

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Epruvu 10 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml съдържа 10 mg ранибизумаб (ranibizumab)*. Всеки флакон съдържа 2,3 mg ранибизумаб в 0,23 ml разтвор. По този начин се осигурява необходимото количество, доставящо единична доза 0,05 ml, съдържаща 0,5 mg ранибизумаб на възрастни пациенти.

*Ранибизумаб е фрагмент от хуманизирано моноклонално антитяло, получено в клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен до светложълт воден разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Epruvu е показан при възрастни за:

- Лечение на неоваскуларна (влажна) възрастова обусловена дегенерация на макулата (ВДМ)
- Лечение на зрителни нарушения, дължащи се на диабетен макулен едем (ДМЕ)
- Лечение на пролиферативна диабетна ретинопатия (ПДР)
- Лечение на зрителни нарушения, дължащи се на макулен едем вследствие на венозна оклузия на ретината (клонова ВОР или централна ВОР)
- Лечение на зрителни нарушения, дължащи се на хороидална неоваскуларизация (ХНВ)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Epruvu трябва да се прилага от квалифициран офталмолог с опит в интравитреалните инжекции.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза на Epruvu при възрастни е 0,5 mg, приложени като единична интравитреална инжекция. Това съответства на 0,05 ml обем за инжектиране. Интервалът между инжектирането на две дози в едно и също око трябва да бъде поне четири седмици.

Лечението при възрастни започва с една инжекция месечно до постигане на максимална зрителна острота и/или до липса на признаци на активност на заболяването, напр. липса на промяна в зрителната острота и в други признаци и симптоми на заболяването в хода на лечението. При пациентите с влажна ВДМ, ДМЕ, ПДР и ВОР първоначално може да са необходими три или повече последователни инжекции, приложени веднъж месечно.

След това лекарят трябва да определи интервала на проследяване и на прилагане на лечението въз основа на активността на заболяването, оценена чрез зрителната острота и/или анатомични параметри.

Ако според мнението на лекаря зрителните и анатомичните параметри показват, че при пациента няма полза от продължаване на лечението, Ергиву трябва да се спре.

Проследяването за активност на заболяването може да включва клиничен преглед, функционално изследване или образни техники (напр. оптична кохерентна томография или флуоресцеинова ангиография).

Ако пациентите се лекуват по схема “лечение и продължаване на лечението”, при достигане на максимална зрителна острота и/или липса на други признаци на активност на заболяването, интервалите на прилагане на лечението могат стъпаловидно да се увеличат до повторна поява на признаци на активност на заболяването или зрителни нарушения. Терапевтичните интервали не трябва да се удължават повече от две седмици при влажна ВДМ и могат да се удължат до веднъж месечно при ДМЕ. При ПДР и ВОР терапевтичните интервали също могат постепенно да се удължат, въпреки че липсват достатъчно данни, които да определят дължината на тези интервали. При повторна поява на активност на заболяването, терапевтичните интервали трябва съответно да се скъсят.

Лечението на зрителните увреждания, дължащи се на ХНВ, трябва да се определя индивидуално за всеки пациент въз основа на активността на заболяването. Някои пациенти могат да се нуждаят само от една инжекция през първите 12 месеца; други могат да се нуждаят от по-често провеждане на лечение, включително ежемесечно прилагане на инжекция. При ХНВ вследствие на патологична миопия (ПМ) при много от пациентите може да е необходима само една или две инжекции през първата година (вж. точка 5.1).

Ранибизумаб и лазерна фотокоагулация при ДМЕ и макулен едем вследствие на КВОР
Има известен опит с прилагането на ранибизумаб съпътстващо с лазерна фотокоагулация (вж. точка 5.1). Когато се прилага в същия ден, Ергиву трябва да се приложи поне 30 минути след лазерната фотокоагулация. Ергиву може да се прилага при пациенти с предшестваща лазерна фотокоагулация.

Ранибизумаб и фотодинамична терапия с вертепорфин при ХНВ вследствие на ПМ
Няма опит със съпътстващото приложение на ранибизумаб и вертепорфин.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Ранибизумаб не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. При тази група, обаче, няма допълнителни съображения.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

При пациентите в старческа възраст не се налага коригиране на дозата. Опитът при пациенти с ДМЕ на възраст над 75 години е ограничен.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ранибизумаб при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Наличните данни при юноши на възраст от 12 до 17 години със зрителни увреждания, дължащи се на ХНВ, са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Флакон за еднократна употреба само за интравитреално приложение.

Тъй като количеството, съдържащо се във флакона (0,23 ml) е по-голямо от препоръчителната доза (0,05 ml за възрастни), част от съдържащото се във флакона количество трябва да се изхвърли преди приложение.

Преди приложение Egruvu трябва да бъде проверен визуално за наличие на частици или промяна в цвета.

Процедурата по инжектирането трябва да се провежда при асептични условия, което включва хирургична дезинфекция на ръцете, стерилни ръкавици, стерилна покривка и стерилен спекулум за клепачите (или еквивалент) и възможност за стерилна парацентеза (ако е необходимо). Преди провеждането на интравитреалната процедура трябва внимателно да се оцени анамнезата на пациента за реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Преди прилагането на инжекцията трябва да се приложат адекватно обезболяване и широкоспектърен локален антисептик, за да се дезинфектира кожата около окото, клепача и повърхността на окото, в съответствие с местната практика.

Възрастни

При възрастни инжекционната игла трябва да се въведе 3,5-4,0 mm зад лимба в стъкловидното тяло, като се избягва хоризонталния меридиан и се насочва към центъра на очната ябълка. Тогава се поставя инжекция с обем 0,05 ml; при последващи инжекции инжекционното място на склерата трябва да се сменя.

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с активна или подозирана инфекция на окото или околоочните тъкани.

Пациенти с тежко активно вътреочно възпаление.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с интравитреалната инжекция

Интравитреалните инжекции, включително тези с ранибизумаб, се свързват с ендофталмит, вътреочно възпаление, регматогенно отлепване на ретината, разкъсване на ретината и ятрогенна травматична катаракта (вж. точка 4.8). При приложението на ранибизумаб винаги трябва да се използва правилна асептична техника на инжектиране. В допълнение, пациентите трябва да бъдат проследявани в седмицата след инжекцията, което би позволило ранно лечение,

ако настъпи инфекция. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да съобщават всички симптоми, насочващи към ендоталмит или към всяко от посочените по-горе състояния.

Повишаване на вътреочното налягане

При възрастни в рамките на 60 минути от инжекцията на ранибизумаб е наблюдавано преходно покачване на вътреочното налягане (ВОН). Наблюдавано е също така и трайно повишаване на ВОН (вж. точка 4.8). Вътреочното налягане и перфузията на зрителния нерв трябва да се проследяват и да се третират по подходящ начин.

Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите на тези възможни нежелани реакции и да бъдат инструктирани да информират техния лекуващ лекар, ако получат симптоми като болка в окото или повишен дискомфорт, по-силно зачервяване на окото, замъгляване или намаляване на зрението, повишаване на броя на мътнините в зрителното поле или повишена чувствителност към светлина (вж. точка 4.8).

Лечение и на двете очи

Ограничените данни относно приложението на ранибизумаб едновременно и на двете очи (включително приложение в един и същи ден) не предполагат наличие на повишен риск от възникване на системни нежелани реакции спрямо приложението само на едното око.

Имуногенност

При ранибизумаб има възможност за имуногенност. Тъй като при пациентите с ДМЕ съществува възможност за повишена системна експозиция, не може да се изключи наличието на повишен риск от развитие на свръхчувствителност в тази пациентска популация. Пациентите трябва също така да бъдат инструктирани да съобщават в случай, че вътреочното възпаление стане по-тежко, което може да бъде клиничен белег, обясняващ се с вътреочно формиране на антитела.

Съпътстваща употреба с други инхибитори на VEGF (съдов ендотелен растежен фактор)

Ранибизумаб не трябва да се прилага едновременно с други инхибитори на VEGF (системни или вътречни).

Спиране на ранибизумаб при възрастни

Приложението на дозата трябва да бъде прекратено и лечението не трябва да бъде подновявано по-рано от следващото планирано приложение в случай на:

- понижаване на най-добре-коригираната зрителна острота (best-corrected visual acuity, BCVA) с ≥ 30 букви при последното определяне на зрителната острота;
- вътреочно налягане ≥ 30 mmHg;
- нарушаване на целостта на ретината;
- субретинална хеморагия, включваща центъра на фовеята или ако размерът на хеморагията е $\geq 50\%$ от общия размер на лезията;
- извършена или планирана вътречна хирургическа интервенция през изминалите или в следващите 28 дни.

Разкъсване на пигментния епител на ретината

Рисковите фактори, свързани с получаването на разкъсване на пигментния епител на ретината след прилагане на инхибитори на VEGF за лечение на влажна ВМД и евентуално при други форми на ХНВ, включват обширно и/или високо отлепване на пигментния епител на ретината. При започване на терапия с ранибизумаб е необходимо повишено внимание при пациенти, при които съществуват рискови фактори за разкъсване на пигментния епител на ретината.

Регматогенно отлепване на ретината или макулни дупки при възрастни

Лечението трябва да бъде преустановено при лица с регматогенно отлепване на ретината или макулни дупки стадий 3 или 4.

Популации, при които има ограничени данни

Съществува ограничен опит в лечението на индивиди с ДМЕ вследствие диабет тип 1. Ранибизумаб не е проучван при пациенти, при които са били прилагани интравитреални инжекции, при пациенти с активни системни инфекции или при пациенти със съпътстващи заболявания на очите като отлепване на ретината или макулна дупка. Има ограничен опит в лечението с ранибизумаб на диабетици с HbA1c над 108 mmol/mol (12%) и липсва опит при пациенти с неконтролирана хипертония. Липсата на информация трябва да се има предвид от лекуващия лекар при лечение на такива пациенти.

Има недостатъчно данни, за да се направи заключение относно ефекта на ранибизумаб при пациенти с ВОР, с признаци на необратима исхемична загуба на зрителната функция.

При пациентите с ПМ има ограничени данни за ефекта на ранибизумаб при пациенти, при които преди това е проведена неуспешна фотодинамична терапия с вертепорфин (вФДТ). Също така, макар че се наблюдава траен ефект при индивидите със субфовеални и юкстафовеални лезии, има недостатъчно данни, за да се направи заключение относно ефекта на ранибизумаб при индивиди с ПМ и екстрафовеални лезии.

Системни ефекти след интравитреално приложение

Съобщава се за появата на системни нежелани събития, включително неочни хеморагии и артериални тромбоемболични събития, след интравитреално инжектиране на VEGF инхибитори.

Има ограничени данни относно безопасността на лечението на пациенти с ДМЕ, макулен едем вследствие на ВОР и ХНВ вследствие на ПМ, с анамнеза за инсулт или транзиторни исхемични атаки. Необходимо е повишено внимание при лечение на такива пациенти (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

За допълнителното прилагане на фотодинамична терапия (ФДТ) с вертепорфин и ранибизумаб при влажна ВДМ и ПМ вижте точка 5.1.

За допълнителното прилагане на лазерна фотокоагулация и ранибизумаб при лечение на ДМЕ и КВОР вижте точки 4.2 и 5.1.

В клинични проучвания за лечение на зрителни нарушения вследствие на ДМЕ крайните резултати по отношение на зрителната острота и дебелината на ретината в централното подполе (central retinal subfield thickness, CSFT) при пациентите на лечение с ранибизумаб не се повлияват от съпътстващото лечение с тиазолидиндиони.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Бременност

За ранибизумаб няма клинични данни за експозиция по време на бременност. Проучванията при дългоопашати макаци не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността или ембрионалното/фетално развитие (вж. точка 5.3). Системната експозиция на ранибизумаб след очно приложение е ниска, но поради неговия механизъм на действие ранибизумаб трябва да се счита за потенциално тератогенен и ембрио-/фетотоксичен. Ето защо, ранибизумаб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск за плода. При жени, които искат да забременеят и които са били лекувани с ранибизумаб, се препоръчва да изчакат поне 3 месеца след прилагането на последната доза ранибизумаб преди зачеването на дете.

Кърмене

Въз основа на много ограничени данни, при хора ранибизумаб може да се екскретира в кърмата в малки количества. Ефектът от ранибизумаб върху кърменото новородено/бебе е неизвестен. Като предпазна мярка, кърменето не се препоръчва по време на приложението на ранибизумаб.

Фертилитет

Липсват данни относно влиянието върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Терапевтичната процедура може да доведе до временни нарушения на зрението, които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8). Пациенти, които имат такива симптоми, не трябва да шофират или да работят с машини, докато тези временни нарушения в зрението отшумят.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Повечето съобщени нежелани реакции след приложение на ранибизумаб са свързани с процедурата на интравитреално инжектиране.

Най-често съобщаваните очни нежелани реакции след инжектиране на ранибизумаб са: болка в окото, очна хиперемия, повишаване на вътреочното налягане, витреит, отлепване на стъкловидното тяло, кръвоизлив в ретината, зрително нарушение, мътнини в стъкловидното тяло, конюнктивален кръвоизлив, дразнене на окото, усещане за чуждо тяло в окото, повишена лакримация, блефарит, сухо око и сърбеж в окото.

Най-често съобщаваните неочни нежелани реакции са главоболие, назофарингит и артралгия.

По-рядко съобщавани, но по-сериозни нежелани реакции са енд офталмит, слепота, отлепване на ретината, разкъсване на ретината и ятрогенна травматична катаракта (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции, получени след приложение на ранибизумаб по време на клиничните изпитвания, са представени в таблицата по-долу.

Таблично представяне на нежеланите реакции[#]

Нежеланите реакции са изброени по системно-органи класове и по честота чрез използването на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната

сериозност.

Инфекции и инфестации	
<i>Много чести</i>	Назофарингит
<i>Чести</i>	Инфекция на пикочните пътища*

Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Чести</i>	Анемия

Нарушения на имунната система	
<i>Чести</i>	Свръхчувствителност

Психични нарушения	
<i>Чести</i>	Тревожност

Нарушения на нервната система	
<i>Много чести</i>	Главоболие

Нарушения на очите	
<i>Много чести</i>	Витреит, отлепване на стъкловидното тяло, кръвоизливи в ретината, зрителни нарушения, болка в окото, мътнини в стъкловидното тяло, конюнктивален кръвоизлив, дразнене на окото, усещане за чуждо тяло в окото, повишена слъзна секреция, блефарит, сухо око, очна хиперемия, сърбеж в окото.
<i>Чести</i>	Дегенерация на ретината, нарушения на ретината, отлепване на ретината, разкъсване на ретината, отлепване на пигментния епител на ретината, разкъсване на пигментния епител на ретината, намалена зрителна острота, кръвоизлив в стъкловидното тяло, нарушение на стъкловидното тяло, увеит, ирит, иридоциклит, катаракта, субкапсуларна катаракта, помътняване на задната капсула, точков кератит, корнеална абразия, светло петно в предната камера, замъглено виждане, кръвоизлив на мястото на инжектиране, кръвоизлив в окото, конюнктивит, алергичен конюнктивит, отделяне на секрет от окото, фотопсия, фотофобия, дискомфорт в окото, едем на клепача, болка в клепача, конюнктивална хиперемия.
<i>Нечести</i>	Слепота, ендофталмит, хипопион, хифема, кератопатия, залепване на ириса, отлагания в роговицата, едем на роговицата, корнеални стрии, болка на мястото на инжектиране, дразнене на мястото на инжектиране, необичайно усещане в окото, дразнене на клепача.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Чести</i>	Кашлица

Стомашно-чревни нарушения	
<i>Чести</i>	Гадене

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Чести</i>	Алергични реакции (обрив, уртикария, сърбеж, еритем)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Много чести</i>	Артралгия

Изследвания	
<i>Много чести</i>	Повишено вътреочно налягане

[#]Нежеланите реакции са дефинирани като нежелани събития (при поне 0,5 процентни пункта от пациентите), които възникват с по-висока честота (поне 2 процентни пункта) при пациентите, при които се прилага лечение с ранибизумаб 0,5 mg отколкото при тези, при които се прилага контролното лечение (плацебо или вертепорфин PDT).

* наблюдават се само в популацията с ДМЕ

Нежелани реакции, свързани с лекарствения клас

В проучванията фаза III при пациенти с влажна ВДМ общата честота на неочните кръвоизливи, нежелано събитие, потенциално свързано със системно приложение на VEGF (съдов ендотелен растежен фактор) инхибитор, е слабо повишена при пациенти, лекувани с ранибизумаб. Няма обаче установена закономерност при различните кръвоизливи. Съществува теоретичен риск от артериални тромбоемболични събития, включително инсулт и миокарден инфаркт, след интравитреално приложение на VEGF инхибитори. По време на клиничните изпитвания с ранибизумаб се наблюдава ниска честота на артериални тромбоемболични инциденти при пациенти с ВДМ, ДМЕ, ПДР, ВОР и ХНВ, като няма съществена разлика между групите, лекувани с ранибизумаб и контролите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Случаи на предозиране са съобщени при клиничните проучвания при пациенти с влажна ВДМ и при постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции, свързани с тези съобщени случаи, са повишено вътреочно налягане, преходна слепота, намалена зрителна острота, едем на роговицата, корнеална болка и болка в окото. В случай на предозиране, по преценка на лекуващия лекар трябва да се проследява и лекува покачването във вътреочното налягане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, антинеореваскуляризиращи средства, АТС код: S01LA04

Erignu е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Ранибизумаб е фрагмент от хуманизирано рекомбинантно моноклонално антитяло, насочен срещу човешкия съдов ендотелен растежен фактор А (VEGF-A). Той се свързва с висок афинитет към VEGF-A изоформите (напр. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ и VEGF₁₆₅) и по този начин предотвратява свързването на VEGF-A с неговите рецептори VEGFR-1 и VEGFR-2. Свързването на VEGF-A с неговите рецептори води до ендотелна клетъчна пролиферация и неоваскуларизация, също и до съдова пропускливост, всяко от които се счита, че допринася за прогресията на неоваскуларната форма на възрастово обусловена макулна дегенерация,

патологичната миопия и ХНВ или на зрителни нарушения, предизвикани от диабетен макулен едем или макулен едем вследствие на ВОР при възрастни.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на влажна ВДМ

При влажна ВДМ клиничната безопасност и ефикасност на ранибизумаб са оценени в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо - или контролирани с активно вещество проучвания с продължителност 24 месеца при пациенти с неоваскуларна ВМД. В тези проучвания са включени общо 1 323 пациенти (879 активно лекувани и 444 контроли).

В проучването FVF2598g (MARINA), 716 пациенти с минимални класически или окултни не-класически лезии са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получават ежемесечно инжекции ранибизумаб 0,3 mg, ранибизумаб 0,5 mg или плацебо.

В проучването FVF2587g (ANCHOR), 423 пациенти с преобладаващи класически ХНВ лезии са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получават ранибизумаб 0,3 mg ежемесечно, ранибизумаб 0,5 mg ежемесечно или ФДТ с вертепорфин (в началото и на всеки 3 месеца след това, ако флуоресцеиновата ангиография покаже персистиране или рецидив на съдова пропускливост).

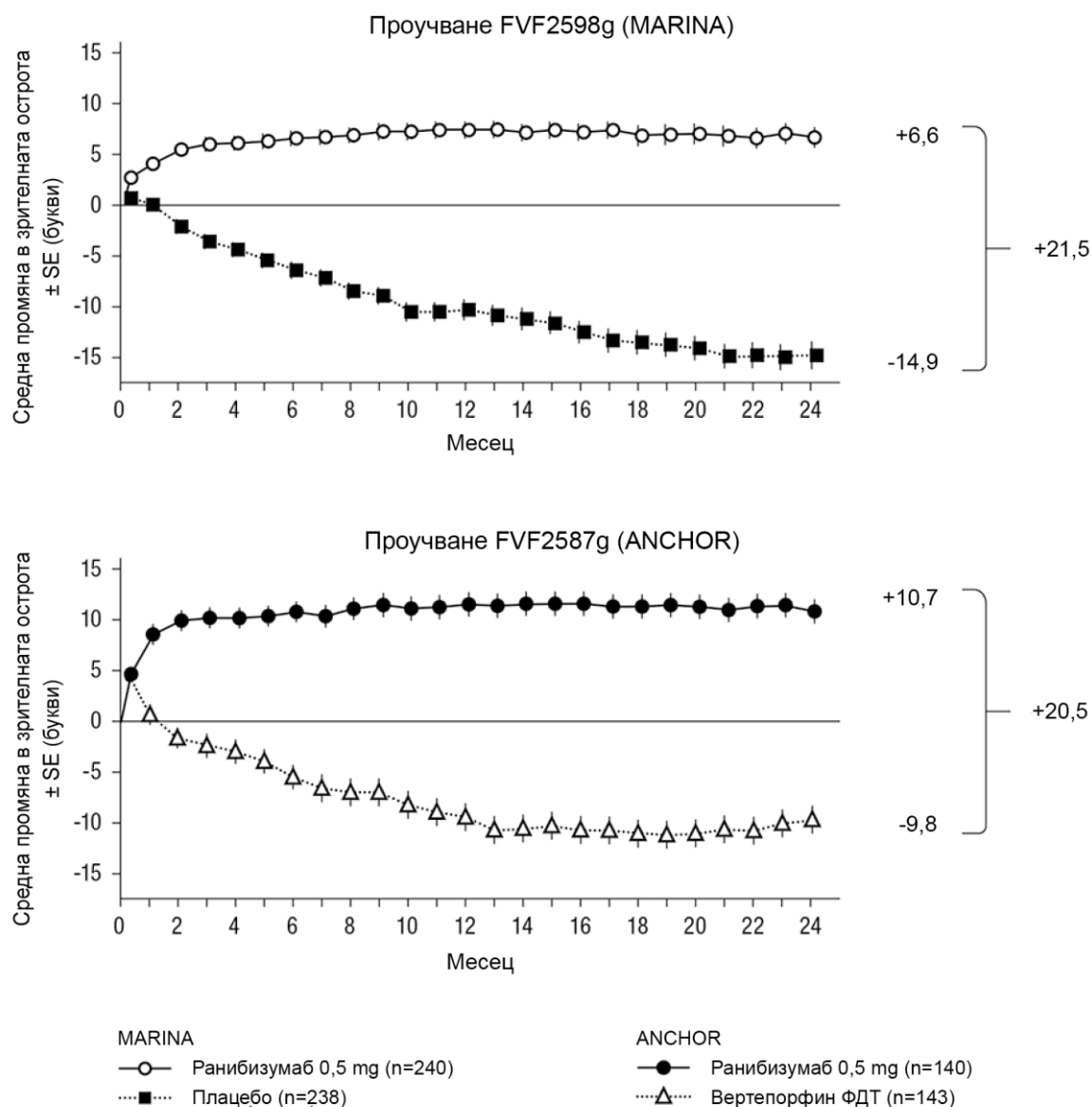
Основните измерители на резултата са обобщени в Таблица 1 и Фигура 1

Таблица 1 Резултати на 12^{ти} и 24^{ти} месец в проучване FVF2598g (MARINA) и FVF2587g (ANCHOR)

Измерители на крайния резултат	Месец	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Плацебо (n=238)	Ранибизумаб 0,5 mg (n=240)	Вертепорфин ФДТ (n=143)	Ранибизумаб 0,5 mg (n=140)
Загуба на <15 букви от зрителната острота (%) ^a (запазване на зрението, първична крайна точка)	Месец 12 ^{ти}	62%	95%	64%	96%
	Месец 24 ^{ти}	53%	90%	66%	90%
Прибавяне на ≥15 букви към зрителната острота (%) ^a	Месец 12 ^{ти}	5%	34%	6%	40%
	Месец 24 ^{ти}	4%	33%	6%	41%
Средна промяна в зрителната острота (букви) (SD) ^a	Месец 12 ^{ти}	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Месец 24 ^{ти}	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Фигура 1 Средна промяна на зрителната острота спрямо изходната до 24^{ти} месец в проучване FVF2598g (MARINA) и проучване FVF2587g (ANCHOR)



Резултатите от двете изпитвания показват, че продължителното лечение с ранибизумаб може да бъде от полза и при пациентите, които са загубили ≥ 15 букви от най-добре коригираната зрителна острота (best-corrected visual acuity, BCVA) през първата година от лечението.

Статистически значим брой пациенти съобщават за благоприятно повлияване на зрителната функция, оценено чрез Въпросника за зрителната функция на Националния офталмологичен институт (NEI VFQ-25) както в MARINA, така и в ANCHOR, при лечение с ранибизумаб спрямо контролната група.

В проучването FVF3192g (PIER), 184 пациенти с всички форми на неоваскуларна ВДМ са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получат три последователни инжекции ранибизумаб 0,3 mg, ранибизумаб 0,5 mg или плацебо веднъж месечно, последвано от приложение на една доза на всеки 3 месеца. От 14^{ти} месец на проучването е било допускано пациенти, лекувани с плацебо, да преминат на лечение с ранибизумаб, а от 19^{ти} месец са били възможни по-чести третирания. Пациентите, лекувани с ранибизумаб в проучването PIER, са получили средно 10 пълни терапевтични схеми.

След първоначално повишаване на зрителната острота (след ежемесечно приложение), средната зрителна острота на пациентите намалява при прилагане на три месеца и се възстановява до изходното ниво на 12^{ти} месец и този ефект се запазва до 24^{ти} месец при повечето пациенти на лечение с ранибизумаб (82%). Ограничените данни от пациентите на плацебо, преминали по-късно на лечение с ранибизумаб, предполагат, че ранното започване на лечение може да доведе до съхраняване на зрителната острота в по-голяма степен.

Данните от двете проучвания (MONT BLANC, BPD952A2308 и DENALI, BPD952A2309), проведени след разрешаване за употреба, потвърждават ефикасността на ранибизумаб, но не показват допълнителен ефект от комбинираното приложение на вертепорфин (Visudyne ФДП) и ранибизумаб спрямо приложението на ранибизумаб като монотерапия.

Лечение на зрителни нарушения, дължащи се на ХНВ вследствие на ПМ

Клиничната безопасност и ефикасност на ранибизумаб при пациенти със зрителни увреждания вследствие на ХНВ и ПМ са оценени на базата на данните от 12-месечно, рандомизирано, двойнослепо, контролирано основно проучване F2301 (RADIANCE). В това проучване 277 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:2:1 в следните рамена:

- Група I (ранибизумаб 0,5 mg, схемата на прилагане се определя по критериите за “стабилност”, дефинирана като липса на промяна в BCVA спрямо изследванията от предходните два месеца).
- Група II (ранибизумаб 0,5 mg, схемата на прилагане се определя по критериите за “активност на заболяването”, дефинирана като влошаване на зрението, което се характеризира със събиране на интра- или субретинална течност или наличие на активно изтичане вследствие на ХНВ лезии, оценени чрез оптична кохерентна томография и/или флуоресцентна ангиография).
- Група III (вФДТ – пациенти, при които е позволено да се прилага ранибизумаб от 3-ия месец).

В Група II, в която е прилагана препоръчителната дозировка (вж. точка 4.2), при 50,9% от пациентите са били необходими 1 или 2 инжекции, при 34,5% са били необходими 3 до 5 инжекции и при 14,7% са били необходими 6 до 12 инжекции в рамките на 12-месечния период на проучването. При 62,9% от пациентите в Група II не е било необходимо прилагане на инжекции през вторите 6 месеца от проучването.

Основните крайни резултати от RADIANCE са обобщени в Таблица 2 и Фигура 2.

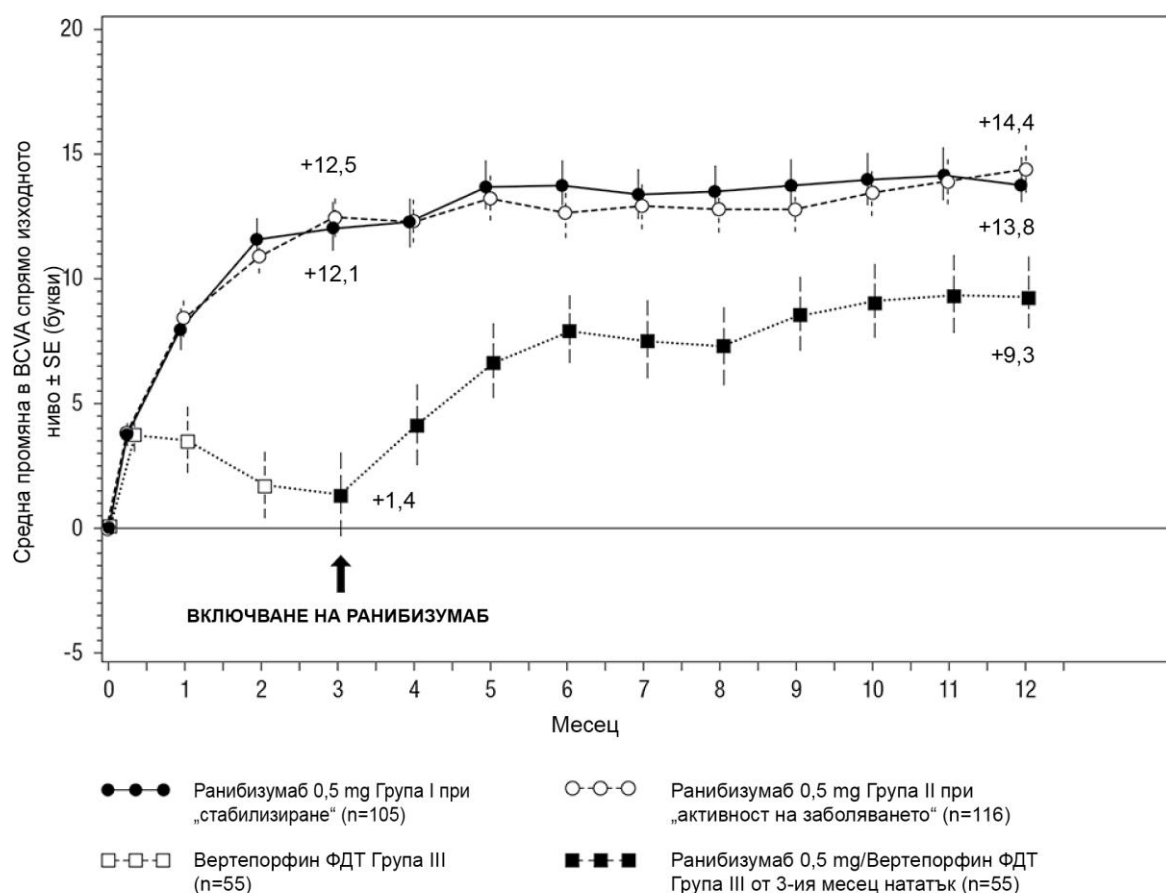
Таблица 2 Крайни резултати на 3-ия и 12-ия месец (RADIANCE)

	Група I Ранибизумаб 0,5 mg “стабилност на зрението” (n=105)	Група II Ранибизумаб 0,5 mg “активност на заболяването” (n=116)	Група III вФДТ⁶ (n=55)
3-ти месец			
Средна промяна в BCVA от 1-ия до 3-ия месец спрямо изходното ниво ^a (букви)	+10,5	+10,6	+2,2
Процент пациенти, които са постигнали: ≥ 15 букви или са постигнали ≥ 84 букви в BCVA	38,1%	43,1%	14,5%
12-ти месец			
Брой на инжекциите до 12-ия месец:			
Средно	4,6	3,5	N/A
Медиана	4,0	2,5	N/A
Средна промяна в BCVA от 1-ия до 12-ия месец спрямо изходното ниво (букви)	+12,8	+12,5	N/A
Процент пациенти, които са постигнали: ≥ 15 букви или са постигнали ≥ 84 букви в BCVA	53,3%	51,7%	N/A

^a $p < 0,00001$ при сравнение с вФДТ контролата

⁶ Сравнителна контрола до 3-ия месец. Пациенти, рандомизирани на вФДТ, при които е позволено да се прилага лечение с ранибизумаб от 3-ия месец (в Група III при 38 пациенти се прилага ранибизумаб от 3-ия месец)

Фигура 2 Средна промяна спрямо изходно ниво в BCVA във времето до 12-ия месец (RADIANCE)



Подобриенето на зрението е съпроводено от намаляване на централната дебелина на ретината.

Съобщаваните от пациентите ползи, наблюдавани в терапевтичните рамена с ранибизумаб спрямо вФДТ (р-стойност <0,05), са свързани с подобриение в съставния скор и няколко подскаки (“цялостно зрение”, “близки дейности”, “психично здраве” и “зависимост”) на NEI VFQ-25.

Лечение на зрителни нарушения, дължащи се на ХНВ (която не е вследствие на ПМ и влажна ВДМ)

Клиничната безопасност и ефикасност на ранибизумаб при пациенти със зрителни увреждания вследствие на ХНВ са оценени на базата на 12-месечните данни от двойносляпото, плацебо-контролирано основно проучване G2301 (MINERVA). В това проучване 178 възрастни пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получат:

- ранибизумаб 0,5 mg на изходно ниво, последвано от индивидуална схема на прилагане в зависимост от активността на заболяването, определена въз основа на зрителната острота и/или анатомични параметри (напр. влошаване на зрителната острота, интра/субретинална течност, хеморагия или изтичане);
- инжекция с плацебо на изходно ниво, последвано от индивидуална терапевтична схема в зависимост от активността на заболяването.

На 2-ия месец всички пациенти са преминали към открито лечение с ранибизумаб според нуждите.

Основните измерители на резултата от MINERVA са обобщени в Таблица 3 и Фигура 3. Наблюдавано е подобриение на зрението, съпроводено от намаляване на централната дебелина на ретината в рамките на 12-месечния период.

Средният брой инжекции, приложени в продължение на 12-те месеца, е 5,8 в рамото на ранибизумаб спрямо 5,4 при онези пациенти в плацебо рамото, които са били подходящи да получават ранибизумаб след 2-ия месец. В плацебо рамото при 7 от 59 пациенти не е прилагано лечение с ранибизумаб в проучваното око по време на 12-месечния период.

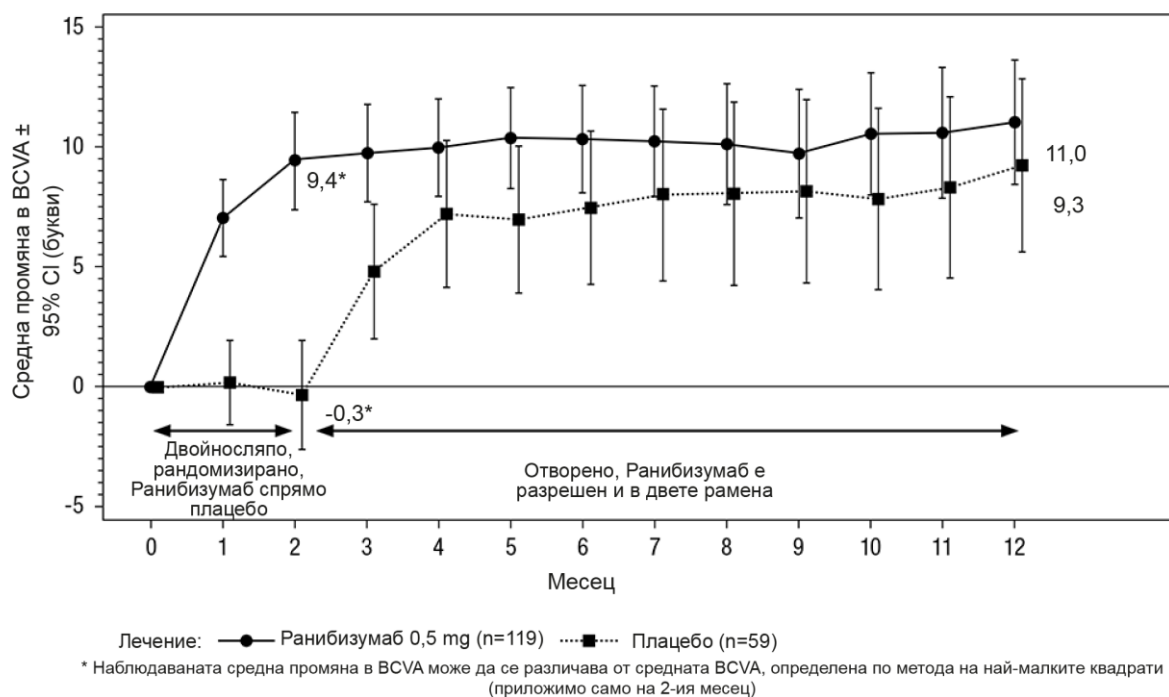
Таблица 3 Крайни резултати на 2-ия месец (MINERVA)

	Ранибизумаб 0,5 mg (n=119)	Плацебо (n=59)
Средна промяна в BCVA на 2-ия месец спрямо изходното ниво ^a	9,5 букви	-0,4 букви
Процент пациенти, които са постигнали ≥ 15 букви спрямо изходното ниво или са постигнали 84 букви на 2-ия месец	31,4%	12,3%
Процент пациенти, които не са загубили >15 букви спрямо изходното ниво на 2-ия месец	99,2%	94,7%
Намаляване на CSFT ^b спрямо изходното ниво на 2-ия месец ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Едностранно $p < 0,001$ при сравнение с плацебо контролата

^b CSFT –дебелина на ретината в централното подполе

Фигура 3 Средна промяна спрямо изходно ниво в BCVA във времето до 12-ия месец (MINERVA)



При сравнение на ранибизумаб спрямо плацебо на 2-ия месец, се наблюдава както общ траен терапевтичен ефект, така и траен терапевтичен ефект в етиологичните подгрупи на изходно ниво:

Таблица 4 Терапевтичен ефект - общ и в етиологичните подгрупи на изходно ниво

Общ и по изходна етиология	Терапевтичен ефект спрямо плацебо [букви]	Брой пациенти [n] (лечение +плацебо)
Общ	9,9	178
Ангиоидни ивици	14,6	27
Постинфламаторна ретинохориоидопатия	6,5	28
Централна серозна хориоретинопатия	5,0	23
Идиопатична хориоретинопатия	11,4	63
Друга етиология ^a	10,6	37

^a обхваща различни етиологични причини с ниска честота, които не са включени в останалите подгрупи

В основното проучване G2301 (MINERVA) пет юноши на възраст от 12 до 17 години със зрителни увреждания, дължащи се на ХНВ получават открито лечение с ранибизумаб 0,5 mg на изходно ниво, последвано от индивидуална терапевтична схема, както при възрастните. BCVA се подобрява спрямо изходното ниво на 12-ия месец при всичките пет пациенти в интервала от 5 до 38 букви (средно 16,6 букви). Подобриенето на зрението е съпроводено от стабилизиране или намаляване на дебелината на ретината в централното подполе в рамките на 12-месечния период. Средният брой инжекции ранибизумаб, приложени в проучваното око през 12-те месеца, е 3 (интервал от 2 до 5). Като цяло, лечението с ранибизумаб е понесено добре.

Лечение на зрителни нарушения, дължащи се на ДМЕ

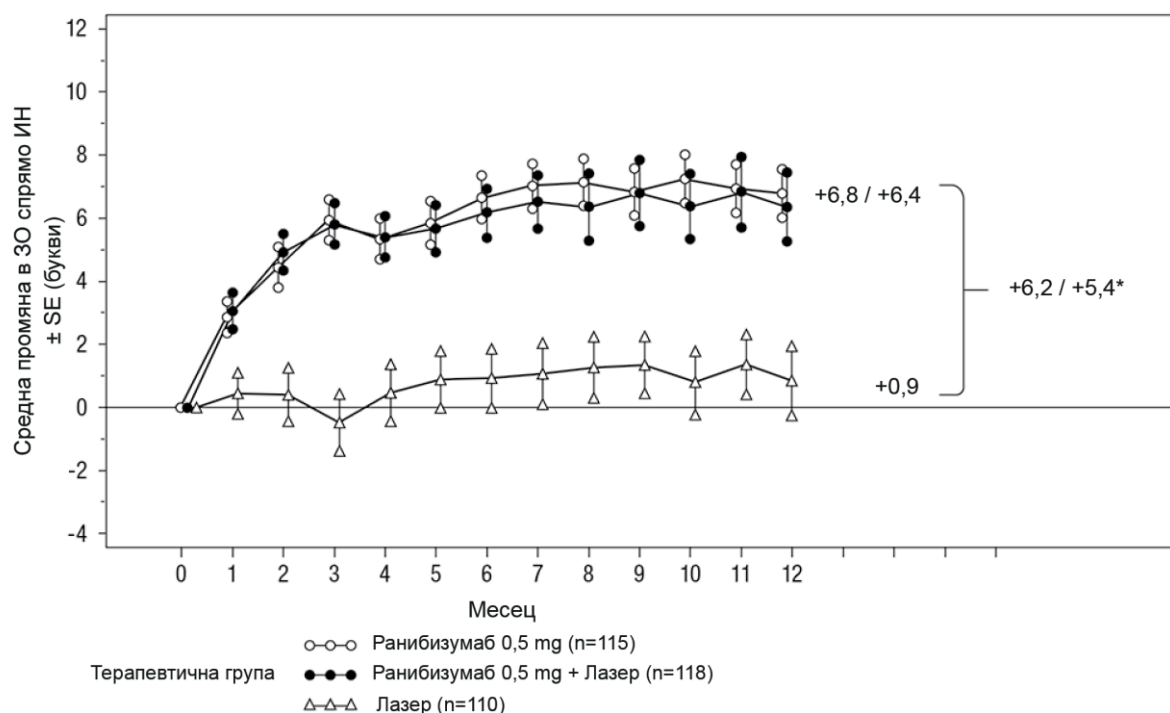
Ефикасността и безопасността на ранибизумаб са оценени в три рандомизирани, контролирани проучвания с продължителност поне 12 месеца. Общо 868 пациенти (708 на активно лечение и 160 контроли) са включени в тези проучвания.

В проучването D2201 (RESOLVE) фаза II, 151 пациенти са лекувани с ранибизумаб (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) или плацебо (n=49) чрез ежемесечно поставяне на интравитреални инжекции. Средната промяна в BCVA от 1-ия до 12-ия месец спрямо изходното ниво е +7,8 ($\pm 7,72$) букви в групата на пациентите на лечение с ранибизумаб (n=102) спрямо -0,1 ($\pm 9,77$) букви при пациентите на плацебо, а средната промяна в BCVA на 12-ия месец спрямо изходното ниво е съответно 10,3 ($\pm 9,1$) букви спрямо -1,4 ($\pm 14,2$) букви ($p < 0,0001$ за терапевтичната разлика).

В проучването D2301 (RESTORE) фаза III, 345 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да им бъде прилаган ранибизумаб 0,5 mg като монотерапия и плацебо лазерна фотокоагулация, комбинация ранибизумаб 0,5 mg и лазерна фотокоагулация или инжекция на плацебо и лазерна фотокоагулация. 240 пациенти, приключили участието си в 12-месечното проучване RESTORE, са включени в отворено, многоцентрово 24-месечно продължение на проучването (Продължение на проучването RESTORE). Пациентите са лекувани с ранибизумаб 0,5 mg *pro re nata* (PRN) в същото око, което е както в основното проучване (D2301 RESTORE).

Основните крайни резултати са обобщени в Таблица 5 (Продължение на проучването RESTORE) и Фигура 4 (RESTORE).

Фигура 4 Средна промяна в зрителната острота спрямо изходното ниво в течение на времето в проучване D2301 (RESTORE)



Ефектът на 12-ия месец е един и същ в повечето подгрупи. Въпреки че участници с изходно ниво на BCVA (>73 букви) и макулен едем с централна дебелина на ретината $<300 \mu\text{m}$ не изглежда да имат особена полза от лечението с ранибизумаб сравнено с лазерната фотокоагулация.

Таблица 5 Крайни резултати на 12-ия месец в проучване D2301 (RESTORE) и на 36-ия месец в проучване D2301-E1 (Продължение на проучването RESTORE)

Измерители на резултата на 12-ия месец спрямо изходното ниво в проучване D2301 (RESTORE)	Ранибизумаб 0,5 mg n=115	Ранибизумаб 0,5 mg + Лазер n=118	Лазер n=110
Средна промяна в BCVA от 1-ия до 12-ия месец ^a (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Средна промяна в BCVA на 12-ия месец (±SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Нарастване на BCVA с ≥ 15 букви или BCVA ≥ 84 букви на 12-ия месец (%)	22,6	22,9	8,2
Среден брой на инжекциите (0-11 месец)	7,0	6,8	7,3 (плацебо)
Измерени крайни резултати на 36-ия месец спрямо изходното ниво на проучване D2301 (RESTORE) в проучване D2301-E1 (Продължение на проучването RESTORE)	Предшестващо лечение с ранибизумаб 0,5 mg n=83	Предшестващо лечение с ранибизумаб 0,5 mg + лазер n=83	Предшестващо лечение с лазер n=74
Средна промяна в BCVA на 24-ия месец (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)

Средна промяна в BCVA на 36-ия месец (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Нарастване на BCVA с ≥ 15 букви или BCVA ≥ 84 букви на 36-ия месец (%)	27,7	30,1	21,6
Среден брой на инжекциите (12-35 месец)*	6,8	6,0	6,5

^a $p < 0,0001$ за сравнение на рамената на лечение с ранибизумаб спрямо рамото на лечение с лазер.

n в D2301-E1 (Продължение на проучването RESTORE) е броя на пациентите с наличие на визита както на изходно ниво D2301 (RESTORE) (Месец 0) така и на 36-ия месец.

*Процентът на пациентите, при които не се налага лечение с ранибизумаб в продължението на проучването, е 19%, 25% и 20% съответно в групите на предшестващо лечение с ранибизумаб, предшестващо лечение с ранибизумаб + лазер и предшестващо лечение с лазер.

Статистически значим брой пациенти съобщават за благоприятно повлияване на повечето зрителни функции, оценено чрез NEI VFQ-25, при лечение с ранибизумаб (със или без лазер) спрямо контролната група. При останалите подскали от този въпросник не са установени разлики, свързани с лечението.

Дългосрочният профил на безопасност на ранибизумаб, наблюдаван по време на 24-месечното продължение на проучването, съответства на познатия профил на безопасност на ранибизумаб.

В проучването D2304 (RETAIN) фаза IIIb, 372 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получават:

- ранибизумаб 0,5 mg съпътстващо с лазер фотокоагулация по схема “лечение-и-продължение” (ЛП),
- ранибизумаб 0,5 mg като монотерапия по схема ЛП,
- ранибизумаб 0,5 mg като монотерапия по схема PRN.

Във всички групи ранибизумаб се прилага ежесмесечно до постигане на BCVA, която остава непроменена при поне три последователни месечни прегледа. При ЛП ранибизумаб се прилага на терапевтични интервали от 2-3 месеца. Във всички групи ежесмесечното лечение се подновява при намаляване на BCVA вследствие на прогресия на ДМЕ и продължава до постигане отново на стабилна BCVA.

Броят на планираните визити, свързани с лечението след прилагане на първоначалните 3 инжекции, е 13 и 20 съответно за терапевтичните схеми ЛП и PRN. При двете терапевтични схеми на ЛП повече от 70% от пациентите поддържат своята BCVA със средна честота на визитите ≥ 2 месеца.

Основните измерители на крайния резултат са обобщени в Таблица 6.

Таблица 6 Крайни резултати в проучване D2304 (RETAIN)

Измерител на крайния резултат спрямо изходното ниво	ЛП ранибизумаб 0,5 mg + лазер n=117	ЛП ранибизумаб 0,5 mg самостоятелно n=125	PRN ранибизумаб 0,5 mg n=117
Средна промяна в BCVA от 1-ия до 12-ия месец (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Средна промяна в BCVA от 1-ия до 24-ия месец (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Средна промяна в BCVA на 24-ия месец	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)

(SD)			
Нарастване на BCVA с ≥ 15 букви или BCVA ≥ 84 букви на 24-ия месец (%)	25,6	28,0	30,8
Среден брой на инжекциите (0-23 месец)	12,4	12,8	10,7

^a $p < 0,0001$ за оценяване на неинфериорност спрямо PRN

В проучванията с ДМЕ подобрението на BCVA е съпроводено с намаляване в течение на времето на средната дебелина на ретината в централното подполе (CSFT) във всички терапевтични групи.

Лечение на ПДР

Клиничната безопасност и ефикасност на ранибизумаб при пациенти с ПДР е оценена в Протокол С, който оценява лечението с ранибизумаб 0,5 mg интравитреални инжекции спрямо панретинална фотокоагулация (panretinal photocoagulation, PRP). Първичната крайна точка е средната промяна в зрителната острота на 2-та година. В допълнение, промяната в тежестта на диабетната ретинопатия (ДР) е оценена въз основа на фотографии на фундуса, като е използван скор за тежестта на ДР (DR severity score, DRSS).

Протокол С е многоцентрово, рандомизирано, контролирано с активно вещество, паралелно групово, неинфериорно проучване фаза III с включени 305 пациенти (394 проучени очи) с ПДР със или без ДМЕ на изходно ниво. Проучването сравнява ранибизумаб 0,5 mg интравитреални инжекции спрямо стандартно лечение с PRP. Общо 191 очи (48,5%) са рандомизирани на ранибизумаб 0,5 mg, а 203 очи (51,5%) са рандомизирани на PRP. Общо 88 очи (22,3%) са имали на изходно ниво ДМЕ: 42 (22,0%) и 46 (22,7%) очи съответно в групите на ранибизумаб и PRP.

В това проучване, средната промяна в зрителната острота през 2-рата година е +2,7 букви в групата на ранибизумаб, в сравнение с -0,7 букви в PRP групата. Разликата в средна стойност по метода на най-малките квадрати е 3,5 букви (95% CI: [0,2 до 6,7]).

На 1-вата година 41,8% от очите имат подобрение в DRSS ≥ 2 стъпки, когато са лекувани с ранибизумаб (n=189) спрямо 14,6% от пациентите, лекувани с PRP (n=199). Изчислената разлика между ранибизумаб и лечението с лазер е 27,4% (95% CI: [18,9; 35,9]).

Таблица 7 Подобрене или влошаване в DRSS ≥ 2 или ≥ 3 стъпки на 1-вата година в Протокол С (LOCF метод)

Промяна спрямо изходното ниво по категории	Протокол С		
	Ранибизумаб 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Процентна разлика (%), CI
≥ 2 стъпки подобрене			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
≥ 3 стъпки подобрене			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
≥ 2 стъпки влошаване			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
≥ 3 стъпки влошаване			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)
DRSS = скор за тежест на диабетната ретинопатия, n = брой пациенти, които изпълняват условието при визитата, N = общ брой проучени очи.			

На 1-вата година в групата на лечение с ранибизумаб в Протокол С подобренето ≥ 2 стъпки в DRSS в очите без ДМЕ (39,9%) съответства на това с ДМЕ на изходно ниво (48,8%).

Анализ на данните от 2-та година от Протокол С показва, че 42,3% (n=80) от очите в групата на лечение с ранибизумаб имат подобрене ≥ 2 стъпки в DRSS спрямо изходното ниво в сравнение с 23,1% (n=46) от очите в групата на PRP. В групата на лечение с ранибизумаб подобрене ≥ 2 стъпки в DRSS спрямо изходното ниво се наблюдава при 58,5% (n=24) от очите с ДМЕ на изходно ниво и 37,8% (n=56) от очите без ДМЕ.

DRSS също е оценен в три отделни, контролирани с активно вещество проучвания фаза III при ДМЕ (ранибизумаб 0,5 mg PRN спрямо лазер), включващи общо 875 пациенти, от които приблизително 75% са от азиатски произход. В метаанализ на тези проучвания 48,4% от 315 пациенти с DRSS скор, който може да се степенува, в подгрупата на пациентите с умерено тежка или още по-тежка непролиферативна ДР (НПДР) на изходно ниво имат подобрене в DRSS ≥ 2 стъпки на 12-ия месец, когато са лекувани с ранибизумаб (n=192) спрямо 14,6% от пациентите, лекувани с лазер (n=123). Изчислената разлика между ранибизумаб и лечението с лазер е 29,9% (95% CI: [20,0; 39,7]). При 405 пациенти с DRSS, който може да се степенува, с умерено тежка или по-лека НПДР подобрене в DRSS ≥ 2 стъпки се наблюдава при 1,4% и 0,9%, съответно в групите на ранибизумаб и на лечение с лазер.

Лечение на зрителни нарушения, дължащи се на макулен едем вследствие на ВОР

Клиничната безопасност и ефикасност на ранибизумаб при пациенти със зрителни нарушения, дължащи се на макулен едем вследствие на ВОР, са оценени в хода на две рандомизирани, двойнослепи, контролирани проучвания BRAVO и CRUISE, в които са включени пациенти съответно с КВОР (n=397) и ЦВОР (n=392). И в двете проучвания при пациентите са прилагани инжекции с ранибизумаб 0,3 mg или 0,5 mg или с плацебо. След 6 месеца пациентите от контролните рамена на плацебо преминават на ранибизумаб 0,5 mg.

Основните измерители на крайния резултат от BRAVO и CRUISE са обобщени в Таблица 8 и Фигури 5 и 6.

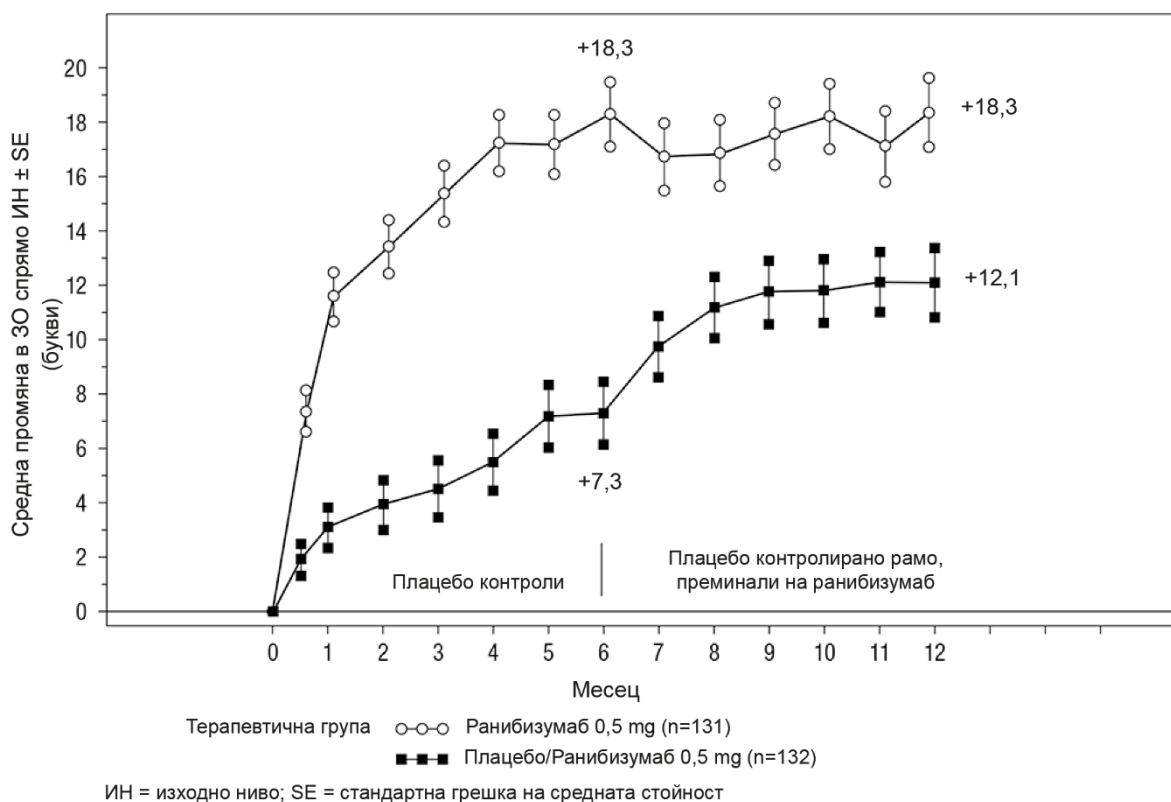
Таблица 8 Резултати на 6-ия и 12-ия месец (BRAVO и CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Плацебо/ Ранибизумаб 0,5 mg (n=132)	Ранибизумаб 0,5 mg (n=131)	Плацебо/ Ранибизумаб 0,5 mg (n=130)	Ранибизумаб 0,5 mg (n=130)
Средна промяна в зрителната острота на 6-ия месец ^a (букви) (SD) (първична крайна точка)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Средна промяна в BCVA на 12-ия месец (букви) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Прибавяне на ≥ 15 букви към зрителната острота на 6-ия месец ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Прибавяне на ≥ 15 букви към зрителната острота на 12-ия месец (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Процент (%), при които е била приложена реанимационна терапия с лазер в рамките на 12 месеца	61,4	34,4	NA	NA

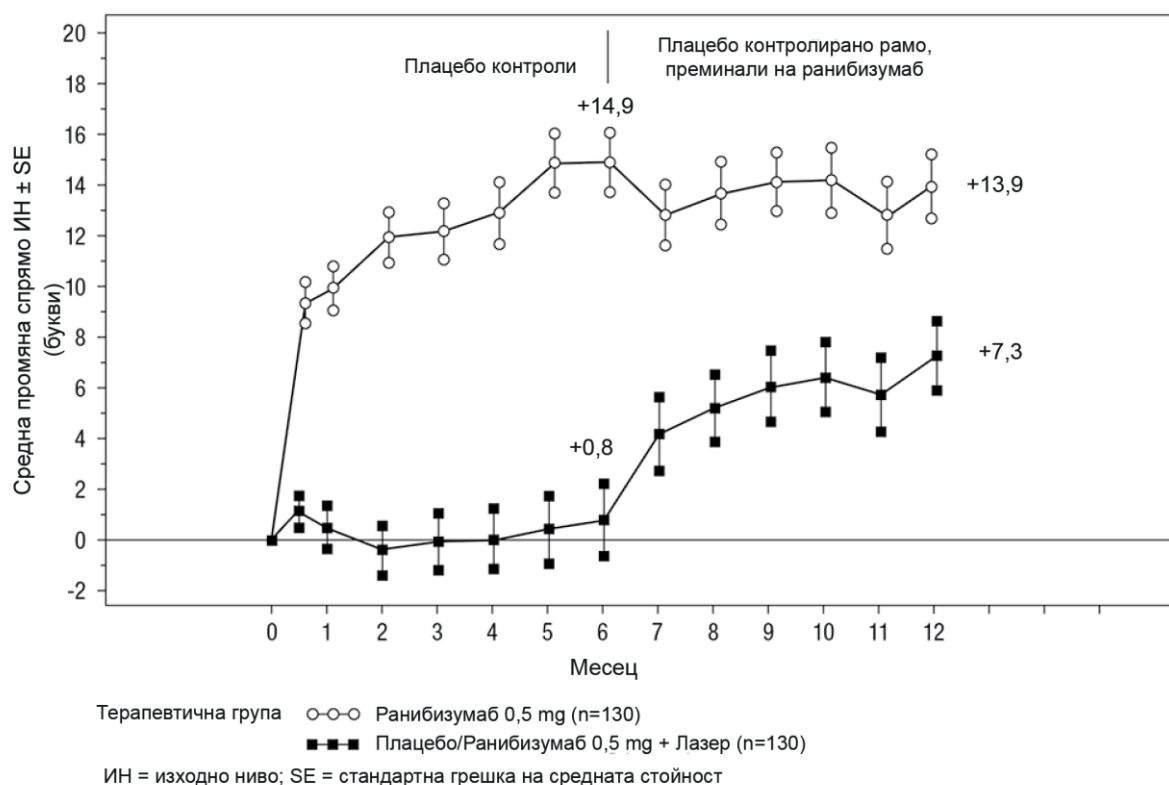
^a $p < 0,0001$ и за двете проучвания

Фигура 5 Средна промяна спрямо изходно ниво в BCVA във времето до 6-ия и 12-ия

месец (BRAVO)



Фигура 6 Средна промяна спрямо изходно ниво в BCVA във времето до 6-ия и 12-ия месец (CRUISE)



В двете проучвания подобряването на зрението е било съпроводено от продължително и значимо намаляване на макулния едем, измерен чрез централната дебелина на ретината.

При пациенти с ЦВР (CRUISE и продължение на проучването HORIZON): Участниците на плацебо през първите 6 месеца, които впоследствие получават ранибизумаб, не са постигнали сравнимо нарастване на ЗО на 24-ти месец (~6 букви) спрямо пациентите, лекувани с ранибизумаб от началото на проучването (~12 букви).

Статистически значим брой пациенти съобщават за благоприятно повлияване на подskalите, свързани с активност на близко и далечно разстояние, оценено чрез NEI VFQ-25, при лечение с ранибизумаб спрямо контролната група.

Дългосрочната (24 месечна) клинична безопасност и ефикасност на ранибизумаб при пациенти със зрителни нарушения, дължащи се на макулен едем вследствие на ВР, са оценени в проучванията BRIGHTER (BRVO) и CRYSTAL (CRVO). В двете проучвания участниците получават 0,5 mg ранибизумаб по схема PRN, прилагана според индивидуализирани критерии за „стабилност“. BRIGHTER е рандомизирано, активно контролирано проучване с 3-рамена, което сравнява 0,5 mg ранибизумаб, прилаган като монотерапия или в комбинация с допълнителна лазерна фотокоагулация спрямо самостоятелното прилагане на лазерна фотокоагулация. След 6 месеца, индивидите в рамото на лечение с лазер са могли да получат 0,5 mg ранибизумаб. CRYSTAL е проучване с едно рамо на ранибизумаб 0,5 mg, прилаган като монотерапия.

Основните измерители на крайния резултат от BRIGHTER и CRYSTAL са представени в Таблица 9.

Таблица 9 Крайни резултати на 6-ия и 24-ия месец (BRIGHTER и CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ранибизумаб 0,5 mg N=180	Ранибизумаб 0,5 mg + Лазер N=178	Лазер* N=90	Ранибизумаб 0,5 mg N=356
Средна промяна в BCVA на 6-ия месец ^a (букви) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Средна промяна в BCVA на 24-ия месец ^b (букви) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Прибавяне на ≥15 букви към BCVA на 24-ия месец (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Среден брой на инжекциите (SD) (Месеци 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	Неприложимо	13,1 (6,39)
^a	p<0,0001 и за двете сравнения в BRIGHTER на 6-ия месец: Ранибизумаб 0,5 mg спрямо Лазер и Ранибизумаб 0,5 mg + Лазер спрямо Лазер.			
^b	p<0,0001 за нулевата хипотеза в CRYSTAL, че средната промяна на 24-ия месец спрямо изходно ниво е нула.			
*	Позволено е започване на лечение с ранибизумаб 0,5 mg на 6-ия месец (24 пациенти са лекувани само с лазер).			

В BRIGHTER ранибизумаб 0,5 mg, приложен в комбинация с лазерна терапия, демонстрира неинфериорност спрямо ранибизумаб, приложен като монотерапия, от изходно ниво до 24-ия месец (95% CI -2,8, 1,4).

В двете проучвания на 1-ия месец се наблюдава бързо и статистически значимо намаляване на централната дебелина на ретината спрямо изходната. Този ефект се запазва до 24-ия месец.

Ефектът от лечението с ранибизумаб е подобен, независимо от наличието на ретинална исхемия. В BRIGHTER пациентите със (N=46) или без исхемия (N=133), лекувани с ранибизумаб, приложен като монотерапия, имат средна промяна на 24-ия месец съответно от +15,3 и +15,6 букви спрямо изходните нива. В CRYSTAL пациентите със (N=53) или без исхемия (N=300), лекувани с ранибизумаб, приложен като монотерапия, имат средна промяна от съответно +15,0 и +11,5 букви спрямо изходните нива.

Ефект по отношение на подобрението на зрението се наблюдава при всички пациенти, лекувани с ранибизумаб 0,5 mg, приложен като монотерапия, независимо от продължителността на тяхното заболяване и в двете проучвания BRIGHTER и CRYSTAL. При пациентите с продължителност на заболяването <3 месеца се наблюдава повишаване на зрителната острота съответно с 13,3 и 10,0 букви на 1-ия месец и 17,7 и 13,2 букви на 24-ия месец съответно в BRIGHTER и CRYSTAL. Съответното нарастване на зрителната острота при пациентите с продължителност на заболяването ≥12 месеца е 8,6 и 8,4 букви в съответните проучвания. Трябва да се обмисли започване на лечение в момента на поставяне на диагнозата.

Дългосрочният профил на безопасност на ранибизумаб, наблюдаван в 24-месечни проучвания, е в съответствие с познатия профил на безопасност на ранибизумаб.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ ранибизумаб, във всички подгрупи на педиатричната популация при неоваскуларна ВДМ, зрителни нарушения, дължащи се на ДМЕ, зрителни нарушения, дължащи се на макулен едем вследствие на ВОР, зрителни нарушения, дължащи се на ХНВ и диабетна ретинопатия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След ежемесечно интравитреално приложение на ранибизумаб при пациенти с неоваскуларна ВДМ, серумните концентрации на ранибизумаб са като цяло ниски, с максимални нива (C_{max}) като цяло под концентрацията на ранибизумаб, необходима да инхибира биологичната активност на VEGF с 50% (11-27 ng/ml, оценена в *in vitro* изпитвания на клетъчната пролиферация). C_{max} е дозозависима в дозовия диапазон от 0,05 до 1,0 mg/око. Серумните концентрации при ограничен брой пациенти с ДМЕ показват, че не може да се изключи леко повишаване на системната експозиция спрямо наблюдаваните при пациенти с неоваскуларна ВДМ. Серумните концентрации на ранибизумаб при пациенти с ВОР са подобни или малко по-високи от наблюдаваните при пациенти с неоваскуларна ВДМ.

Въз основа на анализ на популационна фармакокинетика и изчезването на ранибизумаб от серума на пациентите с неоваскуларна ВДМ, лекувани с доза 0,5 mg, средният полуживот на витреално елиминиране на ранибизумаб е приблизително 9 дни. Прогнозирано е при ежемесечно интравитреално приложение на ранибизумаб 0,5 mg/око серумната C_{max} на ранибизумаб, получена приблизително 1 ден след приложението, обикновено да е в границите на 0,79 и 2,90 ng/ml и C_{min} да е в рамките на 0,07 и 0,49 ng/ml. Прогнозирано е серумните концентрации на ранибизумаб да са приблизително 90 000 пъти по-ниски от витреалните концентрации на ранибизумаб.

Пациенти с бъбречно увреждане: Не са провеждани официални проучвания за оценка на фармакокинетиката на ранибизумаб при пациентите с бъбречно увреждане. В популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с неоваскуларна ВДМ 68% (136 от 200) от пациентите са имали бъбречно увреждане (46,5% леко [50-80 ml/min], 20% умерено [30-50 ml/min] и 1,5% тежко [<30 ml/min]). При пациенти с ВОР 48,2% (253 от 525) са имали бъбречно увреждане

(36,4% леко, 9,5% умерено и 2,3% тежко). Системният клирънс е бил леко занижен, но това не е било клинично значимо.

Чернодробно увреждане: Не са провеждани официални проучвания с цел да се оцени фармакокинетиката на ранибизумаб при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Двустранното интравитреално приложение на ранибизумаб при дългоопашати макаци в дози между 0,25 mg/око и 2,0 mg/око веднъж на всеки две седмици за период до 26 седмици води до дозозависими очни ефекти.

Вътреочно има дозозависими повишавания на проблясъци и клетки в предната камера, с пик два дни след инжекцията. Тежестта на възпалителния отговор като цяло намалява при последващите инжекции или по време на възстановяването. В задния сегмент има инфилтрация на витреални клетки и мътнини, което също има тенденция да е дозозависимо и обикновено се запазва до края на терапевтичния период. В 26-седмично проучване, тежестта на витреалното възпаление се увеличава с броя на инжекциите. След възстановяването, обаче, се наблюдават белези на обратно развитие. Характерът и срокът на възпалението на задния сегмент предполагат имунно медиран хуморален отговор, който е възможно да е клинично незначим. При някои животни се наблюдава образуване на катаракта след сравнително дълъг период на интензивно възпаление, което предполага, че измененията в лещата са вторични на тежкото възпаление. Наблюдава се преходно покачване на вътреочното налягане, последващо интравитреалната инжекция, което не зависи от приложената доза.

Микроскопски установимите очни промени са свързани с възпалението и не показват дегенеративни процеси. В оптичния диск на някои очи са установени грануломатозни възпалителни промени. Тези промени в задния сегмент намаляват и в някои случаи отзвучават по време на възстановителния период.

След интравитреалното приложение не се установяват белези на системна токсичност. В подгрупа от лекуваните животни са установени серумни и витреални антитела срещу ранибизумаб.

Няма налични данни за канцерогенност или мутагенност.

При бременни маймуни интравитреалното лечение с ранибизумаб, водещо до максимална системна експозиция 0,9-7 пъти по-висока от най-лошия случай на клинична експозиция, не предизвиква свързана с развитието токсичност и тератогенност и не повлиява теглото и структурата на плацентата, въпреки че въз основа на фармакологичните му ефекти ранибизумаб трябва да се счита за потенциално тератогенен и ембрио-/фетотоксичен.

Липсата на медирани от ранибизумаб ефекти върху ембриофеталното развитие вероятно се дължи главно на невъзможността на Fab фрагмента да преминава през плацентата. Независимо от това, има описан случай на високи майчини плазмени нива на ранибизумаб и наличие на ранибизумаб във феталния серум, което предполага, че съществуват антиранибизумаб антитела (с Fc регион), които действат като белтък носител за ранибизумаб, намалявайки по този начин серумния клирънс при майката и позволяват преминаването му през плацентата. Тъй като изследванията на влиянието върху ембриофеталното развитие са провеждани при здрави бременни животни, а заболяванията (като например диабет) могат да променят пропускливостта на плацентата по отношение на Fab фрагмента, резултатите от проучването трябва да се интерпретират с повишено внимание.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

α,α-трехалоза дихидрат
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Хистидин
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява на стайна температура (25°C) до 24 часа.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Един флакон (стъкло тип I) със запушалка (хлоробутилова гума), съдържащ 0,23 ml стерилен разтвор.

Опаковка с един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконът е само за еднократна употреба. След инжектирането неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Всеки флакон, показващ признаци на повреда или отваряне, не трябва да се използва. Стерилността не може да се гарантира, ако не е запазена целостта на опаковката на съответния компонент.

За приготвяне на разтвора и интравитреално инжектиране са необходими следните медицински изделия за еднократна употреба:

- 5 µm филтърна игла (18G)
- 1 ml стерилна спринцовка (с означение 0,05 ml) и инжекционна игла (30G x ½") за възрастни пациенти

Тези медицински изделия не са включени в опаковката. Те могат да бъдат получени поотделно или като комплекти за интравитреални инжекции (например комплект за 12 инжекции на Vortex Surgical).

Моля, придържайте се към следните указания, за да пригответе Erguvu за интравитреално приложение **при възрастни**:

1. Преди изтегляне на продукта, отстранете капачката на флакона и почистете запушалката (например с тампон със 70% спирт).
2. Поставете 5 µm филтърна игла (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) върху спринцовка от 1 ml,

като използвате асептична техника. Вкарайте филтърната игла с тъп връх в центъра на запушалката на флакона, докато иглата достигне дъното на флакона.

3. Изтеглете цялото течено съдържание от флакона, като държите флакона в изправено положение, леко наклонен, за да се улесни пълното изтегляне.
4. Уверете се, че буталото на спринцовката е изтеглено достатъчно назад, когато изпразвате флакона, за да се изпразни напълно филтърната игла.
5. Оставете филтърната игла с тъп връх във флакона и отделете спринцовката от филтърната игла с тъп връх. След изтегляне на съдържанието на флакона филтърната игла трябва да се изхвърли, и не трябва да се използва за интравитреалното инжектиране.
6. Асептично и здраво закрепете инжекционна игла (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) върху спринцовката.
7. Внимателно отстранете капачката от инжекционната игла, без да отделяте инжекционната игла от спринцовката.

Внимание: Хванете основата на инжекционната игла, когато отстранявате капачката.

8. Внимателно изгонете въздуха и излишния разтвор и нагласете дозата до означението 0,05 ml на спринцовката. Спринцовката е готова за инжектиране.

Внимание: Не избърсвайте инжекционната игла. Не изтегляйте назад буталото.

След инжектирането, не поставяйте отново капачката на иглата и не отделяйте иглата от спринцовката. Изхвърлете използваната спринцовка, заедно с иглата, в контейнер за изхвърляне на остри предмети или в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1860/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 септември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Polpharma Biologics S.A.
ul. Trzy Lipy 3
80-172 Gdansk
Полша

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускане на пазара, във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува с националните компетентни органи последния обучителен материал.

ПРУ трябва да гарантира, че след обсъждане и съгласуване с националните компетентни власти

във всяка държава членка, където Egruvu се маркеттира, при пускане на пазара и след пускането на пазара всички офталмологични клиники, където се очаква да се използва Egruvu, ще бъдат снабдени с актуализиран информационен пакет за пациента.

Информационният пакет за пациента трябва да бъде предоставен както под формата на информационни брошури, така и в аудио формат, които да съдържат следните ключови елементи:

- Листовка за пациента
- Как да се подготвите за лечение с Egruvu
- Какви са стъпките след лечение с Egruvu
- Ключови признаци и симптоми на сериозни нежелани събития, включително повишаване на вътреочното налягане, вътреочно възпаление, отлепване и разкъсване на ретината и инфекциозен ендофталмит
- Кога да се търси спешно консултация с медицински специалист

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ерруву 10 mg/ml инжекционен разтвор
ранибизумаб
2,3 mg/0,23 ml

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml съдържа 10 mg ранибизумаб. Флакон, съдържащ 2,3 mg ранибизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа: α, α -трехалоза дихидрат; хистидинов хидрохлорид монохидрат; хистидин; полисорбат 20; вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 x 0,23 ml флакон
Единична доза за възрастни: 0,5 mg/0,05 ml. Излишният обем да се отстрани.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравитреално приложение
Флакон само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1860/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ерлуvy 10 mg/ml инжекционен разтвор
ранибизумаб
Интравитреално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,3 mg/0,23 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за възрастния пациент

Ерғуву 10 mg/ml инжекционен разтвор ранибизумаб (ranibizumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

ВЪЗРАСТНИ

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ерғуву и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Ерғуву
3. Как се прилага Ерғуву
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ерғуву
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ерғуву и за какво се използва

Какво представлява Ерғуву

Ерғуву е разтвор, който се инжектира в окото. Ерғуву принадлежи към група лекарства, наречени антинеореваскуляризиращи средства. Съдържа активно вещество, наречено ранибизумаб.

За какво се използва Ерғуву

Ерғуву се прилага при възрастни за лечение на няколко очни заболявания, предизвикващи увреждане на зрението.

Тези заболявания възникват в резултат на увреждане на ретината (светлочувствителния слой в задната част на окото), причинено от:

- Разрастване на необичайни кръвоносни съдове с повишена пропускливост. Наблюдава се при някои заболявания като възрастово обусловена макулна дегенерация (ВДМ) и пролиферативна диабетна ретинопатия (ПДР, заболяване, което се дължи на диабет). Може също така да е свързано с хороидална неоваскуларизация (ХНВ), дължаща се на патологична миопия (ПМ), ангиоидни ивици, централна серозна хориоретинопатия или възпалителна ХНВ.
- Макулен едем (оток в центъра на ретината). Този оток може да се дължи на диабет (заболяване, наречено диабетен макулен едем (ДМЕ)) или на запушване на вени на ретината (заболяване, наречено венозна оклузия на ретината (ВОР)).

Как действа Ерғуву

Ерғуву специфично разпознава и се свързва с белтък, наречен човешки съдов ендотелен растежен фактор А (VEGF-A), намиращ се в окото. Когато е в излишък, VEGF-A причинява неестествено разрастване на кръвоносни съдове и оток в окото, които могат да доведат до нарушаване на зрението при заболявания като ВДМ, ДМЕ, ПДР, ВОР, ПМ и ХНВ. Свързвайки се с VEGF-A, Ерғуву може да блокира действието му и да предотврати

неестественото разрастване и отока.

При тези заболявания Ергиву може да помогне за стабилизиране и в много случаи за подобрене на зрението Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Ергиву

Не трябва да Ви бъде прилаган Ергиву

- Ако сте алергични към ранибизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате инфекция във или около окото.
- Ако имате болка или зачервяване (тежко вътреочно възпаление) в окото.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Ергиву.

- Ергиву се прилага под формата на инжекция в окото. Понякога след лечение с Ергиву могат да настъпят инфекция на вътрешната част на окото, болка или зачервяване (възпаление), отлепване или разкъсване на една от обвивките в задната част на окото (отлепване или разкъсване на ретината и отлепване или разкъсване на пигментния епител на ретината) или помътняване на лещата (катаракта). Важно е такава инфекция или отлепване на ретината да се установяват и лекуват колкото е възможно по-рано. Моля, уведомете Вашия лекар незабавно, ако настъпят симптоми като болка в окото или увеличаващ се дискомфорт, влошаващо се зачервяване на окото, замъглено или намалено зрение, увеличен брой малки частички в зрителното Ви поле или повишена чувствителност към светлина.
- При някои пациенти за кратък период, веднага след инжекцията, може да се повиши вътреочното налягане. Това е състояние, което Вие бихте могли да не усетите, ето защо Вашият лекар може да проследи за него след всяка инжекция.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали предшестващи заболявания на очите или лечение на очите, или ако сте преживели инсулт, или сте имали преходни симптоми на инсулт (слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднен говор или разбиране). Тази информация ще бъде взета предвид при преценката дали Ергиву е подходящото лечение за Вас.

Моля, вижте точка 4 („Възможни нежелани реакции“) за повече информация относно нежеланите реакции, които могат да настъпят по време на лечението с Ергиву.

Деца и юноши (под 18 годишна възраст)

Приложението на Ергиву при деца и юноши не е установено и затова не се препоръчва.

Други лекарства и Ергиву

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

- На жените, при които съществува възможност за забременяване, се препоръчва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне три месеца след прилагане на последната инжекция Ергиву.
- Няма опит с приложението на Ергиву при бременни жени. Ергиву не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако потенциалните ползи не превишават потенциалните рискове за нероденото дете. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, обсъдете това с Вашия лекар преди лечението с Ергиву.
- Малки количества Ергиву могат да преминат в кърмата, затова Ергиву не се препоръчва в периода на кърмене. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди лечение с Ергиву.

Шофиране и работа с машини

След лечението с Egruvu може да имате временно влошаване на зрението. Ако това се случи, не шофирайте или не работете с машини, докато това не отшуми.

3. Как се прилага Egruvu

Egruvu се прилага като еднократна инжекция в окото от Вашият очен лекар, под местна упойка. Обичайната доза, която се инжектира, е 0,05 ml (които съдържат 0,5 mg активно вещество). Интервалът между прилагането на две дози, инжектирани в едно и също око, трябва да бъде поне четири седмици. Всички инжекции ще Ви бъдат приложени от Вашия очен лекар.

Преди прилагане на инжекцията, Вашият лекар внимателно ще измие окото Ви, за да предотврати възникването на инфекция. Вашият лекар, също така, ще Ви приложи местна упойка, за да намали или да предотврати всяка болка, която бихте могли да изпитате по време на инжекцията.

Лечението започва с прилагане на една инжекция Egruvu месечно. Вашият лекар ще проследява състоянието на окото Ви и, в зависимост от това как се повлиявате от лечението, ще прецени дали и кога е необходимо да се продължи лечението.

Подробни указания относно начина на приложение са дадени в края на листовката в раздела “Приготвяне и приложение на Egruvu”.

Старческа възраст (на и над 65 години)

Egruvu може да се прилага при пациенти на възраст на и над 65 години, без да е необходимо коригиране на дозата.

Преди да бъде преустановено лечението с Egruvu

Ако обмисляте да преустановите лечението с Egruvu, моля, отидете на уговорения час и обсъдете това с Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви посъветва и ще реши колко дълго е необходимо да се лекувате с Egruvu.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, свързани с приложението на Egruvu, се дължат или на самото лекарство, или на процедурата на инжектиране и най-често засягат окото.

Най-сериозните нежелани реакции са описани по-долу:

Чести сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

Отлепване или разкъсване на слоя, който се намира в задната част на окото (отлепване или разкъсване на ретината), което води до появата на светкавици и мътнини, които могат да прогресират до временна загуба на зрението или помътняване на лещата (катаракта).

Нечести сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 човека):

Слепота, инфекции на очната ябълка (ендофталмит) с възпаление на вътрешността на окото.

Симптомите, които може да почувствате, са болка или повишен дискомфорт в окото, по-силно зачервяване на окото, замъгляване или намаляване на зрението, повишаване на броя на малките частички в зрителното поле или повишена чувствителност към светлина. **Моля, информирайте незабавно Вашия лекар, ако получите някоя от изброените нежелани реакции.**

Най-често съобщаваните нежелани реакции са описани по-долу:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека)

Нежелани реакции, свързани със зрението: възпаление на окото, кървене в задната част на окото (кръвоизлив в ретината), зрителни нарушения, болка в окото, малки частички или петна в зрителното поле (мътнини), кървяване на окото, дразнене в окото, усещане за чуждо тяло в окото, повишено отделяне на слъзи, възпаление или инфекция на краищата на клепачите, сухота в окото, зачервяване или сърбеж в окото и повишено вътреочно налягане.

Нежелани реакции, несвързани със зрението: възпалено гърло, запушен нос, хрема, главоболие и болки в ставите.

По-долу са описани други нежелани реакции, които могат да възникнат след прилагане на Epruvу:

Чести нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани със зрението: намалена зрителна острота, подуване на част от окото (очна ябълка, роговица), възпаление на роговицата (предната част на окото), малки петънца върху повърхността на окото, замъглено виждане, кървене от мястото на поставяне на инжекцията, кървене в окото, отделяне на секрет от окото със сърбеж, зачервяване и подуване (конюнктивит), чувствителност към светлина, дискомфорт в окото, подуване на клепача, болка в клепача.

Нежелани реакции, несвързани със зрението: инфекции на пикочните пътища, намаляване на броя на червените кръвни клетки (със симптоми като умора, задух, замаяност, бледа кожа), тревожност, кашлица, гадене, алергични реакции като обрив, уртикария, сърбеж и зачервяване на кожата.

Нечести нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани със зрението: възпаление и кървене в предната част на окото, събиране на гной в окото, промени в централната част на очната повърхност, болка или възпаление на мястото на инжектиране, необичайно усещане в окото, възпаление на клепача.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Epruvу

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява на стайна температура (25°C) до 24 часа.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да не се използва повредена опаковка.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Epruvu

- Активно вещество: ранибизумаб. Всеки ml съдържа 10 mg ранибизумаб. Всеки флакон съдържа 2,3 mg ранибизумаб в 0,23 ml разтвор. По този начин се осигурява необходимото количество, доставящо единична доза 0,05 ml, съдържаща 0,5 mg ранибизумаб.
- Други съставки: α,α -трехалоза дихидрат; хистидинов хидрохлорид монохидрат; хистидин; полисорбат 20; вода за инжекции.

Как изглежда Epruvu и какво съдържа опаковката

Epruvu е инжекционен разтвор във флакон (0,23 ml). Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт воден разтвор.

Предлага се един вид опаковка:

Опаковка, съдържаща един стъклен флакон с ранибизумаб, с хлоробутилова гумена запушалка. Флаконът е само за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПОСОЧЕНАТА ПО-ДОЛУ ИНФОРМАЦИЯ Е ПРЕДНАЗНАЧЕНА САМО ЗА МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ:

Моля, вижте също така точка 3 “Как се прилага Egruvu”.

Приготвяне и приложение на Egruvu при възрастни

Флакон за еднократна употреба само за интравитреално приложение.

Egruvu трябва да се прилага от квалифициран офталмолог с опит в поставянето на интравитреални инжекции.

При влажна ВДМ, ХНВ, ПДР и при зрителни нарушения, дължащи се на ДМЕ или на макулен едем вследствие на ВОР, препоръчителната доза на Egruvu е 0,5 mg, приложена като еднократна интравитреална инжекция. Това съответства на 0,05 ml обем за инжектиране. Интервалът между инжектирането на две дози в едно и също око трябва да бъде поне четири седмици.

Лечението започва с една инжекция месечно до постигане на максимална зрителна острота и/или до липса на признаци на активност на заболяването, напр. липса на промяна в зрителната острота и в други признаци и симптоми на заболяването в хода на лечението. При пациентите с влажна ВДМ, ДМЕ, ПДР и ВОР първоначално може да са необходими три или повече последователни инжекции, приложени веднъж месечно.

След това лекарят трябва да определи интервала на проследяване и на прилагане на лечението въз основа на активността на заболяването, оценена чрез зрителната острота и/или анатомични параметри.

Ако според мнението на лекаря зрителните и анатомичните параметри показват, че при пациента няма полза от продължаване на лечението, Egruvu трябва да се спре.

Проследяването за активност на заболяването може да включва клиничен преглед, функционално изследване или образни техники (напр. оптична кохерентна томография или флуоресцеинова ангиография).

Ако пациентите се лекуват по схема “лечение и продължаване на лечението”, при достигане на максимална зрителна острота и/или липса на други признаци на активност на заболяването, интервалите на прилагане на лечението могат стъпаловидно да се увеличат до повторна поява на признаци на активност на заболяването или зрителни нарушения. Терапевтичните интервали не трябва да се удължават повече от две седмици при влажна ВДМ и могат да се удължат до веднъж месечно при ДМЕ. При ПДР и ВОР терапевтичните интервали също могат постепенно да се удължат, въпреки че липсват достатъчно данни, които да определят дължината на тези интервали. При повторна поява на активност на заболяването терапевтичните интервали трябва съответно да се скъсят.

Лечението на зрителните увреждания, дължащи се на ХНВ, трябва да се определя индивидуално за всеки пациент въз основа на активността на заболяването. Някои пациенти могат да се нуждаят само от една инжекция през първите 12 месеца; други могат да се нуждаят от лечение по-често, включително ежемесечно прилагане на инжекция. При ХНВ вследствие на патологична миопия (ПМ) при много от пациентите може да е необходима само една или две инжекции през първата година.

Egruvu и лазерна фотокоагулация при ДМЕ и макулен едем вследствие на КВОР

Има известен опит с прилагането на ранибизумаб съпътстващо с лазерна фотокоагулация. Когато се прилага в същия ден, Egruvu трябва да се приложи поне 30 минути след лазерната фотокоагулация. Egruvu може да се прилага при пациенти с предшестваща лазерна фотокоагулация.

Ергиву и фотодинамична терапия с вертепорфин при ХНВ вследствие на ПМ
Няма опит със съпътстващото приложение на ранибизумаб и вертепорфин.

Преди инжектиране Ергиву трябва да бъде проверен визуално за наличие на частици или промяна в цвета.

Процедурата по инжектирането трябва да се провежда при асептични условия, което включва хирургична дезинфекция на ръцете, стерилни ръкавици, стерилна покривка и стерилен спекулум за клепачите (или еквивалент) и възможност за стерилна парацентеза (ако е необходимо). Преди провеждането на интравитреалната процедура трябва внимателно да се оцени анамнезата на пациента за реакции на свръхчувствителност. Преди прилагането на инжекцията трябва да се приложат адекватно обезболяване и широкоспектърен локален антисептик, за да се дезинфектират кожата около окото, клепача и повърхността на окото, в съответствие с местната практика.

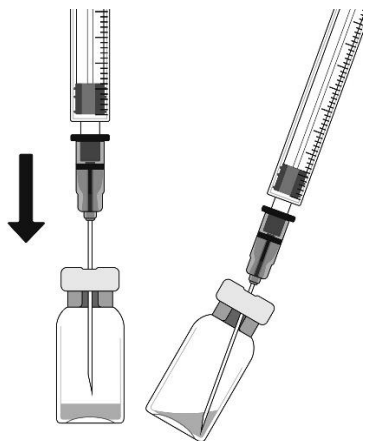
Флаконът е само за еднократна употреба. След инжектирането неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Всеки флакон, показващ признаци на повреда или отваряне, не трябва да се използва. Стерилността не може да се гарантира, ако не е запазена целостта на опаковката на съответния компонент.

За приготвяне на разтвора и интравитреално инжектиране са необходими следните медицински изделия за еднократна употреба:

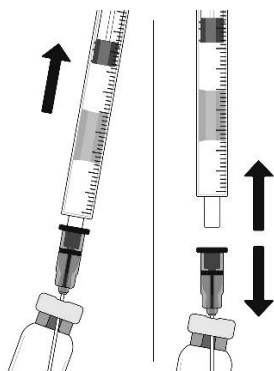
- 5 µm филтърна игла (18G)
- 1 ml стерилна спринцовка (с означение 0,05 ml)
- инжекционна игла (30G x 1/2").

Тези медицински изделия не са включени в опаковката на Ергиву. Те могат да бъдат получени поотделно или като комплекти за интравитреални инжекции (например комплект за 12 инжекции на Vortex Surgical).

Моля, придържайте се към следните указания, за да пригответе Ергиву за интравитреално приложение при възрастни пациенти:

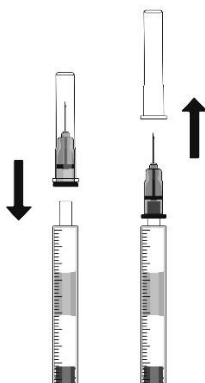


1. Преди изтегляне на продукта, отстранете капачката на флакона и почистете запушалката (например с тампон със 70% спирт).
2. Поставете 5 µm филтърна игла (18G x 1 1/2", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) върху спринцовка от 1 ml, като използвате асептична техника. Вкарайте филтърна игла с тъп връх в центъра на запушалката на флакона, докато иглата достигне дъното на флакона.
3. Изтеглете цялото течно съдържание от флакона, като държите флакона в изправено положение, леко наклонен, за да се улесни пълното изтегляне.



4. Уверете се, че буталото на спринцовката е изтеглено достатъчно назад, когато изпразвате флакона, за да се изпразни напълно филтърната игла.

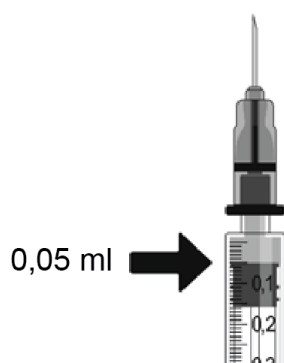
5. Оставете филтърната игла с тъп връх във флакона и отделете спринцовката от филтърната игла с тъп връх. След изтегляне на съдържанието на флакона филтърната игла трябва да се изхвърли и не трябва да се използва за интравитреалното инжектиране.



6. Асептично и здраво закрепете инжекционна игла (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) върху спринцовката.

7. Внимателно отстранете капачката от инжекционната игла, без да отделяте инжекционната игла от спринцовката.

Внимание: Хванете основата на инжекционната игла, когато отстранявате капачката.



8. Внимателно изгонете въздуха и излишния разтвор от спринцовката и нагласете дозата до означението 0,05 ml на спринцовката. Спринцовката е готова за инжектиране.

Внимание: Не избърсвайте инжекционната игла. Не изтегляйте назад буталото.

Инжекционната игла трябва да се въведе 3,5-4,0 mm зад лимба в стъкловидното тяло, като се избягва хоризонталния меридиан и се насочва към центъра на очната ябълка. Тогава се поставя инжекция с обем 0,05 ml; при последващи инжекции инжекционното място на склерата трябва да се сменя.

След инжектирането, не поставяйте отново капачката на иглата и не отделяйте иглата от спринцовката. Изхвърлете използваната спринцовка, заедно с иглата, в контейнер за изхвърляне на остри предмети или съгласно местните изисквания.