

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Byooviz 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 10 mg ranibizumab*. Varje injektionsflaska innehåller 2,3 mg ranibizumab i 0,23 ml lösning. Detta motsvarar en brukbar mängd tillräcklig för att administrera en enskild dos på 0,05 ml innehållande 0,5 mg ranibizumab till vuxna patienter.

*Ranibizumab är ett humaniserat monoklonalt antikroppsfragment som framställs i *Escherichia coli*-celler med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Byooviz är avsett till vuxna för:

- Behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD)
- Behandling av nedsatt syn på grund av diabetiska makulaödem (DME)
- Behandling av proliferativ diabetesretinopati (PDR)
- Behandling av nedsatt syn på grund av makulaödem till följd av retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion eller centralvensocklusion)
- Behandling av nedsatt syn på grund av koroidal neovaskularisering (CNV)

4.2 Dosering och administreringsätt

Byooviz skall administreras av en utbildad oftalmolog med erfarenhet av intravitreal injektioner.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen av Byooviz till vuxna är 0,5 mg, administrerad som en intravitreal injektion. Detta motsvarar en injektionsvolym på 0,05 ml. Intervallet mellan två doser injicerade i samma öga ska vara minst fyra veckor.

Behandlingen hos vuxna inleds med en injektion per månad och fortsätter tills maximal synskärpa har uppnåtts och/eller inga tecken på sjukdomsaktivitet förekommer, det vill säga inga förändringar avseende synskärpa och andra sjukdomstecken eller symptom under pågående behandling. Hos patienter med våt AMD, DME, PDR och RVO, kan det vara nödvändigt att initialt ge tre eller flera på varandra följande, månatliga injektioner.

Därefter ska behandlande läkare bestämma lämpliga kontroll- och behandlingsintervall vilka baseras på sjukdomsaktivitet bedömd utifrån patientens synskärpa och/eller anatomiska parametrar.

Om läkaren anser att visuella och anatomiska parametrar indikerar att patienten inte drar nytta av fortsatt behandling bör behandling med Byooviz avbrytas.

Kontroller avseende sjukdomsaktivitet kan omfatta klinisk undersökning, funktionstestning eller bilddiagnostik (exempelvis optisk koherenstomografi (OCT) eller fluoresceinangiografi (FA)).

Om patienterna behandlas enligt ”treat-and-extend”-modellen kan behandlingsintervallen gradvis utökas så snart maximal synskärpa uppnåtts och/eller inga tecken på sjukdomsaktivitet förekommer fram till dess att sjukdomsaktivitet eller synförsämring inträffar. Behandlingsintervallen bör inte utökas med mer än två veckor i taget för våt AMD och kan utökas med upp till en månad i taget för DME. För PDR och RVO kan behandlingsintervall också gradvis utökas, men det finns inte tillräckligt med data för att kunna dra slutsatser om längden av dessa intervaller. Om sjukdomsaktiviteten återkommer ska behandlingsintervallen förkortas.

Behandling av synnedsettningar på grund av koroidal neovaskularisering (CNV) bör anpassas individuellt för respektive patient baserat på sjukdomsaktivitet. En del patienter behöver endast en injektion under de första 12 månaderna; andra behöver mer frekvent behandling, inkluderat månatliga injektioner. Vid CNV till följd av patologisk myopi (PM) behöver många patienter endast en eller två injektioner under det första året (se avsnitt 5.1).

Ranibizumab och fotokoagulation med laser vid DME och vid makulaödem till följd av BRVO
Det finns en viss erfarenhet av att administrera ranibizumab samtidigt med fotokoagulation med laser (se avsnitt 5.1). När det ges samma dag ska ranibizumab administreras minst 30 minuter efter fotokoagulationen med laser. Ranibizumab kan administreras till patienter som tidigare har fått fotokoagulation med laser.

Ranibizumab och verteporfin fotodynamisk terapi vid CNV till följd av PM
Det finns ingen erfarenhet av samtidig administrering av ranibizumab och verteporfin.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Ranibizumab har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det behövs dock inte något särskilt hänsynstagande i denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Det behövs ingen dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre

Det krävs ingen dosjustering till äldre personer. Erfarenheten från patienter med DME som är äldre än 75 år är begränsad.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ranibizumab för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgängliga data hos ungdomar i åldern 12-17 år med synnedsettningar på grund av CNV finns angivet i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

Administreringssätt

Injektionsflaska för engångsbruk, endast avsedd för intravitreal användning.

Eftersom volymen som finns i injektionsflaskan (0,23 ml) är större än rekommenderad dos (0,05 ml för vuxna), måste en del av den volym som finns i injektionsflaskan kasseras före administrering.

Byooviz skall granskas visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering.

För information om beredning av Byooviz, se avsnitt 6.6.

Injektionsproceduren skall utföras under aseptiska förhållanden, vilket innefattar användning av kirurgisk handdesinfektion, sterila handskar, en steril duk och ett sterilt spekulum (eller motsvarande) samt tillgång till steril paracentes (vid behov). Patientens anamnes beträffande överkänslighetsreaktioner skall utvärderas noga innan den intravitreal proceduren utförs (se avsnitt 4.4). Adekvat anestetikum och en lokal bredspektrummikrobicid till desinficering av huden runt ögat samt ögonlocket och ögats yta skall administreras före injektionen i enlighet med lokal praxis.

Vuxna

Hos vuxna skall injektionskanylen stickas in 3,5-4,0 mm posteriort om limbus in i glaskroppsrummet med riktning mot ögonglobens centrum. Undvik att rikta nålen längs den horisontella meridianen. Därefter injiceras injektionsvolymen på 0,05 ml. Ett annat skleralt injektionsställe skall användas vid påföljande injektioner.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med aktiva eller misstänkta infektioner i eller runt ögat.

Patienter med aktiv svår intraokulär inflammation.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Intravitreal injektionsrelaterade reaktioner

Intravitreal injektioner, däribland injektioner med ranibizumab, har förknippats med endoftalmit, intraokulär inflammation, regmatogen näthinneavlossning, näthinneruptur och iatrogen traumatisk katarakt (se avsnitt 4.8). Använd alltid korrekta aseptiska injektionsmetoder då ranibizumab administreras. Dessutom skall patienter kontrolleras under veckan efter injektionen för att möjliggöra tidig behandling om en infektion uppkommer. Patienter skall instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit eller någon av ovannämnda händelser.

Ökning av intraokulärt tryck

Hos vuxna har en övergående ökning av det intraokulära trycket (IOP) observerats inom 60 minuter efter injektion med ranibizumab. Bestående ökning av IOP har också observerats (se avsnitt 4.8). Både det intraokulära trycket och perfusionen i synnervshuvudet måste kontrolleras och hanteras på lämpligt sätt.

Patienter bör informeras om symtom hos de potentiella biverkningarna och uppmanas att informera läkare om de utvecklar symtom som ögonsmärta eller ökat obehag, förvärrad rodnad i ögat, dimmig eller försämrad syn, ökat antal små partiklar i synfältet eller ökad ljuskänslighet (se avsnitt 4.8).

Bilateral behandling

Begränsade data från bilateral användning av ranibizumab (inklusive administrering samma dag) tyder inte på en ökad risk för systemiska biverkningar jämfört med ensidig behandling.

Immunogenitet

Det finns en risk för immunogenitet med ranibizumab. Eftersom det finns en potential för en ökad systemisk exponering hos patienter med DME kan man inte utesluta en ökad risk för utveckling av överkänslighet i denna patientpopulation. Patienter skall även instrueras att rapportera om en intraokulär inflammation förvärras, vilket kan vara ett kliniskt tecken på antikroppsbildning inne i ögat.

Samtidig användning av andra anti-VEGF (vaskulär endotelcellstillväxtfaktor)

Ranibizumab skall inte administreras samtidigt med andra anti-VEGF-läkemedel (systemiska eller okulära).

Uppehåll med ranibizumab hos vuxna

Låt bli att dosera och avstå från att återuppta behandlingen tidigare än nästa planerade behandling om något av följande inträffar:

- en minskning av synskärpan med bästa korrektion (BCVA) med ≥ 30 bokstäver jämfört med den senaste bedömningen av synskärpan;
- ett intraokulärt tryck på ≥ 30 mmHg;
- en bristning i retina;
- en subretinal blödning som innefattar foveas centrum, eller om blödningens storlek är ≥ 50 % av det totala lesionsområdet;
- utförd eller planerad intraokulär operation inom de föregående eller kommande 28 dagarna.

Ruptur av näthinnepigmentepitel

Riskfaktorer associerade med utveckling av ruptur av det retinala pigmentepitelet efter behandling med anti-VEGF terapi mot våt AMD och potentiellt också andra former av CNV är en stor och/eller hög pigmentepitelavlossning. När ranibizumabterapi påbörjas bör försiktighet beaktas hos patienter med dessa riskfaktorer för utveckling av ruptur av det retinala pigmentepitelet.

Regmatogen näthinneavlossning eller hål i makula hos vuxna

Avbryt behandlingen på patienter med regmatogen näthinneavlossning eller makulahål i stadium 3 eller 4.

Populationer med begränsade data

Det finns endast begränsad erfarenhet av att behandla patienter med DME på grund av typ I-diabetes. Ranibizumab har inte studerats på patienter som tidigare har fått intravitreal injektioner, patienter med aktiva systemiska infektioner eller patienter med samtida ögonsjukdomar som t.ex. näthinneavlossning eller makulahål. Det finns begränsad erfarenhet av behandling med ranibizumab för diabetespatienter med ett HbA1c-värde över 108 mmol/mol (12 %) och heller ingen erfarenhet hos patienter med okontrollerad hypertoni. Denna brist på information måste beaktas av läkaren vid behandling av sådana patienter.

Det finns otillräckligt med data för att dra slutsatser om effekten av ranibizumab på patienter med RVO som uppvisar irreversibel ischemisk synfunktionsförlust.

Det finns begränsade data för effekten av ranibizumab hos PM-patienter som tidigare har genomgått misslyckad fotodynamisk terapi med verteporfin (vPDT)-behandling. Dessutom finns otillräckliga data för att kunna dra någon slutsats om effekten av ranibizumab hos PM-patienter med extrafoveala lesioner, även om en konsekvent effekt har observerats hos patienter med subfoveala och juxtafoveala lesioner.

Systemiska biverkningar efter intravitreal användning

Systemiska biverkningar inklusive icke-okulära blödningar och arteriella tromboemboliska händelser har rapporterats efter intravitreal injektion av VEGF-hämmare.

Det finns begränsad data om säkerhet vid behandlingen av patienter med DME, patienter med makulaödem till följd av RVO och patienter med CNV till följd av PM, med stroke eller transitoriska ischemiska attacker i anamnesen. Försiktighet ska iaktas vid behandling av sådana patienter (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts.

Avseende adjuvant användning av fotodynamisk terapi (PDT) med verteporfin och ranibizumab vid våt AMD och PM, se avsnitt 5.1.

För samtidig användning av fotokoagulation med laser och ranibizumab vid DME och BRVO, se avsnitt 4.2 och 5.1.

Vid kliniska studier av behandling av nedsatt syn på grund av diabetiska makulaödem (DME) påverkades inte resultaten avseende synskärpa och central retinal tjocklek hos patienter behandlade med ranibizumab av samtidig behandling med tiazolidindioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/födelsekontroll hos kvinnor

Fertila kvinnor bör använda effektiv preventivmetod under behandling.

Graviditet

Data från behandling av exponerade gravida kvinnor med ranibizumab saknas. Studier av cynomolgusapor tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet eller embryonal/fetal utveckling (se avsnitt 5.3). Den systemiska exponeringen för ranibizumab är låg efter okulär administrering, men på grund av dess verkningsmekanism måste ranibizumab betraktas som potentiellt teratogent och embryo-/fetotoxiskt. Därför skall ranibizumab inte användas under graviditet om inte den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för fostret. För kvinnor som vill bli gravida och har behandlats med ranibizumab, rekommenderas att vänta minst 3 månader efter den sista dosen av ranibizumab innan de blir gravida.

Amning

Baserat på mycket begränsade data kan ranibizumab utsöndras i modersmjölk i låga nivåer. Effekterna av ranibizumab på det ammande nyfödda barnet/spädbarnet är okända. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte amning under användningen av ranibizumab.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga om fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Behandlingsproceduren kan orsaka temporära synstörningar, vilka kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8). Patienter som får dessa biverkningar får inte framföra fordon eller använda maskiner förrän de temporära synstörningarna upphört.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De flesta biverkningar som rapporterats efter administrering av ranibizumab är relaterade till den intravitreal injektionsproceduren.

De oftast rapporterade okulära biverkningarna efter injektion av ranibizumab är: ögonsmärta, okulär hyperemi, förhöjt intraokulärt tryck, vitritis, glaskroppsavlossning, retinalblödning, synstörning, prickar/fläckar i synfältet, konjunktivalblödning, ögonirritation, känsla av främmande kropp i ögat, ökad tårbildning, blefarit, torrhet i ögat och ögonklåda.

De oftast rapporterade icke-okulära biverkningarna är huvudvärk, nasofaryngit och artralgi.

Mindre frekventa, men mer allvarliga biverkningar innefattar endoftalmit, blindhet, näthinneavlossning, näthinneruptur och iatrogen traumatisk katarakt (se avsnitt 4.4).

De biverkningar som upplevdes efter administrering av ranibizumab i kliniska studier sammanfattas i tabellen nedan.

Lista i tabellform över biverkningar[#]

Biverkningarna är angivna enligt klassificering av organsystem och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga

Nasofaryngit

Vanliga

Urinvägsinfektion*

Blodet och lymfsystemet

Vanliga

Anemi

Immunsystemet

Vanliga

Överkänslighet

Psykiska störningar

Vanliga

Ångest

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga

Huvudvärk

Ögon

Mycket vanliga

Vitrit, glaskroppsavlossning, retinalblödning, synstörning, ögonsmärta, prickar/fläckar i synfältet, konjunktivalblödning, ögonirritation, känsla av främmande kropp i ögat, ökad tårbildning, blefarit, torrhet i ögat, okulär hyperemi, ögonklåda.

Vanliga

Näthinne degenerering, näthinnestörning, näthinneavlossning, näthinneruptur, avlossning av retinalt pigmentepitel, ruptur av retinalt pigmentepitel, nedsatt synskärpa, blödning i glaskroppen, vitreal störning, uveit, irit, iridocyklit, katarakt, subkapsulär katarakt, grumling av bakre kapsel, punktuell keratit, kornealt skrapsår, ljusväg och inflammatoriska celler (flare) i främre kammaren, dimsyn, blödning på injektionsstället, ögonblödning, konjunktivit, allergisk konjunktivit, utsöndring från ögat, fotopsi, fotofobi, obehag i ögat, ödem i ögonlocket, smärta i ögonlocket,

<i>Mindre vanliga</i>	konjunktival hyperemi. Blindhet, endoftalmit, hypopyon, hyphema, keratopati, sammanväxning av iris, korneala avlagringar, kornealt ödem, korneala ärr, smärta på injektionsstället, irritation på injektionsstället, onormal känsla i ögat, irritation i ögonlocket.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum <i>Vanliga</i>	Hosta
Magtarmkanalen <i>Vanliga</i>	Illamående
Hud och subkutan vävnad <i>Vanliga</i>	Allergiska reaktioner (hudutslag, urticaria, pruritus, erytem)
Muskuloskeletala systemet och bindväv <i>Mycket vanliga</i>	Artralgi
Undersökningar <i>Mycket vanliga</i>	Ökat intraokulärt tryck

Biverkningar definierades som biverkningshändelser (hos minst 0,5 procentenheter av patienterna) som inträffade vid en högre frekvens (minst 2 procentenheter) hos patienter som behandlades med ranibizumab 0,5 mg än hos dem som fick kontroll (sham-injektion eller verteporfin PDT).

* har endast observerats i DME-populationen

Klassrelaterade biverkningar

I våt AMD fas III studierna var den totala frekvensen av icke okulära blödningar, en biverkan som möjligen är relaterad till systemisk hämning av VEGF (vaskulär endotelcellstillväxtfaktor), något förhöjd hos patienter behandlade med ranibizumab. Mönstret var dock inte konsekvent mellan de olika blödningarna. Det finns en teoretisk risk för arteriella tromboemboliska händelser inklusive stroke och hjärtinfarkt efter intravitreal användning av VEGF-hämmare. Ett lågt incidenstal för arteriella tromboemboliska händelser observerades i de kliniska prövningarna med ranibizumab hos patienter med AMD, DME, PDR, RVO och CNV. Inga större skillnader sågs mellan grupperna som behandlades med ranibizumab jämfört med kontrollgruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Fall av oavsiktlig överdos har rapporterats från de kliniska studierna vid våt AMD och i uppföljningar efter godkännandet. Biverkningar som associerades med dessa rapporterade fall var höjt intraokulärt tryck, övergående blindhet, nedsatt synskärpa, kornealt ödem, smärta i kornea och ögonsmärta. Om en överdos skulle inträffa skall det intraokulära trycket kontrolleras och behandlas om den behandlande läkaren bedömer att det är nödvändigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska medel, antineovaskulära medel, ATC-kod: S01LA04

Byooviz tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Verkningsmekanism

Ranibizumab är ett humaniserat rekombinant monoklonalt antikroppsfragment som är riktat mot human vaskulär endotelial tillväxtfaktor A (VEGF-A). Det binds med hög affinitet till VEGF-A-isoformerna (t.ex. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ och VEGF₁₆₅) och förhindrar därigenom att VEGF-A binds till dess receptorer VEGFR-1 och VEGFR-2. Bindning av VEGF-A till dess receptorer leder till proliferation av endotelceller och neovaskularisering, såväl som vaskulärt läckage, av vilka samtliga anses bidra till progressionen av den neovaskulära formen av åldersrelaterad makuladegeneration, patologisk myopi och CNV eller till synnedsättning som orsakats av antingen diabetiskt relaterat makulaödem eller makulaödem till följd av RVO hos vuxna.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av våt AMD

Vid våt AMD har den kliniska säkerheten och effekten av ranibizumab bedömts i tre randomiserade, dubbelmaskerade, sham- eller aktivt kontrollerade studier som pågick i 24 månader hos patienter med neovaskulär AMD. Totalt rekryterades 1 323 patienter (879 aktiva och 444 kontroller) till dessa studier.

I studie FVF2598g (MARINA) randomiserades 716 patienter med minimalt klassisk eller ockult, utan inslag av klassiska lesioner, i ett 1:1:1-förhållande och fick månatliga injektioner av ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg eller sham.

I studie FVF2587g (ANCHOR) randomiserades 423 patienter med företrädesvis klassiska lesioner med CNV i ett 1:1:1-förhållande och fick ranibizumab 0,3 mg månatligen, ranibizumab 0,5 mg månatligen eller PDT med verteporfin (vid studiestarten och var tredje månad därefter om fluoresceinangiografi visade persistent eller recidiverande vaskulärt läckage).

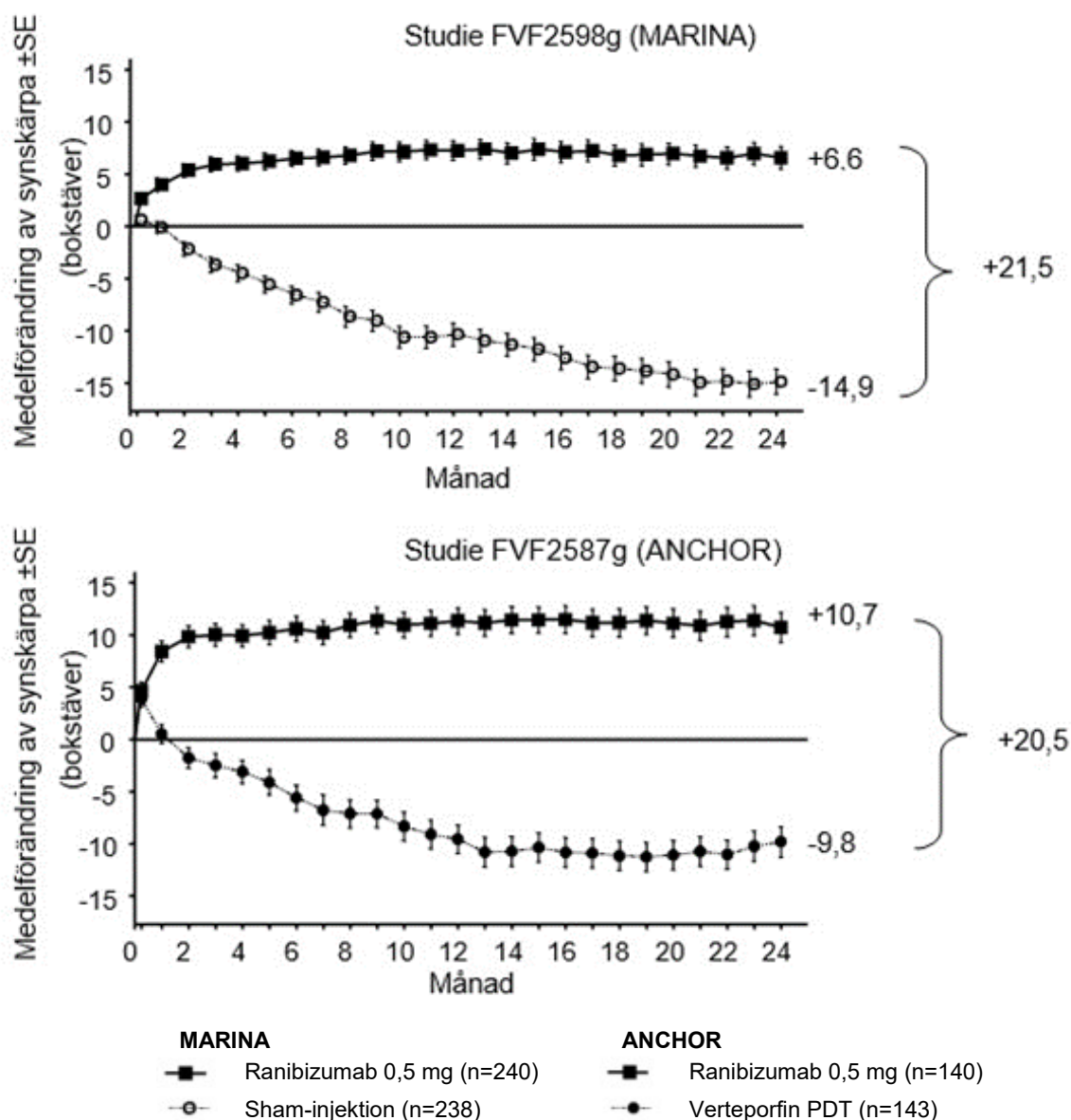
Viktiga resultatmätt är sammanfattade i tabell 1 och figur 1.

Tabell 1 Resultat efter månad 12 och månad 24 i studie FVF2598g (MARINA) och FVF2587g (ANCHOR)

Resultatmätt	Månad	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Sham (n=238)	Ranibizumab 0,5 mg (n=240)	Verteporfin PDT (n=143)	Ranibizumab 0,5 mg (n=140)
Förlust av < 15 bokstäver i synskärpa (%) ^a (bevarad syn, primärt effektmätt)	Månad 12	62 %	95 %	64 %	96 %
	Månad 24	53 %	90 %	66 %	90 %
Ökning med ≥ 15 bokstäver i synskärpa (%) ^a	Månad 12	5 %	34 %	6 %	40 %
	Månad 24	4 %	33 %	6 %	41 %
Medelförändring av synskärpa (bokstäver) (SD) ^a	Månad 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Månad 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Figur 1 Medelförändring av synskärpan från baslinjen till månad 24 i studie FVF2598g (MARINA) och studie FVF2587g (ANCHOR)



Resultat från båda studierna visade att fortsatt behandling med ranibizumab även kan vara till nytta för patienter som förlorat ≥ 15 bokstäver av synskärpan med bästa korrektion (best corrected visual acuity – BCVA) under det första årets behandling.

Man observerade statistiskt signifikanta patientrapporterade visuella funktionsförbättringar med ranibizumabbehandling i både MARINA och ANCHOR jämfört med kontrollgruppen, enligt mätningar med NEI VFQ-25.

I studie FVF3192g (PIER) randomiserades 184 patienter med alla former av neovaskulär AMD i ett 1:1:1-förhållande och fick ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg (n=61) eller sham-injektioner en gång i månaden under 3 månader i följd, och därefter administrerades en dos var tredje månad. Från månad 14 av studien kunde patienter som behandlats med sham få ranibizumab, och från månad 19 var mer frekventa behandlingar möjliga. Patienter som behandlats med ranibizumab i PIER fick i medeltal 10 totala behandlingar.

Efter en inledande genomsnittlig ökning av synskärpan (efter månatlig dosering) försämrades synskärpan vid dosering en gång i kvartalet och återgick till baslinjen efter månad 12 och denna effekt var bevarad hos de flesta ranibizumabbehandlade patienterna (82 %) vid månad 24. Begränsade data från sham-individer som senare fick behandling med ranibizumab visade att tidigt insättande av behandling kan vara associerat med bättre bevarande av synskärpan.

Data från två studier (MONT BLANC, BPD952A2308 och DENALI, BPD952A2309) utförda efter godkännande bekräftade ranibizumabs effektivitet, men påvisade ingen ytterligare effekt av den kombinerade administreringen av verteporfin (Visudyne PDT) och ranibizumab jämfört med ranibizumab som monoterapi.

Behandling av nedsatt syn på grund av CNV till följd av PM

Klinisk säkerhet och effekt för ranibizumab hos patienter med nedsatt syn på grund av CNV till följd av PM har utvärderats med utgångspunkt från 12 månaders data från den dubbelmaskerade, kontrollerade registreringsstudien F2301 (RADIANCE). I studien randomiserades 277 patienter i ett 2:2:1-förhållande i följande grupper:

- Grupp I (ranibizumab 0,5 mg, dosregim med utgångspunkt från ”stabilitetskriterier” som definieras som ingen förändring i BCVA jämfört med de två föregående månatliga utvärderingarna).
- Grupp II (ranibizumab 0,5 mg, dosregim med utgångspunkt från ”sjukdomsaktivitetskriterier” som definieras som nedsatt syn som orsakats av intra- eller subretinal vätska eller aktivt läckage på grund av CNV-lesionen enligt bedömning med OCT och/eller FA).
- Grupp III (vPDT – patienterna tilläts få behandling med ranibizumab från och med månad 3).

I grupp II, där patienterna fick rekommenderad dos (se avsnitt 4.2), behövde 50,9 % av patienterna 1 eller 2 injektioner, medan 34,5 % behövde 3 till 5 injektioner och 14,7 % behövde 6 till 12 injektioner under studieperioden på 12 månader. 62,9 % av patienterna i grupp II behövde inga injektioner under det andra halvåret av studien.

De viktigaste resultaten från RADIANCE sammanfattas i tabell 2 och figur 2.

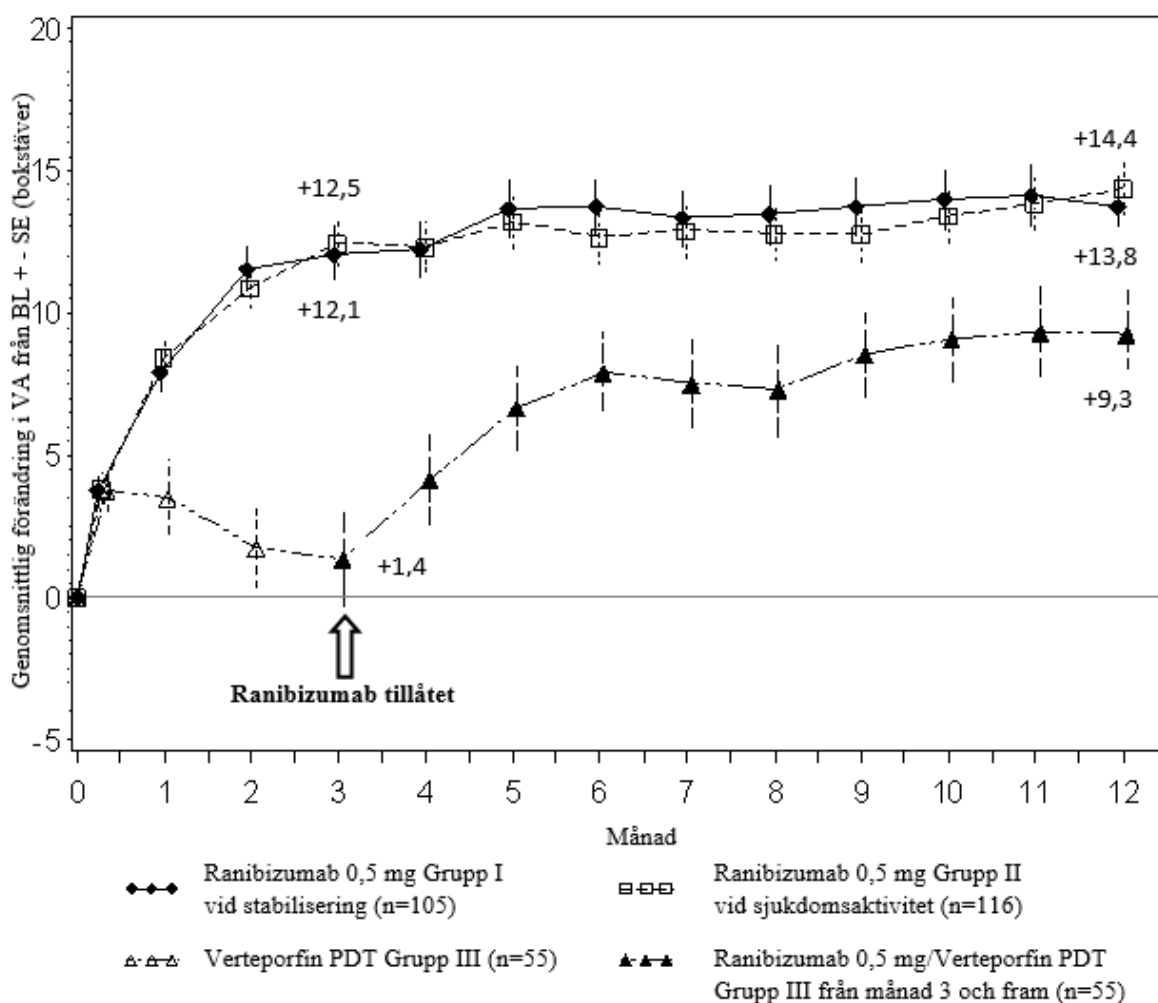
Tabell 2 Resultat vid månad 3 och 12 (RADIANCE)

	Grupp I Ranibizumab 0,5 mg “synstabilitet” (n=105)	Group II Ranibizumab 0,5 mg “sjukdoms- aktivitet” (n=116)	Group III vPDT^b (n=55)
Månad 3			
Genomsnittlig BCVA-förändring från månad 1 till månad 3 jämfört med baseline ^a (bokstäver)	+10,5	+10,6	+2,2
Andel patienter som vann: ≥ 15 bokstäver eller uppnådde ≥ 84 bokstäver i BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Månad 12			
Antal injektioner fram till månad 12:			
Medelvärde	4,6	3,5	N/A N/A
Medianvärde	4,0	2,5	
Genomsnittlig BCVA-förändring från månad 1 till månad 12 jämfört med baseline (bokstäver)	+12,8	+12,5	N/A
Andel patienter som vann: ≥ 15 bokstäver eller uppnådde ≥ 84 bokstäver i BCVA	53,3 %	51,7 %	N/A

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

^b Jämförande kontroll fram till månad 3. De patienter som randomiserades till vPDT tilläts få behandling med ranibizumab från och med månad 3 (I grupp III fick 38 patienter ranibizumab från och med månad 3)

Figur 2 Genomsnittlig förändring i BCVA från baselinje över tid fram till månad 12 (RADIANCE)



Synförbättringen åtföljdes av en minskad tjocklek av centrala retina.

Patientrapporterade förbättringar observerades inom ranibizumab-behandlingsgrupperna jämfört med vPDT (p-värde < 0,05) i form av bättre resultat på total poäng och flera underordnade skalor (allmän syn, närseende, mental hälsa och beroende) i NEI VFQ-25.

Behandling av synnedsättning på grund av CNV (till följd av annat än PM och våt AMD)

Klinisk säkerhet och effekt för ranibizumab hos patienter med synnedsättning på grund av CNV har utvärderats baserat på 12 månaders data från den dubbelmaskerade, sham-kontrollerade registreringsstudien G2301 (MINERVA). I studien randomiserades 178 vuxna patienter i ett 2:1-förhållande som fick:

- 0,5 mg ranibizumab vid studiestart, följt av individualiserad dosregim med utgångspunkt från sjukdomsaktivitet enligt bedömning av synskärpan och/ eller anatomiska parametrar (t ex VA-försämring, intra-/ subretinal vätska, blödning eller läckage);
- sham injektion vid studiestart, följt av en individualiserad behandlingsregim med utgångspunkt från sjukdomsaktivitet.

Vid månad 2 fick alla patienter öppen behandlingsregim efter behov.

De viktigaste resultaten från MINERVA sammanfattas i tabell 3 och figur 3. Synförbättringen åtföljdes av en minskning i central retinal tjocklek över en 12-månaders period.

Det genomsnittliga antalet injektioner som gavs under 12 månader var 5,8 i gruppen med ranibizumab mot 5,4 i patientgruppen som fick sham som var berättigade att få ranibizumab from månad 2 och framåt. I sham-gruppen fick 7 av 59 patienter inte någon behandling med ranibizumab i studieögat under 12-månadersperioden.

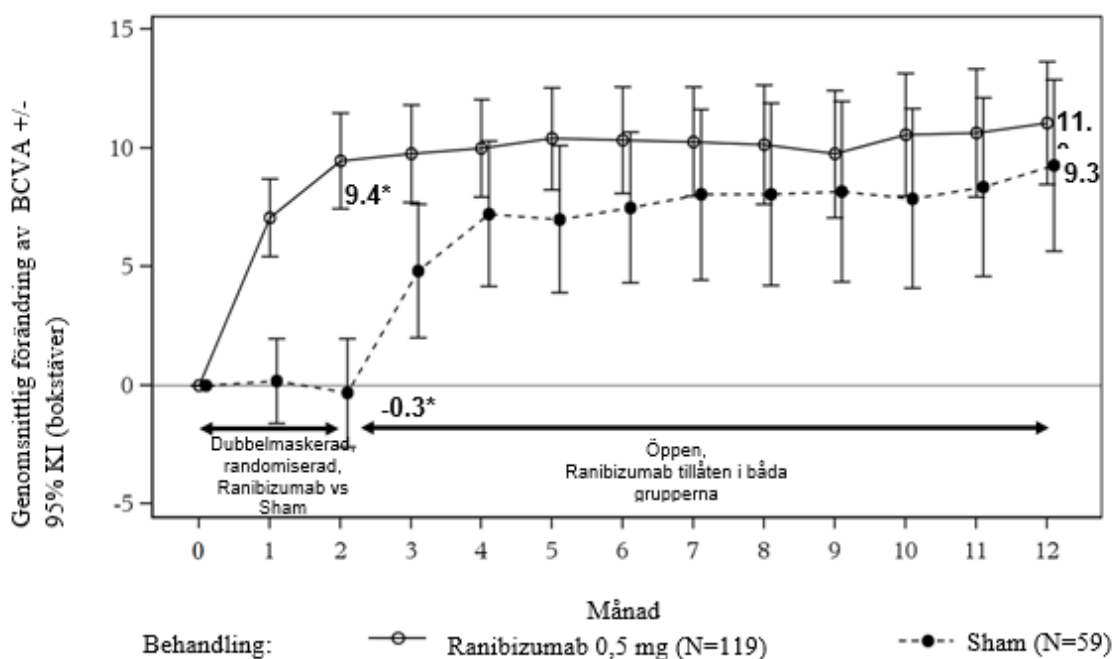
Tabell 3 Resultat vid månad 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Sham (n=59)
Medelförändring av BCVA från utgångsvärdet till månad 2 ^a	9,5 bokstäver	-0,4 bokstäver
Patienter som ökar ≥ 15 bokstäver från utgångsvärdet eller uppnår 84 bokstäver vid månad 2	31,4 %	12,3 %
Patienter som inte förlorar > 15 bokstäver från utgångsvärdet vid månad 2	99,2 %	94,7 %
Reducering i CSFT ^b från utgångsvärdet till månad 2 ^a	77 μ m	-9,8 μ m

^a Ensidig p<0,001 jämförelse med sham-kontroll

^b CSFT – central retinal tjocklek (Central retinal subfield thickness)

Figur 3 Genomsnittlig förändring från baslinje-BVCA över tid till månad 12 (MINERVA)



* Observerat genomsnittligt BCVA kan skilja från minsta kvadratiska medelvärdet av BCVA (gäller endast vid månad 2)

Vid jämförelse mellan ranibizumab och sham-kontroll vid månad 2, observerades en jämn behandlingseffekt från baslinjen för hela studiepopulationen liksom för de enskilda bakomliggande orsakerna till CNV:

Tabell 4 Total behandlingseffekt och över baslinjen för de etiologiska subgrupperna.

Total etiologi och vid baslinjen	Behandlingseffekt jämfört med sham [bokstäver]	Patientantal [n] (behandling +sham)
Total	9,9	178
Angioida strimmor	14,6	27
Postinflammatorisk retinokoriopati	6,5	28
Central serös korioretinopati	5,0	23
Idiopatisk korioretinopati	11,4	63
Blandade etiologier ^a	10,6	37

^a omfattar olika etiologier med låg förekomstfrekvens som inte är inkluderade i andra subgrupper

I registreringsstudien G2301 (MINERVA) fick 5 ungdomar i åldern 12 till 17 år med synnedsättning till följd av CNV öppen behandling med 0,5 mg ranibizumab vid studiestart följt av individualiserad behandlingsregim som för den vuxna populationen. BCVA förändring från studiestart till månad 12 förbättrades hos alla 5 patienter, i intervallet 5 till 38 bokstäver (genomsnitt 16,6 bokstäver). Synförbättringen åtföljdes av en stabilisering eller minskning av central retinal tjocklek över 12-månadersperioden. Genomsnittligt antal injektioner med ranibizumab som gavs i studieögat under 12 månader var 3 (varierade mellan 2 till 5). Sammantaget, tolererades ranibizumabbehandling väl.

Behandling av nedsatt syn på grund av DME

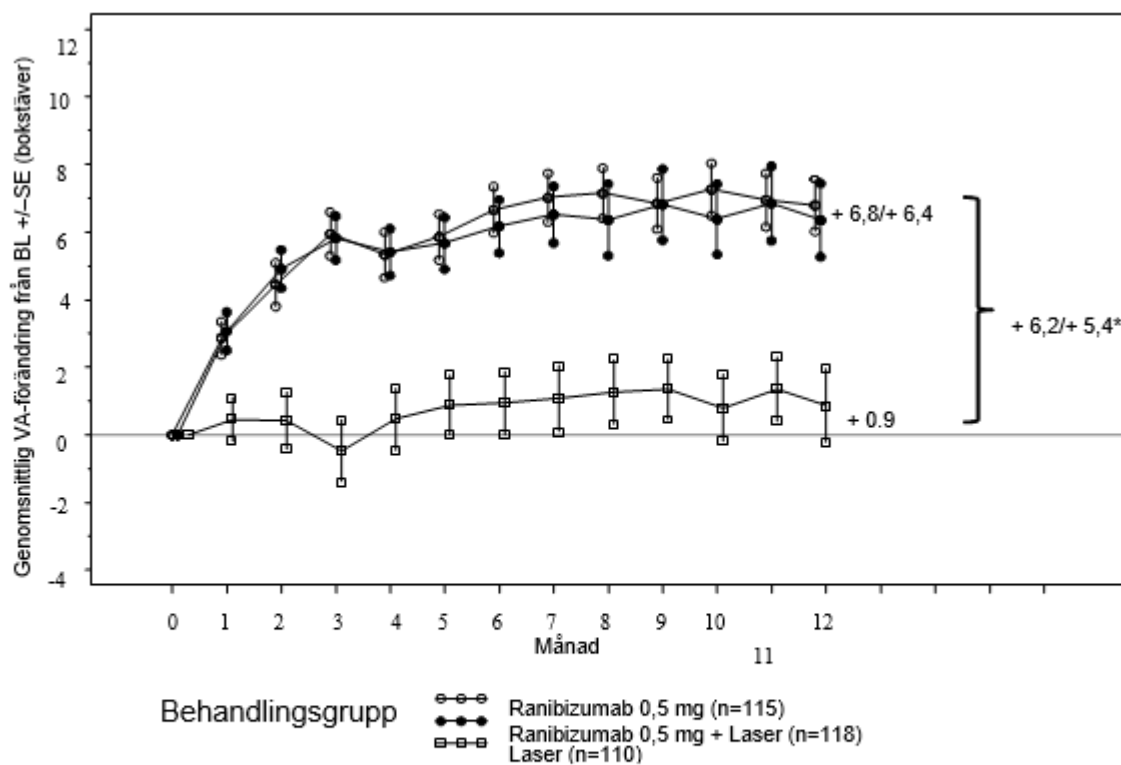
Effekten och säkerheten för ranibizumab har bedömts i tre randomiserade, kontrollerade studier som pågick i minst 12 månader. Totalt 868 patienter (708 aktiva och 160 kontroll) rekryterades till dessa studier.

I fas II-studien D2201 (RESOLVE) behandlades 151 patienter med ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) eller sham (n=49) med månatliga intravitrealinjektioner. Genomsnittlig förändring i BCVA från månad 1 till 12 jämfört med utgångsvärdet var +7,8 ($\pm 7,72$) bokstäver för den sammanslagna gruppen ranibizumabbehandlade patienter (n=102), jämfört med -0,1 ($\pm 9,77$) bokstäver för sham-behandlade patienter, och den genomsnittliga förändringen i BCVA vid månad 12 från utgångsvärdet var 10,3 ($\pm 9,1$) bokstäver jämfört med -1,4 ($\pm 14,2$) bokstäver, ($p < 0,0001$ för behandlingsdifferensen).

I fas III-studien D2301 (RESTORE) randomiserades 345 patienter i ett 1:1:1-förhållande för behandling med ranibizumab 0,5 mg som monoterapi och sham-fotokoagulation med laser, kombinerad ranibizumab 0,5 mg och fotokoagulation med laser eller sham-injektion och fotokoagulation med laser. 240 patienter som tidigare genomfört den 12 månader långa RESTORE-studien rekryterades till den 24 månader långa öppna förlängda multicenterstudien (RESTORE Extension). Patienterna behandlades med ranibizumab 0,5 mg vid behov (VB) i samma öga som under kärnstudien (D2301 RESTORE).

Viktiga resultatmått är sammanfattade i tabell 5 (RESTORE och Extension) och figur 4 (RESTORE).

Figur 4 Medelförändring i synskärpa från utgångsvärdet över tid i studie D2301 (RESTORE)



BL=utgångsvärde; SE=medelvärdets medelfel

*Skillnad i minsta kvadratmedelvärde, $p < 0,0001/0,0004$ baserat på tvåsidigt stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel-test

Effekten vid månad 12 var likartad i de flesta subgrupperna. Patienter med BCVA vid baslinjen > 73 bokstäver och makulaödem med central retinal tjocklek på $< 300 \mu\text{m}$ verkade inte ha någon nytta av behandling med ranibizumab jämfört med fotokoagulation med laser.

Tabell 5 Resultat vid månad 12 i studien D2301 (RESTORE) och månad 36 i studien D2301-E1 (RESTORE Extension)

Resultatmått vid månad 12 jämfört med utgångsvärdet i studie D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	Laser n=110
Genomsnittlig medelförändring i BCVA från månad 1 till månad 12 ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Genomsnittlig förändring i BCVA vid månad 12 (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Ökning med ≥ 15 bokstäver eller BCVA ≥84 bokstäver vid månad 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Genomsnittligt antal injektioner (månad 0–11)	7,0	6,8	7,3 (sham)
Resultatmått vid månad 36 jämfört med utgångspunkten för D2301 (RESTORE) i studien D2301-E1 (RESTORE Extension)	Tidigare ranibizumab 0,5 mg n=83	Tidigare ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Tidigare laser n=74*
Genomsnittlig förändring i BCVA vid månad 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Genomsnittlig förändring i BCVA vid månad 36 (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Ökning med ≥ 15 bokstäver eller BCVA ≥ 84 bokstäver vid månad 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Genomsnittligt antal injektioner (månad 12–35)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0,0001 för jämförelser av ranibizumab- och lasergruppen.

n i D2301-E1 (RESTORE Extension) är antalet patienter som har både ett utgångsvärde både för D2301 (RESTORE) (månad 0) och besöket vid månad 36.

* Den andel patienter som inte behövde behandling med ranibizumab under utökningsfasen var 19 %, 25 % respektive 20 % i de grupper som tidigare fått ranibizumab, ranibizumab + laser respektive laser.

Man observerade statistiskt signifikanta patientrapporterade förbättringar för de flesta synrelaterade funktioner med ranibizumabbehandling (med eller utan laser) jämfört med kontrollgruppen, enligt mätningar med NEI VFQ-25. För övriga underkategorier i frågeformuläret kunde inga skillnader påvisas.

Den långsiktiga säkerhetsprofilen för ranibizumab som observerades under den 24 månader långa utökade studien överensstämmer med ranibizumabs befintliga säkerhetsprofil.

I fas IIIb-studien D2304 (RETAIN) randomiserades 372 patienter i grupper med ett 1:1:1-förhållande för att erhålla:

- kombinerad ranibizumab-behandling med 0,5 mg ranibizumab och fotokoagulation med laser enligt "treat-and-extend"-modellen (TE),
- monoterapi med ranibizumab 0,5 mg enligt TE-modellen,
- monoterapi med ranibizumab 0,5 mg VB.

I samtliga grupper administrerades ranibizumab månatligen tills dess att BCVA bedömdes som stabil vid kontroller tre månader i rad. För TE-modellen administrerades ranibizumab med 2–3 månaders mellanrum. Behandlingen återinfördes för alla grupper när en reduktion i BCVA på grund av progression av DME observerades, och fortsatte tills BCVA åter stabiliserats.

Antalet planerade behandlingsbesök efter de 3 initiala injektionerna var 13 och 20 för TE- respektive VB-modellen. För bägge TE-behandlingsmodellerna gällde att över 70 % av patienterna hade en stabil BCVA med en genomsnittlig besöksfrekvens på ≥ 2 månader.

Viktiga resultatmått är sammanfattade i tabell 6.

Tabell 6 Resultat studie D2304 (RETAIN)

Resultatmått jämfört med baslinjen	TE ranibizumab 0,5 mg + laser n=117	TE ranibizumab 0,5 mg enbart n=125	VB ranibizumab 0,5 mg n=117
Genomsnittlig medelförändring i BCVA från månad 1 till månad 12 (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Genomsnittlig medelförändring i BCVA från månad 1 till månad 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Genomsnittlig förändring i BCVA vid månad 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Ökning på ≥ 15 bokstäver eller BCVA ≥ 84 bokstäver vid månad 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Genomsnittligt antal injektioner (månad 0-23)	12,4	12,8	10,7

^ap<0,0001 för bedömning av ”non-inferiority” (inte sämre än) jämfört med VB

I DME-studier åtföljdes förbättringen av BCVA av en kontinuerlig minskning av central retinal tjocklek för alla behandlingsgrupper.

Behandling av PDR

Den kliniska säkerheten och effekten av ranibizumab hos patienter med PDR har bedömts i Protokoll S som utvärderade behandling med ranibizumab 0,5 mg intravitreal injektion jämfört med panretinal fotokoagulation (PRP). Primär endpoint var förändring i genomsnittlig synskärpa vid år 2. Dessutom bedömdes förändring i svårighetsgraden av diabetesretinoati (DR) med hjälp av ögonbottensfotografier genom att använda DRSS (diabetic retinopathy severity score).

Protokoll S var en randomiserad, aktivt kontrollerad, parallell, non-inferior, fas III multicenterstudie där 305 patienter (394 studieögon) med PDR med eller utan DME vid baseline rekryterades. Studien jämförde intravitreal injektioner av ranibizumab 0,5 mg med standardbehandling med PRP. Totalt randomiserades 191 ögon (48,5 %) till ranibizumab 0,5 mg och 203 ögon (51,5 %) till PRP. Totalt 88 ögon (22,3 %) hade DME vid baseline: 42 (22,0 %) och 46 (22,7 %) ögon i ranibizumab respektive PRP-gruppen.

I studien var förändringen i genomsnittlig synskärpa vid år 2 +2,7 bokstäver i gruppen som behandlats med ranibizumab jämfört med -0,7 bokstäver i gruppen som behandlats med PRP. Skillnaden i minsta kvadratmedelvärde (least square means) var 3,5 bokstäver (95 % KI: [0,2 till 6,7]).

Vid år 1 fick 41,8 % av ögonen en ≥ 2 -stegs förbättring i DRSS vid behandling med ranibizumab (n=189) jämfört med 14,6 % av ögonen som behandlats med PRP (n=199). Den uppskattade skillnaden mellan ranibizumab och laser var 27,4 % (95 % KI: [18,9, 35,9]).

Tabell 7 DRSS förbättring eller försämring med ≥ 2 eller ≥ 3 steg vid år 1 i Protokoll S (Last observation carried forward (LOCF)-metoden)

Kategoriserad förändring från baseline	Protokoll S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Skillnad i proportion (%), KI
≥ 2 -stegs förbättring			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9, 35,9)
≥ 3 -stegs förbättring			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9, 32,6)
≥ 2 -stegs försämring			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7, -5,2)
≥ 3 -stegs försämring			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3, -0,5)
DRSS = diabetic retinopathy severity score, n = antal patienter som uppfyllde tillståndet vid år 1, N = totala antalet studieögon.			

I gruppen som behandlats med ranibizumab i Protokoll S, var vid år 1 ≥ 2 -stegs förbättringen i DRSS likartad i ögon utan DME (39,9 %) och vid baseline DME (48,8 %).

En analys av 2-årsdata från Protokoll S visade att 42,3 % (n=80) av ögonen i gruppen som behandlats med ranibizumab hade en ≥ 2 -stegs förbättring av DRSS från baseline jämfört med 23,1 % (n=46) av ögonen i PRP-gruppen. I gruppen som behandlats med ranibizumab observerades en ≥ 2 -stegs förbättring av DRSS från baseline hos 58,5 % av ögonen vid baseline DME och 37,8 % (n=56) av ögonen utan DME.

DRSS bedömdes också i tre separata fas III DME-studier med aktiv kontroll (ranibizumab 0,5 mg PRN jämfört med laser) som inkluderade totalt 875 patienter, av vilka cirka 75 % var av asiatiskt ursprung. I en metaanalys av dessa studier upplevde 48,4 % av patienterna (n=315) med graderbara DRSS-poäng i gruppen klassade med måttligt svår icke-proliferativ DR (NPDR) eller sämre vid baslinjen en ≥ 2 -stegs förbättring i DRSS vid månad 12 vid behandling med ranibizumab (n=192) jämfört med 14,6 % av patienterna behandlade med laser (n=123). Den uppskattade skillnaden mellan ranibizumab och laser var 29,9 % (95 % KI: [20,0, 39,7]). Hos 405 DRSS-graderbara patienter med måttlig NPDR eller bättre observerades en ≥ 2 -stegsförbättring av DRSS hos 1,4 % respektive 0,9 % av ranibizumab respektive lasergrupperna.

Behandling av synnedsättning på grund av makulaödem till följd av RVO

Den kliniska säkerheten och effekten av ranibizumab hos patienter med synnedsättning på grund av makulaödem till följd av RVO har bedömts i de randomiserade, dubbelmaskerade, kontrollerade studierna BRAVO och CRUISE som rekryterat patienter med BRVO (n=397) och CRVO (n=392). I båda studierna fick patienterna antingen 0,3 mg eller 0,5 mg ranibizumab eller sham-injektioner. Efter 6 månader fick patienterna i sham-kontrollgruppen byta till 0,5 mg ranibizumab.

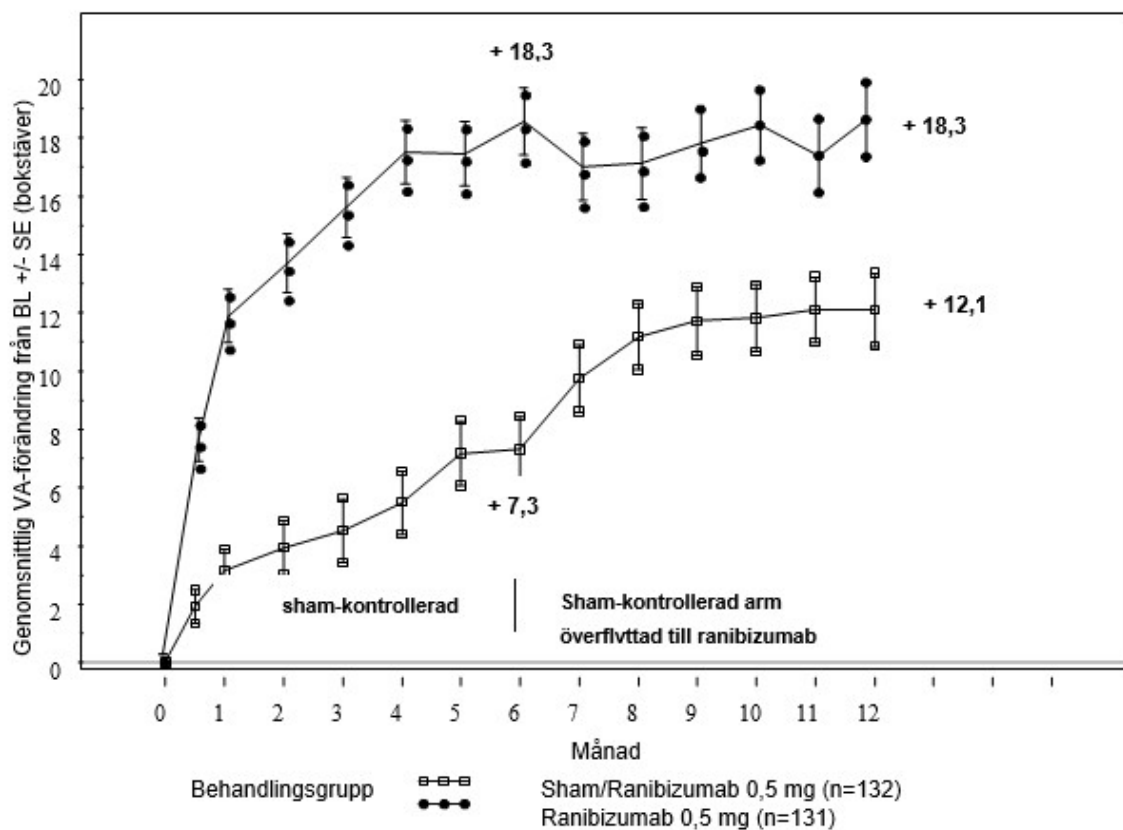
Viktiga resultatmått från BRAVO och CRUISE är sammanfattade i tabell 8 och figur 5 och 6.

Tabell 8 Resultat vid månad 6 och 12 (BRAVO och 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)
Genomsnittlig förändring i synskärpa vid månad 6 ^a (bokstäver) (SD) (primärt effektmått)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Genomsnittlig förändring i BCVA vid månad 12 (bokstäver) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Ökning på ≥15 bokstäver i synskärpa vid månad 6 ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Ökning på ≥15 bokstäver i synskärpa vid månad 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Andel (%) som får laser rescue över 12 månader	61,4	34,4	N/A	N/A

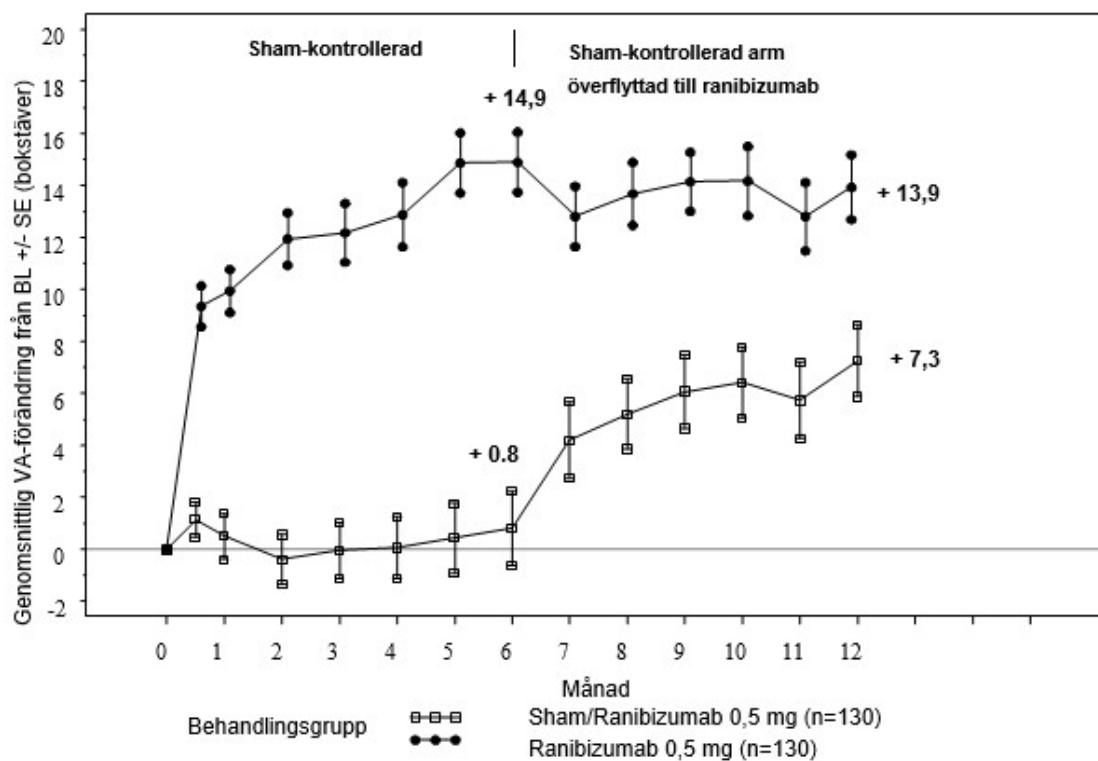
^ap<0,0001 för båda studierna

Figur 5 Genomsnittlig förändring från baslinje-BCVA över tid till månad 6 och månad 12 (BRAVO)



BL=utgångsvärde; SE=medelvärkets medelfel

Figur 6 Genomsnittlig förändring från baslinje-BCVA över tid till månad 6 och månad 12 (CRUISE)



BL=utgångsvärde; SE=medelvärdets medelfel

I båda studierna åtföljdes synförbättringen av en kontinuerlig och signifikant minskning av makulaödemet vid mätning av den centrala retinala tjockleken.

Hos patienter med CRVO (CRUISE och förlängningsstudie HORIZON): Patienter behandlade med sham-injektioner under de första 6 månaderna och som därefter fick ranibizumab uppnådde inte jämförbar förbättring i VA vid månad 24 (~6 bokstäver) jämfört med patienter behandlade med ranibizumab från studiestart (~12 bokstäver).

Man observerade statistiskt signifikanta patientrapporterade förbättringar med ranibizumabbehandling i subskalor relaterade till aktivitet som kräver seende på nära och långt håll jämfört med kontrollgruppen, enligt mätningar med NEI VFQ-25.

Den långsiktiga (24 månader) kliniska säkerheten och effekten av ranibizumab på patienter med nedsatt syn på grund av makulaödem till följd av RVO bedömdes i studierna BRIGHTER (BRVO) och CRYSTAL (CRVO). I båda studierna fick patienterna 0,5 mg ranibizumab PRN dosregim med utgångspunkt från individualiserade stabiliseringskriterier. BRIGHTER var en 3-armad randomiserad aktivt kontrollerad studie som jämförde 0,5 mg ranibizumab given som monoterapi eller i kombination med infogande laserfotokoagulation till enbart laserfotokoagulation. Efter 6 månader kunde patienter i laserarmen ta emot 0,5 mg ranibizumab. CRYSTAL var en enkelarmad studie med 0,5 mg ranibizumab monoterapi.

De viktigaste resultaten från BRIGHTER och CRYSTAL visas i tabell 9.

Tabell 9 Resultat vid månad 6 och 24 (BRIGHTER och 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
Genomsnittlig BCVA-förändring vid månad 6 ^a (bokstäver) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Genomsnittlig BCVA-förändring vid månad 24 ^b (bokstäver) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Förbättring med ≥15 bokstäver i BCVA vid månad 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Genomsnittligt antal injektioner (SD) (Månad 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a p<0,0001 för båda jämförelserna i BRIGHTER vid månad 6: ranibizumab 0,5 mg jämfört med laser och ranibizumab 0,5 mg + laser jämfört med laser. ^b p<0,0001 för nollhypotes i CRYSTAL att den genomsnittliga förändringen vid månad 24 från baseline är noll. Från och med månad 6 var behandling med ranibizumab 0,5 mg tillåten (24 patienter behandlades				

I BRIGHTER visade sig ranibizumab 0,5 mg med tillsatt laserterapi inte vara underlägset jämfört med ranibizumab monoterapi från baseline till månad 24 (95 % KI: -2,8; 1,4).

I båda studierna observerades en snabb och statistiskt signifikant minskning från baseline i central retinal tjocklek vid månad 1. Den här effekten upprätthölls till månad 24.

Effekten av behandling med ranibizumab var likartad oavsett förekomsten av retinal ischemi. I BRIGHTER hade patienter med ischemi (N = 46) eller utan (N = 133) och behandlade med ranibizumab-monoterapi en genomsnittlig förändring från baseline med +15,3 och +15,6 bokstäver, respektive, vid månad 24. I CRYSTAL hade patienter med ischemi (N = 53) eller utan (N = 300) och behandlade med ranibizumab-monoterapi en genomsnittlig förändring från baseline med +15,0 och +11,5 bokstäver, respektive.

Effekten i termer av synförbättring observerades hos alla patienter behandlade med 0,5 mg ranibizumab-monoterapi oavsett deras sjukdoms varaktighet i både BRIGHTER och CRYSTAL. Hos patienter med mindre än 3 månaders sjukdom observerades en ökning av synskärpan med 13,3 och 10,0 bokstäver under månad 1; och 17,7 och 13,2 bokstäver vid månad 24 i BRIGHTER och CRYSTAL, respektive. Motsvarande förbättring av synskärpan hos patienter med ≥12 månaders sjukdom var 8,6 och 8,4 bokstäver i respektive studier. Initiering av behandling vid tidpunkten för diagnos bör övervägas.

Den långsiktiga säkerhetsprofilen med ranibizumab observerade i 24-månaders studierna är konsistent med den kända säkerhetsprofilen för ranibizumab.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ranibizumab, för alla grupper av den pediatrika populationen för neovaskulär AMD, synnedsättning på grund av DME, synnedsättning på grund av makulaödem till följd av RVO och synnedsättning på grund av CNV och diabetesretinopati (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter månatlig intravitreal administrering av ranibizumab till patienter med neovaskulär AMD, var serumkoncentrationerna av ranibizumab generellt låga, med maximivåer (C_{max}) vanligtvis under den ranibizumab-koncentration som är nödvändig för att hämma den biologiska aktiviteten hos VEGF med 50 % (11-27 ng/ml, enligt bedömning i en *in vitro*-analys av cellproliferation). C_{max} var dosproportionell över dosintervallet 0,05 till 1,0 mg/öga. Serumkoncentrationer hos ett begränsat antal DME patienter indikerar att en något högre systemisk exponering inte kan uteslutas jämfört med den hos patienter med neovaskulär AMD. Serumkoncentrationer av ranibizumab hos RVO-patienter var likartade eller något högre jämfört med de som observerades hos patienter med neovaskulär AMD.

Baserat på analys av populationsfarmakokinetik och elimineringen av ranibizumab från serum för patienter med neovaskulär AMD som behandlats med 0,5 mg-dosen, så är den genomsnittliga vitreala halveringstiden för ranibizumab cirka 9 dagar. Vid månatlig intravitreal administrering av ranibizumab 0,5 mg/öga predikteras att C_{max} för ranibizumab i serum, uppnått cirka 1 dag efter dosering, generellt ska ligga mellan 0,79 och 2,90 ng/ml, och C_{min} predikteras ligga generellt mellan 0,07 och 0,49 ng/ml. Ranibizumab-koncentrationer i serum förutsägs vara cirka 90 000 gånger lägre än ranibizumab-koncentrationer i glaskroppen.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Formella studier för att bedöma farmakokinetiken för ranibizumab hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte utförts. I en farmakokinetisk populationsanalys av patienter med neovaskulär AMD, hade 68 % (136 av 200) av patienterna nedsatt njurfunktion (46,5 % lindrig [50-80 ml/min], 20 % måttlig [30-50 ml/min] och 1,5 % allvarlig [<30 ml/min]). Av RVO-patienterna hade 48,2 % (253 av 525) nedsatt njurfunktion (36,4 % lindrig, 9,5 % måttlig och 2,3 % allvarlig). Systemisk clearance var något lägre, men detta var inte kliniskt signifikant.

Nedsatt leverfunktion: Formella studier för att bedöma farmakokinetiken för ranibizumab hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bilateral intravitreal administrering av ranibizumab till cynomolgus-apor med doser mellan 0,25 mg/öga och 2,0 mg/öga en gång varannan vecka i upp till 26 veckor ledde till dosberoende ögoneffekter.

Intraokulärt skedde dosberoende ökning av ljusväg och inflammatoriska celler (flare) i främre kammaren med en topp 2 dagar efter injektion. Allvarlighetsgraden i den inflammatoriska responsen minskade generellt sett vid påföljande injektioner eller under tillfrisknande. I det bakre segmentet uppkom vitreal cellinfiltration och grumlingar, vilket också verkade vara dosberoende och generellt sett kvarstod till slutet av behandlingsperioden. I 26-veckorsstudien förvärrades den vitreala inflammationen i takt med antalet injektioner. Belägg för reversibilitet observerades dock efter tillfrisknande. Karaktären och tidpunkten för inflammationen i det bakre segmentet tyder på en immunmedierad antikroppsrespons, som kan vara kliniskt irrelevant. Kataraktbildning observerades hos vissa djur efter en relativt lång period av intensiv inflammation, vilket tyder på att linsförändringarna var sekundära till allvarlig inflammation. En övergående ökning av det intraokulära trycket efter dosen observerades efter intravitreal injektioner, oavsett dos.

Mikroskopiska ögonförändringar var relaterade till inflammation och indikerade inte degenerativa processer. Granulomatösa inflammatoriska förändringar noterades i synnervspapillen i vissa ögon. Dessa förändringar i det posteriora segmentet minskade, och gick i vissa fall tillbaka helt, under återhämtningsperioden.

Efter intravitreal administrering kunde inga tecken på systemisk toxicitet upptäckas. Antikroppar mot ranibizumab återfanns i serum och glaskropp hos en delgrupp av de behandlade djuren.

Karcinogenitets- och mutagenitetsdata saknas.

Intravitreal ranibizumab-behandling till gravida apor som gav maximal systemisk exponering på 0,9 till 7 gånger största tänkbara kliniska exponering framkallade inte utvecklingsrelaterad toxicitet eller teratogenicitet och hade ingen effekt på moderkakans vikt eller struktur, men baserat på dess farmakologiska effekt skall ranibizumab betraktas som potentiellt teratogent och embryo-/fetotoxiskt.

Avsaknaden av ranibizumabmedierade effekter på embryo-fetal utveckling är rimligen relaterad huvudsakligen till oförmågan hos Fab-fragmentet att korsa moderkakan. Likväl beskrevs ett fall med höga ranibizumabserumnivåer hos modern och förekomst av ranibizumab i fetalt serum, vilket tyder på att anti-ranibizumab-antikroppen agerade som (Fc-region innehållande) bärarprotein för ranibizumab, därmed minskades dess serumclearance hos modern och möjliggjordes dess placentaöverföring. Då undersökningarna av embryo-fetal utveckling genomfördes i friska gravida djur och sjukdom (t.ex. diabetes) kan modifiera permeabiliteten av moderkakan gentemot ett Fab-fragment, bör denna studie tolkas med försiktighet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

α,α -trehalosdihydrat
Histidinhydroklorid, monohydrat
Histidin
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Inför användning kan den öppnade injektionsflaskan förvaras i rumstemperatur (temperatur som ej överstiger 30 °C) i upp till 2 månader.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning med enbart injektionsflaska

En injektionsflaska (typ I-glas) med propp (klorobutylgummi), innehållande 0,23 ml steril lösning.

Förpackning med injektionsflaska + filterkanyl + injektionskanyl

En injektionsflaska (typ I-glas) med propp (klorobutylgummi), innehållande 0,23 ml steril lösning.
1 trubbig filterkanyl (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) och 1 injektionskanyl (30 G x 1½", 0,3 mm x 13 mm).

Eventuellt kommer inte alla förpackningstyper att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förpackning med enbart injektionsflaska

Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk. Efter injektion måste återstående läkemedel kasseras. Om det finns tecken på att injektionsflaskan har skadats eller om det förefaller som om den är manipulerad kan den inte användas. Sterilitet kan inte garanteras om förseglingen av förpackningen inte är intakt.

För beredning och intravitreal injektion krävs följande medicintekniska produkter för engångsbruk:

- en 5 µm filterkanyl (18 G)
- en injektionskanyl (30 G x 1½") och en 1 ml steril spruta (med 0,05 ml-markering)

Dessa medicintekniska produkter är inte inkluderade i denna förpackning.

Förpackning med injektionsflaska + filterkanyl + injektionskanyl

Injektionsflaskan, filterkanylen och injektionskanylen är endast avsedda för engångsbruk. Återanvändning kan leda till infektion eller sjukdom/skada. Alla komponenter är sterila. Om det finns tecken på att en komponent har skadats eller om det förefaller som om den är manipulerad får den inte användas. Sterilitet kan endast garanteras om förseglingen av förpackningen är intakt.

För beredning och intravitreal injektion krävs följande medicintekniska produkter för engångsbruk:

- en 5 µm filterkanyl (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, bifogad)
- en injektionskanyl (30 G x 1½", 0,3 mm x 13 mm, bifogad)
- en 1 ml steril spruta (med 0,05 ml-markering, inte inkluderad i denna förpackning).

Följ nedanstående instruktioner vid beredning av Byooviz för intravitreal administrering **hos vuxna**:

1. Före uppdragning skall den yttre delen av gummimembranet på ampullen desinficeras.
2. Montera en 5 µm-filterkanyl (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) på en 1 ml-spruta med aseptisk teknik. Tryck ner den trubbiga filterkanylen i mitten av ampullens gummimembran, tills kanylen når ampullens botten.
3. Håll ampullen i upprätt läge, endast lätt lutad för att lättare få upp hela innehållet, och drag upp all vätska.
4. Se till att sprutkolven dras tillbaka helt när ampullen töms, för att försäkra att filterkanylen helt töms på innehållet.
5. Koppla loss sprutan från den trubbiga filterkanylen och lämna kvar filterkanylen i ampullen. Filterkanylen skall inte användas till den intravitreal injektionen utan skall kasseras efter att innehållet i ampullen dragits upp.
6. Montera aseptiskt på en injektionskanyl (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm) på sprutan.
7. Tag försiktigt bort skyddshylsan från den sterila kanylen utan att kanylen lossnar från sprutan.
8. Observera: Håll i nålfästet på kanylen när skyddshylsan tas bort.
9. Avlägsna försiktigt luften tillsammans med överskottslösningen och justera dosen så att det finns 0,05 ml kvar i sprutan. Sprutan är nu klar för injektion.

Observera: Torka inte av kanylen. Drag inte tillbaka sprutkolven efter att sprutan gjorts i ordning.

Efter genomförd injicering ska nålen inte på nytt förses med skyddslock eller kopplas bort från sprutan. Kassera den använda sprutan med nålen kvarsittande i tillämplig behållare för vassa föremål eller enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1572/001
EU/1/21/1572/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 augusti 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Wacker Biotech GmbH
Hans-Knöll-Straße 3
07745 Jena
Tyskland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Byooviz i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsmaterialets innehåll och format med behörig nationell myndighet.

Utbildningsmaterialets syfte är att tillhandahålla adekvat patientutbildning om viktiga tecken och symptom på möjliga biverkningar samt när patienten omgående bör söka läkare, för att snabbt identifiera och behandla dessa händelser.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall säkerställa att alla oftalmologikliniker där Byooviz förväntas användas, i varje medlemsstat där Byooviz marknadsförs, är försedda med ett up-to-date patientinformationspaket.

Patientinformationspaketet bör tillhandahållas både i form av en patientinformationsfolder och en ljudfil som huvudsakligen innehåller följande:

- Bipacksedel
- Hur förbereda sig inför Byooviz-behandlingen
- Vad sker efter Byooviz-behandlingen
- Viktiga tecken och symptom på allvarliga biverkningar inklusive förhöjt intraokulärt tryck, intraokulär inflammation, näthinneavlossning och –ruptur och infektiös endoftalmit
- När skall man omgående söka hjälp av den behandlande läkaren

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

INJEKTIONSFLASKA + FILTERKANYL + INJEKTIONSKANYL

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Byooviz 10 mg/ml injektionsvätska, lösning
ranibizumab
2,3 mg/0,23 ml

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 10 mg ranibizumab. En injektionsflaska innehåller 2,3 mg ranibizumab i 0,23 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också α,α -trehalosdihydrat; histidinhydroklorid, monohydrat; histidin; polysorbat 20; vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1x 0,23 ml injektionsflaska (2,3 mg),

1 filterkanyl

1 injektionskanyl

Enskild dos för vuxna: 0,5 mg/0,05 ml. Mata ut överskottsvolym.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravitreal användning.

Injektionsflaska och kanyler endast för engångsbruk.

Filterkanylen är inte avsedd för injektion.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1572/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Byooviz 10 mg/ml
Injektionsvätska
ranibizumab
Intravitreal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,3 mg/0,23 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Byooviz 10 mg/ml injektionsvätska, lösning
ranibizumab
2,3 mg/0,23 ml

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 10 mg ranibizumab. En injektionsflaska innehåller 2,3 mg ranibizumab i 0,23 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också α,α -trehalosdihydrat; histidinhydroklorid, monohydrat; histidin; polysorbat 20; vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1x 0,23 ml injektionsflaska (2,3 mg).
Enskild dos för vuxna: 0,5 mg/0,05 ml. Mata ut överskottsvolymer.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravitreal användning.
Injektionsflaska endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1572/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Byooviz 10 mg/ml
Injektionsvätska
ranibizumab
Intravitreal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,3 mg/0,23 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: information till vuxen patient

Byooviz 10 mg/ml injektionsvätska, lösning ranibizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

VUXNA

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Byooviz är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Byooviz
3. Hur Byooviz ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Byooviz ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Byooviz är och vad det används

för Vad Byooviz är

Byooviz är en lösning som injiceras i ögat. Byooviz tillhör en grupp läkemedel som kallas antineovaskulära medel. Det innehåller den aktiva substansen ranibizumab.

Vad Byooviz används för

Byooviz används hos vuxna för att behandla olika ögonsjukdomar som orsakar synnedsättning.

Sådana sjukdomar beror på skador på näthinnan (den ljuskänsliga hinnan längst bak i ögat). Skadorna kan orsakas av:

- Tillväxt av läckande, onormala blodkärl. Detta inträffar vid sjukdomar som åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) och proliferativ diabetesretinopati (PDR, en sjukdom som orsakas av diabetes. Det kan också vara associerat med koroidal neovaskularisering (CNV) som följd av patologisk myopi (PM), angioida strimmor, central serös korioretinopati eller inflammatorisk CNV.
- Makulaödem (svullnad av näthinnans mittersta del). Svullnaden kan orsakas av diabetes (en sjukdom som kallas diabetesmakulaödem, DME) eller genom blockering av blodkärl i näthinnan (en sjukdom som kallas retinal venocklusion, RVO).

Hur Byooviz verkar

Byooviz känner igen och binder specifikt till ett protein som kallas human vaskulär endotelial tillväxtfaktor A (VEGF-A) och som finns i ögat. Om det finns för mycket VEGF-A orsakar det onormal tillväxt av blodkärl och svullnad i ögat, något som kan leda till synnedsättning vid sjukdomar som AMD, DME, PDR, RVO, PM and CNV. Genom att binda till VEGF-A kan Byooviz blockera dess verkningar och förhindra denna onormala tillväxt och svullnad.

Vid dessa sjukdomar kan Byooviz hjälpa till att stabilisera och i många fall förbättra synen.

2. Vad du behöver veta innan du får Byooviz

Du får inte behandlas med Byooviz

- Om du är allergisk mot ranibizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en infektion i eller runt ögat.
- Om du har smärta eller rodnad (allvarlig inflammation) i ögat.

Varningar och försiktighetsmått

Tala med läkare innan du får Byooviz

- Byooviz ges som en injektion i ögat. Ibland kan det uppkomma en infektion i ögats inre del, smärta eller rodnad (inflammation), avlossning eller bristning av något av skikten i ögats bakre del (näthinneavlossning eller –ruptur och avlossning eller ruptur av näthinnepigmentepitel) eller grumling av linsen (grå starr) efter behandling med Byooviz. Det är viktigt att identifiera och behandla en sådan infektion eller näthinneavlossning snarast möjligt. Tala omedelbart om för din läkare om du får sådana tecken som ögonsmärta eller ökat obehag, förvärrad rodnad i ögat, dimmig eller försämrad syn, ökat antal små partiklar i synfältet eller ökad ljuskänslighet.
- Hos vissa patienter kan trycket i ögat öka under en kort tid direkt efter injektionen. Det är inte säkert att du märker detta, därför kan läkaren kontrollera detta efter varje injektion.
- Informera läkaren om du har haft ögonsjukdomar eller genomgått ögonbehandlingar tidigare, eller om du har haft en stroke eller har upplevt övergående tecken på stroke (svaghet eller förlamning av lemmar eller ansikte, svårigheter att tala eller förstå). Läkaren tar hänsyn till dessa uppgifter när han eller hon bedömer om Byooviz utgör lämplig behandling för dig.

För mer detaljerad information om biverkningar som kan uppstå vid behandling med Byooviz, se avsnitt 4 ("Eventuella biverkningar").

Barn och ungdomar (under 18 år)

Användning av Byooviz till barn och tonåringar har inte fastställts och kan därför inte rekommenderas.

Andra läkemedel och Byooviz

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning

- Kvinnor som kan bli gravida måste använda effektiva preventivmedel under behandling och minst ytterligare tre månader efter sista injektion med Byooviz.
- Det finns ingen erfarenhet av att använda Byooviz till gravida kvinnor. Byooviz bör inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna hos det ofödda barnet. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare före behandling med Byooviz.
- Små mängder ranibizumab kan utsöndras i bröstmjolk, därför rekommenderas inte Byooviz under amning. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du behandlas med Byooviz.

Körförmåga och användning av maskiner

Efter behandling med Byooviz kan du tillfälligt se suddigt. Om detta händer ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän suddigheten försvunnit.

3. Hur Byooviz ges

Byooviz ges som en enstaka injektion i ögat av din ögonläkare under lokalbedövning. Den vanliga dosen i en injektion är 0,05 ml (som innehåller 0,5 mg aktiv substans). Intervallet mellan två doser injicerade i samma öga ska vara minst fyra veckor. Alla Byooviz-injektioner ges av din ögonläkare.

Före injektionen tvättar läkaren ögat noga för att förhindra infektion. Läkaren ger även lokalbedövning för att minska eller förhindra smärta som du kan få av injektionen.

Behandlingen inleds med en injektion av Byooviz per månad. Din läkare kommer att övervaka tillståndet för ditt öga, och beroende på hur du reagerar på behandlingen kommer läkaren att avgöra om och när du behöver ytterligare behandling.

Detaljerade bruksanvisningar finns i slutet av bipacksedeln under ”Hur Byooviz tillbereds och administreras”.

Äldre (65 år och äldre)

Byooviz kan användas till personer som är 65 år och äldre utan dosjustering.

Innan behandlingen med Byooviz avbryts

Om du överväger att avbryta behandlingen med Byooviz, bör du gå på nästa återbesök och diskutera detta med läkaren. Läkaren informerar dig och bestämmer hur länge du skall behandlas med Byooviz.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningarna i samband med administreringen av Byooviz beror antingen på själva läkemedlet eller på injektionsproceduren och påverkar främst ögat.

De allvarligaste biverkningarna beskrivs nedan:

Vanliga allvarliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 personer): Avlossning eller bristning av skiktet i ögats bakre del (näthinneavlossning eller –ruptur), som leder till ljusblixtar med prickar/fläckar och utvecklas till en övergående synförlust, eller grumling av linsen (katarakt).

Mindre vanliga allvarliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 personer): Blindhet, infektion i ögongloben (endoftalmit) med inflammation i ögats inre del.

Symptom du kan få är smärta eller obehag i ögat, förvärrad rodnad i ögat, dimmig eller försämrad syn, ökat antal små partiklar i synfältet eller ökad ljuskänslighet. **Kontakta läkare omedelbart om du utvecklar någon av dessa biverkningar.**

De oftast rapporterade biverkningarna beskrivs nedan:

Mycket vanliga biverkningar (kan påverka mer än 1 av 10 personer)

Biverkningar i ögat innefattar: Inflammation i ögat, blödning bak i ögat (retinal blödning), synstörningar, ögonsmärta, små partiklar eller prickar/fläckar i synfältet, blodsprängt öga, ögonirritation, en känsla av att ha något i ögat, ökad tårproduktion, inflammation eller infektion i ögonlockskanten, torrhet i ögat, rodnad eller klåda i ögat och höjt tryck i ögat.

Biverkningarna som inte har med synen att göra innefattar: halsont, nästäppa, rinnande näsa, huvudvärk och ledsmärta.

Andra biverkningar som kan förekomma efter behandling med Byooviz beskrivs nedan:

Vanliga biverkningar

Biverkningar i ögat innefattar: Minskad synskärpa, svullnad i en del av ögat (druvhinna, hornhinna), inflammation i hornhinnan (ögats främre del), små märken på ögats yta, dimsyn, blödning vid injektionsstället, blödning i ögat, utsöndring från ögat i samband med klåda, rodnad och svullnad (konjunktivit), ljuskänslighet, obehag i ögat, svullnad i ögonlocket, smärta i ögonlocket.

Biverkningar som inte har med synen att göra innefattar: Urinvägsinfektion, lågt antal röda blodkroppar (med sådana symptom som trötthet, andfåddhet, yrsel, blekhet), oro, hosta, illamående, allergiska reaktioner som hudutslag, nässelutslag, klåda och hudrodnad.

Mindre vanliga biverkningar

Biverkningar i ögat innefattar: Inflammation och blödning i främre delen av ögat, varansamling i ögat, förändringar i de centrala delarna av ögats yta, smärta eller irritation vid injektionsstället, onormal känsla i ögat, irritation i ögonlocket.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Byooviz ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
- Inför användning kan den öppnade injektionsflaskan förvaras i temperaturer som inte överstiger 30 °C i upp till 2 månader.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Använd inte produkten om förpackningen är skadad.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ranibizumab. Varje ml innehåller 10 mg ranibizumab. Varje injektionsflaska innehåller 2,3 mg ranibizumab i 0,23 ml lösning. Detta motsvarar en lämplig mängd för att administrera en enskild dos på 0,05 ml innehållande 0,5 mg ranibizumab.
- Övriga innehållsämnen är α,α -trehalosdihydrat; histidinhydroklorid, monohydrat; histidin; polysorbat 20; vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Byooviz är en injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska (0,23 ml). Vattenlösningen är klar, färglös till svagt gul.

Två olika förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

Förpackning med enbart injektionsflaska

Förpackning innehållande en injektionsflaska med ranibizumab med propp av klorobutylgummi. Injektionsflaskan är endast för engångsbruk.

Förpackning med injektionsflaska + filterkanyl + injektionskanyl

Förpackning innehållande en injektionsflaska av glas med ranibizumab med propp av klorobutylgummi, en trubbig filterkanyl (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometer) för uppdragning av innehållet i injektionsflaskan, och en injektionskanyl (30 G x 1½", 0,3 mm x 13 mm). Alla komponenterna är endast för engångsbruk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

FÖLJANDE UPPGIFTER ÄR ENDAST AVSEDDA FÖR HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL:

Se även avsnitt 3 ”Hur Byooviz ges”.

Hur Byooviz tillbereds och administreras hos vuxna

Injektionsflaska för engångsbruk, endast avsedd för intravitreal användning.

Byooviz skall administreras av en utbildad oftalmolog med erfarenhet av intravitreala injektioner.

Vid våt AMD, vid CNV, vid PDR och vid nedsatt syn på grund av DME eller makulaödem till följd av RVO är den rekommenderade dosen av Byooviz 0,5 mg en gång i månaden i form av en intravitreal injektion. Detta motsvarar en injektionsvolym på 0,05 ml. Intervallet mellan två doser injicerade i samma öga ska vara minst fyra veckor.

Behandlingen inleds med en injektion per månad och fortsätter tills maximal synskärpa har uppnåtts och/eller inga tecken på sjukdomsaktivitet förekommer, det vill säga inga förändringar avseende synskärpa och andra sjukdomstecken eller symptom under pågående behandling. Hos patienter med våt AMD, DME, PDR och RVO, kan det vara nödvändigt att initialt ge tre eller flera på varandra följande, månatliga injektioner.

Därefter ska behandlande läkare bestämma lämpliga kontroll- och behandlingsintervall vilka baseras på sjukdomsaktivitet bedömd utifrån patientens synskärpa och/eller anatomiska parametrar.

Om läkaren anser att visuella och anatomiska parametrar indikerar att patienten inte drar nytta av fortsatt behandling, bör behandling med Byooviz avbrytas.

Kontroller avseende sjukdomsaktivitet kan omfatta klinisk undersökning, funktionstestning eller bilddiagnostik (exempelvis optisk koherenstomografi (OCT) eller fluoresceinangiografi (FA)).

Om patienterna behandlas enligt ”treat-and-extend”-modellen kan behandlingsintervallen gradvis utökas så snart maximal synskärpa uppnåtts och/eller inga tecken på sjukdomsaktivitet förekommer fram till dess att sjukdomsaktivitet eller synförsämring inträffar. Behandlingsintervallen bör inte utökas med mer än två veckor i taget för våt AMD och kan utökas med upp till en månad i taget för DME. För PDR och RVO kan behandlingsintervall också gradvis utökas, men det finns inte tillräckligt med data för att kunna dra slutsatser om längden av dessa intervaller. Om sjukdomsaktiviteten återkommer ska behandlingsintervallen förkortas.

Behandling av nedsatt syn till följd av CNV ska bestämmas individuellt för respektive patient baserat på sjukdomsaktivitet. Vissa patienter behöver bara en injektion under de första 12 månaderna; andra kan behöva mer frekvent behandling, inkluderande en månatlig injektion. Vid CNV till följd av patologisk myopi (PM), behöver många patienter endast en eller två injektioner under det första året.

Ranibizumab och fotokoagulation med laser vid DME och makulaödem till följd av BRVO

Det finns en viss erfarenhet av att administrera ranibizumab samtidigt med fotokoagulation med laser. När det ges samma dag ska ranibizumab administreras minst 30 minuter efter fotokoagulationen med laser. Ranibizumab kan administreras till patienter som tidigare har fått fotokoagulation med laser.

Ranibizumab och verteporfin fotodynamisk terapi vid CNV till följd av PM

Det finns ingen erfarenhet av samtidig administrering av ranibizumab och verteporfin.

Byooviz skall granskas visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering.

Injektionsproceduren skall utföras under aseptiska förhållanden, vilket innefattar användning av kirurgisk handdesinfektion, sterila handskar, en steril duk och ett sterilt spekulum (eller motsvarande) samt tillgång till steril paracentes (vid behov). Patientens anamnes beträffande överkänslighetsreaktioner skall utvärderas noga innan den intravitreal proceduren utförs. Adekvat anestetikum och en lokal bredspektrummikrobicid till desinficering av huden runt ögat samt ögonlocket och ögats yta skall administreras före injektionen i enlighet med lokal praxis.

Förpackning med enbart injektionsflaska

Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk. Efter injektion måste återstående läkemedel kasseras. Om det finns tecken på att injektionsflaskan har skadats eller om det förefaller som om den är manipulerad kan den inte användas. Sterilitet kan inte garanteras om förseglingen av förpackningen inte är intakt.

För beredning och intravitreal injektion krävs följande medicintekniska produkter för engångsbruk:

- en 5 µm filterkanyl (18 G)
- en injektionskanyl (30 G x 1½")
- en 1 ml steril spruta (med 0,05 ml-markering).

Dessa medicintekniska produkter är inte inkluderade i Byooviz-förpackningen.

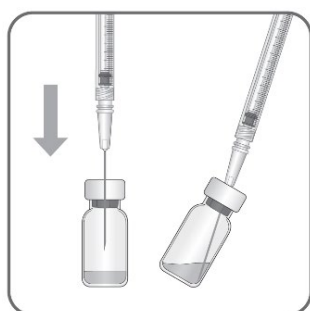
Förpackning med injektionsflaska + filterkanyl + injektionskanyl

Alla komponenter är sterila och endast avsedda för engångsbruk. Om det finns tecken på att paketet för en eller flera av komponenterna skadats eller om det förefaller som om det finns ett manipulerat paket kan komponenten inte användas. Sterilitet kan endast garanteras om förseglingen av varje komponent är intakt. Återanvändning kan orsaka infektioner eller andra sjukdomar/skador.

För beredning och intravitreal injektion krävs följande medicintekniska produkter för engångsbruk:

- en 5 µm filterkanyl (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, bifogad)
- en injektionskanyl (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm, bifogad)
- en 1 ml steril spruta (med 0,05 ml-markering, inte inkluderad i Byooviz-förpackningen)

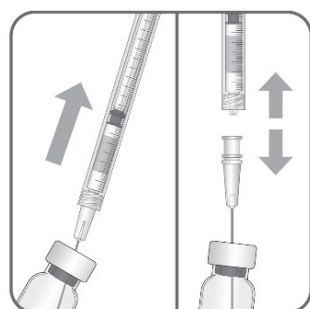
Följ nedanstående instruktioner vid beredning av Byooviz för intravitreal administrering hos vuxna:



1. Före uppdragning skall den yttre delen av gummimembranet på ampullen desinficeras.

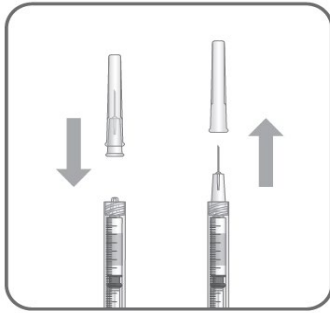
2. Montera en 5 µm-filterkanyl (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) på en 1 ml-spruta med aseptisk teknik. Tryck ner den trubbiga filterkanylen i mitten av ampullens gummimembran, tills kanylen når ampullens botten.

3. Håll ampullen i upprätt läge, endast lätt lutad för att lättare få upp hela innehållet, och drag upp all vätska.



4. Se till att sprutkolven dras tillbaka helt när ampullen töms, för att försäkra att filterkanylen helt töms på sitt innehåll.

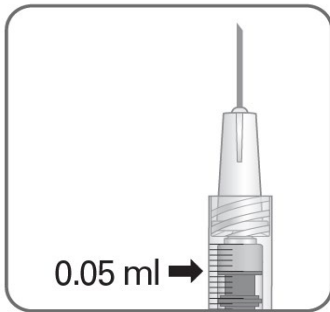
5. Koppla loss sprutan från den trubbiga filterkanylen och lämna kvar filterkanylen i ampullen. Filterkanylen skall inte användas till den intravitreal injektionen utan skall kasseras efter att innehållet i ampullen dragits upp.



6. Montera aseptiskt på en injektionskanyl (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm) på sprutan.

7. Tag försiktigt bort skyddshylsan från den sterila kanylen utan att kanylen lossnar från sprutan.

Observera: Håll i nålfästet på kanylen när skyddshylsan tas bort.



8. Avlägsna försiktigt luften tillsammans med överskottslösningen ur sprutan och justera dosen så att det finns 0,05 ml kvar i sprutan. Sprutan är nu klar för injektion.

Observera: Torka inte av kanylen. Drag inte tillbaka sprutkolven efter att sprutan gjorts i ordning.

Injektionskanylen skall stickas in 3,5-4,0 mm posteriort om limbus in i glaskroppen med riktning mot ögonglobens centrum. Undvik att rikta nålen längs den horisontella meridianen. Därefter injiceras injektionsvolymen på 0,05 ml. Ett annat skleralt injektionsställe skall användas vid påföljande injektioner.

Efter genomförd injicering ska nålen inte på nytt förses med skyddslock eller kopplas bort från sprutan. Kassera den använda sprutan med nålen kvarsittande i tillämplig behållare för vassa föremål eller i enlighet med lokala föreskrifter.