

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ranivisio 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder 10 mg ranibizumab*. Hvert hætteglas indeholder 2,3 mg ranibizumab i 0,23 ml opløsning. Dette giver en brugbar mængde til at levere en enkelt dosis på 0,05 ml indeholdende 0,5 mg ranibizumab til voksne.

*Ranibizumab er et humaniseret monoklonalt antistoffragment fremstillet i *Escherichia coli*-celler vha. rekombinant dna-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til svagt gul vandig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ranivisio er indiceret hos voksne til:

- Behandling af neovaskulær (våd) aldersrelateret maculadegeneration (AMD)
- Behandling af synsnedsættelse grundet diabetisk maculaødem (DME)
- Behandling af proliferativ diabetisk retinopati (PDR)
- Behandling af synsnedsættelse grundet maculaødem som følge af retinal veneokklusion (RVO) (grenveneokklusion eller centralveneokklusion)
- Behandling af synsnedsættelse grundet koroidal neovaskularisation (CNV)

4.2 Dosering og administration

Ranivisio skal administreres af en øjenlæge med erfaring i intravitreale injektioner.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis af Ranivisio til voksne er 0,5 mg givet som en enkelt intravitreal injektion. Dette svarer til et injiceret volumen på 0,05 ml. Intervallet mellem to injektioner i samme øje skal være mindst fire uger.

Behandlingen af voksne initieres med én injektion pr. måned, indtil maksimal synsskarphed er opnået, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, dvs at der ikke er nogen ændring i synsskarphed og i andre tegn og symptomer på sygdommen under fortsat behandling. Hos patienter med våd AMD,

DME, PDR og RVO kan det initielt være nødvendigt at indgive tre eller flere konsekutive månedlige injektioner.

Derefter skal monitorerings- og behandlingsintervaller afgøres af lægen på basis af sygdomsaktivitet vurderet ved synsskarphed og/eller anatomiske parametre.

Hvis lægen vurderer, at visuelle og anatomiske parametre indikerer, at patienten ikke får gavn af fortsat behandling, bør Ranivisio seponeres.

Monitorering for sygdomsaktivitet kan inkludere klinisk undersøgelse, funktionstest eller billeddiagnostik (f.eks. optisk kohærenstomografi eller fluorescensangiografi).

Hvis patienterne behandles efter et *treat-and-extend*-regime, kan behandlingsintervallerne, når der er opnået maksimal synsskarphed, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, øges trinvist, indtil der igen opstår tegn på sygdomsaktivitet eller synsnedsættelse. Behandlingsintervallerne bør højst øges med to uger ad gangen ved våd AMD og kan øges med op til en måned ad gangen ved DME. Ved PDR og RVO kan behandlingsintervallerne ligeledes øges gradvist, der er dog ikke tilstrækkelige data til at konkludere på længden af disse intervaller. Hvis der igen opstår tegn på sygdomsaktivitet, skal behandlingsintervallerne forkortes tilsvarende.

Behandling af synsnedsættelse grundet CNV bør fastlægges individuelt baseret på den enkelte patients sygdomsaktivitet. Nogle patienter vil måske kun have behov for én injektion i de første 12 måneder, mens andre kan have behov for hyppigere behandling, herunder injektion hver måned. Ved CNV som følge af patologisk myopi (PM) vil mange patienter måske kun have behov for en eller to injektioner det første år (se pkt. 5.1).

Ranibizumab og laserbehandling ved DME og ved maculaødem som følge af BRVO

Der er nogen erfaring med ranibizumab-administration sammen med laser-fotokoagulation (se pkt. 5.1). Når det gives samme dag, bør Ranivisio gives mindst 30 minutter efter laser-fotokoagulation. Ranivisio kan anvendes til patienter, der tidligere er blevet behandlet med laser-fotokoagulation.

Behandling med ranibizumab og fotodynamisk behandling med verteporfin ved CNV som følge af PM
Der er ingen erfaringer med samtidig administration af ranibizumab og verteporfin.

Specielle populationer

Leverinsufficiens

Ranibizumab er ikke undersøgt hos patienter med leverinsufficiens. Specielle hensyn er imidlertid ikke nødvendige hos denne population.

Nyreinsufficiens

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre. Der er begrænset erfaring med DME-patienter ældre end 75 år.

Pædiatrisk population

Ranibizumabs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data for unge patienter i alderen 12 til 17 år med synsnedsættelse grundet CNV er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Engangshætteglas kun til intravitreal anvendelse.

Da voluminet indeholdt i hætteglasset (0,23 ml) er større end den anbefalede dosis (0,05 ml for voksne), skal en del af voluminet indeholdt i hætteglasset kasseres inden administration.

Ranivisio skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.

Injektionsproceduren skal udføres under aseptiske forhold, hvilket omfatter brug af kirurgisk hånddesinfektion, sterile handsker, et sterilt afdækningsstykke og et sterilt øjenlågsspekel (eller tilsvarende) og mulighed for steril paracentese (hvis påkrævet). Patientens anamnese mht. overfølsomhedsreaktioner skal vurderes omhyggeligt før udførelse af den intravitreale procedure (se pkt. 4.4). Hensigtsmæssig anæstesi og et bredspektret topisk mikrobicid til desinficering af periokulær hud, øjenlåg og okulær overflade skal administreres før injektionen i henhold til lokal praksis.

Voksne

Hos voksne skal kanylen føres ind 3,5-4,0 mm posteriort for limbus i corpus vitreum-hulen, idet den horisontale meridian undgås, og der sigtes mod øjeæblets centrum. Herefter indsprøjtes injektionsvolumenet på 0,05 ml. Stedet på sklera skal roteres ved efterfølgende injektioner.

For instruktioner om klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med aktive eller mistænkte okulære eller periokulære infektioner.

Patienter med aktiv svær intraokulær inflammation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Intravitreale injektions-relaterede reaktioner

Intravitreale injektioner, herunder injektioner med ranibizumab, er blevet sat i forbindelse med endoftalmit, intraokulær inflammation, rhexmatogen nethindeløsning, nethinderift og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Der skal altid anvendes korrekt aseptisk injektionsteknik ved indgivelse af ranibizumab. Desuden skal patienterne monitoreres i ugen efter injektionen for at muliggøre tidlig behandling, hvis der skulle forekomme en infektion. Patienterne skal instrueres i ufortøvet at indberette alle symptomer, der tyder på endoftalmit eller en eller flere af ovennævnte hændelser.

Stigning i intraokulært tryk

Hos voksne er der set forbigående stigning i det intraokulære tryk (IOP) inden for 60 minutter efter injektion af ranibizumab. Vedvarende forhøjet IOP er også set (se pkt. 4.8). Både intraokulært tryk og perfusionen af synsnervepapillen skal monitoreres og behandles på behørig vis.

Patienter bør informeres om symptomerne på disse potentielle bivirkninger, og instrueres i at informere deres læge, hvis de udvikler symptomer såsom øjensmerter eller øget utilpashed, forværring af røde øjne, sløret eller nedsat syn, et øget antal små partikler i deres synsfelt eller øget lysfølsomhed (se pkt. 4.8).

Bilateral behandling

Begrænsede data om bilateral anvendelse af ranibizumab (inklusive administration samme dag) tyder ikke på en øget risiko for systemiske bivirkninger sammenlignet med unilateral behandling.

Immunogenicitet

Der er risiko for immunogenicitet ved brug af ranibizumab. Da der muligvis er øget systemisk eksponering hos patienter med DME, kan en øget risiko for overfølsomhedsreaktioner hos disse patienter ikke udelukkes. Patienterne bør også instrueres i at rapportere de tilfælde, hvor en intraokular inflammation forværres. Dette kan være et klinisk tegn på intraokulær antistofdannelse.

Samtidig brug af andre anti-VEGF (vaskulær endotelial vækstfaktor)

Ranibizumab bør ikke administreres samtidig med andre anti-VEGF lægemidler (systemisk eller okulært).

Tilbageholdelse af ranibizumab hos voksne

Dosis bør tilbageholdes, og behandlingen bør ikke genoptages tidligere end den næste fastsatte behandling, i følgende tilfælde:

- Et fald i bedst korrigeret synsskarphed (BCVA) på ≥ 30 bogstaver sammenlignet med den sidste bestemmelse af synsskarphed;
- Et intraokulært tryk ≥ 30 mmHg;
- En nethinderift;
- En subretinal blødning der omfatter centret af fovea, eller hvis størrelsen af blødningen er $\geq 50\%$ af det totale læsionsareal;
- Udførte eller planlagte intraokulære operationer inden for de foregående eller næste 28 dage.

Rifter i pigmentepitelcellelaget i retina

Risikofaktorer forbundet med udvikling af en rift i pigmentepitelcellelaget i retina efter anti-VEGF-behandling for våd AMD og muligvis også andre former for CNV inkluderer en stor/eller høj retinal pigmentepitelløsning. Ved opstart af ranibizumab-behandling bør der udvises forsigtighed hos patienter med disse risikofaktorer for rifter i pigmentepitelcellelaget i retina.

Rhegmatogen nethindeløsning eller maculært hul hos voksne

Behandlingen bør afbrydes hos individer med rhegmatogen nethindeløsning eller maculært hul i stadium 3 eller 4.

Populationer med begrænset data

Der er kun begrænset erfaring med behandlingen af patienter med DME, som skyldes type I-diabetes. Ranibizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter, der tidligere har fået intravitreale injektioner, hos patienter med aktive systemiske infektioner eller hos patienter med samtidig øjensygdom såsom nethindeløsning eller makulært hul. Der er begrænset erfaring med ranibizumab-behandling hos diabetiske patienter med HbA1c over 108 mmol/mol (12%) og ingen erfaring hos patienter med ukontrolleret hypertension. Lægen bør tage denne manglende dokumentation i betragtning, ved behandling af disse patienter.

Der er utilstrækkelige data til at kunne konkludere på effekten af ranibizumab hos patienter med RVO, som har irreversibelt, iskæmisk synstab.

Der er begrænsede data vedrørende effekten af ranibizumab hos patienter med PM, der tidligere har fået fotodynamisk terapi med verteporfin (vPDT) uden succes. Derudover er der, på trods af, at der er

set en konsistent effekt hos patienter med subfoveale og jukstafoveale læsioner, utilstrækkelige data til at konkludere på ranibizumabs effekt hos patienter med PM, der har ekstrafoveale læsioner.

Systemiske bivirkninger efter intravitreal anvendelse

Systemiske bivirkninger, herunder ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hændelser, er blevet rapporteret efter intravitreal injektion af VEGF-hæmmere.

Der er begrænsede sikkerhedsdata vedrørende behandling af patienter med henholdsvis DME, maculaødem som følge af RVO og CNV som følge af PM, der tidligere har haft apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI). Der skal udvises forsigtighed ved behandling af sådanne patienter (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

For supplerende anvendelse af fotodynamisk terapi (PDT) med verteporfin og ranibizumab ved våd AMD og PM, se pkt. 5.1.

For supplerende anvendelse af laser-fotokoagulation og ranibizumab ved DME og BRVO, se pkt. 4.2 og 5.1.

I kliniske studier vedrørende behandling af nedsat syn grundet DME var resultatet med hensyn til synsskarphed eller central retinadelfeltykkelse (CSFT) hos patienter, der blev behandlet med ranibizumab, ikke påvirket af samtidig behandling med thiazolidindioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til kvinder

Kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception under behandlingen.

Graviditet

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af ranibizumab til gravide kvinder. Studier på cynomolgusaber indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet eller embryonal/føtal udvikling (se pkt. 5.3). Den systemiske eksponering for ranibizumab er meget lille efter okulær indgivelse, men på grund af dets virkningsmekanisme skal ranibizumab betragtes som potentielt teratogent og embryo-/fötotoksisk. Ranibizumab bør derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre den forventede fordel ved behandlingen opvejer den potentielle risiko for fosteret. Kvinder, der ønsker at blive gravide, og som er blevet behandlet med ranibizumab, anbefales at vente i mindst 3 måneder efter den sidste dosis af ranibizumab, før barnet undfanges.

Amning

Baseret på meget begrænset data, kan ranibizumab udskilles i modermælken ved lave niveauer. Ranibizumabs virkninger på det ammede nyfødte/spædbarn er ukendt. Som en sikkerhedsforanstaltning frarådes amning under behandling med ranibizumab.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Behandlingsproceduren kan fremkalde midlertidige synsforstyrrelser, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8). Patienter, som får disse symptomer, må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før disse midlertidige synsforstyrrelser aftager.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Størstedelen af bivirkninger, som er rapporteret efter behandling med ranibizumab, er relateret til den intravitreale injektionsprocedure.

De hyppigst forekommende okulære bivirkninger efter injektion af ranibizumab er: øjensmerter, okulær hyperæmi, øget intraokulært tryk, vitrit, corpus vitreum-løsning, nethindeblødning, synsforstyrrelser, mouches volantes, konjunktival blødning, øjenirritation, fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene, øget tåreflåd, blepharitis, tørt øje og øjenkløe.

De hyppigst rapporterede non-okulære bivirkninger er hovedpine, nasofaryngitis og artralgi.

Mindre hyppigt rapporterede, men mere alvorlige, bivirkninger omfatter endoftalmit, blindhed, nethindeløsning, nethinderift og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.4).

Bivirkninger efter administration af ranibizumab i kliniske forsøg er beskrevet i tabellen nedenfor.

Skematisk oversigt over bivirkninger[#]

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme	
<i>Meget almindelig</i>	Nasofaryngitis
<i>Almindelig</i>	Urinvejsinfektion*
Blod og lymfesystem	
<i>Almindelig</i>	Anæmi
Immunsystemet	
<i>Almindelig</i>	Overfølsomhed
Psykiske forstyrrelser	
<i>Almindelig</i>	Angst
Nervesystemet	
<i>Meget almindelig</i>	Hovedpine
Øjne	
<i>Meget almindelig</i>	Vitrit, corpus vitreum-løsning, nethindeblødning, synsforstyrrelse, øjensmerter, mouches volantes, konjunktival blødning, øjenirritation, fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene, øget tåreflåd, blefarit, tørt øje, okulær hyperæmi, øjenkløe.
<i>Almindelig</i>	Nethindedegeneration, nethindesygdom, nethindeløsning, nethinderift, retinal pigmentepitelløsning, retinal pigmentepitelrift, nedsat synsskarphed, corpus vitreum

	blødning, corpus vitreum-sygdom, uveit, irit, iridocyklit, katarakt, nukleær katarakt, opacifikation af bageste kapsel, punktformet keratit, hornhindeabrasion, lysvej i forreste kammer, sløret syn, blødninger ved injektionsstedet, øjenblødninger, konjunctivitis, allergisk konjunctivitis, øjenflåd, lysfornemmelser som flimren, fotofobi, okulært ubehag, øjenlågsødem, øjenlågsirritation, øjenlågssmerter, konjunktival hyperæmi.
<i>Ikke almindelig</i>	Blindhed, endoftalmit, hypopyon, hyphaema, keratopati, iris-adhæsion, hornhindeaflejring, cornea-ødem, striae corneae, smerter ved injektionsstedet, irritation ved injektionsstedet, abnorm følelse i øjet, øjenlågsirritation.

Luftveje, thorax og mediastinum	
<i>Almindelig</i>	Hoste

Mave-tarm-kanalen	
<i>Almindelig</i>	Kvalme

Hud og subkutane væv	
<i>Almindelig</i>	Allergiske reaktioner (udslæt, urticaria, pruritus, eksem)

Knogler, led, muskler og bindevæv	
<i>Meget almindelig</i>	Artralgi

Undersøgelser	
<i>Meget almindelig</i>	Forhøjet intraokulært tryk

Bivirkninger blev defineret som hændelser (i mindst 0,5 procentpoint af patienter) der forekom ved en højere frekvens (mindst 2 procentpoint) hos patienter der fik behandling med ranibizumab 0,5 mg i forhold til de patienter, der fik kontrolbehandling (sham eller verteporfin PDT)

* Kun set hos DME-populationen

Klasse-relaterede bivirkninger

I våd AMD fase III-studierne var den samlede frekvens af ikke-okulære blødninger, en bivirkning som potentielt er relateret til VEGF (vaskulær endotelial vækstfaktor)-hæmning, let øget hos ranibizumab-behandlede patienter. Der var imidlertid ikke noget fast mønster blandt de forskellige former for blødning. Der er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hændelser inklusive apopleksi og myokardieinfarkt ved intravitreal anvendelse af VEGF-hæmmere. Der blev observeret en lav forekomst af arterielle tromboemboliske tilfælde i de kliniske studier med ranibizumab hos patienter med AMD, DME, PDR, RVO og CNV, og der var ingen større forskel mellem de grupper, der blev behandlet med ranibizumab, og kontrolgrupperne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Tilfælde af overdosering givet ved uheld er blevet indberettet fra de kliniske studier af våd AMD og fra post-marketing data. Bivirkninger, som var mest forbundet med disse tilfælde, var stigning i det intraokulære tryk, forbigående synstab, nedsat synsskarphed, cornea ødem, smerte i cornea og øjensmerter. Hvis en overdosering forekommer, skal det intraokulære tryk monitoreres og behandles, i fald den behandlende læge skønner det nødvendigt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologika, antineovaskulære midler, ATC-kode: S01LA04

Ranivisio er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Ranibizumab er et humaniseret rekombinant monoklonalt antistofragment rettet mod human vaskulær endotelial vækstfaktor A (VEGF-A). Det binder sig med høj affinitet til isoformer af VEGF-A (f.eks. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ og VEGF₁₆₅), hvorved det forhindrer binding af VEGF-A til dets receptorer VEGFR-1 og VEGFR-2. Binding af VEGF-A til dets receptorer medfører endotelial celleproliferation og neovaskularisation samt vaskulær lækage, som alt sammen menes at bidrage til progressionen af den neovaskulære form af aldersrelateret maculadegeneration, patologisk myopi og CNV eller til synsnedsættelse forårsaget af enten diabetisk maculaødem eller maculaødem som følge af RVO hos voksne.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling af våd AMD

Den kliniske sikkerhed og virkning af ranibizumab ved våd AMD er blevet vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, sham- eller aktivt kontrollerede studier af 24 måneders varighed hos patienter med neovaskulær AMD. I alt 1.323 patienter (879 aktive og 444 kontroller) blev indrullet i disse studier.

I studie FVF2598g (MARINA) blev 716 patienter med minimalt klassiske eller okkulte og ingen klassiske læsioner randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få månedlige injektioner af ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg eller sham.

I studie FVF2587g (ANCHOR) blev 423 patienter med overvejende klassiske CNV-læsioner randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få ranibizumab 0,3 mg månedligt, ranibizumab 0,5 mg månedligt eller verteporfin-PDT (ved *baseline* og hver 3. måned derefter, hvis fluorescensangiografi viste persistens eller recidiv af vaskulær lækage).

De vigtigste resultater er sammenfattet i Tabel 1 og Figur 1.

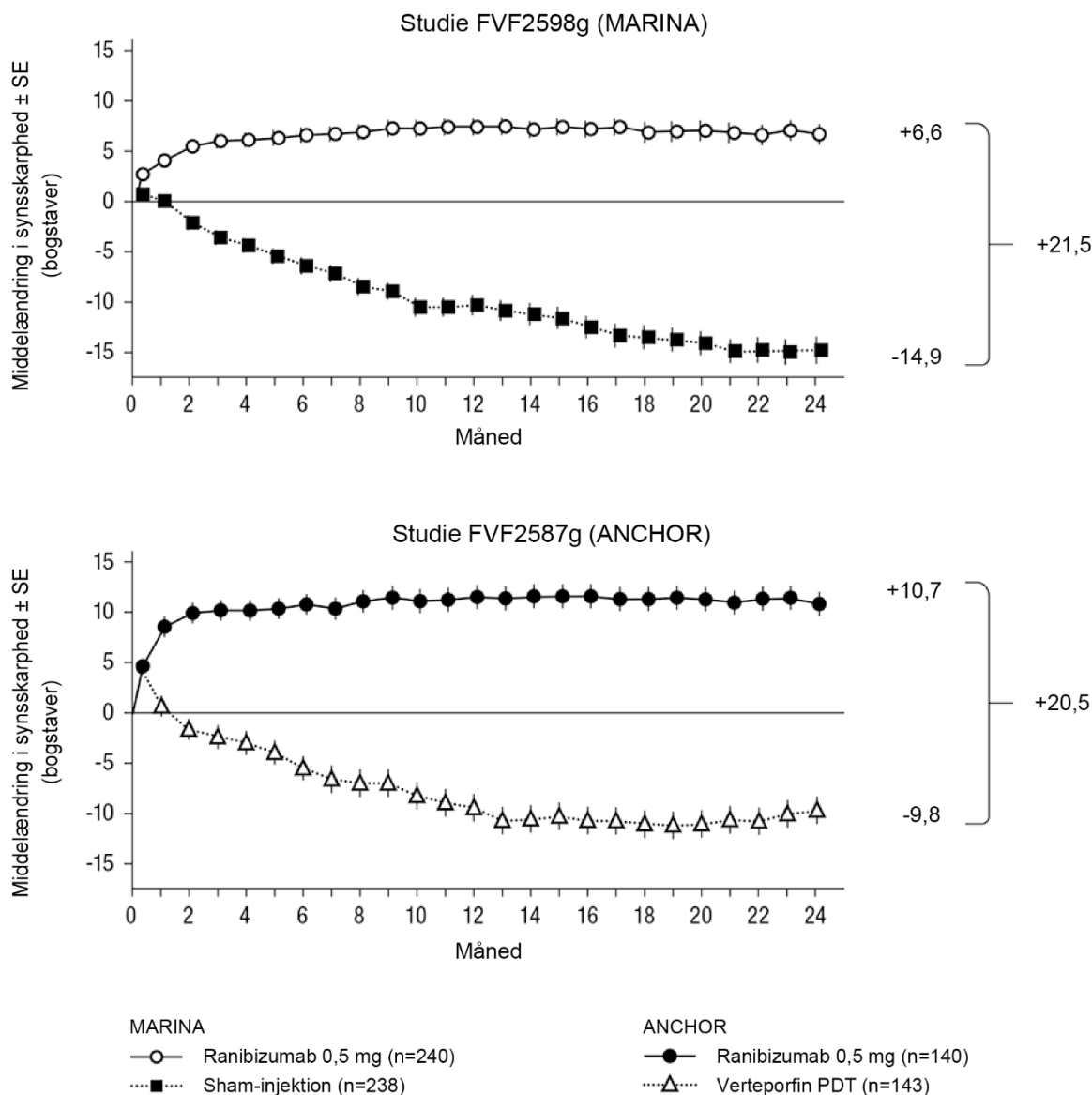
Tabel 1 Resultater efter måned 12 og måned 24 i studie FVF2598g (MARINA) og FVF2587g (ANCHOR)

Resultatmålemetode	Måned	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Sham (n=238)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	Verteporfin-PDT (n=143)	Ranibizumab 0,5 mg (n=140)
Tab af < 15 bogstaver i synsskarphed (%) ^a (Synsbevarelse, primært endepunkt)	Måned 12	62%	95%	64%	96%
	Måned 24	53%	90%	66%	90%

Gevinst på ≥ 15 bogstaver i synsskarphed (%) ^a	Måned 12	5%	34%	6%	40%
	Måned 24	4%	33%	6%	41%
Middellændring i synsskarphed (bogstaver) (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 Middellændring i synsskarphed fra *baseline* til måned 24 i studie FVF2598g (MARINA) og studie FVF2587g (ANCHOR)



Resultater fra begge studier viste, at kontinuerlig ranibizumab-behandling også kan være en fordel hos de patienter, som har mistet ≥ 15 bogstaver af bedst korrigeret synsskarphed (BCVA) i det første år af behandlingen.

Statistisk signifikante patientrapporterede fordele med hensyn til synsfunktion blev observeret i både MARINA og ANCHOR ved behandling med ranibizumab i forhold til kontrolgruppen, bedømt ved NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*).

I studie FVF3192g (PIER) blev 184 patienter med alle former for neovaskulær AMD randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg eller sham-injektioner en gang om måneden i 3 på hinanden følgende måneder efterfulgt af en dosis indgivet en gang hver 3. måned. Fra

studiets måned 14 fik de sham-behandlede patienter tilladelse til at få ranibizumab-behandling, og fra måned 19 var hyppigere behandlinger muligt. Patienter behandlet med ranibizumab i PIER fik i gennemsnit 10 hele behandlinger.

Efter en initial forbedring af synsskarphed (efter månedlig dosering) sås et gennemsnitligt fald i patienternes synsskarphed ved kvartalsvis behandling, og synsskarphed var vendt tilbage til *baseline* ved måned 12. Denne virkning var bevaret hos de fleste ranibizumab-behandlede patienter (82%) ved måned 24. Begrænsede data fra patienter, der fik sham, og som senere fik ranibizumab, viste, at tidlig opstart af behandling kan være forbundet med bedre synsbevarelse.

Data fra to studier (MONT BLANC, BPD952A2308 og DENALI, BPD952A2309), udført efter godkendelse, bekræftede ranibizumabs virkning, men viste ikke yderligere effekt ved kombinationsbehandling med verteporfin (Visudyne fotodynamisk terapi) og ranibizumab, sammenlignet med ranibizumab som monoterapi.

Behandling af synsnedsættelse grundet CNV som følge af PM

Ranibizumabs kliniske sikkerhed og virkning hos patienter med synsnedsættelse grundet CNV som følge af PM er blevet vurderet på baggrund af data fra det dobbeltblinde, kontrollerede pivotale studie F2301 af 12 måneders varighed (RADIANCE). I dette studie blev 277 patienter randomiseret i forholdet 2:2:1 til følgende arme:

- Gruppe I (ranibizumab 0,5 mg, doseringsregime bestemt af kriterier for ”stabilitet”, defineret som ingen ændring i BCVA ved sammenligning med de to foregående månedlige vurderinger)
- Gruppe II (ranibizumab 0,5 mg, doseringsregime bestemt af kriterier for ”sygdomsaktivitet”, defineret som synsnedsættelse forårsaget af intra- eller subretinal væske eller aktiv lækage på grund af CNV-læsion, vurderet ved optisk kohærenstomografi og/eller fluorescensangiografi)
- Gruppe III (vPDT – patienterne måtte få ranibizumab-behandling fra og med måned 3).

I gruppe II, som fik den anbefalede dosering (se pkt. 4.2), havde 50,9% af patienterne behov for 1 eller 2 injektioner, 34,5% havde behov for 3 til 5 injektioner, og 14,7% havde behov for 6 til 12 injektioner i studieperioden på 12 måneder. 62,9% af patienterne i gruppe II havde ikke behov for injektion i den sidste 6-måneders periode af studiet.

Hovedresultaterne fra RADIANCE er opsummeret i Tabel 2 og Figur 2.

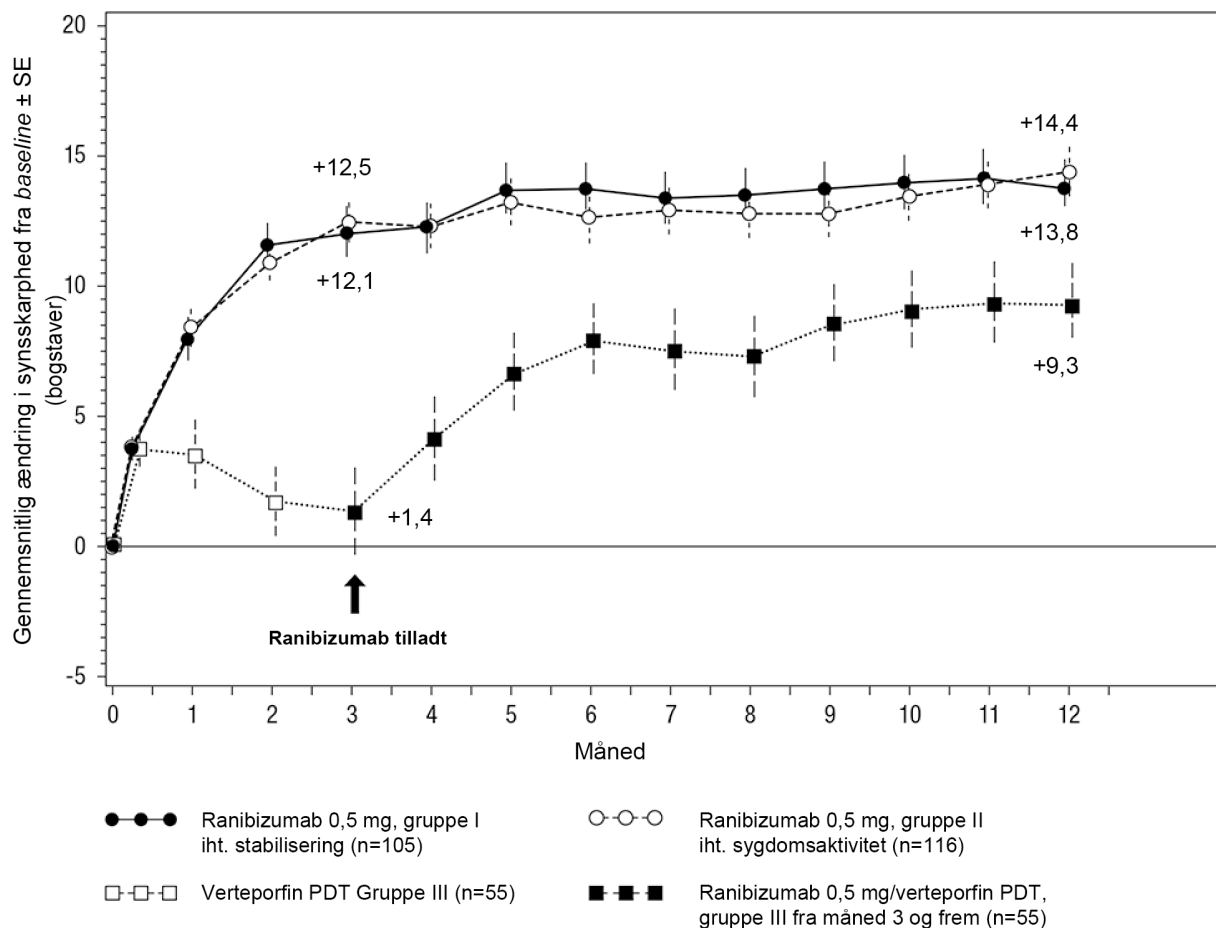
Tabel 2 Resultater ved måned 3 og 12 (RADIANCE)

	Gruppe I ranibizumab 0,5 mg “synsstabilitet” (n=105)	Gruppe II ranibizumab 0,5 mg “sygdomsakti- vitet” (n=116)	Gruppe III vPDT^b (n=55)
Måned 3			
Gennemsnitlig ændring i BCVA fra måned 1 til måned 3 i forhold til <i>baseline</i> ^a (bogstaver)	+10,5	+10,6	+2,2
Andel af patienter med forbedring: ≥ 15 bogstaver, eller som nåede ≥ 84 bogstaver i BCVA	38,1%	43,1%	14,5%
Måned 12			
Antal injektioner indtil måned 12:			
Gennemsnit	4,6	3,5	Ikke relevant
Median	4,0	2,5	Ikke relevant
Gennemsnitlig ændring i BCVA fra måned 1 til måned 12 i forhold til <i>baseline</i> (bogstaver)	+12,8	+12,5	Ikke relevant
Andel af patienter med forbedring: ≥ 15 bogstaver, eller som nåede ≥ 84 bogstaver i BCVA	53,3%	51,7%	Ikke relevant

^a $p < 0,00001$ sammenlignet med vPDT-kontrol

^b Komparativ kontrol op til måned 3. Det var tilladt, at patienter randomiseret til vPDT fik ranibizumab fra og med måned 3 (i gruppe III fik 38 patienter ranibizumab fra og med måned 3).

Figur 2 Gennemsnitlig ændring i BCVA fra baseline over tid frem til måned 12 (RADIANCE)



Synsforbedringen var ledsaget af en reduktion i central retinal tykkelse.

Der blev observeret patientrapporterede fordele i de 2 behandlingsarme med ranibizumab i forhold til vPDT ($p < 0,05$) i form af forbedring i sammenlagt pointscore og adskillige underskalaer (generelt syn, nærsyn, mental sundhed og selvhjulpethed) i NEI VFQ-25.

Behandling af synsnedsættelse grundet CNV (undtagen sekundært til PM og våd AMD)

Ranibizumabs kliniske sikkerhed og virkning hos patienter med synsnedsættelse grundet CNV er blevet vurderet på baggrund af det dobbeltblinde, sham-kontrollerede pivotale studie G2301 af 12 måneders varighed (MINERVA). I dette studie blev 178 voksne patienter randomiseret i forholdet 2:1 til at få:

- ranibizumab 0,5 mg ved *baseline*, efterfulgt af et individualiseret doseringsregime bestemt af sygdomsaktivitet vurderet ved synsskarphed og/eller anatomiske parametre (fx nedsat synsskarphed, intra/subretinal væske, blødning og lækage);
- sham-injektion ved *baseline*, efterfulgt af et individualiseret doseringsregime bestemt af sygdomsaktivitet.

Fra måned 2 fik alle patienter åben behandling med ranibizumab efter behov.

Hovedresultaterne fra MINERVA er opsummeret i Tabel 3 og Figur 3. Der blev observeret en forbedring af synet, ledsaget af en reduktion i central retinal tykkelse over 12-måneders perioden.

Det gennemsnitlige antal injektioner givet over 12 måneder var 5,8 i ranibizumab-armen *versus* 5,4 hos de patienter i sham-armen, som var egnede til at få ranibizumab fra måned 2 og frem. I sham-armen fik 7 ud af 59 patienter ingen behandling med ranibizumab i forsøgsøjret i 12-måneders perioden.

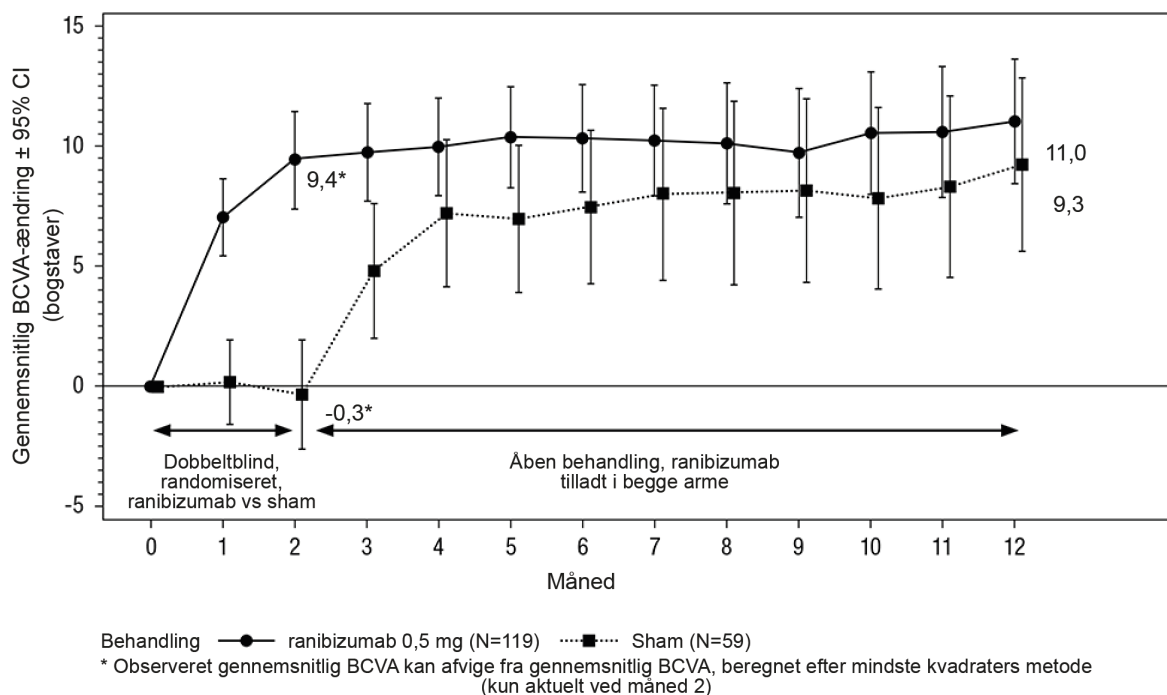
Tabel 3 Resultater ved måned 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Sham (n=59)
Gennemsnitlig ændring i BCVA fra <i>baseline</i> til måned 2 ^a	9,5 bogstaver	-0,4 bogstaver
Patienter med forbedring ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i> , eller som nåede 84 bogstaver ved måned 2	31,4%	12,3%
Patienter, som ikke havde forringelse > 15 bogstaver fra <i>baseline</i> ved måned 2	99,2%	94,7%
Reduktion i CSFT ^b fra <i>baseline</i> til måned 2 ^a	77 μm	-9,8 μm

^a En-sidet $p < 0,001$ sammenligning med sham-kontrol

^b CSFT – central retinal delfelt-tykkelse

Figur 3 Gennemsnitlig ændring i BCVA fra *baseline* over tid til måned 12 (MINERVA)



Når behandling med ranibizumab sammenlignes med sham-kontrol ved måned 2, blev der observeret en ensartet behandlingseffekt både generelt og på tværs af ætiologiske undergrupper ved *baseline*:

Tabel 4 Behandlingseffekt generelt og på tværs af ætiologiske undergrupper ved *baseline*

Generelt og i henhold til ætiologi ved <i>baseline</i>	Behandlingseffekt bedre end sham [bogstaver]	Antal patienter [n] (behandling+sham)
Generelt	9,9	178
<i>Angioid streaks</i>	14,6	27
Post-inflammatorisk korioretinopati	6,5	28
Central serøs korioretinopati	5,0	23
Idiopatisk korioretinopati	11,4	63
Diverse ætiologier ^a	10,6	37

^a omfatter forskellige ætiologier med lav hyppighed, som ikke er inkluderet i andre undergrupper

I pivotalstudiet G2301 (MINERVA) fik fem unge patienter i alderen 12 til 17 år med synsnedsættelse grundet CNV åben behandling med 0,5 mg ranibizumab ved *baseline* efterfulgt af det samme individualiserede behandlingsregime som for den voksne population. BCVA var forbedret hos alle fem patienter i et interval fra 5 til 38 bogstaver (gennemsnitligt 16,6 bogstaver) i forhold til *baseline* ved måned 12. Forbedringen af synet blev ledsaget af en stabilisering eller reduktion i central retinal tykkelse over 12-måneders-perioden. Det gennemsnitlige antal injektioner af ranibizumab givet i forsøgsøjet over 12 måneder var 3 (fra 2 til 5 injektioner). Generelt var ranibizumab-behandlingen veltolereret.

Behandling af synsnedsættelse grundet DME

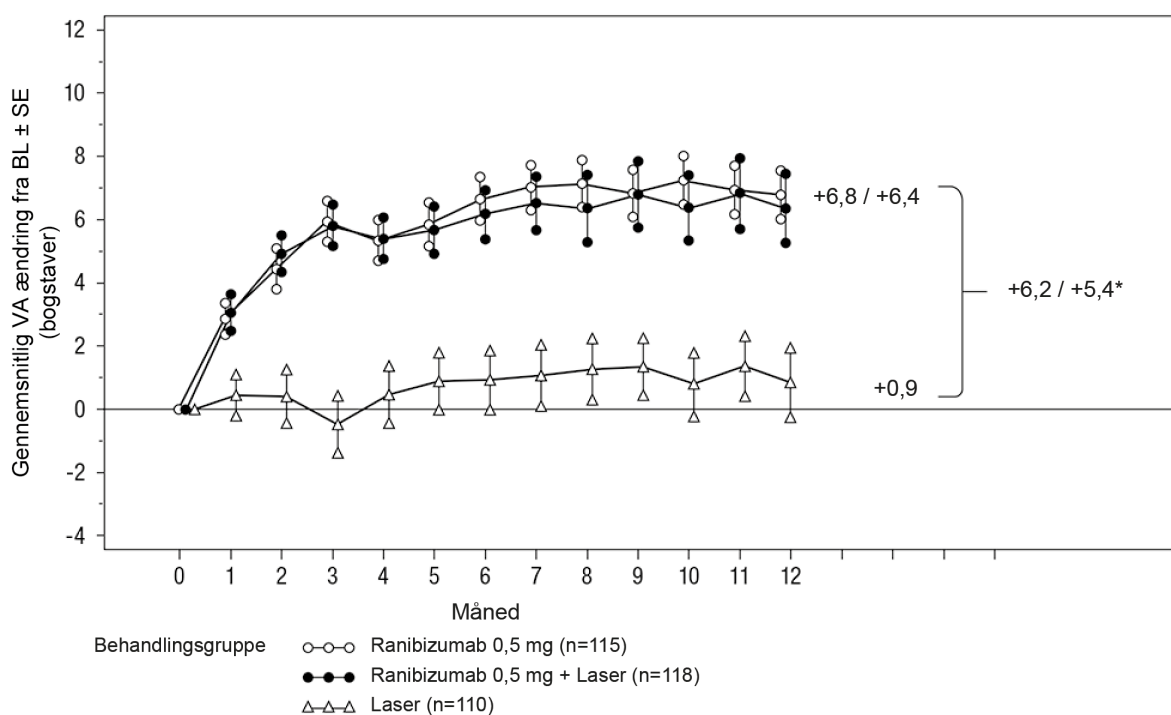
Ranibizumabs virkning og sikkerhed blev vurderet i tre randomiserede, kontrollerede studier af mindst 12 måneders varighed. I alt deltog 868 patienter (708 aktive og 160 kontroller) i disse studier.

I fase II-studiet D2201 (RESOLVE) blev 151 patienter behandlet med ranibizumab (6 mg/ml, n=51; 10 mg/ml, n=51) eller sham (n=49) som månedlige intravitreale injektioner. Den gennemsnitlige middellændring i BCVA fra måned 1 til måned 12 i forhold til *baseline* var +7,8 ($\pm 7,72$) bogstaver hos de ranibizumab-behandlede patienter (n=102) sammenlignet med -0,1 ($\pm 9,77$) bogstaver hos de patienter, der fik sham, og gennemsnitsændringen i BCVA ved måned 12 fra *baseline* var henholdsvis 10,3 ($\pm 9,1$) bogstaver og -1,4 ($\pm 14,2$) bogstaver ($p < 0,0001$ for behandlingsforskellen).

I fase III-studiet D2301 (RESTORE) blev 345 patienter randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få ranibizumab 0,5 mg monoterapi og sham-laser-fotokoagulation, kombineret ranibizumab 0,5 mg og laser-fotokoagulation eller sham-injektion og laser-fotokoagulation. 240 patienter, der tidligere havde gennemført det 12 måneder lange RESTORE-studie, blev indskrevet i det 24 måneder lange, åbne multicenter-forlængelsesstudie (RESTORE Extension). Patienterne blev behandlet med ranibizumab 0,5 mg *pro re nata* (p.n.) i det samme øje, som i kernestudiet (D2301 RESTORE).

De vigtigste resultater er sammenfattet i Tabel 5 (RESTORE og Extension) og Figur 4 (RESTORE).

Figur 4 Gennemsnitlig ændring i synsskarphed fra *baseline* over tid i studie D2301(RESTORE)



BL = *baseline*; SE = standardfejl på middelværdi

* Forskel i mindste kvadraters middelværdi, $p < 0,0001/0,0004$ baseret på to-sidet stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test

Virksomheden ved 12 måneder var konsistent i de fleste delgrupper. Dog syntes forsøgspersoner med *baseline*-BCVA > 73 bogstaver og maculaødem med central retinatykkelse < 300 µm ikke at have gavn af behandling med ranibizumab sammenlignet med laser-fotokoagulation.

Tabel 5 Resultater ved måned 12 i studie D2301 (RESTORE) og ved måned 36 i studie D2301-E1 (RESTORE Extension)

Resultater ved måned 12 sammenlignet med <i>baseline</i> i studie D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	Laser n=110
Gennemsnitlig middellændring i BCVA fra måned 1 til måned 12 ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 12 (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Bedring på ≥ 15 bogstaver eller BCVA ≥ 84 bogstaver ved måned 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Gennemsnitligt antal injektioner (måned 0-11)	7,0	6,8	7,3 (sham)
Resultat ved måned 36 sammenlignet med <i>baseline</i> fra D2301 (RESTORE) i studie D2301-E1 (RESTORE Extension)	Tidligere ranibizumab 0,5 mg n=83	Tidligere ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Tidligere laser n=74*
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 36 (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Bedring på ≥ 15 bogstaver eller BCVA ≥ 84 bogstaver ved måned 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Gennemsnitligt antal injektioner (måned 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^a p < 0,0001 for sammenligninger af ranibizumab-arme vs. laser-arm.

n i D2301-E1 (RESTORE Extension) er antal patienter med en værdi både ved *baseline* i D2301 (RESTORE) (måned 0) og ved besøget ved måned 36.

* Andelen af patienter, der ikke havde behov for behandling med ranibizumab i forlængelsesfasen, var 19%, 25% og 20% i de grupper, der tidligere havde fået henholdsvis ranibizumab, ranibizumab + laser og laser.

Der blev observeret statistisk signifikante patientrapporterede fordele for de fleste synsrelaterede funktioner ved behandling med ranibizumab (med eller uden laser) i forhold til kontrolgruppen, bedømt ved NEI VFQ-25. For andre af dette spørgeskemas underskalaer kunne der ikke fastslås en behandlingsforskel.

Langtidssikkerhedsprofilen for ranibizumab, der blev observeret i den 24 måneder lange studieudvidelse, stemte overens med den kendte sikkerhedsprofil for ranibizumab.

I fase IIIb-studiet D2304 (RETAIN) blev 372 patienter randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få:

- ranibizumab 0,5 mg med samtidig laser-fotokoagulation på et *treat-and-extend* (TE)-regime,
- ranibizumab 0,5 mg som monoterapi på et TE-regime,
- ranibizumab 0,5 mg som monoterapi på et p.n.-regime.

I alle grupperne blev ranibizumab administreret månedligt, indtil BCVA var stabil ved mindst tre på hinanden følgende månedlige vurderinger. Ved TE-regime blev ranibizumab administreret med intervaller på 2-3 måneder. I alle grupperne blev månedlig behandling gen-initieret ved fald i BCVA som følge af DME-progression og fortsat, indtil stabil BCVA igen blev opnået.

Antallet af planlagte behandlingsbesøg efter de første 3 injektioner var 13 og 20 for henholdsvis TE- og p.n.-regime. Med begge TE-regimer bevarede mere end 70% af patienterne deres BCVA med en gennemsnitlig besøgsfrekvens på ≥ 2 måneder.

De vigtigste resultatmål er opsummeret i Tabel 6.

Tabel 6 Resultater i studie D2304 (RETAIN)

Resultatmål sammenlignet med <i>baseline</i>	TE-ranibizumab 0,5 mg + laser n=117	TE-ranibizumab 0,5 mg alene n=125	p.n.-ranibizumab 0,5 mg n=117
Gennemsnitlig middelændring i BCVA fra måned 1 til måned 12 (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Gennemsnitlig middelændring i BCVA fra måned 1 til måned 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Forbedring på ≥ 15 bogstaver eller BCVA ≥ 84 bogstaver ved måned 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Gennemsnitligt antal injektioner (måned 0-23)	12,4	12,8	10,7

^a $p < 0,0001$ for vurdering af non-inferioritet i forhold til p.n.

I DME-studier var forbedringen i BCVA ledsaget af et fald over tid i gennemsnitlig CSFT i alle behandlingsgrupper.

Behandling af PDR

Den kliniske sikkerhed og virkning af ranibizumab til patienter med PDR er blevet undersøgt i Protokol S, som evaluerede behandling med ranibizumab 0,5 mg intravitreale injektioner sammenlignet med panretinal fotokoagulation (PRP). Det primære endepunkt var den gennemsnitlige ændring i synsskarphed ved år 2. Yderligere blev ændringen i alvorligheden af diabetisk retinopati (DR) vurderet ud fra fundusfotografering ved brug af DR score for alvorlighedsgrad (DRSS).

Protokol S var et randomiseret, aktivt kontrolleret, non-inferioritets fase III-multicenterstudie med parallelle grupper, hvor 305 patienter (349 forsøgsøjne) med PDR med eller uden DME ved *baseline* blev inkluderet. Studiet sammenlignede ranibizumab 0,5 mg intravitreale injektioner med standardbehandling med PRP. I alt på 191 øjne (48,5%) blev randomiseret til ranibizumab 0,5 mg og 203 øjne (51,5%) blev randomiseret til PRP. I alt på 88 øjne (22,3%) havde DME ved *baseline*: 42 (22,0%) og 46 (22,7%) øjne i henholdsvis ranibizumab og PRP-gruppen.

I dette studie var den gennemsnitlige ændring i synsskarphed ved år 2 +2,7 bogstaver i ranibizumab-gruppen sammenlignet med -0,7 bogstaver i PRP-gruppen. Forskellen i mindste kvadraters gennemsnit var 3,5 bogstaver (95% CI [0,2 til 6,7]).

Ved år 1 opnåede 41,8% af øjnene ≥ 2 -trins forbedring i DRSS ved behandling med ranibizumab (n=189) sammenlignet med 14,6% af øjnene behandlet med PRP (n=199). Den estimerede forskel mellem ranibizumab og laser var 27,4% (95% CI [18,9; 35,9]).

Tabel 7 DRSS forbedring eller forværring på ≥ 2 eller ≥ 3 trin ved 1 år i Protocol S (LOCF metode)

Kategoriseret ændring fra <i>baseline</i>	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Forskel i forhold (%), CI
≥ 2 -trins forbedring			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 -trins forbedring			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 -trins forværring			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 -trins forværring			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = diabetisk retinopati sværhedsgrads-score, n = antallet af patienter, som opfyldte tilstanden ved besøget, N = totalt antal forsøgsojne.			

Ved år 1 i Protokol S var ≥ 2 -trins forbedring i DRSS for øjne uden DME (39,9%) i overensstemmelse med øjne med DME ved *baseline* (48,8%) for den ranibizumab-behandlede gruppe.

En analyse af år 2 data fra Protokol S viste, at 42,3% (n=80) af øjnene i den ranibizumab-behandlede gruppe havde ≥ 2 -trins forbedring i DRSS i forhold til *baseline* sammenlignet med 23,1% (n=46) af øjnene i PRP-gruppen. I den ranibizumab-behandlede gruppe blev der set ≥ 2 -trins forbedring i DRSS i forhold til *baseline* i 58,5% (n=24) af øjnene med DME ved *baseline* og i 37,8% (n=56) af øjnene uden DME ved *baseline*.

DRSS blev også vurderet i tre særskilte aktivt kontrollerede fase III DME-studier (ranibizumab 0,5 mg p.n. mod laser), som i alt inkluderede 875 patienter, hvoraf cirka 75% var af asiatisk oprindelse. I en metaanalyse af disse studier oplevede 48,4% ud af de 315 patienter med graduerede DRSS-scoring hos undergruppen af patienter med moderat svær non-proliferativ DR (NPDR) eller værre ved *baseline* en ≥ 2 -trins forbedring i DRSS ved måned 12 ved behandling med ranibizumab (n=192) mod 14,6% af patienter behandlet med laser (n=123). Den estimerede forskel mellem ranibizumab og laser var 29,9% (95% CI: [20,0; 39,7]). For de 405 DRSS-graduerede patienter med moderat NPDR eller bedre, blev der observeret en ≥ 2 -trins DRSS forbedring hos 1,4% og 0,9% i henholdsvis ranibizumab- og lasergruppen.

Behandling af synsnedsættelse grundet maculaødem som følge af RVO

Den kliniske sikkerhed og virkning af ranibizumab er blevet undersøgt hos patienter med synsnedsættelse grundet maculaødem som følge af RVO i de to randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede studier, BRAVO og CRUISE, til hvilke der blev rekrutteret patienter med henholdsvis BRVO (n=397) og CRVO (n=392). I begge studier fik patienterne enten 0,3 mg eller 0,5 mg ranibizumab eller shaminjektion. Efter 6 måneder blev patienterne i sham-armen skiftet til 0,5 mg ranibizumab.

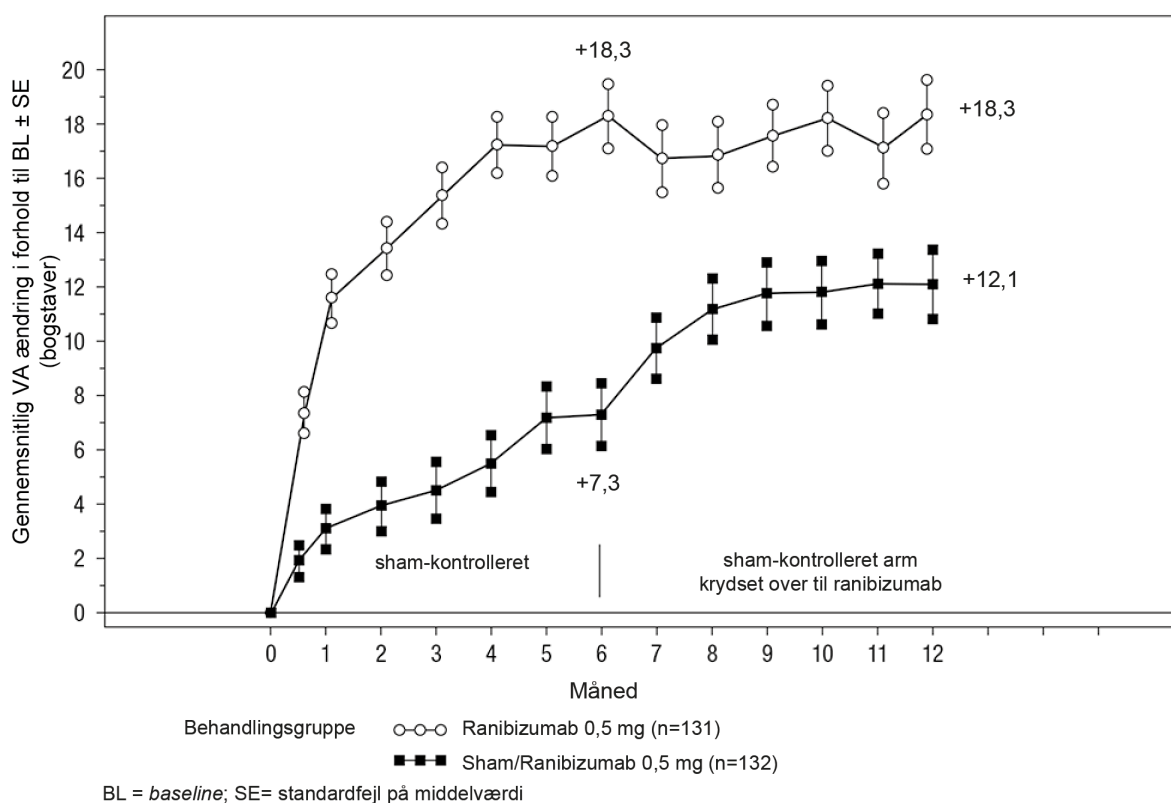
De vigtigste resultater fra BRAVO og CRUISE er sammenfattet i Tabel 8 og i Figur 5 og 6.

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

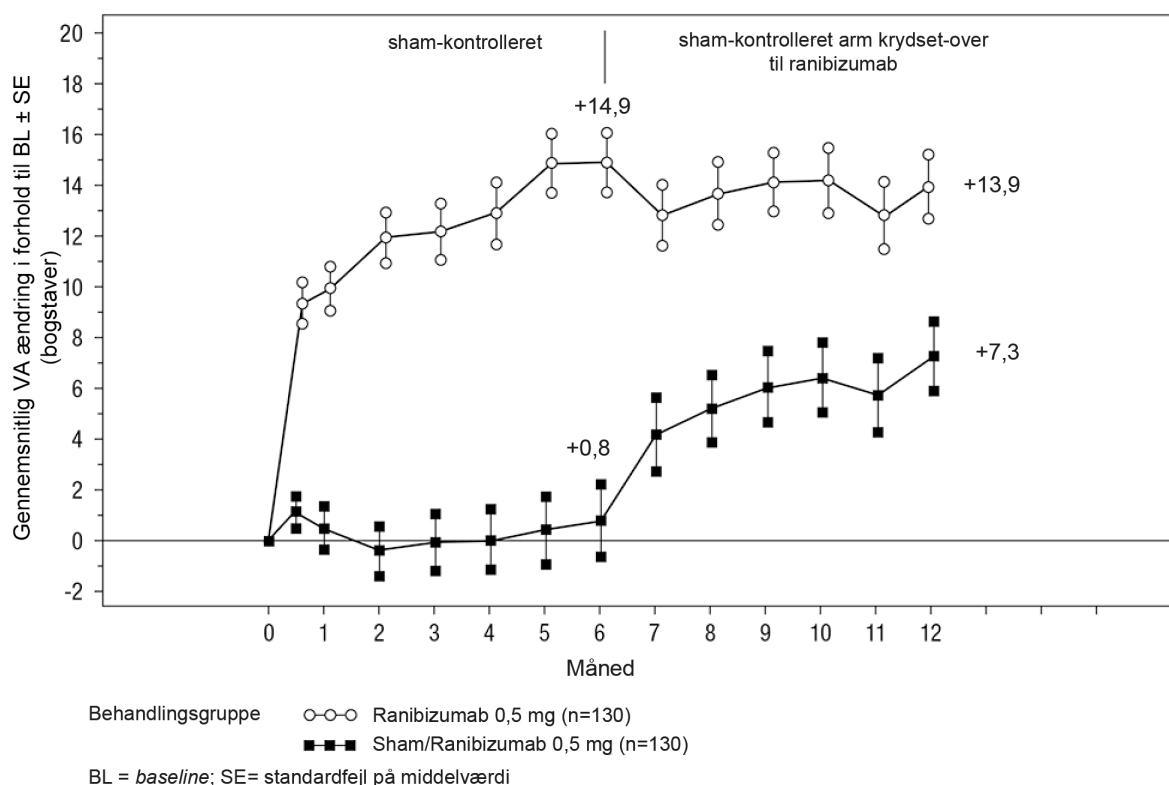
	BRAVO		CRUISE	
	Sham/ranibizumab 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab 0,5 mg (n=131)	Sham/ranibizumab 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab 0,5 mg (n=130)
Gennemsnitlig ændring i synsskarphed ved måned 6 ^a (bogstaver) (SD) (primært endepunkt)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 12 (bogstaver) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Forbedring i synsskarphed på ≥ 15 bogstaver ved måned 6 ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Forbedring i synsskarphed på ≥ 15 bogstaver ved måned 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Andel (%) der fik laser rescue i løbet af 12 måneder	61,4	34,4	NA	NA

^a p < 0,0001 for begge studier

Figur 5 Gennemsnitlig ændring i forhold til baseline-BCVA over tid til måned 6 og måned 12 (BRAVO)



Figur 6 Gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline*-BCVA over tid til måned 6 og måned 12 (CRUISE)



Forbedringen af synet var i begge studier ledsaget af en vedvarende og signifikant reduktion i det makulære ødem, målt ved den centrale retinale tykkelse.

Hos patienter med CRVO (CRUISE og forlængelsesstudiet HORIZON): Patienter, der blev behandlet med sham de første 6 måneder, og som derefter fik ranibizumab, opnåede ikke tilsvarende forbedringer i VA ved måned 24 (~6 bogstaver) som patienter der blev behandlet med ranibizumab fra start (~12 bogstaver).

Der blev observeret statistisk signifikante patientrapporterede fordele i underskalaer vedrørende læsesyn og afstandssyn ved behandling med ranibizumab i forhold til kontrolgruppen, bedømt ved NEI VFQ-25.

Den langsigtede (24 måneder) kliniske sikkerhed og virkning af ranibizumab hos patienter med synsnedsettelse grundet makulaødem som følge af RVO blev vurderet i BRIGHTER (BRVO)- og CRYSTAL (CRVO)-studierne. I begge studier fik patienterne et doseringsregime med 0,5 mg ranibizumab efter behov (p.n.) drevet af individuelle stabiliseringskriterier. BRIGHTER var et 3-armet randomiseret, aktivt kontrolleret studie, der sammenlignede 0,5 mg ranibizumab, givet som monoterapi eller i kombination med supplerende laser-fotokoagulation, med laser-fotokoagulation alene. Efter 6 måneder kunne patienter i laser-armen få behandling med 0,5 mg ranibizumab. CRYSTAL var et enkeltarmsstudie med 0,5 mg ranibizumab som monoterapi.

Hovedresultaterne fra BRIGHTER og CRYSTAL er vist i tabel 9.

Tabel 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
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 6 ^a (bogstaver) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ved måned 24 ^b (bogstaver) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Forbedring på ≥ 15 bogstaver i BCVA ved måned 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Gennemsnitlig antal af injektioner (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 null-hypotesen i CRYSTAL at den gennemsnitlige ændring ved måned 24 fra <i>baseline</i> er nul.			
*	Fra måned 6 og var behandling med ranibizumab 0,5 mg tilladt (24 patienter blev behandlet med laser alene).			

I BRIGHTER blev der demonstreret non-inferioritet af ranibizumab 0,5 mg med supplerende laserbehandling *versus* ranibizumab monoterapi fra *baseline* til måned 24 (95% CI: -2,8; 1,4).

I begge studier blev der observeret et hurtigt og statistisk signifikant fald fra *baseline* i central retinadelfeltykkelse ved måned 1. Denne effekt var vedligeholdt op til måned 24.

Effekten af behandlingen med ranibizumab var tilsvarende, uanset tilstedeværelse af retinal iskæmi. I BRIGHTER havde patienter med (N = 46) eller uden (N = 133) iskæmi, som blev behandlet med ranibizumab monoterapi, en gennemsnitlig ændring fra *baseline* på henholdsvis +15,3 og +15,6 bogstaver ved måned 24. I CRYSTAL havde patienter med (N = 53) eller uden (N = 300) iskæmi, som blev behandlet med ranibizumab monoterapi, en gennemsnitlig ændring fra *baseline* på henholdsvis +15,0 og +11,5 bogstaver.

Effekten, i form af forbedring af synet, blev observeret hos alle patienter, der fik behandling med 0,5 mg ranibizumab monoterapi i både BRIGHTER og CRYSTAL, uanset deres sygdomsvarighed. For patienter med en sygdomsvarighed < 3 måneder blev der set en stigning i synsskarphed på 13,3 og 10,0 bogstaver ved måned 1 samt 17,7 og 13,2 bogstaver ved måned 24 i henholdsvis BRIGHTER og CRYSTAL. Den tilsvarende forbedring i synsskarphed hos patienter med en sygdomsvarighed ≥ 12 måneder, var 8,6 og 8,4 bogstaver for de respektive studier. Det bør overvejes at opstarte behandling ved tidspunktet for diagnosen.

Langtidssikkerhedsprofilen for ranibizumab, observeret i 24-månedersstudierne, er i overensstemmelse med den kendte ranibizumab sikkerhedsprofil.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder ranibizumab, i alle undergrupper af den pædiatriske population med neovaskulær AMD, synsnedsættelse grundet DME, synsnedsættelse grundet maculaødem som følge af RVO, synsnedsættelse grundet CNV og diabetisk retinopati (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter månedlig intravitreal indgivelse af ranibizumab til patienter med neovaskulær AMD var serumkoncentrationerne af ranibizumab generelt lave. De maksimale niveauer (C_{max}) var generelt under den ranibizumabkoncentration, der er nødvendig for at hæmme den biologiske aktivitet af VEGF med 50% (11-27 ng/ml vurderet ved en cellulær *in vitro*-proliferationsanalyse). C_{max} var dosisproportional gennem dosisintervallet på 0,05-1,0 mg/øje. Serumkoncentrationer hos et begrænset antal DME-patienter viser, at en lidt højere systemisk eksponering ikke kan udelukkes sammenlignet med dem, der blev observeret hos patienter med neovaskulær AMD. Serumkoncentrationer af ranibizumab hos RVO-patienter var tilsvarende eller lidt højere end koncentrationer, observeret hos patienter med neovaskulær AMD.

På basis af analyse af populationsfarmakokinetik og ranibizumabs forsvinden fra serum for patienter med neovaskulær AMD behandlet med dosen på 0,5 mg er den gennemsnitlige corpus vitreum-eliminationshalveringstid for ranibizumab ca. 9 dage. Ved månedlig intravitreal indgivelse af ranibizumab 0,5 mg/øje forventes C_{max} for serumranibizumab opnået ca. 1 dag efter dosering generelt at ligge mellem 0,79 og 2,90 ng/ml. C_{min} forventes generelt at ligge mellem 0,07 og 0,49 ng/ml. Serum-ranibizumabkoncentrationer forudsiges at være ca. 90.000 gange lavere end corpus vitreum-ranibizumab koncentrationer.

Patienter med nyreinsufficiens: Der er ikke udført formelle studier til undersøgelse af farmakokinetikken af ranibizumab hos patienter med nyreinsufficiens. I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med neovaskulær AMD havde 68 procent (136 ud af 200) af patienterne nyreinsufficiens (46,5% let [50-80 ml/min], 20% moderat [30-50 ml/min] og 1,5% svær [< 30 ml/min]). Hos patienter med RVO havde 48,2% (253 af 525) nyreinsufficiens (36,4% let, 9,5% moderat og 2,3% svær). Den systemiske clearance var lidt lavere, men dette var ikke klinisk signifikant.

Leverinsufficiens: Der er ikke udført formelle studier til undersøgelse af farmakokinetikken af ranibizumab hos patienter med leverinsufficiens.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Bilateral intravitreal indgivelse af ranibizumab til cynomolgusaber i doser på mellem 0,25 mg/øje og 2,0 mg/øje en gang hver 2. uge i op til 26 uger resulterede i dosisafhængige øjenvirkninger.

Intraokulært var der dosisafhængig forøgelse af lysvej og celler i forreste kammer, med maksimum 2 dage efter injektion. Sværhedsgraden af det inflammatoriske respons mindskedes generelt ved efterfølgende injektioner eller under restitution. I det bageste segment var der vitreal celleinfiltration og mouches volantes, som også havde tendens til at være dosisafhængige, og de varede generelt ved til udgangen af behandlingsperioden. I studiet på 26 uger steg sværhedsgraden af corpus vitreum-inflammationen med antallet af injektioner. Der sås imidlertid tegn på reversibilitet efter restitution. Arten og tidspunktet for inflammationen i det bageste segment tyder på et immunmedieret antistofrespons, som måske er klinisk irrelevant. Kataraktdannelse sås hos nogle dyr efter en relativt lang periode med intens inflammation, hvilket tyder på, at linseforandringerne var sekundære til svær inflammation. Der sås en kortvarig stigning i det intraokulære tryk efter intravitreale injektioner, uanset dosis.

Mikroskopiske øjenforandringer blev relateret til inflammation og indikerede ikke degenerative processer. I nogle øjne blev granulomatøse inflammatoriske forandringer bemærket i synsnervepapillen. Disse forandringer i det bageste segment mindskedes og svandt i nogle tilfælde i løbet af restitutionsperioden.

Efter intravitreal indgivelse blev der ikke påvist tegn på systemisk toksicitet. Serum- og corpus vitreum-antistoffer mod ranibizumab blev fundet i en delmængde af de behandlede dyr.

Der foreligger ingen data vedr. karcinogenicitet eller mutagenicitet.

Intravitreal ranibizumab-behandling, resulterende i maksimal systemisk eksponering i størrelsesordenen 0,9-7 gange den værst tænkelige kliniske eksponering, fremkaldte ingen udviklingstoksicitet eller teratogenicitet hos drægtige aber og havde ingen effekt på vægt eller struktur af placenta. Dette selvom ranibizumab bør anses som potentielt teratogent og embryo-/fötotoksisk baseret på dets farmakologiske virkning.

Fravær af ranibizumab-virkninger på embryonal-/fötaludvikling er sandsynligvis hovedsagligt relateret til Fab-fragmentets manglende evne til at passere placenta. Der er dog beskrevet et tilfælde med høje maternelle serumværdier af ranibizumab og tilstedeværelse af ranibizumab i fötalt serum, indikerende at anti-ranibizumab-antistof virkede som (Fc-region indeholdende) proteinbærer for ranibizumab, hvorved den maternelle serum-clearance blev sænket, og overførsel over placenta blev muliggjort. Da de embryonale/fötale udviklingsundersøgelser blev udført på raske drægtige dyr, og da sygdom (såsom diabetes) kan påvirke permeabiliteten af placenta over for et Fab-fragment, skal studiet fortolkes med forsigtighed.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

α,α -trehalosedihydrat
Histidinhydrochloridmonohydrat
Histidin
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Forud for brug kan det uåbnede hætteglas opbevares ved stuetemperatur (25 °C) i op til 24 timer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Et hætteglas (type I-glas) med en prop (chlorbutylgummi) med 0,23 ml steril opløsning.

Pakningsstørrelse med et hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglasset er kun til engangsbrug. Efter injektionen skal overskydende lægemiddel kasseres. Hvis der er tegn på, at hætteglasset er beskadiget, eller det ser ud som om, der er pillet ved det, må hætteglasset ikke bruges. Sterilitet kan ikke garanteres, medmindre pakningens forsegling er intakt

Følgende medicinsk udstyr til engangsbrug er nødvendigt ved klargøring og intravitreal injektion:

- en 5 µm filterkanyle (18G)
- en 1 ml steril sprøjte (med streg, der markerer 0,05 ml) og en kanyle (30G x ½") til voksne patienter

Dette medicinske udstyr er ikke inkluderet i pakningen. Det kan købes separat eller i separate sæt til intravitreal injektion (for eksempel sættet med 12 injektioner fra Vortex Surgical).

Følg nedenstående vejledning ved klargøring af Ranivisio til den intravitreale injektion **til voksne**:

1. Før optrækning, fjern hættten på hætteglasset, og rens hætteglassets membran (f.eks. med en 70% spritserviet).
2. Der skal monteres en 5 µm filterkanyle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) på en 1 ml sprøjte under anvendelse af aseptisk teknik. Pres filterkanylen ned i midten af hætteglassets prop indtil kanylen når hætteglassets bund.
3. Hold hætteglasset i oprejst stilling, og træk indholdet op. For at få hele indholdet op holdes hætteglasset en anelse på skrå.
4. Sørg for at stemplet trækkes tilstrækkeligt tilbage, når hætteglasset tømmes for at være sikker på at filterkanylen tømmes helt.
5. Lad filterkanylen blive siddende i hætteglasset og fjern sprøjten fra filterkanylen. Filterkanylen skal kasseres efter optrækning af hætteglasindholdet og må ikke anvendes til den intravitreale injektion.
6. En steril kanyle (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) monteres aseptisk på sprøjten.
7. Fjern forsigtigt hættten fra den sterile kanyle uden at fjerne kanylen fra sprøjten.

Bemærk: Hold om den nedre del på kanylen mens hættten fjernes.
8. Fjern forsigtigt luften sammen med det overskydende opløsning og justér dosis til den streg, der markerer 0,05 ml på sprøjten. Sprøjten er nu klar til injektion.

Bemærk: Kanylen må ikke aftørres, og stemplet må ikke trækkes tilbage.

Hættten må ikke sættes på kanylen igen efter injektionen, og kanylen må ikke fjernes fra sprøjten. Bortskaf den brugte sprøjte sammen med kanylen i en kanyleboks eller i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1673/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. august 2022

08/2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.