

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Луцентис, 10 мг/мл, раствор для внутриглазного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ранибизумаб.

1 мл раствора для внутриглазного введения содержит 10,0 мг ранибизумаба.

1 флакон содержит 2,3 мг ранибизумаба в 0,23 мл раствора для внутриглазного введения.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутриглазного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или очень слабо окрашенный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Луцентис показан к применению у взрослых для:

- лечения неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД),
- лечения снижения остроты зрения, связанного с диабетическим макулярным отеком (ДМО),
- лечения пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР),
- лечения снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком (МО) вследствие окклюзии вен сетчатки (ОВС, центральной вены сетчатки или ее ветвей),
- лечения снижения остроты зрения, вызванного хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ).

Препарат Луцентис показан к применению у недоношенных детей для:

- лечения ретинопатии недоношенных (РН) 1+, 2+, 3 или 3+ стадии в зоне I, 3+ стадии в зоне II и задней агрессивной РН.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Вводить препарат должен только офтальмолог, имеющий опыт выполнения интравитреальных инъекций, с соблюдением правил асептики.

Режим дозирования

Лечение нВМД, ДМО, ПДР, МО вследствие ОВС, ХНВ

Рекомендуемая доза препарата Луцентис у взрослых составляет 0,5 мг, что соответствует 0,05 мл раствора, в виде интравитреальной инъекции. Между введениями препарата в один глаз следует соблюдать интервал не менее 4 недель.

Лечение препаратом Луцентис у взрослых начинают с одной инъекции в месяц и продолжают до достижения максимальной стабильной остроты зрения (ОЗ) и/или до исчезновения признаков и симптомов активности заболевания, т.е. отсутствия изменения ОЗ и других признаков и симптомов заболевания на фоне продолжающегося лечения. Стабилизация заболевания определяется как отсутствие улучшения ОЗ и/или анатомических параметров сетчатки в течение одного месяца после последней ежемесячной инъекции. Пациентам с *нВМД, ДМО, ПДР и МО вследствие ОВС* для достижения стабилизации заболевания изначально может потребоваться 3 или более последовательные ежемесячные инъекции препарата Луцентис.

После достижения стабилизации заболевания на фоне ежемесячного введения препарата периодичность контрольных осмотров и временной интервал между инъекциями устанавливает врач в зависимости от активности заболевания, оцениваемой по ОЗ и/или анатомическим параметрам.

В случае если, по мнению врача, основанном на оценке ОЗ и анатомических параметров сетчатки, нет улучшения от проводимого лечения, терапию препаратом Луцентис следует прекратить. При лечении *нВМД и патологической миопии (ПМ)* предупреждение снижения ОЗ даже при отсутствии ее улучшения следует считать положительной динамикой, по сравнению с естественным течением заболевания.

Контроль активности заболевания осуществляется путем оценки клинических данных, данных функциональных тестов, а также специальных методов визуализации (оптической когерентной томографии (ОКТ) или флуоресцентной ангиографии (ФАГ)). Оценка эффективности лечения может основываться на показателях ОЗ или анатомических

параметрах (активность заболевания определяется как снижение ОЗ и/или ухудшение анатомических параметров сетчатки; отсутствие активности заболевания определяется как отсутствие изменения ОЗ или анатомических параметров сетчатки в течение одного месяца после последней инъекции).

При использовании режима «лечение и продление» после достижения максимальной ОЗ и/или при отсутствии признаков активности заболевания возможно поэтапное увеличение интервалов между введением препарата до повторного снижения ОЗ или возникновения признаков активности заболевания. Каждый интервал между инъекциями следует увеличивать не более чем на 2 недели при лечении **нВМД** и не более чем на 1 месяц при лечении **снижения ОЗ, связанного с ДМО**. При лечении **ПДР и снижения ОЗ, вызванного МО вследствие ОВС** (центральной вены сетчатки или ее ветвей) возможно поэтапное увеличение интервалов, однако на данный момент недостаточно данных для определения величины интервалов. При реактивации заболевания укорочение интервалов следует производить с тем же шагом, что и удлинение.

Режим лечения при **снижении ОЗ, вызванном ХНВ**, подбирают индивидуально для каждого пациента, основываясь на активности заболевания. Некоторым пациентам может потребоваться только одна инъекция в течение первого года лечения, другим же могут потребоваться более частые инъекции, включая ежемесячные.

Для лечения **снижения ОЗ, вызванного ХНВ, обусловленной ПМ**, многим пациентам может понадобиться одна или две инъекции в течение первого года лечения.

Терапия препаратом Луцентис в сочетании с лазерной коагуляцией (ЛК) сетчатки при ДМО и окклюзии ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС)

В клинических исследованиях терапия препаратом Луцентис сочеталась с применением ЛК у пациентов с ДМО и пациентов с ОВЦВС (в том числе у пациентов с предшествующей ЛК, см. раздел 5.1). При применении обоих методов терапии в течение одного дня препарат Луцентис следует вводить спустя как минимум 30 минут после ЛК.

Нет опыта одновременного применения препарата Луцентис с вертепорфином.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам в возрасте 65 лет и старше не требуется коррекции дозы препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени не изучалось. Учитывая незначительную концентрацию ранибизумаба в плазме крови (см. раздел 5.2), изменения режима дозирования препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек не требуется коррекции дозы препарата (см. раздел 5.2).

Дети

Лечение РН у недоношенных детей

Рекомендуемая доза препарата Луцентис у недоношенных детей составляет 0,2 мг, что соответствует 0,02 мл раствора, в виде интравитреальной инъекции. Лечение РН начинают с введения одной дозы, при этом инъекции можно проводить в оба глаза в один день. В течение 6 месяцев после начала лечения при признаках активности заболевания может быть проведено до трех инъекций в каждый глаз. В клинических исследованиях большинству пациентов (78%) было произведено однократное введение препарата в каждый глаз. Проведение более 3 инъекций в один глаз не изучалось. Промежуток между введениями двух доз в один глаз должен составлять не менее 4 недель.

Данные о долгосрочной безопасности у недоношенных детей отсутствуют (см. раздел 4.4).

Безопасность и эффективность препарата Луцентис у детей в возрасте младше 18 лет (за исключением ретинопатии недоношенных) не установлена. Имеющиеся на сегодняшний день данные о применении ранибизумаба у подростков в возрасте от 12 до 17 лет со снижением ОЗ, вызванным ХНВ, приведены в разделе 5.1, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Луцентис применяют только в виде интравитреальных инъекций.

Флакон предназначен для однократного применения.

Поскольку объем раствора во флаконе (0,23 мл) превышает рекомендованную дозу (0,05 мл для взрослых и 0,02 мл для недоношенных детей), часть раствора, содержащегося во

флаконе, следует утилизировать до проведения инъекции. Проведение более одной инъекции с использованием одного флакона может привести к контаминации раствора и последующему развитию внутриглазной инфекции.

Перед введением препарата Луцентис следует проконтролировать качество растворения и цвет раствора. Препарат нельзя применять при изменении цвета раствора и появлении нерастворившихся видимых частиц.

Информация по подготовке к проведению интравитреальной инъекции препарата приведена в разделе 6.6.

Интравитреальную инъекцию препарата следует проводить в асептических условиях, включающих хирургическую обработку рук медицинских работников, использование стерильных перчаток, простыней, векорасширителя (или его аналога). В качестве меры предосторожности следует подготовить стерильный набор инструментов для парацентеза. Перед проведением процедуры следует обязательно провести сбор аллергологического анамнеза (см. раздел 4.4). Перед проведением интравитреальной инъекции необходимо обеспечить адекватную анестезию, провести дезинфекцию кожи век, области вокруг глаз и глазной поверхности с использованием местных бактерицидных средств широкого спектра действия.

Взрослые пациенты

У взрослых препарат Луцентис следует вводить в стекловидную камеру глаза на 3,5-4 мм кзади от лимба, избегая горизонтального меридиана и направляя иглу к центру глазного яблока. Объем инъекции составляет 0,05 мл. Следующую инъекцию препарата следует производить в другой участок склеры.

У взрослых за одну процедуру введение препарата Луцентис проводят только в один глаз.

Дети

У недоношенных детей препарат Луцентис следует вводить в стекловидную камеру глаза на 1-2 мм кзади от лимба, направляя иглу в сторону зрительного нерва. Объем инъекции составляет 0,02 мл.

Контроль состояния пациента в период до и после проведения процедуры должен включать следующие этапы:

- перед проведением процедуры и в течение 30 минут после инъекции препарата Луцентис следует контролировать внутриглазное давление (ВГД);
- непосредственно после проведения инъекции следует оценить перфузию диска зрительного нерва;
- на 2-7 день после проведения инъекции следует провести биомикроскопию и офтальмоскопию с целью раннего выявления возможного инфекционного процесса.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ранибизумабу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периферической локализации.
- Активный интраокулярный воспалительный процесс.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Проводить лечение препаратом должен только офтальмолог, имеющий опыт выполнения интравитреальных инъекций.

Реакции, связанные с интравитреальной инъекцией

При проведении интравитреальных инъекций возможно развитие эндофтальмита, внутриглазного воспаления, регматогенной отслойки сетчатки, разрыва сетчатки и ятрогенной травматической катаракты (см. раздел 4.8). Введение препарата Луцентис следует всегда проводить в асептических условиях. Кроме того, в течение 1 недели после инъекции препарата необходимо наблюдать пациента с целью раннего выявления возможного местного инфекционного процесса и проведения своевременной терапии. Следует информировать пациента о необходимости незамедлительно сообщать врачу обо всех симптомах, которые могут свидетельствовать о развитии эндофтальмита, или любых вышеперечисленных явлениях.

Артериальная тромбоэмболия

При интравитреальной инъекции ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов А (VEGF-A) возможно развитие артериальных тромбоэмболических осложнений. В клиническом исследовании у пациентов с нВМД частота артериальной тромбоэмболии при применении ранибизумаба была сопоставима с контрольной группой.

Частота инсультов была выше в группе применения ранибизумаба в дозе 0,5 мг, по сравнению с таковой в группе применения ранибизумаба 0,3 мг или группе плацебо, однако это различие статистически не значимо. Риск развития инсульта может быть выше при наличии факторов риска, включая перенесенный ранее инсульт или транзиторные нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Лечащему врачу следует тщательно оценить соотношение польза/риск у пациентов данной группы (см. раздел 4.8).

Иммуногенность

Препарат обладает иммуногенными свойствами. Так как у пациентов с ДМО существует вероятность повышенного системного воздействия, в данной популяции пациентов не может быть исключен повышенный риск развития реакций гиперчувствительности.

Следует предупредить пациента о необходимости сообщать врачу о признаках, свидетельствующих о развитии интраокулярного воспаления, что может указывать на интраокулярное формирование антител к препарату.

Одновременное применение препарата Луцентис с другими лекарственными препаратами, оказывающими ингибирующее влияние на VEGF (для местного или системного применения)

Одновременное применение препарата Луцентис с другими лекарственными препаратами, оказывающими ингибирующее влияние на VEGF (для местного или системного применения), недопустимо.

Приостановление терапии препаратом Луцентис у взрослых

Очередную инъекцию препарата Луцентис следует отменить и не производить до следующей запланированной инъекции в следующих случаях:

- снижение максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ) на ≥ 30 букв по сравнению с последним определением;

- ВГД ≥ 30 мм рт. ст.;
- разрыв сетчатки;
- субретинальные кровоизлияния, затрагивающие центральную часть фovea, или площадь кровоизлияния составляет $\geq 50\%$ площади поражения;
- в течение 28 дней до или после интраокулярного хирургического вмешательства.

Разрыв пигментного эпителия сетчатки

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нВМД и потенциально другими формами ХНВ и выявленной обширной и/или высокой отслойкой пигментного эпителия сетчатки, так как у пациентов данной категории повышен риск развития разрывов пигментного эпителия.

Регматогенная отслойка сетчатки или макулярное отверстие у взрослых

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с риском развития регматогенной отслойки сетчатки. У пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки или макулярным отверстием 3, 4 стадии лечение препаратом Луцентис должно быть прекращено.

Повышение внутриглазного давления

У взрослых пациентов после введения препарата Луцентис отмечалось временное (в течение 60 мин после инъекции) повышение ВГД. Также отмечались случаи устойчивого повышения ВГД (см. раздел 4.8). На фоне применения препарата Луцентис рекомендуется контролировать ВГД и перфузию диска зрительного нерва и при необходимости проводить надлежащее лечение.

Билатеральное применение

Из ограниченных данных по инъекциям препарата Луцентис в оба глаза (включая инъекции в один день) не следует, что риск системных нежелательных явлений при этом выше, чем в случае инъекций в один глаз.

Лазерная коагуляция сетчатки

Возможно применение препарата Луцентис как в монотерапии, так и в сочетании с предшествующей ЛК. При применении обоих методов терапии в течение одного дня, препарат Луцентис следует вводить спустя как минимум 30 минут после ЛК.

Ограниченные данные

Опыт применения препарата Луцентис ограничен у пациентов с ДМО вследствие сахарного диабета (СД) 1 типа; у пациентов, ранее получавших лечение препаратами для интраокулярного введения; у пациентов с активными системными инфекциями; у пациентов с сопутствующими неинфекционными заболеваниями глаз, такими как отслойка сетчатки или макулярное отверстие. Опыт применения препарата Луцентис у пациентов с СД с концентрацией гликированного гемоглобина (HbA1c) более 12% ограничен и отсутствует у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией.

Опыт применения препарата Луцентис ограничен у пациентов с ПМ, ранее безуспешно подвергавшихся фотодинамической терапии с вертепорфином (вФДТ). Несмотря на то, что у пациентов с субфовеальной и юкстафовеальной локализацией поражения отмечался сходный эффект, недостаточно данных для выводов относительно эффективности применения препарата Луцентис у пациентов с ПМ с экстрафовеальной локализацией поражения.

Дети

Ретинопатия недоношенных

Предупреждения и меры предосторожности для взрослых также относятся к недоношенным детям. Профиль безопасности при долгосрочном применении у недоношенных детей не установлен.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

В клинических исследованиях одновременное применение ранибизумаба для лечения снижения ОЗ, связанного с ДМО, с производными тиазолидиндиона не оказывало влияния на результат лечения в отношении ОЗ и толщины центральной зоны сетчатки.

Препарат не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами или растворителями.

Отсутствуют данные по применению ранибизумаба одновременно с вФДТ у пациентов со снижением ОЗ, вызванным ХНВ при ПМ.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Женщинам с сохранным репродуктивным потенциалом при применении ранибизумаба следует применять надежные методы контрацепции. Интервал между окончанием лечения и зачатием должен быть не менее 3 месяцев.

Беременность

Данные о применении ранибизумаба у беременных женщин отсутствуют или ограничены. При исследовании на яванских макаках не выявлено прямых или косвенных неблагоприятных воздействий на беременность или развитие эмбриона/плода (см. раздел 5.3).

Системное воздействие ранибизумаба после его интраокулярного введения низкое, но, принимая во внимание механизм действия препарата, ранибизумаб должен рассматриваться как потенциально тератогенное и эмбрио-/фетотоксичное лекарственное средство. Во время беременности ранибизумаб следует применять, только если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

На основании очень ограниченных данных известно, что ранибизумаб присутствует в грудном молоке в малых количествах. Влияние ранибизумаба на детей, находящихся на грудном вскармливании, неизвестно. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применять ранибизумаб во время кормления грудью.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии препарата на репродуктивную функцию.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

На фоне применения ранибизумаба возможно развитие временных нарушений зрения, отрицательно влияющих на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8). При возникновении таких симптомов пациентам не следует управлять транспортными средствами или работать с механизмами до снижения выраженности временных зрительных нарушений.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Большинство нежелательных реакций (НР), отмеченных при применении препарата, связаны с процедурой интравитреальной инъекции.

Наиболее часто после введения препарата отмечались: боль в глазу, покраснение глаза, повышение ВГД, воспаление стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, ретинальное кровоизлияние, зрительные нарушения, помутнение стекловидного тела, конъюнктивальное кровоизлияние, раздражение глаза, чувство «инородного тела» в глазу, слезотечение, блефарит, синдром «сухого» глаза, чувство зуда в глазу.

Наиболее частыми НР, не связанными с органом зрения, являются: головная боль, назофарингит и артралгия.

Более серьезными, но менее частыми являются: эндофтальмит, слепота, отслойка сетчатки, разрыв сетчатки и ятрогенная травматическая катаракта (см. раздел 4.4).

Ниже представлены НР, отмеченные после применения препарата Луцентис во время клинических исследований.

Табличное резюме нежелательных реакций

К НР отнесены нежелательные явления, которые встречались чаще (как минимум на 2%) в группе применения ранибизумаба по сравнению с группой контроля (имитация инъекции или применение вФДТ).

НР, отмеченные в клинических исследованиях, сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией. Внутри каждого системно-органного класса НР перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$). В пределах каждой группы частоты встречаемости НР указаны в порядке убывания их серьезности.

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Назофарингит
	Часто	Грипп, инфекции мочевыводящих путей*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность
Психические нарушения	Часто	Чувство тревоги
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Внутриглазное воспаление, витрит, отслойка стекловидного тела, кровоизлияние в сетчатку глаза, нарушения зрения, боль в глазу, плавающие помутнения в стекловидном теле, кровоизлияние в конъюнктиву, раздражение глаз, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, блефарит, синдром «сухого» глаза, конъюнктивальная инъекция, зуд в глазу
	Часто	Дегенерация сетчатки, нарушение со

		стороны сетчатки, отслоение сетчатки, разрыв сетчатки, отслоение пигментного эпителия сетчатки, разрыв пигментного эпителия сетчатки, снижение ОЗ, кровоизлияние в стекловидное тело, нарушение со стороны стекловидного тела, увеит, ирит, иридоциклит, катаракта, субкапсулярная катаракта, помутнение задней капсулы хрусталика, точечный кератит, абразия роговицы, опалесценция влаги передней камеры, помутнение в поле зрения, кровоизлияние в месте инъекции, кровоизлияние в глаз, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, выделения из глаз, фотопсия, фотофобия, дискомфорт в глазах, отек век, боль в веке, гиперемия конъюнктивы
	Нечасто	Слепота, эндофтальмит, гипопион, гифема, кератопатия, спайки радужной оболочки, отложения в роговице, отек роговицы, стрии роговицы, боль в месте инъекции, раздражение в месте инъекции, неестественные ощущения в глазу, раздражение век
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Аллергические реакции (сыпь, крапивница, зуд, эритема)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение внутриглазного давления

* - наблюдались только у пациентов с ДМО.

Нежелательные реакции, связанные с классом препарата

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

В исследованиях III фазы у пациентов с нВМД, получавших ранибизумаб, общая частота офтальмологических кровоизлияний (нежелательного явления, которое может быть связано с системным подавлением активности VEGF) была несколько повышена. Однако какой-либо четкой прослеживаемой закономерности кровоизлияний разного типа выявить не удалось. После интравитреального введения ингибиторов VEGF существует теоретический риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений, включая инсульт и инфаркт миокарда. В клинических исследованиях препарата Луцентис у пациентов с ВМД, ДМО, ПДР, ОВС и ХНВ наблюдалась низкая частота развития артериальных тромбоэмболических осложнений. При этом отсутствовали существенные различия между группой, получавшей лечение ранибизумабом, и контрольной группой.

Иммуногенность

Как и при применении других терапевтических препаратов белкового происхождения у пациентов, получающих лечение препаратом Луцентис, существует риск развития иммунных реакций. Данные, отражающие количество пациентов, у которых с использованием различных иммунологических диагностических тестов выявлены антитела

к ранибизумабу, существенно зависят от специфичности и чувствительности указанных тестов.

В исследованиях лечения нВМД у взрослых частота развития иммунных реакций на введение препарата Луцентис на этапе предварительного лечения составляла 0-3% во всех группах. После ежемесячного введения препарата на протяжении 12-24 месяцев антитела к ранибизумабу были обнаружены примерно у 1-8% пациентов с нВМД.

В исследованиях лечения снижения ОЗ, связанного с ДМО, частота развития иммунных реакций на введение препарата Луцентис на этапе предварительного лечения составляла 0-2% во всех группах. После ежемесячного введения препарата на протяжении 12 месяцев антитела к ранибизумабу были обнаружены примерно у 2-4% пациентов с ДМО. В исследованиях лечения снижения ОЗ, вызванного МО вследствие ОВС, частота развития иммунных реакций на введение препарата Луцентис на этапе предварительного лечения составляла 2-3% во всех группах. После ежемесячного введения препарата на протяжении 12 месяцев антитела к ранибизумабу были обнаружены примерно у 4-5% всех пациентов с МО вследствие ОВС.

Клиническая значимость иммунореактивности к препарату на данный момент остается невыясненной.

Мета-анализ совокупных данных по безопасности выявил, что при применении ранибизумаба в дозе 0,5 мг у пациентов с ДМО, частота случаев инфицирования/воспаления неглазных ран, не относящихся к серьезным, была выше, чем в группе контроля (1,85/100 пациенто/лет против 0,27/100 пациенто/лет). Причинно-следственная связь с ранибизумабом неясна.

Дети

Пациенты с ретинопатией недоношенных

Безопасность ранибизумаба изучали в клиническом исследовании (RAINBOW) продолжительностью 6 месяцев, в которое были включены 73 недоношенных ребенка с РН, получивших ранибизумаб в дозе 0,2 мг (см. раздел 5.1). Офтальмологические нежелательные явления у недоношенных детей были аналогичны таковым во взрослой популяции при применении ранибизумаба в дозе 0,5 мг. Неофтальмологические нежелательные явления в данном клиническом исследовании в целом согласуются с

ожидаемыми в данной популяции пациентов, характеризующейся множественными сопутствующими заболеваниями, связанными с недоношенностью.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях и при применении препарата в клинической практике отмечались случаи непреднамеренной передозировки препарата (введение большего объема, чем рекомендованный – 0,05 мл). В указанных случаях при передозировке ранибизумаба наиболее часто отмечались повышение ВГД, отек роговицы, боль в роговице и боль в глазу.

В клинических исследованиях доза ранибизумаба у пациентов с нВМД и снижением ОЗ, связанным с ДМО, достигала 2 мг в виде интравитреальной инъекции объемом 0,05 мл и 0,10 мл. Частота возникновения и характер местных и системных побочных эффектов соответствовали таковым при применении 0,5 мг ранибизумаба в виде интравитреальной инъекции объемом 0,05 мл.

Лечение

В случае передозировки препарата следует обязательно контролировать ВГД; при необходимости пациент должен находиться под наблюдением врача.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в офтальмологии; средства, применяемые при заболеваниях сосудистой оболочки глаза; средства, препятствующие неоваскуляризации.

Код АТХ: S01LA04

Механизм действия

Ранибизумаб является фрагментом гуманизированного антитела к эндотелиальному фактору роста сосудов А (VEGF-A) и экспрессируется рекомбинантным штаммом *Escherichia coli*. Он избирательно связывается с VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165) и предотвращает его взаимодействие с рецепторами на поверхности клеток эндотелия

(VEGFR1 и VEGFR2), что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации эндотелиальных клеток.

Подавляя пролиферацию эндотелиальных клеток, рост новообразованных сосудов хориоидеи и экссудацию из них, ранибизумаб останавливает прогрессирование нВМД, развитие ХНВ, включая ХНВ вследствие ПМ, и уменьшает МО вследствие диабетической ретинопатии (ДР) или ОВС, сопровождающийся снижением ОЗ.

Клиническая эффективность и безопасность

Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации

Безопасность и эффективность применения ранибизумаба при нВМД оценивалась в трех исследованиях: MARINA, ANCHOR и PIER.

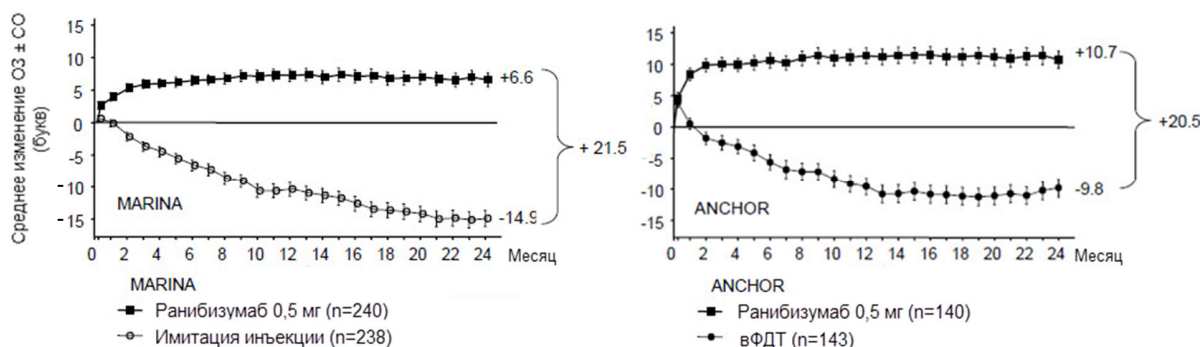
Ключевые данные оценки эффективности отображены в таблице 1 и рисунке 1.

Таблица 1. Обобщенные ключевые результаты к 12 и 24 месяцам исследований MARINA и ANCHOR. ^a $p < 0,01$

Оценка эффективности	Месяц	MARINA		ANCHOR	
		Имитация инъекции (n=238)	Ранибизумаб 0,5 мг, (n=240)	вФДТ* (n=143)	Ранибизумаб 0,5 мг, (n=140)
Потеря <15 букв (%) ^a (первичная конечная точка)	12 месяц	62%	95%	64%	96%
	24 месяц	53%	90%	66%	90%
Улучшение ОЗ ≥15 букв (%) ^a	12 месяц	5%	34%	6%	40%
	24 месяц	4%	33%	6%	41%
Среднее изменение ОЗ (букв) (СО) ^a	12 месяц	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24 месяц	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

* вФДТ – фотодинамическая терапия с вертепорфином

Рисунок 1. Среднее изменение ОЗ к 24 месяцу в исследованиях MARINA и ANCHOR.



По данным обоих исследований продолжение терапии ранибизумабом оказывало положительный эффект у пациентов с потерей ≥ 15 букв от МКОЗ на протяжении первого года лечения.

В 24-месячном исследовании PIER после изначального повышения ОЗ на фоне трехкратного ежемесячного введения ранибизумаба, на фоне дальнейшего применения препарата 1 раз в 3 месяца ОЗ снижалась вплоть до первоначального уровня к 12 месяцу терапии. Пациенты, получавшие ранибизумаб, в среднем за период исследования получили 10 инъекций. Данные применения ранибизумаба у ограниченного числа пациентов, которым изначально проводили имитацию инъекции, а затем перевели на ранибизумаб, предположительно указывают на то, что раннее начало лечения обеспечивает лучший результат по ОЗ.

Снижение остроты зрения, связанное с диабетическим макулярным отеком

Безопасность и эффективность применения ранибизумаба при ДМО оценивалась в трех исследованиях (RESTORE, RESTORE Extension и RETAIN). Все пациенты в исследовании RESTORE Extension получали ранибизумаб 0,5 мг в режиме «по потребности».

Ключевые данные оценки эффективности в исследованиях RESTORE и RESTORE Extension отображены в таблице 2 и рисунке 2.

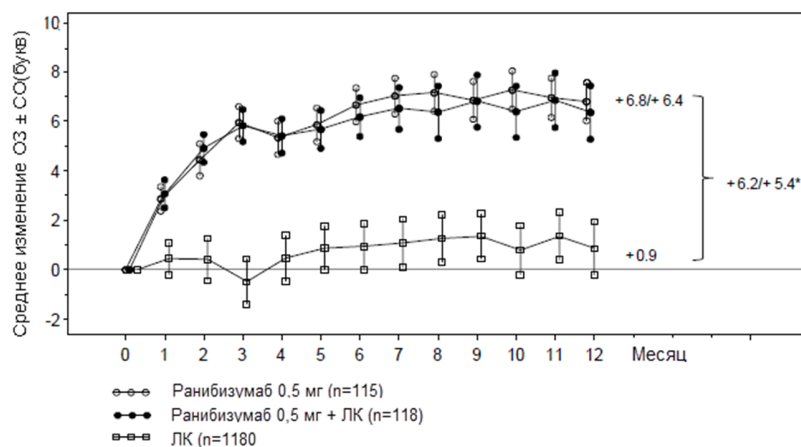
Таблица 2. Оценка эффективности к 12 месяцу (RESTORE) и к 36 месяцу (RESTORE Extension). ^a p<0,0001

Оценка эффективности к 12 месяцу (RESTORE)	Ранибизумаб 0,5 мг, n=115	Ранибизумаб 0,5 мг + ЛК, n=118	ЛК, n=110
Среднее изменение МКОЗ за период с 1 по 12 месяц (CO)	+6,1 (6,4) ^a	+5,9 (7,9) ^a	+0,8 (8,6)
Среднее изменение МКОЗ к 12 месяцу (CO)	+6,8 (8,3) ^a	+6,4 (11,8) ^a	+0,9 (11,4)
Улучшение ОЗ ≥15 букв или МКОЗ ≥84 букв на 12 месяц (%)	22,6	22,9	8,2
Среднее количество инъекций	7,0	6,8	7,3 (имитация)
Оценка эффективности к 36 месяцу по сравнению с исходным состоянием (RESTORE Extension)	Ранее ранибизумаб 0,5 мг n=83	Ранее ранибизумаб 0,5 мг + ЛК n=83	Ранее ЛК n=74
Среднее изменение МКОЗ на 24 месяце (CO)	+7,9 (9,0)	+6,7 (7,9)	+5,4 (9,0)
Среднее изменение МКОЗ на 36 месяце (CO)	+8,0 (10,1)	+6,7 (9,6)	+6,0 (9,4)
Улучшение ОЗ ≥15 букв или МКОЗ ≥84 букв на 36 месяце (%)	27,7	30,1	21,6
Среднее количество инъекций (12-35 месяцы)	6,8	6,0	6,5

СО – стандартное отклонение

ЛК – лазерная коагуляция

Рисунок 2. Среднее изменение ОЗ в исследовании RESTORE.



Ключевые данные оценки эффективности в исследовании RETAIN отображены в таблице 3.

Таблица 3. Оценка эффективности в исследовании RETAIN. ^a p<0,0001

Оценка эффективности	Ранибизумаб 0,5 мг +ЛК «лечение и продление» n=117	Ранибизумаб 0,5 мг «лечение и продление» n=125	Ранибизумаб 0,5 мг «по потребности» n=117
Среднее изменение МКОЗ за период с 1 по 12 месяц (СО)	+5,9 (5,5) ^a	+6,1 (5,7) ^a	+6,2 (6,0)
Среднее изменение МКОЗ за период с 1 по 24 месяц (СО)	+6,8 (6,0)	+6,6 (7,1)	+7,0 (6,4)
Среднее изменение МКОЗ к 24 месяцу (СО)	+8,3 (8,1)	+6,5 (10,9)	+8,1 (8,5)
Улучшение ОЗ ≥15 букв или МКОЗ ≥84 букв на 24 месяце (%)	25,6	28,0	30,8
Среднее количество инъекций	12,4	12,8	10,7

Снижение остроты зрения, вызванное макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки

Безопасность и эффективность применения ранибизумаба при МО вследствие ОВС оценивалась в исследованиях BRAVO (МО при ОВЦВС) и CRUISE (МО при окклюзии центральной вены сетчатки, ОЦВС).

Ключевые данные оценки эффективности в исследованиях BRAVO и CRUISE отображены в таблице 4 и рисунках 3а, 3б.

Таблица 4. Оценка эффективности на 6 и 12 месяцах (BRAVO и CRUISE). ^a p<0,0001

	BRAVO		CRUISE	
	Имитация / ранибизумаб* 0,5 мг (n=132)	Ранибизумаб 0,5 мг (n=131)	Имитация / ранибизумаб* 0,5 мг (n=130)	Ранибизумаб 0,5 мг (n=130)
Среднее изменение ОЗ на 6 месяце (букв)	+7,3	+18,3	+0,8	+14,9
Среднее изменение ОЗ на 12 месяце (букв)	+12,1	+18,3	+7,3	+13,9
Улучшение ОЗ ≥15 букв на 6 месяце ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Улучшение ОЗ ≥15 букв на 12 месяце (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Пациенты, которым потребовалась ЛК в течение 12 месяцев (%)	61,4	34,4	NA	NA

* До 6 месяца пациенты получали плацебо или ранибизумаб, далее пациенты группы имитации инъекции переводились на ранибизумаб 0,5 мг

Рисунок 3а. Среднее изменение МКОЗ в исследовании BRAVO.

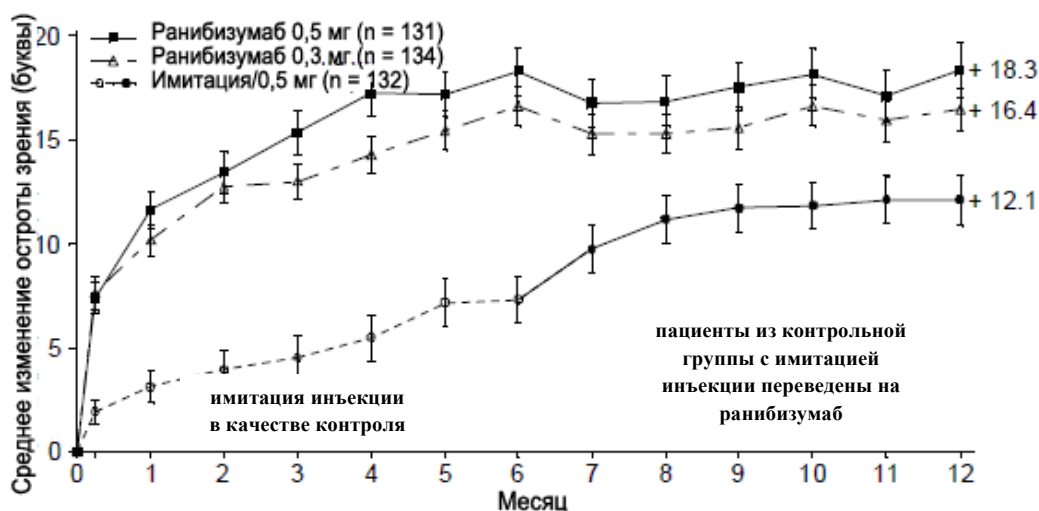
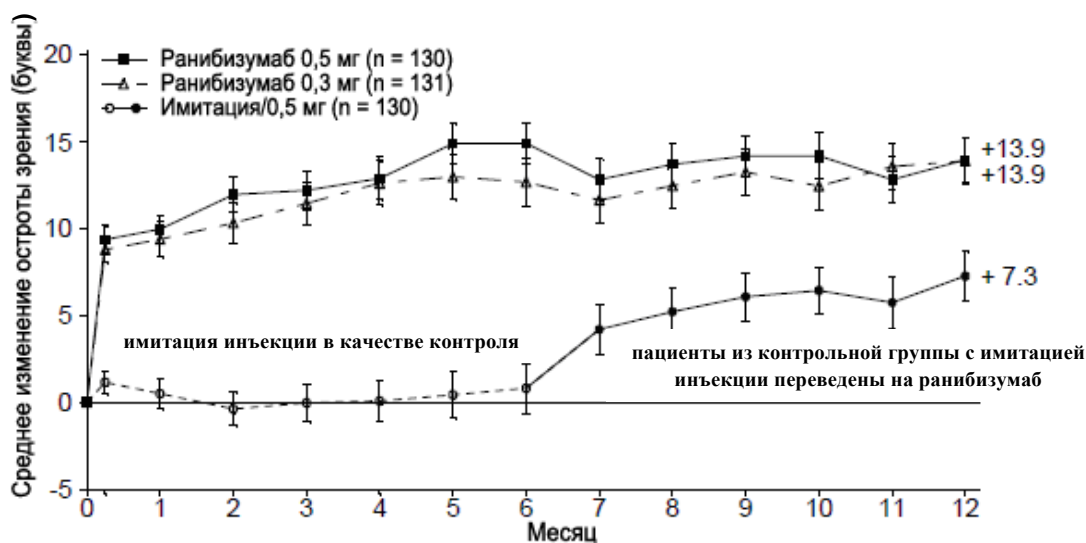


Рисунок 36. Среднее изменение МКОЗ в исследовании CRUISE



Отдаленные результаты безопасности и эффективности применения ранибизумаба оценивались в исследованиях BRIGHTER (МО при ОВЦВС) и CRYSTAL (МО при ОЦВС). Ключевые данные оценки эффективности в исследованиях BRIGHTER и CRYSTAL отображены в таблице 5.

Таблица 5. Оценка эффективности к 6 и 24 месяцам (BRIGHTER и CRYSTAL). ^a p<0,0001

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ранибизумаб 0,5 мг, N=180	Ранибизумаб 0,5 мг + ЛК, N=178	ЛК* N=90	Ранибизумаб 0,5 мг, N=356
Среднее изменение МКОЗ к 6 месяцу ^a (букв) (СО)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Среднее изменение МКОЗ к 24 месяцу ^a (букв) (СО)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Улучшение ОЗ ≥15 букв к 24 месяцу (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Среднее количество инъекций (СО)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)

*Начиная с 6 месяца допускалось применение 0,5 мг ранибизумаба (24 пациентам проводилась только ЛК)

^a $p < 0,0001$ в BRIGHTER на 6 мес. для сравнений каждой из групп терапии ранибизумаба с группой терапии ЛК, в CRYSTAL на 24 мес. для сравнения с предполагаемым отсутствием изменения от исходного.

Снижение остроты зрения, вызванное хориоидальной неоваскуляризацией

Безопасность и эффективность применения ранибизумаба при ХНВ, не обусловленной нВМД и/или ПМ, оценивалась в исследовании MINERVA.

Ключевые данные оценки эффективности в исследовании MINERVA отображены в таблицах 6, 7 и рисунке 4.

Таблица 6. Оценка эффективности на 2 месяце (MINERVA). ^a $p < 0,001$

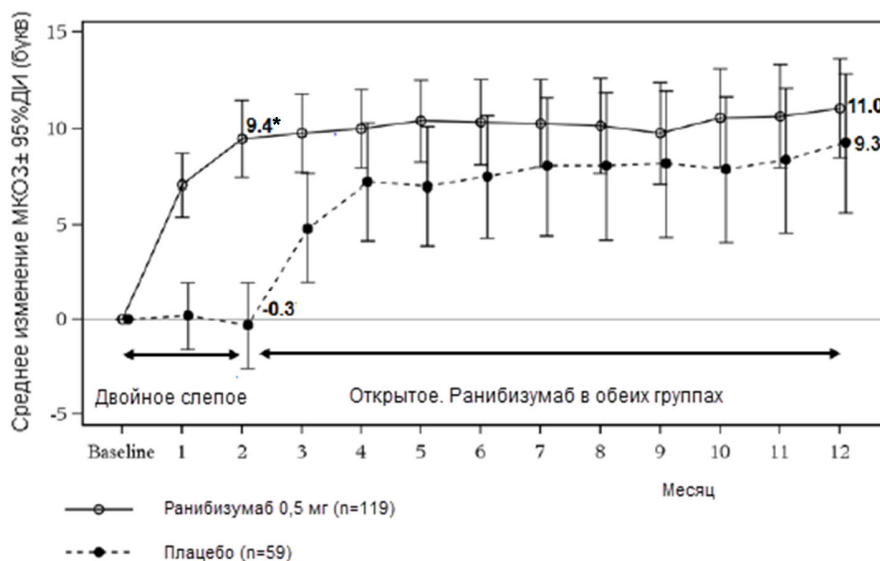
	Ранибизумаб 0,5 мг (n=119)	Имитация инъекции (n=59)
Среднее изменение МКОЗ ко 2 месяцу (букв) (предел среднего) ^a	+9,5	-0,4
Улучшение ОЗ ≥ 10 букв или МКОЗ ≥ 84 букв (%)	42,4	14,0
Отсутствие потери > 10 букв ко 2 месяцу (%)	99,2	91,2
Уменьшение толщины центральной зоны сетчатки ко 2 месяцу (мкм) (предел среднего) ^a	77	-9,8

Таблица 7. Общий эффект терапии и эффект терапии в зависимости от этиологии ко 2 месяцу (MINERVA).

	Эффект лечения по сравнению с плацебо (букв)	Количество пациентов (в обеих группах сравнения)
Все подгруппы	9,9	175*
Ангиоидные полосы	14,6	27
Поствоспалительная хориоретинопатия	6,5	27
Центральная серозная хориоретинопатия	5,0	23
Идиопатическая хориоретинопатия	11,4	62
Другие патологии	10,6	36

* Количество пациентов с данными, доступными для анализа

Рисунок 4. Среднее изменение МКОЗ за 12 месяцев (MINERVA)*.



* Со второго месяца все пациенты получали терапию ранибизумабом «по потребности». Первичная конечная точка оценивалась по изменению МКОЗ ко второму месяцу от исходной.

Имеются ограниченные данные по безопасности применения препарата у подростков 12-17 лет со снижением зрения, вызванным ХНВ. В исследовании применения ранибизумаба в дозе 0,5 мг по индивидуальной схеме, основанной на оценке активности заболевания (снижение ОЗ, наличие интра-/субретинальной жидкости, геморрагии или экссудация), у 5 пациентов в возрасте от 12 до 17 лет со снижением ОЗ вследствие ХНВ улучшение МКОЗ составило от 5 до 38 букв (в среднем, 16,6 букв) по таблице ETDRS. Улучшение зрения сопровождалось стабилизацией или уменьшением толщины центральной зоны сетчатки на протяжении 12 месяцев. В среднем за время исследования потребовалось проведение 3 интравитреальных инъекций в исследуемый глаз.

Снижение остроты зрения, вызванное хориоидальной неоваскуляризацией, обусловленной патологической миопией

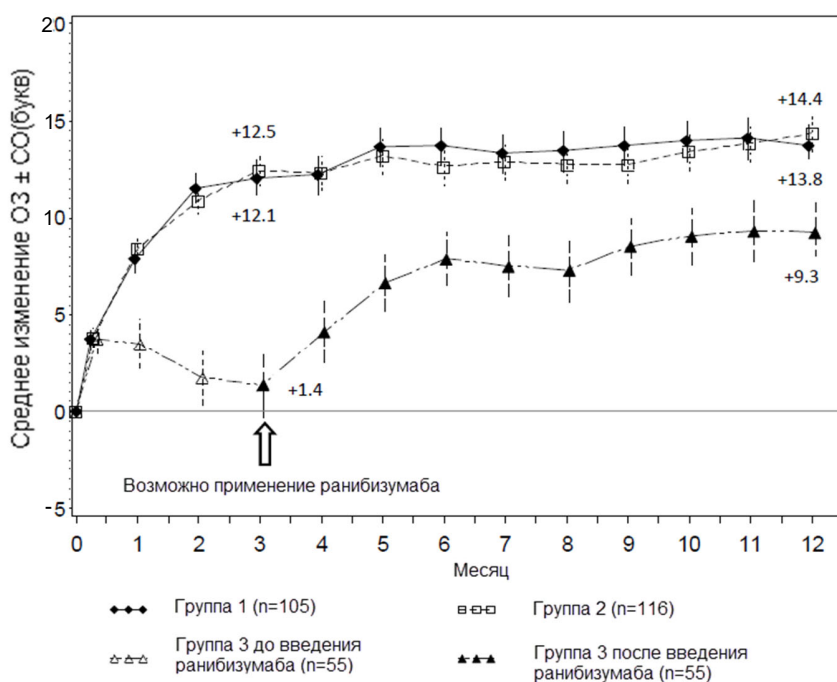
Безопасность и эффективность применения ранибизумаба при ХНВ вследствие ПМ оценивалась в исследовании RADIANCE.

Ключевые данные оценки эффективности в исследовании RADIANCE отображены в таблице 8 и на рисунке 5.

Таблица 8. Оценка эффективности за 3 и 12 месяцев (RADIANCE). ^a $p < 0,00001$ по сравнению с группой 3.

	Группа 1 Ранибизумаб 0,5 мг «стабильность зрения», (n=105)	Группа 2 Ранибизумаб 0,5 мг «активность заболевания», (n=116)	Группа 3 вФДТ (n=55)
3 месяца			
Среднее изменение МКОЗ за 3 месяца ^a (букв) (СО)	+10,5	+10,6	+2,2
Улучшение ОЗ ≥ 15 букв или МКОЗ ≥ 84 букв (%)	38,1%	43,1%	14,5%
12 месяцев			
Количество инъекций за 12 месяцев: среднее/медиана	4,6 / 4,0	3,5 / 2,5	N/A / N/A
Среднее изменение МКОЗ за 12 месяцев ^a (букв) (СО)	+12,8	+12,5	N/A
Улучшение ОЗ ≥ 15 букв или МКОЗ ≥ 84 букв (%)	53,3%	51,7%	N/A

Рисунок 5. Среднее изменение МКОЗ за 12 месяцев (RADIANCE).



Лечение пролиферативной диабетической ретинопатии

Клиническая безопасность и эффективность у пациентов с ПДР оценивалась в исследовании Protocol S применения ранибизумаба 0,5 мг в сравнении с панретиальной лазеркоагуляцией (ПРЛК). Динамика тяжести заболевания оценивалась по фотографиям глазного дна с использованием шкалы оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS). Ключевые данные оценки эффективности в исследовании Protocol S отображены в таблице 9.

Таблица 9. Улучшение на ≥ 2 или ≥ 3 шага по шкале DRSS за 1 год в исследовании Protocol S (метод переноса данных последнего наблюдения вперед для замещения пропущенных значений, LOCF метод).

	Protocol S		
	Ранибизумаб 0,5 мг (N=189)	ПРЛК (N=199)	Различия в доле (%), ДИ
Улучшение на ≥ 2 шага n (%)	79 (41,8)	29 (14,6)	27,4 (18,9; 35,9)
Улучшение на ≥ 3 шага n (%)	54 (28,6)	6 (3,0)	25,7 (18,9; 32,6)
Ухудшение на ≥ 2 шага n (%)	3 (1,6)	23 (11,6)	-9,9 (-14,7; -5,2)
Ухудшение на ≥ 3 шага n (%)	1 (0,5)	8 (4,0)	-3,4 (-6,3; -0,5)

В 1 год исследования Protocol S улучшение на ≥ 2 шага по шкале DRSS в группе применения ранибизумаба было сопоставимо у пациентов без ДМО (39,9%) и с ДМО (48,8%).

Анализ данных исследования Protocol S за 2 года показал, что у 42,3 % (n = 80) глаз из группы терапии ранибизумабом зарегистрировано улучшение на ≥ 2 ступени по шкале DRSS с начала исследования по сравнению с 23,1 % (n = 46) глаз из группы ПРЛК. В группе ранибизумаба наблюдалось улучшение на ≥ 2 ступени по шкале DRSS с начала исследования у 58,5 % (n = 24) глаз с выявленным ДМО на исходном уровне и у 37,8 % (n = 56) глаз без ДМО на исходном уровне.

Дети

Лечение ретинопатии у недоношенных детей

Клиническая безопасность и эффективность применения ранибизумаба 0,2 мг для лечения РН оценивалась по результатам рандомизированного открытого клинического

исследования по доказательству более высокой эффективности с тремя параллельными линиями терапии H2301 (RAINBOW) за 6 месяцев. В исследовании сравнивали терапию ранибизумабом в дозировке 0,2 мг и 0,1 мг в виде интравитреальной инъекции и ЛК. Пациенты должны были иметь один из следующих признаков поражения сетчатки на каждом глазу:

- Стадия 1+, 2+, 3 или 3+ в зоне I,
- Стадия 3+ в зоне II,
- Задняя агрессивная РН.

В данном исследовании 225 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на группы, в которых проводили интравитреальное введение ранибизумаба в дозе 0,2 мг ($n = 74$), в дозе 0,1 мг ($n = 77$) или лазерную коагуляцию ($n = 74$).

Терапевтическая эффективность, определяемая отсутствием активной РН и неблагоприятных структурных исходов в обоих глазах через 24 недели после получения первого лечения, была наибольшей при применении ранибизумаба в дозе 0,2 мг (80 %) по сравнению с терапией лазером (66,2 %) (см. таблицу 10). Большинству пациентов (78,1 %), получавших ранибизумаб в дозе 0,2 мг, не потребовалась повторных инъекций ранибизумаба. Различие в эффективности между терапией ранибизумабом и ЛК является клинически значимым с отношением шансов 2,19 (95% ДИ 0,9932, 4,8235). Статистическая значимость для первичной конечной точки не была достигнута.

Таблица 10. Результаты на 24-й неделе (RAINBOW)

Терапия	Терапевтическая эффективность					
	n/M (%)	ДИ 95 %	Сравнение	Отношение шансов (ОШ) ^a	ДИ 95 %	значение p ^b
Ранибизумаб 0,2 мг (N = 74)	56/70 (80,0)	(0,6873–0,8861)	Ранибизумаб 0,2 мг по сравнению с ЛК	2,19	(0,9932–4,8235)	0,0254
ЛК (N = 74)	45/68 (66,2)	(0,5368–0,7721)				
ДИ – доверительный интервал; М – общее число пациентов с наличием значения основного показателя эффективности (включая условные значения); n – число пациентов с отсутствием активной РН и неблагоприятных структурных исходов со стороны обоих глаз через 24 недели после первого применения исследуемого лечения (включая условные значения). В случае смертельного исхода пациента или смены исследуемой терапии до 24-й недели включительно его относили в категорию пациентов с активной РН и неблагоприятными структурными исходами на 24-й неделе. ^a Отношение шансов рассчитывали с использованием критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля с учетом зоны РН на первичном визите (зоны I и II по ИРК) как фактора стратификации. ^b Значение p- для попарного сравнения является односторонним. Для первичной конечной точки предварительно заданный уровень значимости для одностороннего p-значения – 0,025.						

У меньшего числа пациентов в группе терапии ранибизумабом 0,2 мг была проведена смена терапии на другую терапевтическую опцию вследствие отсутствия ответа на лечение по сравнению с группой ЛК (14,9 % и 24,3 % соответственно). Неблагоприятные структурные исходы реже встречались в группе ранибизумаба в дозе 0,2 мг (1 пациент, 1,4 %) по сравнению с группой ЛК (7 пациентов, 10,1 %).

Кроме того, у 75% пациентов было достигнуто разрешение «плюс-болезни» в течение 8 дней при применении 0,2 мг ранибизумаба. В группе ЛК эффект развивался в течение 22,5 дней.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При интравитреальном введении препарата (1 раз в месяц) у пациентов с нВМД максимальная концентрация ранибизумаба (C_{max}) в плазме крови была низкой и недостаточной для ингибирования биологической активности VEGF-A на 50% (11–27 нг/мл по данным исследований клеточной пролиферации *in vitro*). При интравитреальном введении ранибизумаба в диапазоне доз от 0,05 мг до 1,0 мг C_{max} в плазме крови была

пропорциональна дозе. Ожидается, что при интравитреальном введении 1 раз в месяц C_{\max} ранибизумаба, которая достигается через сутки после введения, будет в основном находиться в диапазоне 0,79-2,90 нг/мл, минимальная концентрация – в диапазоне 0,07-0,49 нг/мл. Сывороточная концентрация ранибизумаба у пациентов с ДМО и ОВС схожа с таковой у пациентов с нВМД.

Распределение

Концентрация ранибизумаба в плазме крови приблизительно в 90000 раз ниже таковой в стекловидном теле.

Элиминация

По данным фармакокинетического анализа и, учитывая выведение ранибизумаба из плазмы крови, средний период полувыведения (доза 0,5 мг) из стекловидного тела в среднем составлял около 9 дней.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек специальные фармакокинетические исследования применения ранибизумаба не проводились. У 68% (136/200) пациентов с нВМД, включенных в фармакокинетический анализ, имелись нарушения функции почек (46,5% – легкой степени тяжести, 20% – средней степени тяжести и 1,5% – тяжелой степени). У 48,2% (253/525) пациентов с ОВС имелись нарушения функции почек (36,4% – легкой степени тяжести, 9,5% – средней степени тяжести и 2,3% – тяжелой степени). На фоне лечения препаратом у пациентов с нарушением функции почек отмечалось минимальное снижение клиренса ранибизумаба, не имеющее клинического значения.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени специальные фармакокинетические исследования применения ранибизумаба не проводились.

Дети

В результате интравитреального введения ранибизумаба в дозе 0,2 мг (в один глаз) недоношенным детям с РН, его концентрация в сыворотке крови была выше, чем при введении 0,5 мг в один глаз у взрослых пациентов с нВМД. С учетом популяционного фармакокинетического анализа различия в значениях C_{\max} и AUC_{\inf} были приблизительно

в 16 и 12 раз выше соответственно. Кажущийся период полувыведения из системного кровотока составлял 6 дней. В данном анализе не было установлено взаимосвязи между системными концентрациями ранибизумаба и VEGF.

5.3. Данные доклинической безопасности

Интравитреальное введение ранибизумаба в оба глаза яванским макакам в дозах 0,25–2,0 мг/глаз один раз каждые 2 недели в период до 26 недель приводило к дозозависимым эффектам со стороны глаз.

При интраокулярном введении наблюдалось дозозависимое увеличение опалесценции и воспалительных клеток в передней камере глаза с пиком через 2 дня после инъекции. Тяжесть воспалительного ответа обычно уменьшалась при последующих инъекциях или в период восстановления. В заднем сегменте наблюдались клеточная инфильтрация и плавающие помутнения в стекловидном теле, которые также имели тенденцию к дозозависимости и в целом сохранялись до конца периода лечения. В 26-недельном исследовании тяжесть воспаления в стекловидном теле увеличивалась с увеличением количества инъекций. Однако после периода восстановления отмечались признаки обратимости. Характер и время образования воспаления в заднем сегменте указывают на иммунно-опосредованный ответ с образованием антител, что может быть клинически незначимым. После относительно длительного периода интенсивного воспаления у некоторых животных наблюдалось образование катаракты, что позволяет предположить, что изменения в хрусталике с большей вероятностью были обусловлены тяжелым воспалением. Было отмечено временное повышение внутриглазного давления после интравитреального введения препарата независимо от дозы.

Микроскопические изменения глаз были связаны с воспалением и не указывали на дегенеративные процессы. В некоторых случаях были отмечены гранулематозные воспалительные изменения в диске зрительного нерва. Эти изменения заднего сегмента глаза уменьшились, а в некоторых случаях исчезли в течение периода восстановления.

Признаков системной токсичности после интравитреального введения выявлено не было. В подгруппе животных, получавших лечение, были обнаружены антитела к ранибизумабу в сыворотке крови и стекловидном теле.

Данные о канцерогенности или мутагенности отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

α,α -трегалозы дигидрат

Гистидина гидрохлорида моногидрат

Гистидин

Полисорбат 20

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,23 мл во флакон из бесцветного стекла (2 сс тип 1), укупоренный резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой.

По одному флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку, или по одному флакону в комплекте с иглой, снабженной фильтром, для извлечения препарата из флакона, вместе с листком-вкладышем в картонную пачку, или по одному флакону в комплекте с иглой, снабженной фильтром, для извлечения препарата из флакона, шприцем, иглой для инъекций вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Невскрытый флакон можно хранить при температуре 25° С не более 24 часов.

Флакон предназначен для однократного применения. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

Флакон стерилен. Не использовать флакон при повреждении упаковки. Стерильность флакона не может быть гарантирована в случае, если упаковка повреждена. Не использовать флакон, если изменен цвет раствора, если раствор мутный или содержит нерастворенные частицы.

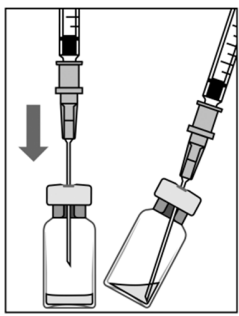
Для подготовки к интравитреальной инъекции потребуются следующие одноразовые медицинские изделия:

- игла 18G, снабженная фильтром (размер пор 5 мкм),
- шприц вместимостью 1 мл,
- игла для инъекций 30G x 1/2.

Перечисленные медицинские изделия не входят в состав упаковки, содержащей только флакон.

В комплект упаковки, содержащей флакон и иглу, снабженную фильтром, для извлечения содержимого из флакона, не входит стерильный шприц вместимостью 1 мл и инъекционная игла.

Приготовление раствора препарата для интравитреальной инъекции следует проводить следующим образом:

<p>А.</p> 	<ol style="list-style-type: none">1. Перед вскрытием флакона с препаратом поверхность резиновой пробки следует продезинфицировать.2. В асептических условиях соединяют шприц (вместимостью 1 мл) с иглой, снабженной фильтром (размер пор 5 мкм). Иглу, снабженную фильтром, вводят во флакон через центральную часть резиновой пробки (конец иглы должен достигнуть дна флакона).3. Все содержимое флакона набирают в шприц, удерживая флакон в вертикальном положении и слегка наклоняя его (для полного извлечения раствора).
---	--

<p>Б.</p> 	<p>4. После извлечения препарата из флакона поршень шприца следует отодвинуть назад (до отметки 0,8-0,9 мл) для полного перехода раствора из иглы, снабженной фильтром, в шприц.</p> <p>5. Затем иглу, снабженную фильтром, отсоединяют от шприца и оставляют во флаконе. После извлечения раствора из флакона, иглу, снабженную фильтром, утилизируют надлежащим образом.</p> <p>! Внимание: иглу, снабженную фильтром, нельзя использовать для интравитреального введения.</p>
<p>В.</p> 	<p>6. В асептических условиях шприц плотно соединяют с иглой для инъекции (30G x 1/2).</p> <p>7. Аккуратно снимают колпачок с иглы для инъекций (игла должна остаться присоединенной к шприцу).</p> <p>! Внимание: при снятии колпачка с иглы для интравитреальной инъекции, следует касаться только канюли иглы.</p>
<p>Г.</p> 	<p>8. Аккуратно удаляют воздух из шприца и устанавливают поршень на соответствующей отметке. Доза препарата для взрослых составляет 0,05 мл. Доза препарата для недоношенных детей составляет 0,02 мл. Только после этого можно вводить препарат в стекловидную камеру глаза.</p> <p>! Внимание: нельзя прикасаться к игле для инъекций и отодвигать поршень назад.</p>

Инъекционная игла вводится в стекловидную камеру глаза на 3,5-4 мм кзади от лимба, избегая горизонтального меридиана и направляя иглу к центру глазного яблока. Объем инъекции составляет 0,05 мл, следующая инъекция выполняется в другой участок склеры.

У недоношенных детей препарат Луцентис следует вводить в стекловидную камеру глаза на 1-2 мм кзади от лимба, направляя иглу в сторону зрительного нерва. Объем инъекции составляет 0,02 мл.

После инъекции не закрывать иглу колпачком и не снимать ее со шприца. Поместить шприц вместе с иглой в контейнер для утилизации острых предметов либо утилизировать в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария /
Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в
Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Луцентис доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>