kan ikke garanteres med mindre forseglingen av hver komponent er intakt.

For forberedelse og intravitreal injeksjon er følgende medisinsk utstyr til engangsbruk nødvendig:

- en 5 mikrometer filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, vedlagt)
- en 1 ml sprøyte (med strek som angir 0,05 ml, ikke inkludert i pakningen) og en injeksjonskanyle (30G x ½", ikke inkludert i pakningen), til voksne pasienter

Vennligst følg disse retningslinjene ved forberedelse og administrasjon av Rexatilux til intravitreal injeksjon **hos voksne**:

1. Før uttrekking, fjern lokket på hetteglasset, og rens hetteglassets septum (f.eks. med spritserviett (70 % alkohol)).
2. En 5 mikrometer-filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) festes på en 1 ml-sprøyte ved bruk av aseptisk teknikk. Press filterkanylen midt ned i hetteglassets gummikork inntil filterkanylen når hetteglassets bunn.
3. Innholdet i hetteglasset trekkes ut fra hetteglasset i loddrett stilling. For å få opp hele innholdet, holdes hetteglasset svakt hellende til slutt.
4. Sørg for at stempelet trekkes tilstrekkelig tilbake når hetteglasset tømmes, for å være sikker på at filterkanylen tømmes helt.
5. La filterkanylen bli sittende i hetteglasset og fjern sprøyten fra filterkanylen. Filterkanylen må kastes etter uttrekking av innholdet fra hetteglasset og ikke brukes til den intravitreale injeksjonen.
6. En steril kanyle (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) monteres aseptisk på sprøyten.
7. Fjern forsiktig hetten fra den sterile kanylen uten å fjerne kanylen fra sprøyten.

Merk: Hold på underdelen på den sterile kanylen mens hetten fjernes.
8. Fjern forsiktig luften sammen med den overflødige oppløsningen og juster dosen til sprøytstempelet står overfor streken som angir 0,05 ml på sprøyten. Sprøyten er nå klar til injeksjon.

Merk: Sprøyten skal ikke tørkes av, og stempelet må ikke trekkes tilbake.

Etter injeksjon skal du ikke sette hetten på kanylen igjen eller fjerne den fra sprøyten. Kast den brukte sprøyten sammen med kanylen i en kanyleboks eller i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2043/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rexatilux 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml inneholder 10 mg ranibizumab*. Én ferdigfylt sprøyte inneholder 0,165 ml, tilsvarende 1,65 mg ranibizumab. Det ekstraherbare volumet av en ferdigfylt sprøyte er 0,1 ml. Dette utgjør en mengde som kan brukes til å tilføre én enkeltdose på 0,05 ml som inneholder 0,5 mg ranibizumab.

*Ranibizumab er et humanisert, monoklonalt antistoffragment produsert i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent virkning.

Dette legemiddelet inneholder 0,005 mg polysorbat 20 i hver doseenhhet på 0,05 ml. Dette tilsvarer 0,10 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Gjennomsiktig, fargeløs til svakt gul vandig oppløsning, pH 5,2–5,8, osmolalitet 270 til 375 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rexatilux er indisert hos voksne ved:

- Behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)
- Behandling av nedsatt syn som skyldes diabetisk makulaødem (DME)
- Behandling av proliferativ diabetisk retinopati (PDR)
- Behandling av nedsatt syn som skyldes makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (grenvene RVO eller sentralvene RVO)
- Behandling av nedsatt syn som skyldes koroidal neovaskularisering (CNV)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rexatilux må gis av en øyelege som har erfaring med intravitreale injeksjoner.

Dosering

Den anbefalte dosen av Rexatilux hos voksne er 0,5 mg gitt som én enkelt intravitreal injeksjon. Dette tilsvarer et injeksjonsvolum på 0,05 ml. Intervallet mellom to doser injisert i samme øye skal være minst fire uker.

Behandling startes med én injeksjon pr. måned til maksimal synsskarphet er oppnådd og/eller det ikke finnes tegn på sykdomsaktivitet, dvs. ingen endring av synsskarphet og andre tegn og symptomer på sykdommen under fortsatt behandling. Hos pasienter med våt AMD, DME, PDR og RVO kan det initielt være nødvendig å gi tre eller flere påfølgende månedlige injeksjoner.

Overvåkning og behandlingsintervaller skal deretter bestemmes av legen, og skal baseres på sykdomsaktivitet, som evaluert av synsskarphet og/eller anatomiske parametre.

Dersom legen vurderer at visuelle og anatomiske parametere indikerer at pasienten ikke vil ha nytte av fortsatt behandling, bør behandlingen med Rexatilux avbrytes.

Overvåkning av sykdomsaktivitet kan inkludere kliniske undersøkelser, funksjonstesting eller avbildningsteknikker (f.eks. optisk koherenstomografi eller fluoresceinangiografi).

Hvis pasienter behandles i samsvar med et treat-and-extend-regime, kan behandlingsintervallene forlenges trinnvis når maksimal synsskarphet er oppnådd og/eller det ikke finnes tegn på sykdomsaktivitet, inntil tegn på sykdomsaktivitet eller nedsatt syn vender tilbake. Behandlingsintervallet skal forlenges med høyst to uker om gangen for våt AMD og kan forlenges med opptil én måned om gangen for DME. For PDR og RVO kan behandlingsintervallene også gradvis forlenges, men det er ikke tilstrekkelige data til å konkludere med hensyn til lengden av disse intervallene. Hvis sykdomsaktivitet vender tilbake, skal behandlingsintervallet forkortes deretter.

Behandling av nedsatt syn som skyldes CNV skal for hver enkelt pasient baseres på sykdomsaktiviteten. Noen pasienter kan ha behov for én injeksjon i løpet av de første 12 månedene, mens andre kan ha behov for hyppigere behandling som f.eks. én injeksjon hver måned. For CNV sekundært til patologisk myopi (PM), kan mange pasienter bare ha behov for én eller to injeksjoner i løpet av det første året (se pkt. 5.1).

Ranibizumab og fotokoagulasjon med laser ved DME og i makulaødem sekundært til BRVO
Det foreligger noe erfaring med administrasjon av ranibizumab samtidig med fotokoagulasjon med laser (se pkt. 5.1). Når behandlingene gis på samme dag, skal Rexatilux administreres minst 30 minutter etter laserbehandlingen. Rexatilux kan administreres hos pasienter som tidligere har fått fotokoagulasjon med laser.

Behandling med ranibizumab og fotodynamisk behandling med verteporfin ved CNV sekundært til PM
Det er ingen erfaringer med samtidig administrering av ranibizumab og verteporfin.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Ranibizumab er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er imidlertid ikke nødvendig med spesielle hensyn hos denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre. Det er begrenset erfaring med bruk hos pasienter over 75 år med DME.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av ranibizumab hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data for ungdommer i alderen 12-17 år med nedsatt syn som skyldes CNV er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Ferdigfylt sprøyte til engangsbruk, og kun til intravitreal bruk. Den ferdigfylte sprøyten inneholder mer enn den anbefalte dosen på 0,5 mg. Det ekstraherbare volumet i den ferdigfylte sprøyten (0,1 ml) skal ikke brukes i sin helhet. Det overfløydige volumet skal fjernes før injisering. Hvis hele volumet i den ferdigfylte sprøyten injiseres, kan det føre til overdose. For å fjerne luftboblene og det overfløydige legemiddelvolumet trykker du stemplet forsiktig inn, til kanten under gummistopperens kuppel er på linje med det sorte dosemerket på sprøyten (tilsvarende 0,05 ml, dvs. 0,5 mg ranibizumab).

Rexatilux må undersøkes visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Injeksjonsprosedyren må utføres under aseptiske forhold, noe som inkluderer bruk av kirurgisk hånddesinfeksjon, sterile hansker, steril tildekking og sterilt øyelokkspekulum (eller tilsvarende) og tilgang for steril parasentese (hvis nødvendig). Pasientens anamnese for overfølsomhetsreaksjoner må vurderes grundig før gjennomføring av den intravitreale prosedyren (se pkt. 4.4). Adekvat anestesi og et bredspektret topisk antibiotikum til desinfisering av periokulær hud, øyelokk og okulær overflate må administreres før injeksjonen i samsvar med lokal praksis.

For informasjon om tilberedning av Rexatilux, se pkt. 6.6.

Injeksjonsnålen føres inn 3,5-4,0 mm posterior til limbus i glasslegemekaviteten. Unngå den horisontale meridianen og sikt mot midten av øyeeplet. Injeksjonsvolumet på 0,05 ml injiseres; og et annet skleralt injeksjonssted anvendes ved påfølgende injeksjoner. Én ferdigfylt sprøyte skal kun brukes til behandling av ett øye.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med aktive eller mistenkte okulære eller periokulære infeksjoner.

Pasienter med aktiv alvorlig intraokulær inflammasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Intravitreale injeksjonsrelaterte hendelser

Intravitreale injeksjoner, inkludert injeksjoner med ranibizumab, er blitt assosiert med endoftalmitt, intraokulær inflammasjon, rhegmatogen retinaavløsning, retinairift og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Korrekte aseptiske injeksjonsteknikker må alltid anvendes ved administrering av Rexatilux. I tillegg må pasientene overvåkes i uken etter injeksjonen for å kunne sette i gang rask behandling ved en eventuell infeksjon. Pasienter må instrueres om straks å melde fra om eventuelle symptomer på endoftalmitt eller noen av hendelsene nevnt ovenfor.

Økt intraokulært trykk

Det er registrert midlertidig økt intraokulært trykk (IOP) i løpet av 60 minutter etter injeksjon av ranibizumab. Det er også sett vedvarende IOP økning (se pkt. 4.8). Både intraokulært trykk og perfusjon av synsnervepapillen må overvåkes og håndteres korrekt.

Pasienter bør informeres om symptomer på disse potensielle bivirkninger og få beskjed om å informere legen sin dersom de får symptomer som øyesmerter eller økt ubehag, forverret rødhet i øyet, tåkesyn eller nedsatt syn, økt antall av små partikler i synet eller økt lysfølsomhet (se pkt. 4.8).

Bilateral behandling

Begrensede data om bilateral bruk av ranibizumab (inkludert administrasjon samme dag) tyder ikke på økt risiko for systemiske bivirkninger sammenlignet med unilateral behandling.

Immunogenitet

Det er en risiko for immunogenitet med ranibizumab. Siden det finnes en potensiell risiko for økt systemisk eksponering hos pasienter med DME, kan man ikke utelukke en økt risiko for utvikling av hypersensitivitet i denne pasientpopulasjonen. Pasientene må også instrueres om å melde fra dersom en intraokulær inflammasjon øker i alvorlighetsgrad, noe som kan være et klinisk tegn som kan tilskrives intraokulær antistoffdannelse.

Samtidig bruk av andre anti-VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor)

Ranibizumab må ikke administreres samtidig med andre anti-VEGF-legemidler (systemiske eller okulære).

Tilbakeholdelse av Rexatilux

Dosen må holdes tilbake og behandlingen må ikke gjenopptas tidligere enn neste planlagte behandling ved eventuell:

- reduksjon i optimalt korrigert synsskarphet (BCVA) på ≥ 30 bokstaver sammenlignet med seneste vurdering av synsskarphet,
- intraokulært trykk på ≥ 30 mmHg,
- retinal rift,
- subretinal blødning sentralt i fovea, eller hvis størrelsen på blødningen er ≥ 50 % av det totale lesjonsområdet,
- utført eller planlagt intraokulær kirurgi i løpet av foregående eller neste 28 dager.

Rifter i retinalt pigmentepitel

Risikofaktorer som er assosiert med utvikling av rifter i retinalt pigmentepitel etter anti-VEGF behandling ved våt AMD og potensielt også andre former for CNV, inkluderer en stor og/eller høy avløsning av retinalt pigmentepitel. Ved oppstart av behandling med ranibizumab, må forsiktighet utvises hos pasienter med disse risikofaktorene for rifter i retinalt pigmentepitel.

Rhegmatogen retinaavløsning eller makulære hull

Behandling må seponeres hos pasienter med rhegmatogen retinaavløsning eller makulære hull i stadium 3 eller 4.

Populasjoner med begrenset data

Det foreligger kun begrenset erfaring med behandling av pasienter med DME grunnet type I diabetes. Ranibizumab er ikke undersøkt hos pasienter som tidligere har fått intravitreale injeksjoner, pasienter med aktive systemiske infeksjoner eller pasienter med samtidige øyesykdommer, slik som for eksempel retinaavløsning eller makulært hull. Det er begrenset erfaring med behandling med ranibizumab hos diabetiske pasienter med HbA1 på over 108 mmol/mol (12 %) og ingen erfaring hos pasienter med ukontrollert hypertensjon. Denne mangelen på bevis bør vurderes av legen ved behandling av slike pasienter.

Det er ikke tilstrekkelige data til å konkludere når det gjelder ranibizumab' virkning hos pasienter med retinal veneokklusjon som gir irreversibelt iskemisk synsfunksjonstap.

Blant pasienter med PM finnes det begrensede mengder data om effekten av ranibizumab hos pasienter som tidligere har mottatt fotodynamisk behandling med verteporfin (vPDT) uten hell. I tillegg, selv om det ble observert en konsistent effekt på pasienter med subfoveale og juxtafoveale lesjoner, finnes det ikke tilstrekkelig med data til å trekke en konklusjon om effekten av ranibizumab hos PM-pasienter med ekstrafoveale lesjoner.

Systemiske bivirkninger som følge av intravitreal bruk

Systemiske bivirkninger, inkludert ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hendelser har blitt rapportert etter intravitreal injeksjon av VEGF-hemmere.

Det foreligger begrensede data på sikkerhet ved behandling av pasienter med henholdsvis DME, makulaødem sekundært til RVO og CNV sekundært til PM som tidligere har hatt slag eller transiente iskemiske anfall. Forsiktighet bør utvises ved behandling av slike pasienter (se pkt. 4.8).

Rexatilux inneholder polysorbat.

Dette legemiddelet inneholder 0,005 mg polysorbat 20 i hver doseenhet på 0,05 ml. Dette tilsvarer 0,10 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført.

For adjunktiv bruk av fotodynamisk behandling (PDT) med verteporfin samt Rexatilux ved våt AMD og PM, se pkt. 5.1.

For samtidig bruk av fotokoagulasjon med laser og Rexatilux ved DME og BRVO, se pkt. 4.2 og 5.1.

I kliniske studier for behandling av nedsatt syn grunnet DME, ble utfallet med hensyn til synsskarphet eller sentral retinatykkelse i underfelt (CSFT) hos pasienter behandlet med ranibizumab ikke påvirket av samtidig behandling med tiazolidindioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Kvinner i fertil alder bør bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Graviditet

For ranibizumab foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Studier av cynomolgus-aper indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på svangerskapsforløp eller embryo-/fosterutvikling (se pkt. 5.3). Systemisk eksponering for ranibizumab er svært lav etter okulær administrering, men på grunn av virkningsmekanismen må ranibizumab betraktes som potensielt teratogent og embryo-/fostertoksisk. Ranibizumab bør derfor ikke brukes under graviditet med mindre fordelene anses å overskride eventuell risiko for fosteret. For kvinner som har blitt behandlet med ranibizumab og ønsker å bli gravide anbefales det å vente minst 3 måneder etter siste dose med ranibizumab før man blir gravid.

Amming

Basert på svært begrensede data kan ranibizumab skilles ut i morsmelk hos mennesker ved lave nivåer. Effekten av ranibizumab på nyfødte/spedbarn som ammes er ukjent. Som et forsiktighetstiltak er amming ikke anbefalt ved bruk av Rexatilux.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Behandlingsprosedyren kan forårsake forbigående synsforstyrrelser, noe som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8). Pasienter som merker disse tegnene, må ikke kjøre bil eller bruke maskiner før de forbigående synsforstyrrelsene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hovedparten av bivirkningene rapportert etter administrasjon av ranibizumab er relatert til den intravitreale injeksjonsprosedyren.

De mest hyppige rapporterte okulære bivirkninger etter injeksjon av ranibizumab er: øyesmerter, okulær hyperemi, økt intraokulært trykk, vitritt, glasslegemeavløsning, retinal blødning, synsforstyrrelse, vitreous floaters, konjunktival blødning, øyeirritasjon, følelse av fremmedlegemer i øynene, økt lakrimasjon, blefaritt, tørt øye og øyekløe.

De mest hyppige rapporterte ikke okulære bivirkninger er: hodepine, nasofaryngitt og artralgi.

Mindre hyppige rapporterte, men mer alvorlige, bivirkninger inkluderer endoftalmitt, blindhet, retinaavløsning, retinarifft og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.4).

Bivirkninger som forekom etter administrasjon av ranibizumab i kliniske studier er oppsummert i tabellen nedenfor.

Bivirkninger i tabellform[#]

Bivirkningene er oppført etter organklasse og frekvens ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

<i>Svært vanlige</i>	Nasofaryngitt
<i>Vanlige</i>	Urinveisinfeksjon*

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

<i>Vanlige</i>	Anemi
----------------	-------

Forstyrrelser i immunsystemet

<i>Vanlige</i>	Overfølsomhet
----------------	---------------

Psykiatriske lidelser

<i>Vanlige</i>	Angst
----------------	-------

Nevrologiske sykdommer

<i>Svært vanlige</i>	Hodepine
----------------------	----------

Øyesykdommer

Svært vanlige

Vitritt, glasslegemeavløsning, retinal blødning, synsforstyrrelse, øyesmerter, «vitreous floaters», konjunktival blødning, øyeirritasjon, følelse av fremmedlegemer i øynene, økt lakrimasjon, blefaritt, tørt øye, okulær hyperemi, øyekløe.

Vanlige

Retinal degenerasjon, retinal sykdom, retinaavløsning, retinalt eksudat, avløsning av retinalt pigmentepitel, eksudat i det retinale pigmentepitel, redusert synsskarphet, glasslegemeblødning, glasslegemesykdom, uveitt, iritt, iridocyklitt, katarakt, subkapsulær katarakt, opasifisering av bakre kapsel, punktkeratitt, korneal abrasjon, lysspredning i forkammeret, tåkesyn, blødning på injeksjonsstedet, øyebldning, konjunktivitt, allergisk konjunktivitt, puss i øyet, fotopsi, fotofobi, okulært ubehag, øyelokkødem, øyelokksmerter, konjunktival hyperemi.

Mindre vanlige

Blindhet, endoftalmitt, hypopyon, hyfemi, keratopati, syneki, avleiringer på hornhinnen, hornhinneødem, cornea striae, smerter på injeksjonsstedet, irritasjon på injeksjonsstedet, unormal følelse i øyet, øyelokkirritasjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige

Hoste

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige

Kvalme

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige

Allergiske reaksjoner (utslett, elveblest, pruritus, erytem)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlige

Artralgi

Undersøkelser

Svært vanlige

Økt intraokulært trykk

Bivirkninger ble definert som bivirkningshendelser (i minst 0,5 prosent poeng av pasientene) som forekom ved en høyere rate (minst 2 prosent poeng) hos pasienter som mottok behandling med ranibizumab 0,5 mg enn hos dem som mottok kontroll behandling (simulert injeksjon eller verteporfin PDT).

*kun observert i DME-populasjonen

Legemiddel klasse-relatert bivirkninger

I fase III-studiene av våt AMD var den samlet frekvens av ikke-okulære blødninger, en bivirkning som potensielt er relatert til systemisk VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor) hemning, svakt stigende hos ranibizumabbehandlede pasienter. Det var imidlertid ingen konsistente mønstre blandt de forskjellige former for blødninger. Intravitreal bruk av VEGF-hemmere er forbundet med en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hendelser, inkludert slag og hjerteinfarkt. Det ble observert en lav forekomst av arterielle tromboemboliske hendelser i de kliniske studiene med ranibizumab hos pasienter med AMD, DME, PDR, RVO og CNV, og det var ingen vesentlige forskjeller mellom gruppene behandlet med ranibizumab sammenlignet med kontrollgruppene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tilfeller av utilsiktet overdosering er rapportert i de kliniske studiene av våt AMD og i data fra perioden etter markedsføring. De vanligste bivirkningene forbundet med de rapporterte tilfellene var økt intraokulært trykk, forbigående synstap, nedsatt synsstyrke, cornea ødem, smerte i cornea og øyesmerter. Ved en eventuell overdosering må det intraokulære trykket overvåkes og behandles, hvis det anses nødvendig, av behandlende lege.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Oftalmologiske midler, antineovaskulariserende midler til bruk i øyne, ATC-kode: S01LA04

Rexatilux er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Ranibizumab er et humanisert, rekombinant monoklonalt antistoffragment som rettes mot human vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A). Det binder seg med høy affinitet til VEGF-A-isoformer (f.eks. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ og VEGF₁₆₅). Dermed hindres VEGF-A i å binde seg til sine reseptorer VEGFR-1 og VEGFR-2. Dersom VEGF-A binder seg til sine reseptorer, resulterer det i endotelcelleproliferasjon og neovaskularisering, samt vaskulær lekkasje. Samtlige anses å bidra til progresjon av den neovaskulære formen for aldersrelatert makuladegenerasjon, patologisk myopi og CNV eller til nedsatt syn forårsaket av enten diabetisk makulaødem eller makulaødem sekundært til RVO hos voksne.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av våt AMD

Ved våt AMD er klinisk sikkerhet og effekt for ranibizumab blitt vurdert i tre randomiserte, dobbeltblinde, simulert injeksjon- eller aktivkontrollerte studier på 24 måneder hos pasienter med neovaskulær AMD. I alt 1 323 pasienter (879 aktive og 444 i kontrollgruppe) ble innrullet i disse studiene.

I studien FVF2598g (MARINA) ble 716 pasienter med minimal klassisk eller okkult uten klassiske lesjoner randomisert i et 1:1:1-forhold for å motta månedlige injeksjoner med ranibizumab 0,3 mg eller ranibizumab 0,5 mg eller simulerte injeksjoner.

I studien FVF2587g (ANCHOR) ble 423 pasienter med overveiende klassiske CNV-lesjoner randomisert i et 1:1:1-forhold for å motta ranibizumab 0,3 mg månedlig, Ranibizumab 0,5 mg månedlig eller PDT med verteporfin (og deretter hver 3. måned hvis fluoresceinangiografi viste vedvarende eller tilbakefallende vaskulær lekkasje).

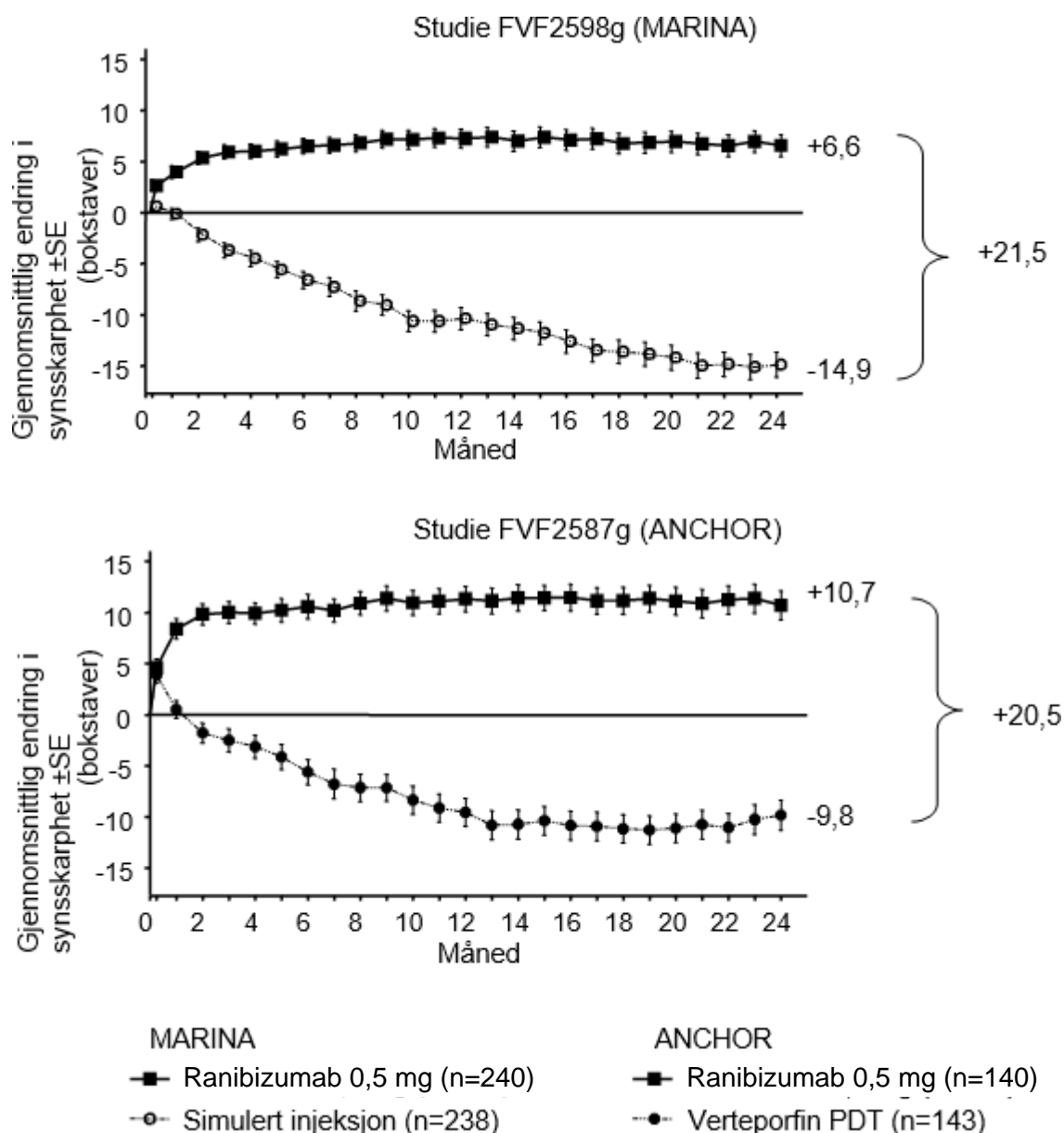
De viktigste resultatene er oppsummert i tabell 1 og figur 1.

Tabell 1 Resultater etter måned 12 og måned 24 i studie FVF2598g (MARINA) og FVF2587g (ANCHOR)

Resultat	Måned	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Simulert (n = 238)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	Verteporfin PDT (n = 143)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 140)
Tap av < 15 bokstaver i synsskarphet (%) ^a (oppretholdelse av syn, primære endepunkt)	Måned 12	62 %	95 %	64 %	96 %
	Måned 24	53 %	90 %	66 %	90 %
Bedring med ≥ 15 bokstaver i synsskarphet (%) ^a	Måned 12	5 %	34 %	6 %	40 %
	Måned 24	4 %	33 %	6 %	41 %
Gjennomsnittlig endring i synsskarphet (bokstaver) (SD) ^a	Måned 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Måned 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

Figur 1 Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til måned 24 i studie FVF2598g (MARINA) og studie FVF2587g (ANCHOR)



Resultatene fra begge studiene indikerte at fortsatt behandling med ranibizumab også kan være nyttig for pasienter som tapte ≥ 15 bokstaver i optimalt korrigeret synsskarphet (BCVA) det første året av behandlingen.

Statistisk signifikante visuelle funksjonsfordeler rapportert av pasienter ble observert i både MARINA og ANCHOR med ranibizumab-behandling sammenlignet med kontrollgruppen, som målt av NEI VFQ-25.

I studien FVF3192g (PIER) ble 184 pasienter med alle former for neovaskulær AMD randomisert i et 1:1:1-forhold for å motta ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg eller simulerte injeksjoner med månedlige doser i 3 sammenhengende måneder, etterfulgt av en dose administrert én gang hver 3. måned. Fra måned 14 av studien fikk pasientene som mottok simulerte injeksjoner mulighet for å få ranibizumab, og fra måned 19 var hyppigere behandlinger mulig. Pasienter behandlet med ranibizumab i PIER fikk gjennomsnittlig 10 fullstendige behandlinger.

Etter en innledende økning i synsskarphet (etter månedlige doseringer), ble synsskarpheten redusert ved kvartalsvis dosering, og gikk tilbake til baseline etter 12 måneder. Denne effekten var opprettholdt hos

de fleste ranibizumab-behandlede pasienter (82 %) etter 24 måneder. Begrensede data fra individer, som skiftet over til behandling med ranibizumab etter behandling med simulert injeksjonsbehandling, viste at tidlig oppstart av behandlingen kan være forbundet med bedre bevaring av synet.

Data fra to studier (MONT BLANC, BPD952A2308 og DENALI, BPD952A2309) utført etter godkjenning bekreftet virkningen til ranibizumab, men viste ikke ekstra effekt ved kombinert administrasjon av verteporfin (Visudyne PDT) og ranibizumab sammenlignet med ranibizumab monoterapi.

Behandling av nedsatt syn som skyldes CNV sekundært til PM

Klinisk sikkerhet og effekt av ranibizumab hos pasienter med nedsatt syn som skyldes CNV sekundært til PM er blitt vurdert basert på data fra den 12-måneders dobbeltblinde og kontrollerte nøkkelstudien F2301 (RADIANCE). I denne studien ble 277 pasienter randomisert i et 2:2:1-forhold til følgende grupper:

- Gruppe I (ranibizumab 0,5 mg, doseringsregime basert på kriterier for «stabilitet» definert som ingen endring i BCVA sammenlignet med de to foregående månedlige evalueringene)
- Gruppe II (ranibizumab 0,5 mg, doseringsregime basert på kriterier for «sykdomsaktivitet» definert som synshemming som skyldes intra- eller subretinal væske eller aktiv lekkasje på grunn av CNV-lesjonen som vurdert av OCT og/eller FA)
- Gruppe III (vPDT-pasienter fikk ta i mot behandling med ranibizumab fra måned 3).

I Gruppe II, som er den anbefalte doseringen (se pkt. 4.2) hadde 50,9 % av pasientene behov for 1 eller 2 injeksjoner, 34,5 % hadde behov for 3 til 5 injeksjoner og 14,7 % hadde behov for 6 til 12 injeksjoner i løpet av tolv måneders-studien. 62,9 % av pasientene i Gruppe II hadde ikke behov for injeksjoner i de siste seks månedene av studien.

Sammendraget av nøkkelresultatene fra RADIANCE er oppført i tabell 2 og i figur 2.

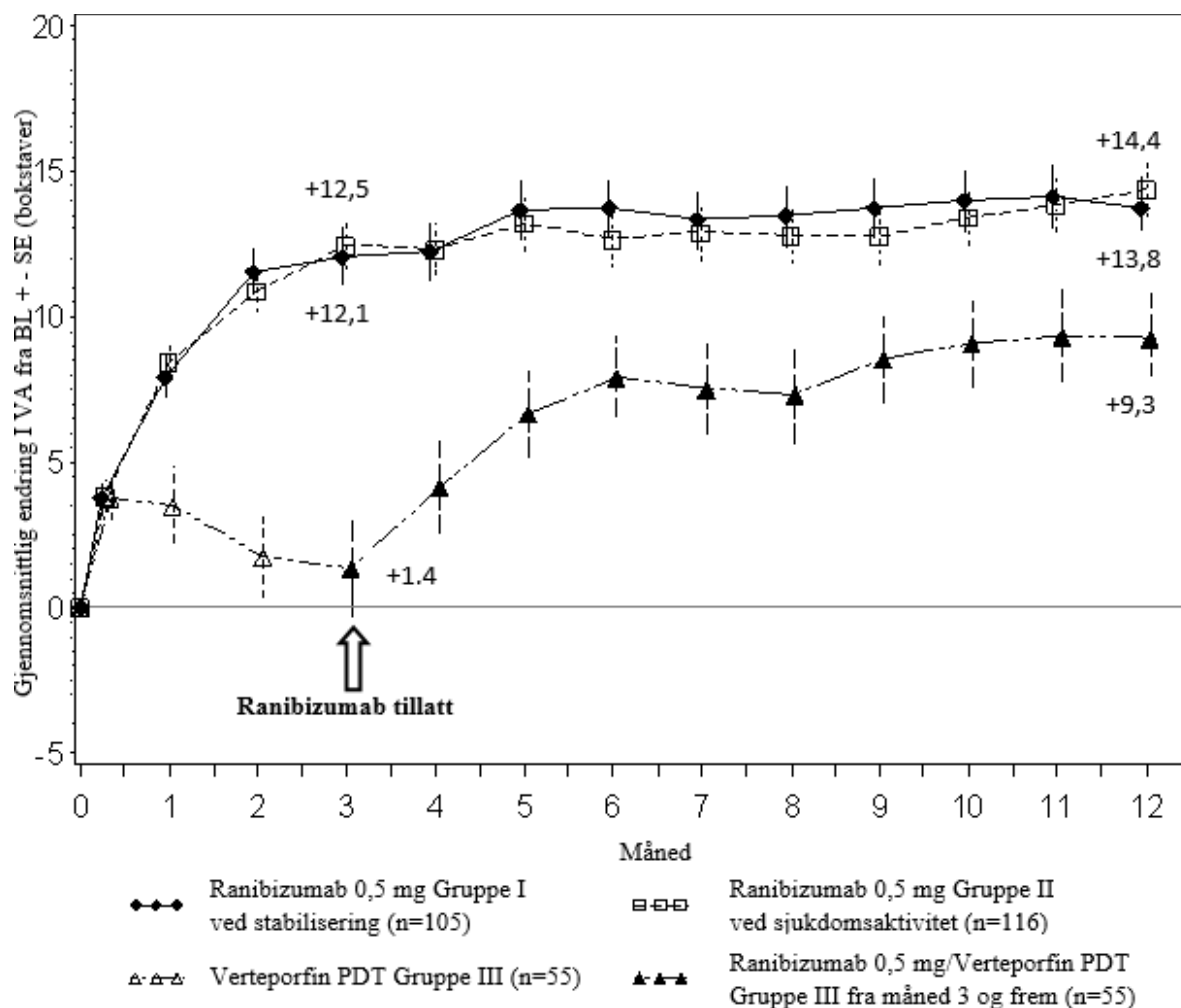
Tabell 2 Resultater ved måned 3 og 12 (RADIANCE)

	Gruppe I Ranibizumab 0,5 mg «syns-stabilitet» (n = 105)	Gruppe II Ranibizumab 0,5 mg «sykdoms-aktivitet» (n = 116)	Gruppe III vPDT^b (n = 55)
Måned 3			
Middelendring i gjennomsnittlig BCVA fra måned 1 til måned 3 sammenlignet med baseline ^a (bokstaver)	+10,5	+10,6	+2,2
Andel av pasienter som opplevde forbedring: ≥ 15 bokstaver, eller oppnådde ≥ 84 bokstaver i BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Måned 12			
Antall injeksjoner opp til måned 12:			
Middels	4,6	3,5	N/A
Median	4,0	2,5	N/A
Middelendring i gjennomsnittlig BCVA fra måned 1 til måned 12 sammenlignet med baseline (bokstaver)	+12,8	+12,5	N/A
Andel av pasienter som opplevde forbedring: ≥ 15 bokstaver, eller oppnådde ≥ 84 bokstaver i BCVA	53,3 %	51,7 %	N/A

^a $p < 0,00001$ sammenligning med vPDT-kontroll

^b Sammenlignende kontroll opp til måned 3. Pasienter som var randomisert til vPDT fikk lov til å motta behandling med ranibizumab fra måned 3 (i Gruppe III mottok 38 pasienter ranibizumab fra måned 3)

Figur 2 Middelendring fra baseline-BCVA over tid til måned 12 (RADIANCE)



Forbedringen av syn var fulgt av en reduksjon i sentral retinatykkelse.

Pasientrapporterte fordeler ble observert i grupper som mottok behandling med ranibizumab i forhold til grupper som mottok behandling med vPDT (p-verdi < 0,05) i form av sammenlagt poengsum og i flere underskalaer (generelt syn, nærsyn-aktiviteter, mental helse og avhengighet) i NEI VFQ-25.

Behandling av nedsatt syn som skyldes CNV (annet enn sekundært til PM og våt AMD)

Klinisk sikkerhet og effekt av ranibizumab hos pasienter med nedsatt syn som skyldes CNV er blitt vurdert basert på data fra den tolv måneders dobbeltblinde, simulert-kontrollerte nøkkelstudien G2301 (MINERVA). I denne studien ble 178 voksne pasienter randomisert i forholdet 2:1 til å få:

- ranibizumab 0,5 mg ved baseline, etterfulgt av et individuelt doseringsregime, avhengig av sykdomsaktivitet som vurderes av synsskarphet og/eller anatomiske parametre (f.eks. nedsatt synsskarphet, intra- eller subretinal væske, blødning eller lekkasje);
- simulert injeksjon ved baseline, etterfulgt av et individuelt behandlingsregime, avhengig av sykdomsaktivitet.

Ved måned 2 fikk alle pasienter åpen behandling med ranibizumab etter behov.

Sammendraget av nøkkelresultatene fra MINERVA er oppført i tabell 3 og i figur 3. Forbedringen av synet var ledsaget av en reduksjon i sentral retinatykkelse i underfeltet i løpet av tolv måneders-perioden.

Gjennomsnittlig antall injeksjoner gitt i løpet av tolv måneder var 5,8 i ranibizumab-gruppen versus 5,4 hos de pasientene i simulert-gruppen som var kvalifisert til å få ranibizumab ved måned 2 og videre. I simulert-gruppen fikk 7 av 59 pasienter ingen behandling med ranibizumab i studieøyet i løpet av tolv måneders-perioden.

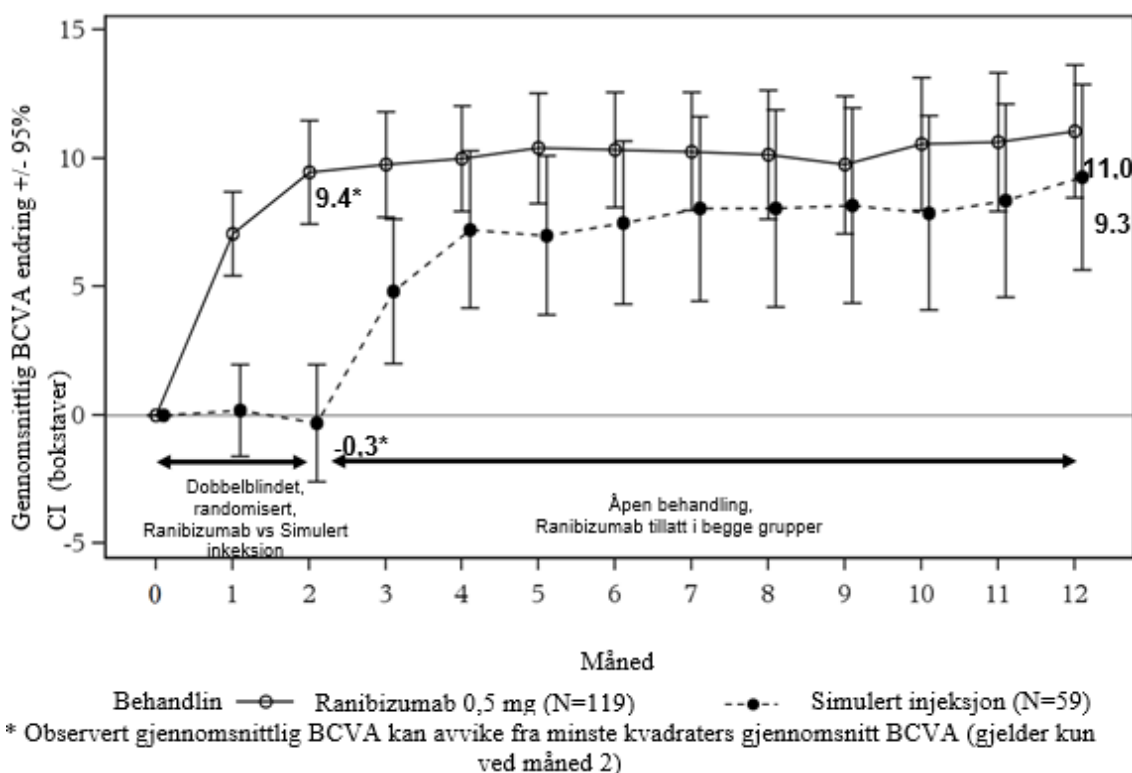
Tabell 3 Resultater ved måned 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n = 119)	Simulert (n = 59)
Gjennomsnittlig endring av BCVA fra baseline til måned 2 ^a	9,5 bokstaver	-0,4 bokstaver
Pasienter som oppnådde ≥ 15 bokstaver eller 84 bokstaver ved måned 2	31,4 %	12,3 %
Pasienter som ikke tapte > 15 bokstaver ved måned 2	99,2 %	94,7 %
Reduksjon av CSFT ^b fra baseline til måned 2 ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Ensidig $p < 0,001$ sammenligning med simulert-kontrollert

^b CSFT – sentral retinatykkelse i underfelt

Figur 3 Gjennomsnittlig endring fra baseline-BCVA over tid til måned 12 (MINERVA)



Ved sammenligning av ranibizumab vs. simulert-kontrollert ved måned 2, ble det observert en konsistent behandlingseffekt, både samlet og i undergruppene med ulik etiologi ved baseline.

Tabell 4 Behandlingseffekt samlet og i undergruppene med ulik etiologi ved baseline

Samlet og i undergruppene med ulik etiologi	Behandlingseffekt bedre enn simulert [bokstaver]	Antall pasienter [n] (behandling + simulert)
Samlet	9,9	178
Angioide streker	14,6	27
Postinflammatorisk korioretinopati	6,5	28
Sentral serøs korioretinopati	5,0	23
Idiopatisk korioretinopati	11,4	63
Ulike etiologier ^a	10,6	37

^a omfatter ulike etiologier med lav forekomst som ikke omfattes av andre undergrupper

I pivotalstudien G2301 (MINERVA) fikk fem unge pasienter i alderen 12 til 17 år med nedsatt syn sekundært til CNV åpen behandling med 0,5 mg ranibizumab ved baseline, etterfulgt av et

individualisert behandlingsregime basert på bevis på sykdomsaktivitet som for den voksne befolkningen. BCVA var forbedret fra baseline til måned 12 hos alle fem pasienter i området fra 5 til 38 bokstaver (gjennomsnittlig 16,6 bokstaver). Forbedringen av synet var ledsaget av en stabilisering eller reduksjon av sentral retinatykkelse i underfeltet i løpet av tolv måneders-perioden. Gjennomsnittlig antall injeksjoner med ranibizumab som ble gitt i studieøyet i løpet av 12 måneder var 3 (fra 2 til 5). Samlet sett var behandling med ranibizumab godt tolerert.

Behandling av nedsatt syn som skyldes DME

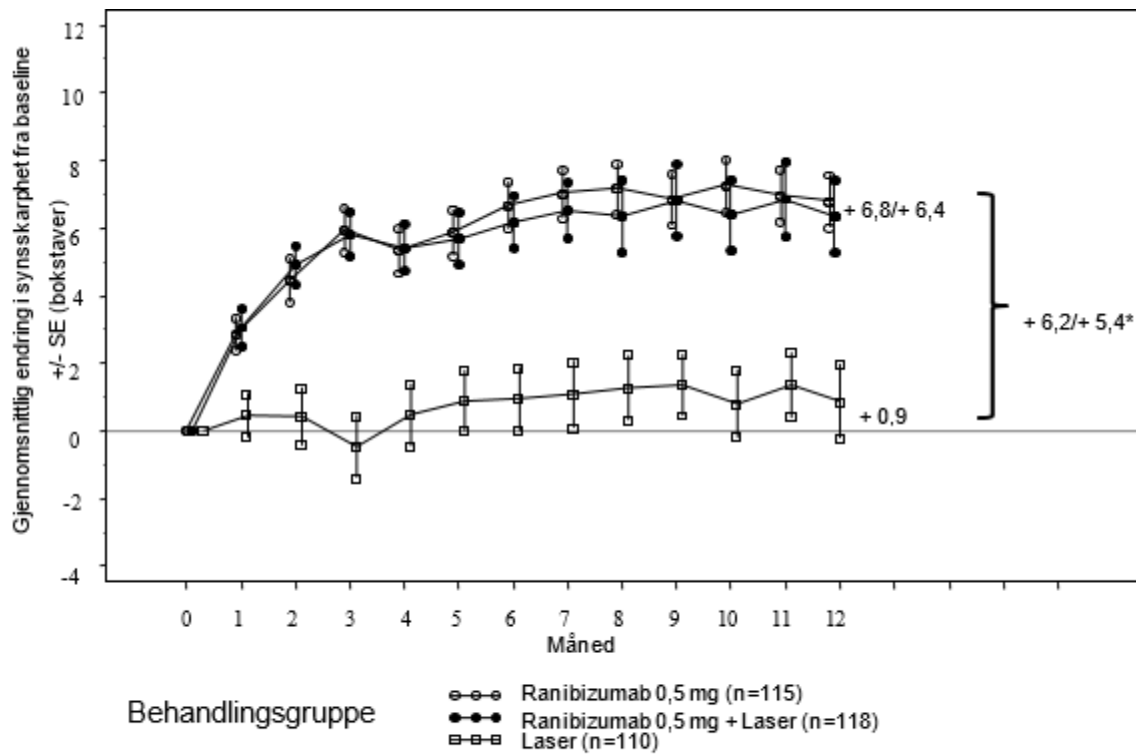
Effekten og sikkerheten til ranibizumab er vurdert i tre randomiserte, dobbeltmaskerte, kontrollerte studier på minst 12 måneder. I alt 868 pasienter (708 aktive og 160 i kontrollgruppe) ble inkludert i disse studiene.

I fase II-studien D2201 (RESOLVE) ble 151 pasienter behandlet med ranibizumab (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) eller simulert (n = 49) via månedlige intravitreale injeksjoner. Gjennomsnittlig endring i BCVA fra måned 1 til måned 12 sammenlignet med baseline var +7,8 ($\pm 7,72$) bokstaver hos sammenslåtte ranibizumab-behandlede pasienter (n = 102), sammenlignet med -0,1 ($\pm 9,77$) bokstaver for pasienter på simulert behandling, og den gjennomsnittlige endringen i BCVA i måned 12 fra baseline var henholdsvis 10,3 ($\pm 9,1$) bokstaver sammenlignet med -1,4 ($\pm 14,2$) ($p < 0,0001$ for behandlingsforskjellen).

I fase-III-studien D2301 (RESTORE) ble 345 pasienter randomisert i et 1:1:1-forhold til å få ranibizumab 0,5 mg monoterapi og simulert laserfotokoagulasjon, kombinert ranibizumab 0,5 mg og laserfotokoagulasjon eller simulert injeksjon og laserfotokoagulasjon. 240 pasienter som tidligere hadde fullført den 12-måneders lange RESTORE-studien ble innmeldt i den åpne, multisenterbaserte, 24-måneders lange forlengelsesstudien (RESTORE Extension). Pasienter ble behandlet med ranibizumab 0,5 mg *pro re nata* (PRN) i samme øye som kjernestudien D2301 (RESTORE).

De viktigste resultatene er oppsummert i tabell 5 (RESTORE og Extension) og figur 4 (RESTORE).

Figur 4 Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline over tid i studien D2301 (RESTORE)



BL=baseline: SE=standard gjennomsnittsfel

* Forskjell i minste kvadratgjennomsnitt, $p < 0,0001/0,0004$ basert på tosidig stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel-test

Effekten ved 12 måneder var konsekvent i de fleste undergrupper. Forsøkspersoner med baseline-BCVA > 73 bokstaver og makulaødem med sentral retinatykkelse < 300 mikrometer så ikke ut til å dra fordel av behandling med ranibizumab sammenlignet med laserfotokoagulasjon.

Tabell 5 Resultat ved måned 12 i studien D2301 (RESTORE) og ved måned 36 i studien D2301-E1 (RESTORE Extension)

Resultat ved måned 12 sammenlignet med baseline i studien D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n = 118	Laser N = 110
Gjennomsnittlig endring i BCVA fra måned 1 til måned 12 ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Gjennomsnittlig endring i BCVA ved måned 12 (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Forbedring på ≥ 15 bokstaver eller BCVA ≥ 84 bokstaver ved måned 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Gjennomsnittlig antall injeksjoner (måned 0-11)	7,0	6,8	7,3 (simulert)
Resultat ved måned 36 sammenlignet med D2301 (RESTORE) baseline i studien D2301-E1 (RESTORE Extension)	Tidligere ranibizumab 0,5 mg n = 83	Tidligere ranibizumab 0,5 mg + laser n = 83	Tidligere laser n = 74*
Gjennomsnittlig endring i BCVA ved måned 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Gjennomsnittlig endring i BCVA ved måned 36 (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Forbedring på ≥ 15 bokstaver eller BCVA ≥ 84 bokstaver ved måned 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Gjennomsnittlig antall injeksjoner (måned 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^ap < 0,0001 for sammenligninger av ranibizumab-gruppene kontra lasergruppen.

n i D2301-E1 (RESTORE Extension) er antallet pasienter med en verdi både ved besøkene ved D2301 (RESTORE) baseline (måned 0) og måned 36.

* Andelen pasienter som ikke trengte behandling med ranibizumab i forlengelsesfasen var 19 %, 25 % og 20 % i gruppene med henholdsvis tidligere ranibizumab, tidligere ranibizumab + laser og tidligere laser.

Statistisk signifikante pasientrapporterte fordeler for de fleste synsrelaterte funksjoner ble observert ved behandling med ranibizumab (med eller uten laser) sammenlignet med kontrollgruppen, som målt med NEI VFQ-25. For andre delskalaer i dette spørreskjemaet kunne det ikke fastslås noen behandlingsforskjell.

Den langsiktige sikkerhetsprofilen til ranibizumab observert i den 24-måneders lange forlengelsesstudien stemmer overens med den kjente ranibizumab-sikkerhetsprofilen.

I fase-IIIb-studien D2304 (RETAIN) ble 372 pasienter randomisert i et 1:1:1-forhold for å motta:

- ranibizumab 0,5 mg med samtidig laserfotokoagulasjon på et treat-and-extend (TE)-regime,
- ranibizumab 0,5 mg monoterapi på et TE-regime,
- ranibizumab 0,5 mg monoterapi på et PRN-regime.

I alle grupper ble ranibizumab gitt månedlig til BCVA var stabil i minst tre etterfølgende månedlige evalueringer. På TE ble ranibizumab administrert ved behandlingsintervaller på 2–3 måneder. I alle grupper ble månedlig behandling startet på nytt ved en reduksjon av BCVA grunnet DME-progresjon, og fortsatt til stabil BCVA ble gjenopprettet.

Antallet planlagte behandlingsbesøk etter de første 3 injeksjonene var 13 og 20 for henholdsvis TE- og PRN-regimet. Med begge TE-regimer opprettholdt over 70 % av pasienter sin BCVA med en gjennomsnittlig besøksfrekvens på ≥ 2 måneder.

De viktigste resultatene er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6 Resultater i studie D2304 (RETAIN)

Resultat sammenlignet med baseline	TE ranibizumab 0,5 mg + laser n = 117	Kun TE ranibizumab 0,5 mg n = 125	PRN ranibizumab 0,5 mg n = 117
Gjennomsnittlig endring i BCVA fra måned 1 til måned 12 (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Gjennomsnittlig ending i BCVA fra måned 1 til måned 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Gjennomsnittlig endring i BCVA ved måned 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Forbedring på ≥ 15 bokstaver eller BCVA ≥ 84 bokstaver ved måned 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Gjennomsnittlig antall injeksjoner (måned 0-23)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001 for evaluering av ikke-inferioritet til PRN

I DME-studier var forbedring innen BCVA ledsaget av en reduksjon over tid i gjennomsnittlig CSFT i alle behandlingsgrupper.

Behandling av proliferativ diabetisk retinopati (PDR)

Klinisk sikkerhet og effekt av ranibizumab hos pasienter med PDR er blitt undersøkt i Protocol S. Protokollen evaluerte behandling med ranibizumab 0,5 mg som intravitreale injeksjoner, sammenlignet med panretinal fotokoagulasjon (PRP). Det primære endepunktet var gjennomsnittlig endring i synsskarphet ved år 2. Basert på fotografering av fundus ble også endring i alvorlighetsgraden av diabetisk retinopati (DR) vurdert ved bruk av diabetic retinopathy severity score (DRSS).

Protocol S var en randomisert, aktivkontrollert, parallelt tilordnet, multisenter, fase III ikke-underlegenhetsstudie. 305 pasienter (394 studieøyne) med PDR, med eller uten DME ved baseline, ble inkludert i studien. Studien sammenlignet intravitreale injeksjoner av ranibizumab 0,5 mg med standard behandling av PRP. Totalt 191 øyne (48,5 %) ble randomisert til ranibizumab 0,5 mg, og 203 øyne (51,5 %) ble randomisert til PRP. Totalt 88 øyne (22,3 %) hadde DME ved baseline: 42 (22,0 %) øyne i ranibizumab-gruppen og 46 (22,7 %) øyne i PRP-gruppen.

I denne studien var gjennomsnittlig endring i synsskarphet ved år 2 på +2,7 bokstaver i ranibizumab-gruppen, sammenlignet med -0,7 bokstaver i PRP-gruppen. Forskjellen i minste kvadratgjennomsnitt var 3,5 bokstaver (95 % KI: [0,2 til 6,7]).

Ved år 1 opplevde 41,8 % av øyne en ≥ 2 -trinns forbedring i DRSS ved behandling med ranibizumab (n=189), sammenlignet med 14,6 % av øyne behandlet med PRP (n = 199). Den estimerte forskjellen mellom ranibizumab og laser var på 27,4 % (95 % KI: [18,9, 35,9]).

Tabell 7 ≥ 2 - eller ≥ 3 -trinns forbedring eller forverring i DRSS ved år 1 i Protocol S (LOCF-metode)

Kategorisert endring fra baseline	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	PRP (N = 199)	Forskjell i andel (%), KI
≥ 2 -trinns forbedring			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9, 35,9)
≥ 3 -trinns forbedring			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9, 32,6)
≥ 2 -trinns forverring			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7, -5,2)
≥ 3 -trinns forverring			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3, -0,5)

DRSS = diabetic retinopathy severity score, n = antall pasienter med tilfredsstillende tilstand ved besøket, N = totalt antall studieøyne.

Ved år 1 i ranibizumab-gruppen i Protocol S stemte ≥ 2 -trinns forbedring i DRSS overens mellom øyne uten DME (39,9 %) og med DME ved baseline (48,8 %).

En analyse av år 2 data fra Protocol S viste at 42,3 % (n = 80) av øyne i ranibizumab-gruppen hadde ≥ 2 -trinns forbedring i DRSS fra baseline, sammenlignet med 23,1 % (n = 46) av øyne i PRP-gruppen. I ranibizumab-gruppen ble en ≥ 2 -trinns forbedring i DRSS fra baseline observert hos 58,5 % (n = 24) av øyne med DME ved baseline og hos 37,8 % (n = 56) av øyne uten DME.

Diabetic retinopathy severity score (DRSS) ble også vurdert i tre ulike aktivt kontrollerte DME fase III-studier (ranibizumab 0,5 mg PRN vs laser) som inkluderte totalt 875 pasienter, hvorav ca. 75 % var av asiatiske opprinnelse. I en metaanalyse av disse studiene opplevde 48,4 % av 315 pasienter med gradert DRSS-score i subgruppen av pasienter med moderat alvorlig ikke-proliferativ diabetisk retinopati (NPDR) eller verre ved baseline en ≥ 2 -trinns forbedring i DRSS ved 12. måned når de ble behandlet med ranibizumab (n = 192) vs 14,6 % av pasientene som ble behandlet med laser (n = 123). Den estimerte forskjellen mellom ranibizumab og laser var 29,9 % (95 % KI: [20,0, 39,7]). Hos de 405 DRSS-graderte pasientene med moderat NPDR eller bedre, ble en ≥ 2 -trinns DRSS-forbedring observert hos henholdsvis 1,4 % og 0,9 % av ranibizumab- og lasergruppen.

Behandling av nedsatt syn som skyldes makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (RVO)

Den kliniske sikkerhet og effekt av ranibizumab hos pasienter med nedsatt syn som skyldes makulaødem sekundært til retinale veneokklusjoner er blitt undersøkt i de to randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte studiene BRAVO og CRUISE hvor det ble rekruttert pasienter med BRVO (n = 397) og CRVO (n = 392). Pasientene fikk i begge studiene enten 0,3 mg eller 0,5 mg ranibizumab eller simulerte injeksjoner. Etter 6 måneder ble pasientene i kontroll-armen med simulerte injeksjoner byttet til 0,5 mg ranibizumab.

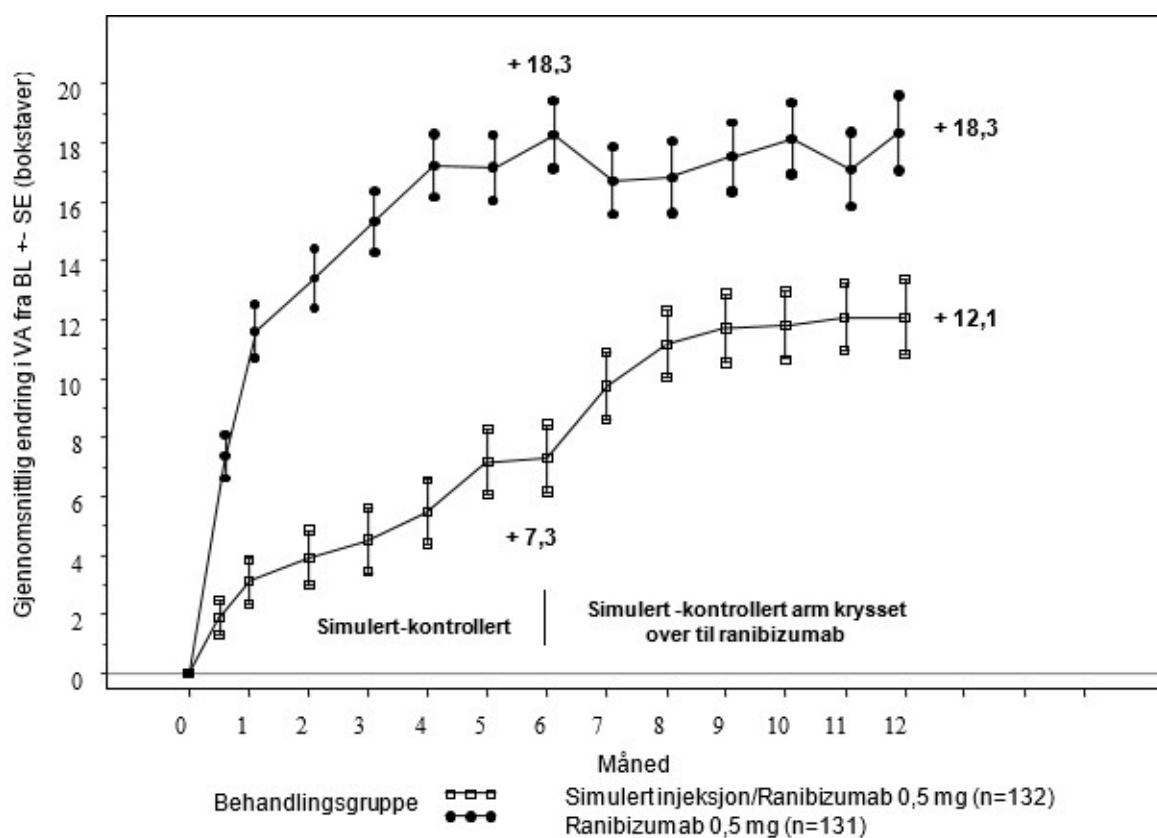
De viktigste resultatene fra BRAVO og CRUISE er oppsummert i tabell 8 og figurene 5 og 6.

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

	BRAVO		CRUISE	
	Simulert/Ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)	Simulert/Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)
Gjennomsnittlig endring i synsskarphet ved måned 6 ^a (bokstaver) (SD) (primært endepunkt)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Gjennomsnittlig endring i BCVA ved måned 12 (bokstaver) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Forbedring i synsstyrke på ≥ 15 bokstaver ved måned 6 ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Forbedring i synsstyrke på ≥ 15 bokstaver ved måned 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Andel (%) som fikk laser rescue i løpet av 12 måneder	61,4	34,4	Ikke relevant	Ikke relevant

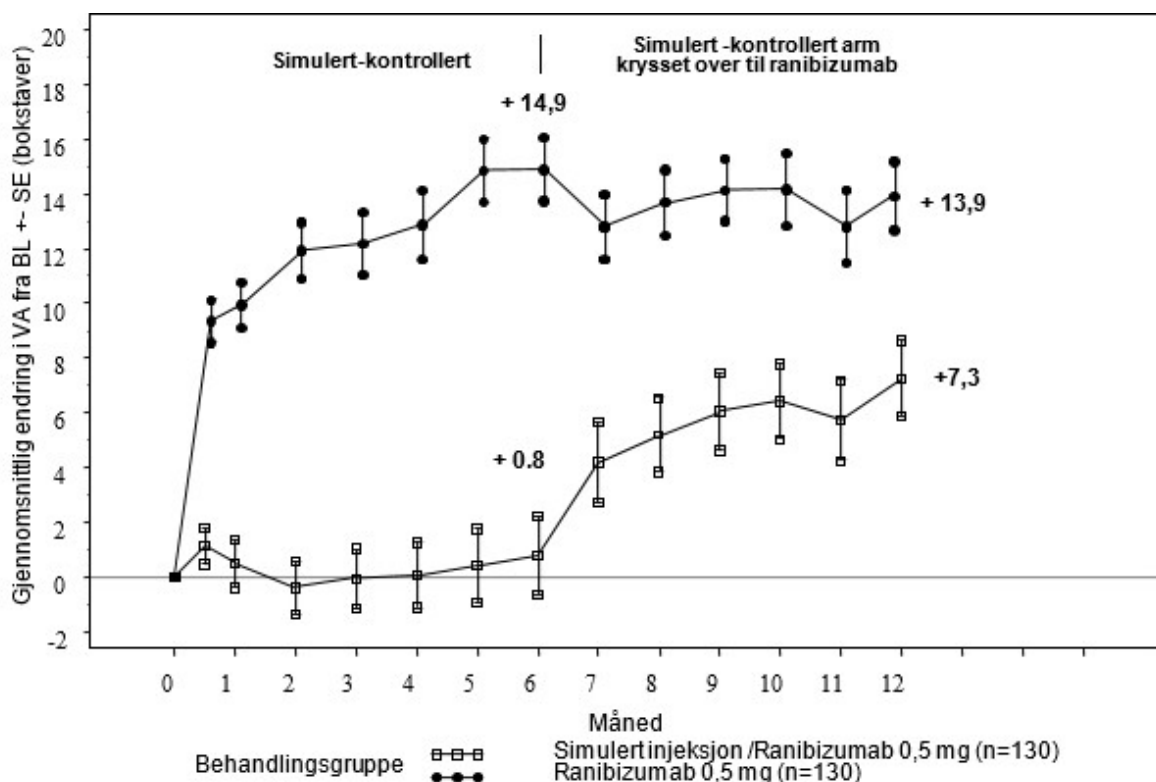
^ap < 0,0001 for begge studiene

Figur 5 Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline-BCVA over tid til måned 6 og måned 12 (BRAVO)



BL=baseline; SE=standard avgivelse på gjennomsnittet

Figur 6 Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline-BCVA over tid til måned 6 og måned 12 (CRUISE)



BL=baseline; SE=standard avgivelse på gjennomsnittet

I begge studiene ble synsforbedringen fulgt av en signifikant reduksjon i makulaødem som målt i sentral retinatykkelse (CRT).

Hos pasienter med CRVO (CRUISE og forlengelse av forsøket HORIZON): Pasientene som ble behandlet med simulerte injeksjoner de første 6 månedene, og som senere fikk ranibizumab, oppnådde ikke sammenlignbare forbedringer i synsskarphet innen måned 24 (~6 bokstaver) sammenlignet med pasienter behandlet med ranibizumab fra start (~12 bokstaver).

Statistisk signifikante pasientrapporterte forbedringer i delskalaer i forbindelse med nær- og avstandsaktivitet ble observert ved ranibizumab-behandling over kontrollgruppen som målt med NEIVFQ-25.

Den langsiktige (24 måneder) kliniske sikkerheten og virkningen av ranibizumab hos pasienter med nedsatt syn som skyldes makulaødem sekundært til RVO er vurdert i studiene BRIGHTER (BRVO) og CRYSTAL (CRVO). I begge studiene fikk pasientene 0,5 mg ranibizumab med dosering etter behov ifølge individuelle stabiliseringskriterier. BRIGHTER var en randomisert aktivt kontrollert studie med 3 behandlingsgrupper der 0,5 mg ranibizumab gitt som monoterapi eller i kombinasjon med adjunktiv laserfotokoagulering ble sammenlignet med laserfotokoagulering alene. Etter 6 måneder kunne pasientene i gruppen som ble behandlet med laser få 0,5 mg ranibizumab. CRYSTAL var en studie med 1 behandlingsgruppe med 0,5 mg ranibizumab som monoterapi.

Nøkkelresultatene fra BRIGHTER og CRYSTAL er angitt i tabell 9.

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

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser N = 178	Laser* N = 90	Ranibizumab 0,5 mg N = 356
Middelendring i BCVA ved måned 6 ^a (bokstaver) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Middelendring i BCVA ved måned 24 ^b (bokstaver) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Pluss ≥ 15 bokstaver i BCVA ved måned 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Middelantall injeksjoner (SD) (Måned 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a	p < 0,0001 for begge sammenligninger i BRIGHTER ved måned 6: ranibizumab 0.5 mg vs. laser og ranibizumab 0,5 mg + laser vs. laser.			
^b	p < 0,0001 for nullhypotesen i CRYSTAL om at middelendringen fra baseline ved måned 24 er null.			
*	Fra måned 6 var behandling med ranibizumab 0,5 mg tillatt (24 pasienter ble behandlet med kun laser).			

I BRIGHTER viste ranibizumab 0,5 mg med adjunktiv laserbehandling ikke-underlegenhet i forhold til ranibizumab som monoterapi fra baseline til måned 24 (95 % KI: -2,8; 1,4).

I begge studier ble en rask og statistisk signifikant reduksjon i tykkelse av det sentrale sjiktet i retina i forhold til baseline observert i måned 1. Denne virkningen ble opprettholdt frem til måned 24.

Virkningen av ranibizumab-behandling var om lag lik uavhengig av nærvær av retinal iskemi. I BRIGHTER opplevde pasienter med forekomst av iskemi (N = 46) eller fravær av iskemi (N = 133) som ble behandlet med ranibizumab-monoterapi en middelendring fra baseline på henholdsvis +15,3 og +15,6 bokstaver i måned 24. I CRYSTAL opplevde pasienter med forekomst av iskemi (N = 53) eller fravær av iskemi (N = 300) som ble behandlet med ranibizumab-monoterapi en middelendring fra baseline på henholdsvis +15,0 og +11,5 bokstaver.

Virkningen med tanke på synsforbedring ble observert hos alle pasienter som ble behandlet med 0,5 mg ranibizumab-monoterapi, uavhengig av sykdommens varighet i både BRIGHTER og CRYSTAL. Hos pasienter med < 3 måneders sykdomsvarighet ble en synsskarphet på 13,3 og 10,0 bokstaver observert i måned 1, og 17,7 og 13,2 bokstaver i måned 24 i henholdsvis BRIGHTER og CRYSTAL. Den korresponderende økningen i synsskarphet hos pasienter med ≥ 12 måneders sykdomsvarighet var 8,6 og 8,4 bokstaver i de respektive studiene. Innledning av behandling på diagnosetidspunktet må vurderes.

Den langsiktige sikkerhetsprofilen til ranibizumab som ble observert i studiene på 24 måneder er konsistent med den kjente ranibizumab-sikkerhetsprofilen.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten av ranibizumab 0,5 mg i ferdigfylt sprøyte har ikke blitt studert hos pediatriske pasienter.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ranibizumab i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved neovaskulær AMD, nedsatt syn som følge av DME, nedsatt syn som skyldes makulaødem sekundært til RVO og nedsatt syn som skyldes CNV og diabetisk retinopati (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter månedlig intravitreal bruk av ranibizumab hos pasienter med neovaskulær AMD, var serumkonsentrasjonene av ranibizumab generelt lave, med maksimumsnivåer (C_{max}) generelt under ranibizumab-konsentrasjonen som er nødvendig for å hemme den biologiske aktiviteten til VEGF med 50 % (11-27 ng/ml, som målt i en *in vitro* celleproliferasjonstest). C_{max} var doseproporsjonal i doseområdet 0,05 til 1,0 mg/øye. Serumkonsentrasjoner hos et begrenset antall DME-pasienter indikerer at en noe høyere systemisk eksponering ikke kan utelukkes sammenliknet med det som er observert hos pasienter med neovaskulær AMD. Serumkonsentrasjoner av ranibizumab hos RVO-pasienter var lik eller noe høyere, sammenliknet med konsentrasjoner observert hos pasienter med våt AMD.

Basert på analyse av populasjonsfarmakokinetikk og eliminering av ranibizumab fra serum for pasienter med neovaskulær AMD behandlet med 0,5 mg-dosen, er gjennomsnittlig halveringstid for eliminering av ranibizumab fra glasslegemet ca. 9 dager. Ved månedlig intravitreal administrering av ranibizumab 0,5 mg/øye, forventes serum ranibizumab C_{max} , som oppnås ca. 1 dag etter dosering, generelt å ligge i området 0,79 og 2,90 ng/ml, og C_{min} forventes generelt å ligge i området 0,07 og 0,49 ng/ml. Konsentrasjoner av ranibizumab i serum forventes å være ca. 90 000 ganger lavere enn i glasslegemet.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Det er ikke utført formelle studier for å undersøke farmakokinetikken til ranibizumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med våt AMD, hadde 68 % (136 av 200) av pasientene nedsatt nyrefunksjon (46,5 % mild [50-80 ml/min], 20 % moderat [30-50 ml/min] og 1,5 % alvorlig [< 30 ml/min]). Hos pasienter med RVO hadde 48,2 % (253 av 525) nedsatt nyrefunksjon (36,4 % mild, 9,5 % moderat og 2,3 % alvorlig). Systemisk clearance var noe lavere, men dette var ikke klinisk signifikant.

Nedsatt leverfunksjon: Det er ikke utført formelle studier for å undersøke farmakokinetikken til ranibizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bilateral intravitreal administrering av ranibizumab til cynomolgus-aper med doser på mellom 0,25 mg/øye og 2,0 mg/øye en gang annenhver uke i opp til 26 uker resulterte i doseavhengig okulær effekt.

Intraokulært var det doseavhengige økninger i lysspredning i forkammeret og celler med en topp 2 dager etter injeksjon. Alvorlighetsgraden av den inflammatoriske responsen avtok generelt med påfølgende injeksjoner eller under rekonvalesens. I det bakre segmentet var det fordunklinger og celleinfiltrasjon i glasslegemet, noe som også hadde en tendens til å være doseavhengig og varte generelt ut behandlingsperioden. I 26-ukersstudien økte alvorlighetsgraden av glasslegemeinflammasjon med antall injeksjoner. Det ble imidlertid observert tegn på reversibilitet etter rekonvalesens. Formen og tidspunktet for inflammasjonen i bakre segment tyder på en immunmediert antistoffrespons, som kan være klinisk irrelevant. Kataraktdannelse ble observert hos noen dyr etter en relativt lang periode med intens inflammasjon, noe som tyder på at linseforandringene var sekundære til alvorlig inflammasjon. En forbigående økning i intraokulært trykk etter dosering ble observert etter intravitreale injeksjoner, uavhengig av dose.

Mikroskopiske okulære forandringer hadde sammenheng med inflammasjon og indikerte ikke degenerative prosesser. Granulomatøse inflammatoriske forandringer ble registrert i papillen i noen øyne. Disse endringene i bakre segment avtok, og i noen tilfeller forsvant, i løpet av rekonvalesensperioden.

Etter intravitreal administrering ble det ikke registrert tegn på systemisk toksisitet. Antistoffer mot ranibizumab i serum og glasslegeme ble funnet i en undergruppe av behandlede dyr.

Ingen data om karsinogenitet eller mutagenitet er tilgjengelige.

Intravitreal ranibizumab-behandling hos gravide aper, som ga maksimal systemisk eksponering på 0,9-7 ganger største tenkelige kliniske eksponering, framkalte ikke utviklingstoksitet eller -teratogenitet, og hadde ingen effekt på placentavekt eller -struktur, selv om ranibizumabs farmakologiske effekt tilsier at det bør anses som potensielt teratogent og embryo/fostertoksisk.

Fraværet av ranibizumab-medierte effekter på embryo-/fosterutvikling har trolig primær tilknytning til Fab-fragmentets manglende evne til å passere placenta. Likevel ble det beskrevet ett tilfelle med høye maternale serumnivåer av ranibizumab og funn av ranibizumab i fosterserum, hvilket antyder at anti-ranibizumab antistoff (med sin Fc-komponent) fungerte som bærerprotein for ranibizumab og dermed reduserte maternal serumclearance og muliggjorde placental overføring. Siden undersøkelsene av embryo-/fosterutvikling ble utført hos friske svangre dyr, og sykdom (slik som diabetes) kan endre permeabiliteten til placenta for et Fab-fragment, bør resultatene av studien tolkes med forsiktighet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-histidin
alfa,alfa-trehalosedihydrat
Polysorbat 20 (E 432)
Saltsyre (for justering av pH)
Natriumhydroksid (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i det forseglede brettet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Før bruk kan det uåpnede brettet oppbevares ved romtemperatur (25 °C) i opptil 30 dager.

Når den ferdigfylte sprøyten først har blitt oppbevart ved romtemperatur (25 °C), bør det ikke returneres til kjøleskap og skal kastes hvis det ikke er brukt innen det som kommer først av 30 dager i romtemperatur eller den opprinnelige utløpsdatoen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,165 ml steril oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en stempelstopper av bromobutylgummi og en sprøytehettestående av en hvit, manipuleringsikker, fast forsegling med en grå topphettestående av bromobutylgummi, samt en luerlock-adapter. Den ferdigfylte sprøyten har et stempel og et fingergrep, og den er pakket i et forseglet brett.

Pakningsstørrelse på én ferdigfylt sprøyte.

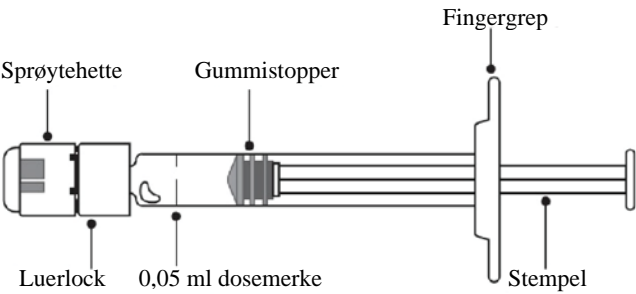
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering


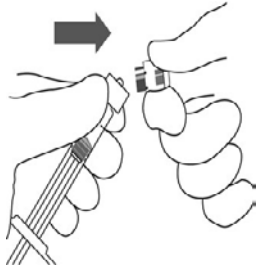
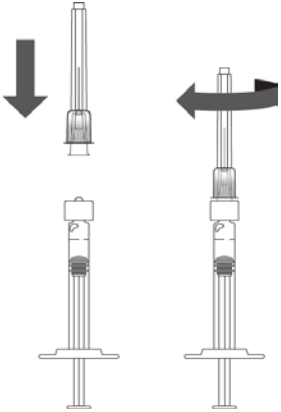

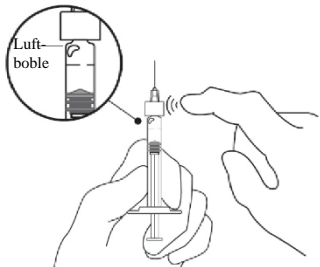
Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk. Den ferdigfylte sprøyten er steril. Bruk ikke dette produktet hvis emballasjen er skadet. Steriliteten til den ferdigfylte sprøyten kan ikke garanteres med mindre brettet er forsegle. Bruk ikke den ferdigfylte sprøyten hvis løsningen er misfarget, grumsete eller inneholder partikler.

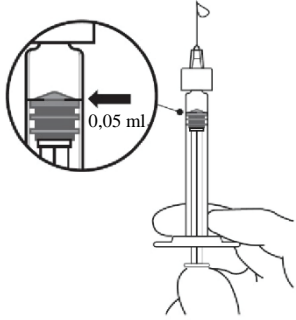
Den ferdigfylte sprøyten inneholder mer enn den anbefalte dosen på 0,5 mg. Det ekstraherbare volumet i den ferdigfylte sprøyten (0,1 ml) skal ikke brukes i sin helhet. Det overflødig volumet skal fjernes før injisering. Hvis hele volumet i den ferdigfylte sprøyten injiseres, kan det føre til overdose. For å fjerne luftboblene og det overflødig legemiddelvolumet trykker du stemplet forsiktig inn, til kanten under gummistopperens kuppel er på linje med det sorte dosemerket på sprøyten (tilsvarende 0,05 ml, dvs. 0,5 mg ranibizumab).

Til intravitreal injeksjon skal det brukes en steril injeksjonskanyle på 30G x ½”.

Følg denne bruksanvisningen for å klargjøre Rexatilux for intravitreal administrasjon:

Innledning	Les alle instruksjoner nøye før du bruker den ferdigfylte sprøyten. Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk. Den ferdigfylte sprøyten er steril. Bruk ikke dette produktet hvis emballasjen er skadet. Åpningen av det forseglede brettet og alle påfølgende trinn skal utføres under aseptiske forhold. Merk: Dosen skal settes til 0,05 ml.	
Beskrivelse av den ferdigfylte sprøyten	 <p>Figur 1</p>	
Klargjør	<ol style="list-style-type: none">1. Kontroller at pakningen inneholder følgende:<ul style="list-style-type: none">• En steril, ferdigfylt sprøyte i et forseglede brett.2. Trekk lokket av sprøytebrettet, og ta sprøyten forsiktig ut ved bruk av aseptisk teknikk.	
Kontroller sprøyten	<ol style="list-style-type: none">3. Kontroller følgende:<ul style="list-style-type: none">• Sprøytehetten er ikke frakoblet luerlock-adapteren.• Sprøyten er ikke skadet.• Løsningen er klar, fargeløs til lys gul og inneholder ikke partikler.4. Hvis noe av det ovenstående ikke stemmer, skal du kaste den ferdigfylte sprøyten og bruke en ny.	

<p>Fjern sprøytehetten</p>	<ol style="list-style-type: none"> 5. Knekk av sprøytehetten (den skal ikke dreies eller vrís) (se figur 2). 6. Kast sprøytehetten (se figur 3). 	 <p>Figur 2</p>  <p>Figur 3</p>
<p>Fest nålen</p>	<ol style="list-style-type: none"> 7. Fest en steril injeksjonskanyle på 30G x ½" til sprøyten ved å skru den på luerlock-adapteren til den sitter godt (se figur 4). 8. Fjern forsiktig kanylehetten ved å trekke den rett av (se figur 5). <p>Merk: Tørk ikke av kanylen på noe tidspunkt.</p>	 <p>Figur 4</p>  <p>Figur 5</p>
<p>Frigjør luftbobler</p>	<ol style="list-style-type: none"> 9. Hold sprøyten vertikalt. 10. Hvis det er luftbobler, banker du lett på sprøyten med fingeren til boblene stiger opp til toppen (se figur 6). 	 <p>Figur 6</p>

<p>Still inn dosen</p>	<p>11. Hold sprøyten i øyenivå og skyv stemplet forsiktig inn, til kanten under gummistopperens kuppel er på linje med dosemerket (se figur 7). Luftbobler og overflødig oppløsning skyves da ut, og dosen stilles inn på 0,05 ml.</p> <p>Merk: Stemplet er festet til gummistopperen. Trekk ikke gummistopperen tilbake. Dette er for å unngå at luft trekkes inn i sprøyten.</p>	 <p>Figur 7</p>
<p>Injisering</p>	<p>Injiseringen skal skje under aseptiske forhold.</p> <p>12. Injeksjonskanylen føres inn 3,5-4,0 mm posterior til limbus i glasslegemekaviteten. Unngå den horisontale meridianen og sikt mot midten av globen.</p> <p>13. Injisering langsomt til gummistopperen når bunnen av sprøyten, for å tilføre volumet på 0,05 ml.</p> <p>14. Bruk et annet skleralt sted til påfølgende injeksjoner.</p> <p>15. Etter injeksjon skal du ikke sette hetten på kanylen igjen eller fjerne den fra sprøyten. Kast den brukte sprøyten sammen med kanylen i en kanyleboks eller i samsvar med lokale krav.</p>	

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2043/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirkere(e) ansvarlig(e) for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørselen fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med den nasjonale kompetente myndighet om endelig undervisningsmaterieil.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må, etter diskusjoner og avtaler med de nasjonale kompetente myndigheter i hvert medlemsland der Rexatilux markedsføres, ved lanseringen og etter lanseringen, sikre at alle oftalmologiske avdelinger hvor Rexatilux forventes å bli brukt får oppdatert pasientinformasjonspakke.

Pasientinformasjonspakken bør være i form av både et pasientinformasjonshefte og en lydfil som inneholder følgende hovedelementer:

- Pakningsvedlegg
- Forberedelse til Rexatilux-behandling
- Hva er trinnene etter Rexatilux-behandlingen
- Hovedtegn og symptomer på alvorlige bivirkninger, inkludert økt intraokulært trykk, intraokulær inflammasjon, retinaavløsning & retinarif og infeksiøs endoftalmitt
- Når skal man søke omgående hjelp hos den behandlende lege

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR

HETTEGLASS + FILTERKANYLE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rexatilux 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
ranibizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ml inneholder 10 mg ranibizumab. Hvert hetteglass inneholder 2,3 mg ranibizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: histidin, alfa,alfa-trehalosedihydrat; polysorbat 20; saltsyre; natriumhydroksid; vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 x 0,23 ml hetteglass, 1 filterkanyle.
Enkeltdose til voksne: 0,5 mg/0,05 ml. Det overflødig volumet skal fjernes.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravitreal bruk.
Hetteglass og filterkanyle er kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Filterkanylen må ikke brukes til injeksjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2043/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANOTDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rexatilux 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
ranibizumab
Intravitreal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,3 mg/0,23 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR****FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rexatilux 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
ranibizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,165 ml oppløsning inneholder 1,65 mg ranibizumab (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: histidin, alfa,alfa-trehalosedihydrat; polysorbat 20; saltsyre; natriumhydroksid; vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Én ferdigfylt sprøyte på 0,165 ml.
Enkeltdose på 0,5 mg/0,05 ml.
Det overflødig volumet skal fjernes før injisering.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk. Fra og med åpning av det forseglede brettet skal alt foregå under aseptiske forhold. Sprøytetemplet skal stilles inn på 0,05 ml dosemerket.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravitreal bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i det forseglede brettet i emballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

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

08039, Barcelona,

Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2043/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANOTDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

BLISTER FOR

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEI

Rexatilux 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
ranibizumab
intravitreal bruk

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

0,165 ml

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rexatilux 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
ranibizumab
intravitreal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,165 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til den voksne pasienten

Rexatilux 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning ranibizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

VOKSNE

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å få dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rexatilux er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Rexatilux
3. Hvordan Rexatilux gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rexatilux
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Rexatilux er og hva det brukes mot

Hva Rexatilux er
Rexatilux er en oppløsning som injiseres i øyet. Rexatilux hører til en gruppe legemidler som kalles antineovaskulariserende midler. Det inneholder det aktive virkestoffet kalt ranibizumab.

Hva Rexatilux brukes mot

Rexatilux brukes hos voksne personer til å behandle øyesykdommer som fører til nedsatt syn.

Disse sykdommene kommer av skade på netthinnen (lysfølsomt lag på baksiden av øyet) som følge av:

- Vekst av unormale, lekkende blodkar. Dette observeres ved sykdommer som aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) og proliferativ diabetisk retinopati (PDR, en sykdom som forårsakes av diabetes). Det kan også være forbundet med koroidal neovaskularisering (CNV) forårsaket av patologisk myopi (PM), angioide streker, sentral serøs korioretinopati eller inflammatorisk CNV.
- Makulaødem (hevelse i senter av netthinnen). Denne hevelsen kan komme av diabetes (en sykdom som kalles diabetisk makulaødem (DME)) eller av blokkeringer i retinale vener i netthinnen (en sykdom som kalles retinal veneokklusjon (RVO)).

Hvordan Rexatilux fungerer

Rexatilux kjenner spesifikt igjen og bindes til et protein som heter human vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A), som finnes i øyet. Overskudd av VEGF-A fører til unormal vekst av blodkar og til hevelser i øyet, som kan føre til nedsatt syn i sykdommer som AMD, DME, PDR, RVO, PM og CNV. Ved å binde seg til VEGF-A kan Rexatilux blokkere dens funksjon og hindre unormal vekst og hevelser.

I disse sykdommene kan Rexatilux hjelpe til med å stabilisere, og i mange tilfeller forbedre synet.

2. Hva du må vite før du får Rexatilux

Du må ikke få Rexatilux dersom:

- du er allergisk overfor ranibizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har en infeksjon i eller rundt øyet
- du har smerter eller rødhet (alvorlig betennelse i øyet)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Rexatilux.

- Rexatilux gis som en injeksjon i øyet. Av og til kan det forekomme en infeksjon i den indre delen av øyet, smerter eller rødhet (betennelse), avløsning eller rift i et av lagene bak i øyet (netthinneløsning eller –rift og netthinne pigmentepitel avløsning eller rift), eller fordunkling av linsen (katarakt) etter behandling med Rexatilux. Det er viktig å kartlegge og behandle en infeksjon eller netthinneløsning så raskt som mulig. Si straks fra til legen dersom du opplever for eksempel øyesmerter eller økt ubehag, forverret rødhet i øyet, sløret eller redusert syn, et økt antall småpartikler i synet eller økt følsomhet overfor lys.
- Hos noen pasienter kan trykket i øyet øke i en kort periode rett etter injeksjonen. Dette er noe som ikke alltid merkes av pasienten, så legen vil kanskje kontrollere dette etter hver injeksjon.
- Informer lege hvis du tidligere har hatt tilfeller av øyesykdommer eller øyebehandlinger, eller hvis du har hatt et slag eller opplevd forbigående tegn på slag (svakhet eller lammelse i lemmer eller ansikt, tale- eller forståelsesvansker). Denne informasjonen vil tas med i betraktningen av om Rexatilux er riktig behandling for deg.

For mer detaljert informasjon om bivirkninger, som kan oppstå under behandling med Rexatilux, se avsnitt 4 (“Mulige bivirkninger”).

Barn og ungdom (under 18 år)

Bruk av Rexatilux hos barn og ungdom ikke blitt fastslått og anbefales derfor ikke.

Andre legemidler og Rexatilux

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

- Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og for ytterligere minst tre måneder etter siste injeksjon av Rexatilux.
- Det finnes ingen erfaringer ved bruk av Rexatilux hos gravide kvinner. Rexatilux bør ikke brukes under graviditet med mindre den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fostret. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Små mengder av Rexatilux kan skilles ut i morsmelk hos mennesker, Rexatilux anbefales derfor ikke ved amming. Snakk med lege eller apotek før behandling med Rexatilux.

Kjøring og bruk av maskiner

Etter Rexatilux-behandling kan du oppleve forbigående sløring av synet. Dersom dette skjer, må du vente med å kjøre bil eller bruke maskiner til det går over.

Rexatilux inneholder polysorbat.

Dette legemiddelet inneholder 0,005 mg polysorbat 20 i hver doseenheter på 0,05 ml. Dette tilsvarer 0,10 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan Rexatilux gis

Rexatilux gis, under lokal bedøvelse, som én enkelt injeksjon i øyet av øyelegen. Vanlig dose er en injeksjon på 0,05 ml (som inneholder 0,5 mg av det aktive virkestoffet). Intervallet mellom to doser injisert i samme øye skal være minst fire uker. Alle Rexatilux-injeksjoner vil bli gitt av din øyelege.

Før injeksjonen vil legen skylle øyet forsiktig for å hindre infeksjon. Legen vil også gi deg lokalbedøvelse for å redusere eller hindre mulig smerte på grunn av injeksjonen.

Behandlingen innledes med én injisering av Rexatilux pr. måned. Legen vil kontrollere øyets tilstand og, avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen, avgjøre om og når du har behov for ytterligere behandling.

Detaljert brukerveiledning finnes til slutt i dette vedlegget under "Tilberedning og administrasjon av Rexatilux til voksne".

Eldre (65 år eller mer)

Rexatilux kan brukes til personer over 65 år uten dosejustering.

Før du slutter med Rexatilux-behandling

Dersom du vurderer å avbryte Rexatilux-behandlingen, bes du møte til neste konsultasjon og drøfte dette med legen. Legen vil gi deg råd og finne ut hvor lenge du bør behandles med Rexatilux.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger forbundet med administrering av Rexatilux skyldes enten selve legemidlet eller injeksjonsprosedyren og påvirker hovedsakelig øyet.

De mest alvorlige bivirkninger er beskrevet nedenfor:

Vanlige alvorlige bivirkninger (kan ramme opp til 1 av 10 personer):

avløsning eller rift i laget bak i øyet (netthinneløsning eller rift), fører til lysblink med fordunklinger som utvikler seg til midlertidig tap av syn, eller fordunkling av linsen (katarakt).

Mindre vanlige alvorlige bivirkninger (kan ramme opp til 1 av 100 personer):

blindhet, infeksjon av øyeeplet (endoftalmitt) med inflammasjon på innsiden av øyet.

Symptomene som du kan oppleve er smerte eller økt ubehag i øyet, forverring av rødhet i øyet, uklart eller nedsatt syn, et økt antall små partikler i synet eller økt følsomhet for lys. **Kontakt lege straks dersom du får noen av disse bivirkningene.**

De mest hyppige rapporterte bivirkninger er beskrevet nedenfor:

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

Synsrelaterte bivirkninger er: betennelse i øyet, blødning bakerst i øyet (retinal blødning), synsforstyrrelser, smerter i øyet, små partikler eller flekker i synet (fordunklinger), blodskutt øye, øyeirritasjon, følelsen av å ha fått noe i øyet, økt tåreproduksjon, betennelse eller infeksjon langs kanten av øyelokkene, tørt øye, rødhet eller kløe i øyet og økt trykk i øyet.

Ikke-synsrelaterte bivirkningene er: sår hals, nesetetthet, rennende nese, hodepine og leddsmerter.

Andre bivirkninger som kan forekomme ved Rexatilux-behandling er beskrevet nedenfor:

Vanlige bivirkninger

Synsrelaterte bivirkninger er: redusert synsskarphet, hevelse i deler av øyet (det årerike vevet i øyet, hornhinnen), inflammasjon av kornea (fremste del av øyet), små merker på øyets overflate, tåkesyn, blødning ved injeksjonsstedet, blødning i øyet, puss i øyet med ledsagende kløe, rødhet og hevelse (konjunktivitt), følsomhet for lys, ubehag i øyet, hevelse i øyelokket, smerter i øyelokket.

Ikke-synsrelaterte bivirkninger er: urinveisinfeksjon, lavt antall røde blodceller (med symptomer som tretthet, andpustenhet, svimmelhet, blek hud), angst, hoste, kvalme, allergiske reaksjoner som utslett, elveblest, kløe og rødming av hud.

Mindre vanlige bivirkninger

Synsrelaterte bivirkninger er: inflammasjon og blødning i den fremste del av øyet, oppsamlinger av puss i øyet, forandringer i den midterste del av øyets overflate, smerter eller irritasjon på injeksjonsstedet, unormal følelse i øyet, irritasjon i øyelokket.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rexatilux

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares ved romtemperatur (25 °C) i opptil 30 dager. Når hetteglasset først har blitt oppbevart ved romtemperatur (25 °C), bør det ikke returneres til kjøleskap og skal kastes hvis det ikke er brukt innen det som kommer først av 30 dager i romtemperatur eller den opprinnelige utløpsdatoen.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke produktet hvis pakningen er skadet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rexatilux

- Virkestoff er ranibizumab. Hver ml inneholder 10 mg ranibizumab. Hvert hetteglass inneholder 2,3 mg ranibizumab i 0,23 ml væske. Dette frembringer en brukbar mengde for å gi en enkeltdose på 0,05 ml inneholdende 0,5 mg ranibizumab. Andre innholdsstoffer er L-histidin, alfa,alfa-trehalosedihydrat; polysorbat 20; saltsyre; natriumhydroksid; vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Rexatilux ser ut og innholdet i pakningen

Rexatilux er en injeksjonsvæske, oppløsning i et hetteglass (0,23 ml). Oppløsningen er en gjennomsiktig, fargeløs til lys gul vandig væske.

Pakning med hetteglass + filterkanyle

Pakning som inneholder ett hetteglass med ranibizumab og gummikork av brombutyl og én butt filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometer) for uttrekking av innholdet i hetteglasset. Alle komponenter er kun til engangsbruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

AT/BE/BG/CY/CZ/DK/EE/FI/FR/HR/IE/IT/LT/LV/MT/NL/NO/PL/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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <måned ÅÅÅÅ>

PÅFØLGENDE INFORMASJON ER BARE BEREGNET PÅ HELSEPERSONELL:

Vennligst også se avsnitt 3 "Hvordan Rexatilux gis".

Tilberedning og administrasjon av Rexatilux til voksne

Engangshetteglass kun til intravitreal bruk.

Rexatilux må gis av øyelege som har erfaring med intravitreale injeksjoner.

Ved våt AMD, ved CNV, ved PDR og ved nedsatt syn som skyldes DME eller makulaødem sekundært til RVO, er anbefalt dose av Rexatilux 0,5 mg gitt som én enkelt intravitreal injeksjon. Dette tilsvarer et injeksjonsvolum på 0,05 ml. Intervallet mellom to doser injisert i samme øye skal være minst fire uker.

Behandling startes med én injeksjon pr. måned til maksimal synsskarphet er oppnådd og/eller det ikke finnes tegn på sykdomsaktivitet, dvs. ingen endring av synsskarphet og andre tegn og symptomer på sykdommen under fortsatt behandling. Hos pasienter med våt AMD, DME, PDR og RVO kan det initielt være nødvendig å gi tre eller flere påfølgende månedlige injeksjoner.

Overvåkning og behandlingsintervaller skal deretter bestemmes av legen, og skal baseres på sykdomsaktivitet, som evaluert av synsskarphet og/eller anatomiske parametre.

Dersom legen vurderer at visuelle og anatomiske parametre indikerer at pasienten ikke vil ha nytte av fortsatt behandling, bør behandlingen med Rexatilux avbrytes.

Overvåkning av sykdomsaktivitet kan inkludere kliniske undersøkelser, funksjonstesting eller avbildningsteknikker (f.eks. optisk koherenstomografi eller fluoresceinangiografi).

Hvis pasienter behandles i samsvar med et treat-and-extend-regime, kan behandlingsintervallene forlenges trinnvis når maksimal synsskarphet er oppnådd og/eller det ikke finnes tegn på sykdomsaktivitet, inntil tegn på sykdomsaktivitet eller nedsatt syn vender tilbake. Behandlingsintervallet skal forlenges med høyst to uker om gangen for våt AMD og kan forlenges med opptil én måned om gangen for DME. For PDR og RVO kan behandlingsintervallene også gradvis forlenges, men det er ikke tilstrekkelige data til å konkludere med hensyn til lengden av disse intervallene. Hvis sykdomsaktivitet vender tilbake, skal behandlingsintervallet forkortes deretter.

Behandling av nedsatt syn som skyldes CNV skal for hver enkelt pasient baseres på sykdomsaktiviteten. Noen pasienter kan ha behov for én injeksjon i løpet av de første 12 månedene, mens andre kan ha behov for hyppigere behandling som f.eks. én injeksjon hver måned. For CNV sekundært til patologisk myopi (PM), kan mange pasienter bare ha behov for én eller to injeksjoner i løpet av det første året.

Ranibizumab og fotokoagulasjon med laser ved DME og makulaødem sekundært til BRVO

Det foreligger noe erfaring med administrasjon av ranibizumab samtidig med fotokoagulasjon med laser. Når behandlingene gis på samme dag, skal Rexatilux administreres minst 30 minutter etter laserbehandlingen. Rexatilux kan administreres hos pasienter som tidligere har fått fotokoagulasjon med laser.

Behandling med ranibizumab og fotodynamisk behandling med verteporfin ved CNV sekundært til PM

Det er ingen erfaringer med samtidig administrering av ranibizumab og verteporfin. Rexatilux må

undersøkes visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Injeksjonsprosedyren må utføres under aseptiske forhold, noe som inkluderer bruk av kirurgisk hånddesinfeksjon, sterile hansker, steril tildekking og steril øyelokkspekulum (eller tilsvarende) og tilgang for steril parasentese (hvis nødvendig). Pasientens anamnese for overfølsomhetsreaksjoner må vurderes grundig før gjennomføring av den intravitreale prosedyren. Adekvat anestesi og et bredspektret

topisk antibiotikum til desinfisering av periokulær hud, øyelokk og okulær overflate må administreres før injeksjonen i samsvar med lokal praksis.

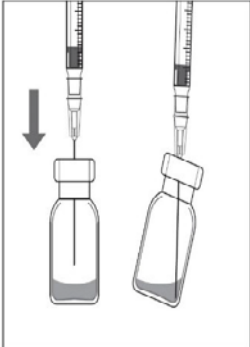
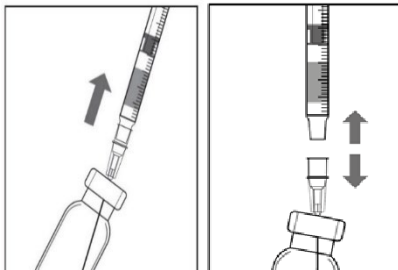

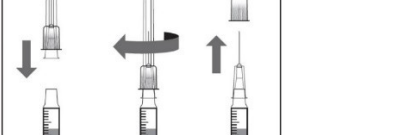
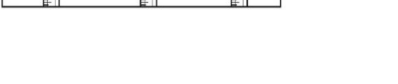



Pakning med hetteglass og filterkanyle

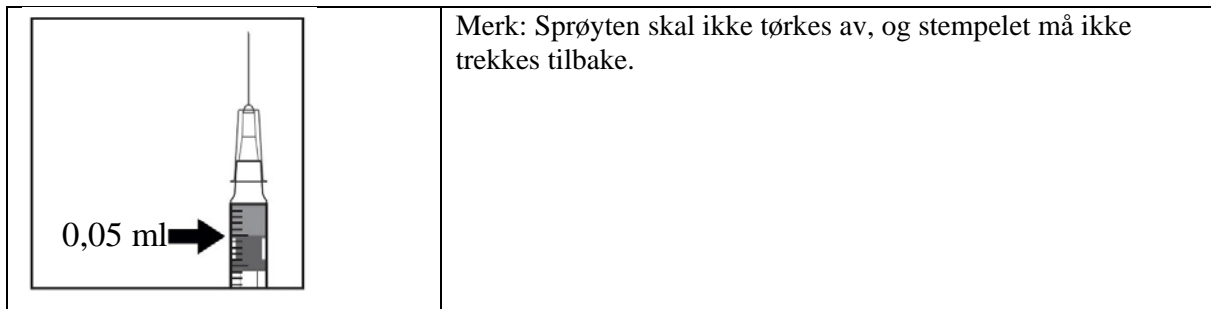
Alle komponenter er sterile og kun til engangsbruk. Hvis det er tegn som tyder på at pakningen for en eller flere av komponentene er skadet eller tuklet med, skal komponentene ikke brukes. Sterilitet kan ikke garanteres med mindre forseglingen av hver komponent er intakt. Gjenbruk kan føre til infeksjon eller annen sykdom/skade.

For forberedelse og intravitreal injeksjon er følgende medisinsk utstyr til engangsbruk nødvendig:

- en 5 mikrometer filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, vedlagt)
- en 1 ml sprøyte (med strek som angir 0,05 ml, ikke inkludert i Rexatilux-pakningen)
- en kanyle (30G x ½", ikke inkludert i Rexatilux-pakningen)

Vennligst følg disse retningslinjen ved forberedelse og administrasjon av Rexatilux til intravitreal injeksjon hos voksne:

	<p>1. Før uttrekking, fjern lokket på hetteglasset, og rens hetteglassets septum (f.eks. med spritserviett (70 % alkohol)).</p>
	<p>2. En 5 mikrometer –filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometer) festes på en 1 ml-sprøyte ved bruk av aseptisk teknikk. Press filterkanylen midt ned i hetteglassets gummikork inntil nålen når hetteglassets bunn.</p>
	<p>3. Innholdet i hetteglasset trekkes ut fra hetteglasset i loddrett stilling. For å få opp hele innholdet, holdes hetteglasset svakt hellende til slutt.</p>
	<p>4. Sørg for at stempelet trekkes tilstrekkelig tilbake når hetteglasset tømmes, for å være sikker på at filterkanylen tømmes helt.</p>
	<p>5. La filterkanylen bli sittende i hetteglasset og fjern sprøyten fra filterkanylen. Filterkanylen må kastes etter uttrekking av innholdet fra hetteglasset og ikke brukes til den intravitreale injeksjonen.</p>
	<p>6. En steril kanyle (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) monteres aseptisk på sprøyten.</p>
	<p>7. Fjern forsiktig hetten fra den sterile kanylen uten å fjerne kanylen fra sprøyten.</p> <p>Merk: Hold på underdelen på den sterile kanylen mens hetten fjernes.</p>
	<p>8. Fjern forsiktig luften fra sprøyten sammen med den overflødige oppløsning og juster dosen slik at innholdet skyves ut til sprøytstempelet står overfor streken som angir 0,05 ml på sprøyten. Sprøyten er nå klar til injeksjon.</p>



Kanylen føres inn 3,5-4,0 mm posterior til limbus i glasslegemekaviteten. Unngå den horisontale meridianen og sikt mot midten av øyeeplet. Injeksjonsvolumet på 0,05 ml injiseres, og det sklerale injeksjonsstedet varieres ved påfølgende injeksjoner.

Etter injeksjon skal du ikke sette hetten på kanylen igjen eller fjerne den fra sprøyten. Kast den brukte sprøyten sammen med kanylen i en kanyleboks eller i samsvar med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til den voksne pasienten

Rexatilux 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte Ranibizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å få dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rexatilux er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Rexatilux
3. Hvordan Rexatilux gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rexatilux
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Rexatilux er og hva det brukes mot

Hva Rexatilux er og hva det brukes mot
Rexatilux er en oppløsning som injiseres i øyet. Rexatilux hører til en gruppe legemidler som kalles antineovaskulariserende midler. Det inneholder det aktive virkestoffet kalt ranibizumab.

Hva Rexatilux brukes mot

Rexatilux brukes hos voksne personer til å behandle øyesykdommer som fører til nedsatt syn.

Disse sykdommene kommer av skade på netthinnen (lysfølsomt lag på baksiden av øyet) som følge av:

- Vekst av unormale, lekkende blodkar. Dette observeres ved sykdommer som aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) og proliferativ diabetisk retinopati (PDR, en sykdom som forårsakes av diabetes). Det kan også være forbundet med koroidal neovaskularisering (CNV) forårsaket av patologisk myopi (PM), angioide streker, sentral serøs korioretinopati eller inflammatorisk CNV.
- Makulaødem (hevelse i senter av netthinnen). Denne hevelsen kan komme av diabetes (en sykdom som kalles diabetisk makulaødem (DME)) eller av blokkeringer i retinale vener i netthinnen (en sykdom som kalles retinal veneokklusjon (RVO)).

Hvordan Rexatilux fungerer

Rexatilux kjenner spesifikt igjen og bindes til et protein som heter human vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A), som finnes i øyet. Overskudd av VEGF-A fører til unormal vekst av blodkar og til hevelser i øyet, som kan føre til nedsatt syn i sykdommer som AMD, DME, PDR, RVO, PM og CNV. Ved å binde seg til VEGF-A kan Rexatilux blokkere dens funksjon og hindre unormal vekst og hevelser.

I disse sykdommene kan Rexatilux hjelpe til med å stabilisere, og i mange tilfeller forbedre synet.

2. Hva du må vite før du får Rexatilux

Du må ikke få Rexatilux dersom:

- du er allergisk overfor ranibizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har en infeksjon i eller rundt øyet

- du har smerter eller rødhet (alvorlig betennelse i øyet)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Rexatilux.

- Rexatilux gis som en injeksjon i øyet. Av og til kan det forekomme en infeksjon i den indre delen av øyet, smerter eller rødhet (betennelse), avløsning eller rift i et av lagene bak i øyet (netthinneløsning eller –rift og netthinne pigmentepitel avløsning eller rift), eller fordunkling av linsen (katarakt) etter behandling med Rexatilux. Det er viktig å kartlegge og behandle en infeksjon eller netthinneløsning så raskt som mulig. Si straks fra til legen dersom du opplever for eksempel øyesmerter eller økt ubehag, forverret rødhet i øyet, sløret eller redusert syn, et økt antall småpartikler i synet eller økt følsomhet overfor lys.
- Hos noen pasienter kan trykket i øyet øke i en kort periode rett etter injeksjonen. Dette er noe som ikke alltid merkes av pasienten, så legen vil kanskje kontrollere dette etter hver injeksjon.
- Informer lege hvis du tidligere har hatt tilfeller av øyesykdommer eller øyebehandlinger, eller hvis du har hatt et slag eller opplevd forbigående tegn på slag (svakheter eller lammelse i lemmer eller ansikt, tale- eller forståelsesvansker). Denne informasjonen vil tas med i betraktningen av om Rexatilux er riktig behandling for deg.

For mer detaljert informasjon om bivirkninger, som kan oppstå under behandling med Rexatilux, se avsnitt 4 (“Mulige bivirkninger”).

Barn og ungdom (under 18 år)

Bruk av Rexatilux hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått og anbefales derfor ikke.

Andre legemidler og Rexatilux

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

- Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og for ytterligere minst tre måneder etter siste injeksjon av Rexatilux.
- Det finnes ingen erfaringer ved bruk av Rexatilux hos gravide kvinner. Rexatilux bør ikke brukes under graviditet med mindre den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen for fostret. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Små mengder av Rexatilux kan skilles ut i morsmelk hos mennesker, Rexatilux anbefales derfor ikke ved amming. Snakk med lege eller apotek før behandling med Rexatilux.

Kjøring og bruk av maskiner

Etter Rexatilux-behandling kan du oppleve forbigående sløring av synet. Dersom dette skjer, må du vente med å kjøre bil eller bruke maskiner til det går over.

Rexatilux inneholder polysorbat.

Dette legemiddelet inneholder 0,005 mg polysorbat 20 i hver doseenhet på 0,05 ml. Dette tilsvarer 0,10 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan Rexatilux gis

Rexatilux gis, under lokal bedøvelse, som én enkelt injeksjon i øyet av øyelegen. Vanlig dose er en injeksjon på 0,05 ml (som inneholder 0,5 mg av det aktive virkestoffet). Den ferdigfylte sprøyten inneholder mer enn den anbefalte dosen på 0,5 mg. Det ekstraherbare volumet skal ikke brukes i sin helhet. Det overflødig volumet skal fjernes før injisering. Hvis hele volumet i den ferdigfylte sprøyten injiseres, kan det føre til overdose.

Intervall mellom to doser injisert i samme øye skal være minst fire uker. Alle injeksjoner vil bli gitt av din øyelege.

Før injeksjonen vil legen skylle øyet forsiktig for å hindre infeksjon. Legen vil også gi deg lokalbedøvelse for å redusere eller hindre mulig smerte på grunn av injeksjonen.

Behandlingen innledes med én injisering av Rexatilux pr. måned. Legen vil kontrollere øyets tilstand og, avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen, avgjøre om og når du har behov for ytterligere behandling.

Detaljert brukerveiledning finnes til slutt i dette vedlegget under ”Tilberedning og administrasjon av Rexatilux”.

Eldre (65 år eller mer)

Rexatilux kan brukes til personer over 65 år uten dosejustering.

Før du slutter med Rexatilux-behandling

Dersom du vurderer å avbryte Rexatilux-behandlingen, bes du møte til neste konsultasjon og drøfte dette med legen. Legen vil gi deg råd og finne ut hvor lenge du bør behandles med Rexatilux.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger forbundet med administrering av Rexatilux skyldes enten selve legemidlet eller injeksjonsprosedyren og påvirker hovedsakelig øyet.

De mest alvorlige bivirkninger er beskrevet nedenfor:

Vanlige alvorlige bivirkninger (kan ramme opp til 1 av 10 personer): avløsning eller rift i laget bak i øyet (netthinneløsning eller rift), fører til lysblink med fordunklinger som utvikler seg til midlertidig tap av syn, eller fordunkling av linsen (katarakt).

Mindre vanlige alvorlige bivirkninger (kan ramme opp til 1 av 100 personer): blindhet, infeksjon av øyeeplet (endoftalmitt) med inflammasjon på innsiden av øyet.

Symptomene som du kan oppleve er smerte eller økt ubehag i øyet, forverring av rødhet i øyet, uklart eller nedsatt syn, et økt antall små partikler i synet eller økt følsomhet for lys. **Kontakt lege straks dersom du får noen av disse bivirkningene.**

De mest hyppige rapporterte bivirkninger er beskrevet nedenfor:

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

Synsrelaterte bivirkninger er: betennelse i øyet, blødning bakerst i øyet (retinal blødning), synsforstyrrelser, smerter i øyet, små partikler eller flekker i synet (fordunklinger), blodskutt øye, øyeirritasjon, følelsen av å ha fått noe i øyet, økt tåreproduksjon, betennelse eller infeksjon langs kanten av øyelokkene, tørt øye, rødhet eller kløe i øyet og økt trykk i øyet.

Ikke-synsrelaterte bivirkningene er: sår hals, nesetetthet, rennende nese, hodepine og leddsmerter.

Andre bivirkninger som kan forekomme ved Rexatilux-behandling er beskrevet nedenfor:

Vanlige bivirkninger

Synsrelaterte bivirkninger er: redusert synsskarphet, hevelse i deler av øyet (det årerike vevet i øyet, hornhinnen), inflammasjon av kornea (fremste del av øyet), små merker på øyets overflate, tåkesyn, blødning ved injeksjonsstedet, blødning i øyet, puss i øyet med ledsagende kløe, rødhet og hevelse (konjunktivitt), følsomhet for lys, ubehag i øyet, hevelse i øyelokket, smerter i øyelokket.

Ikke-synsrelaterte bivirkninger er: urinveisinfeksjon, lavt antall røde blodceller (med symptomer som tretthet, andpustenhet, svimmelhet, blek hud), angst, hoste, kvalme, allergiske reaksjoner som utslett, elveblest, kløe og rødming av hud.

Mindre vanlige bivirkninger

Synsrelaterte bivirkninger er: inflammasjon og blødning i den fremste del av øyet, oppsamlinger av puss i øyet, forandringer i den midterste del av øyets overflate, smerter eller irritasjon på injeksjonsstedet, unormal følelse i øyet, irritasjon i øyelokket.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rexatilux

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og den ferdigfylte sprøyten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
- Før bruk kan det uåpnede brettet oppbevares ved romtemperatur (25 °C) i opptil 30 dager. Når den ferdigfylte sprøyten først har blitt oppbevart ved romtemperatur (25 °C), bør det ikke returneres til kjøleskap og skal kastes hvis det ikke er brukt innen det som kommer først av 30 dager i romtemperatur eller den opprinnelige utløpsdatoen.
- Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke produktet hvis pakningen er skadet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rexatilux

- Virkestoff er ranibizumab. Hver ml inneholder 10 mg ranibizumab. En ferdigfylt sprøyte inneholder 0,165 ml tilsvarende 1,65 mg ranibizumab. Dette frembringer en brukbar mengde for å gi en enkeltdose på 0,05 ml inneholdende 0,5 mg ranibizumab.
- Andre innholdsstoffer er histidin, alfa,alfa-trehalosedihydrat; polysorbat 20; saltsyre; Natriumhydroksid; vann til injeksjonsvæsker..

Hvordan Rexatilux ser ut og innholdet i pakningen

Rexatilux er en injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte. Den ferdigfylte sprøyten inneholder 0,165 ml gjennomsiktig, fargeløs til lys gul, vandig væske. Den ferdigfylte sprøyten inneholder mer enn den anbefalte dosen på 0,5 mg. Det ekstraherbare volumet skal ikke brukes i sin helhet. Det overflødig volumet skal fjernes før injisering. Hvis hele volumet i den ferdigfylte sprøyten injiseres, kan det føre til overdose.

Pakningsstørrelse på én ferdigfylt sprøyte, pakket i et forseglet Brett. Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <måned ÅÅÅÅ>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Vennligst også se avsnitt 3 "Hvordan Rexatilux gis".

Tilberedning og administrasjon av Rexatilux

Ferdigfylt sprøyte til engangsbruk, og kun til intravitreal bruk.

Rexatilux må gis av øyelege som har erfaring med intravitreale injeksjoner.

Ved våt AMD, ved CNV, ved PDR og ved nedsatt syn som skyldes DME eller makulaødem sekundært til RVO, er anbefalt dose av Rexatilux 0,5 mg gitt som én enkelt intravitreal injeksjon. Dette tilsvarer et injeksjonsvolum på 0,05 ml. Intervallet mellom to doser injisert i samme øye skal være minst fire uker.

Behandling startes med én injeksjon pr. måned til maksimal synsskarphet er oppnådd og/eller det ikke finnes tegn på sykdomsaktivitet, dvs. ingen endring av synsskarphet og andre tegn og symptomer på sykdommen under fortsatt behandling. Hos pasienter med våt AMD, DME, PDR og RVO kan det initielt være nødvendig å gi tre eller flere påfølgende månedlige injeksjoner.

Overvåkning og behandlingsintervaller skal deretter bestemmes av legen, og skal baseres på sykdomsaktivitet, som evaluert av synsskarphet og/eller anatomiske parametre.

Dersom legen vurderer at visuelle og anatomiske parametre indikerer at pasienten ikke vil ha nytte av fortsatt behandling, bør behandlingen med Rexatilux avbrytes.

Overvåkning av sykdomsaktivitet kan inkludere kliniske undersøkelser, funksjonstesting eller avbildningsteknikker (f.eks. optisk koherenstomografi eller fluoresceinangiografi).

Hvis pasienter behandles i samsvar med et treat-and-extend-regime, kan behandlingsintervallene forlenges trinnvis når maksimal synsskarphet er oppnådd og/eller det ikke finnes tegn på sykdomsaktivitet, inntil tegn på sykdomsaktivitet eller nedsatt syn vender tilbake. Behandlingsintervallet skal forlenges med høyst to uker om gangen for våt AMD og kan forlenges med opptil én måned om gangen for DME. For PDR og RVO kan behandlingsintervallene også gradvis forlenges, men det er ikke tilstrekkelige data til å konkludere med hensyn til lengden av disse intervallene. Hvis sykdomsaktivitet vender tilbake, skal behandlingsintervallet forkortes deretter.

Behandling av nedsatt syn som skyldes CNV skal for hver enkelt pasient baseres på sykdomsaktiviteten. Noen pasienter kan ha behov for én injeksjon i løpet av de første 12 månedene, mens andre kan ha behov for hyppigere behandling som f.eks. én injeksjon hver måned. For CNV sekundært til patologisk myopi (PM), kan mange pasienter bare ha behov for én eller to injeksjoner i løpet av det første året.

Ranibizumab og fotokoagulasjon med laser ved DME og makulaødem sekundært til BRVO

Det foreligger noe erfaring med administrasjon av ranibizumab samtidig med fotokoagulasjon med laser. Når behandlingene gis på samme dag, skal Rexatilux administreres minst 30 minutter etter laserbehandlingen. Rexatilux kan administreres hos pasienter som tidligere har fått fotokoagulasjon med laser.

Behandling med ranibizumab og fotodynamisk behandling med verteporfin ved CNV sekundært til PM

Det er ingen erfaringer med samtidig administrering av ranibizumab og verteporfin. Rexatilux må undersøkes visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Injeksjonsprosedyren må utføres under aseptiske forhold, noe som inkluderer bruk av kirurgisk hånddesinfeksjon, sterile hansker, steril tildekking og steril øyelokkspekulum (eller tilsvarende) og tilgang for steril parasentese (hvis nødvendig). Pasientens anamnese for overfølsomhetsreaksjoner må vurderes grundig før gjennomføring av den intravitreale prosedyren. Adekvat anestesi og et bredspektret

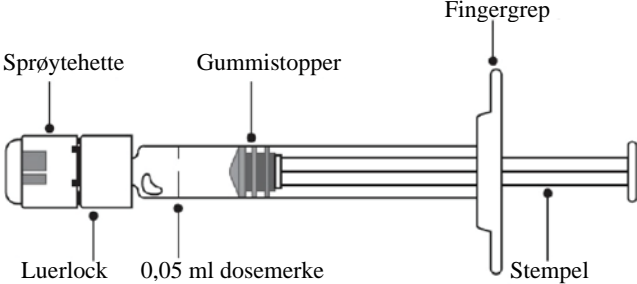
topisk antibiotikum til desinfisering av periokulær hud, øyelokk og okulær overflate må administreres før injeksjonen i samsvar med lokal praksis.


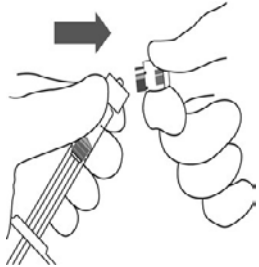
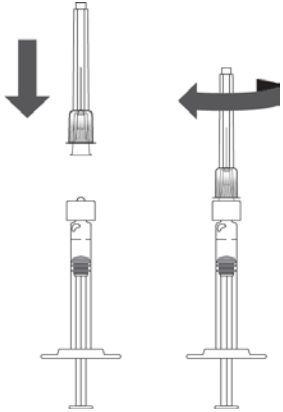
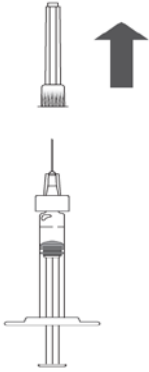
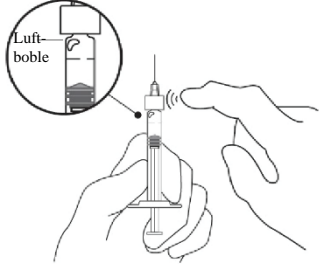
Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk. Den ferdigfylte sprøyten er steril. Bruk ikke dette produktet hvis emballasjen er skadet. Steriliteten til den ferdigfylte sprøyten kan ikke garanteres med mindre brettet er forsegle. Bruk ikke den ferdigfylte sprøyten hvis løsningen er misfarget, grumsete eller inneholder partikler.

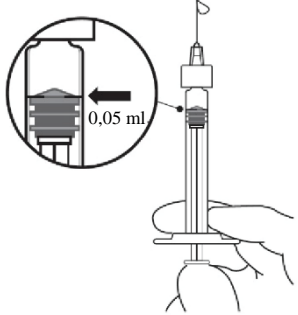
Den ferdigfylte sprøyten inneholder mer enn den anbefalte dosen på 0,5 mg. Det ekstraherbare volumet i den ferdigfylte sprøyten (0,1 ml) skal ikke brukes i sin helhet. Det overflødig volumet skal fjernes før injisering. Hvis hele volumet i den ferdigfylte sprøyten injiseres, kan det føre til overdose. For å fjerne luftboblene og det overflødig legemiddelvolumet trykker du stemplet forsiktig inn, til kanten under gummistopperens kuppel er på linje med det sorte dosemerket på sprøyten (tilsvarende 0,05 ml, dvs. 0,5 mg ranibizumab).

Til intravitreal injeksjon skal det brukes en steril injeksjonsnål på 30G x ½".

Følg denne instruksjonen for å klargjøre Rexatilux for intravitreal administrasjon:

Innledning	<p>Les alle instruksjoner nøye før du bruker den ferdigfylte sprøyten. Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk. Den ferdigfylte sprøyten er steril. Bruk ikke dette produktet hvis emballasjen er skadet. Åpningen av det forseglede brettet og alle påfølgende trinn skal utføres under aseptiske forhold.</p> <p>Merk: Dosen skal settes til 0,05 ml.</p>	
Beskrivelse av den ferdigfylte sprøyten	 <p style="text-align: center;">Figur 1</p>	
Klargjør	<ol style="list-style-type: none"> Kontroller at pakningen inneholder følgende: <ul style="list-style-type: none"> En steril, ferdigfylt sprøyte i et forseglede brett. Trekk lokket av sprøytebrettet, og ta sprøyten forsiktig ut ved bruk av aseptisk teknikk. 	
Kontroller sprøyten	<ol style="list-style-type: none"> Kontroller følgende: <ul style="list-style-type: none"> Sprøytehetten er ikke frakoblet luerlock-adapteren. Sprøyten er ikke skadet. Løsningen er klar, fargeløs til lys gul og inneholder ikke partikler. Hvis noe av det ovenstående ikke stemmer, skal du kaste den ferdigfylte sprøyten og bruke en ny. 	

<p>Fjern sprøytehetten</p>	<ol style="list-style-type: none"> 5. Knekk av sprøytehetten (den skal ikke dreies eller vrís) (se figur 2). 6. Kast sprøytehetten (se figur 3). 	 <p>Figur 2</p>  <p>Figur 3</p>
<p>Fest nålen</p>	<ol style="list-style-type: none"> 7. Fest en steril injeksjonskanyle på 30G x ½" til sprøyten ved å skru den på luerlock-adapteren til den sitter godt (se figur 4). 8. Fjern forsiktig kanylehetten ved å trekke den rett av (se figur 5). <p>Merk: Tørk ikke av kanylen på noe tidspunkt.</p>	 <p>Figur 4</p>  <p>Figur 5</p>
<p>Frigjør luftbobler</p>	<ol style="list-style-type: none"> 9. Hold sprøyten vertikalt. 10. Hvis det er luftbobler, banker du lett på sprøyten med fingeren til boblene stiger opp til toppen (se figur 6). 	 <p>Figur 6</p>

<p>Still inn dosen</p>	<p>11. Hold sprøyten i øyenivå og skyv stemplet forsiktig inn, til kanten under gummistopperens kuppel er på linje med dosemerket (se figur 7). Luftbobler og overflødig oppløsning skyves da ut, og dosen stilles inn på 0,05 ml.</p> <p>Merk: Stemplet er festet til gummistopperen. Trekk ikke gummistopperen tilbake. Dette er for å unngå at luft trekkes inn i sprøyten.</p>	 <p>Figur 7</p>
<p>Injiser</p>	<p>Injiseringen skal skje under aseptiske forhold.</p> <p>12. Injeksjonskanylen føres inn 3,5-4,0 mm posterior til limbus i glasslegemekaviteten. Unngå den horisontale meridianen og sikt mot midten av globen.</p> <p>13. Injiser langsomt til gummistopperen når bunnen av sprøyten, for å tilføre volumet på 0,05 ml.</p> <p>14. Bruk et annet skleralt sted til påfølgende injeksjoner.</p> <p>15. Etter injeksjon skal du ikke sette hetten på kanylen igjen eller fjerne den fra sprøyten. Kast den brukte sprøyten sammen med kanylen i en kanyleboks eller i samsvar med lokale krav.</p>	