

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

Rexatilux 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.

Помощно вещество с известно действие

Това лекарство съдържа 0,005 mg полисорбат 20 във всяка приложена доза 0,05 ml, което е еквивалентно на 0,10 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен до бледожълт воден разтвор, рН 5,2-5,8, осмолалитет 270-375 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rexatilux е показан при възрастни за:

- Лечение на неоваскуларна (влажна) възрастообусловена 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 хориоидална неоваскуларизация (ХНВ)

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза на Rexatilux при възрастни е 0,5 mg, приложени 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 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 интервалът на проследяване и на прилагане на лечението въз основа на активността на заболяването, оценена чрез зрителната острота и/или анатомични параметри.

Ако по мнение на лекаря, зрителните и анатомичните параметри показват, че при пациента няма полза от продължаване на лечението, Rexatilux трябва да се спре.

Проследяването за активност на заболяването може да включва клиничен преглед, функционално изследване или изобразителни 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 признаци на активност на заболяването, интервалите на прилагане на лечението могат постепенно да се увеличат до повторна поява на признаци на активност на заболяването или зрителни нарушения. Терапевтичните интервали не трябва да се удължават с повече от две седмици наведнъж при влажна ВДМ и могат да се удължат с до един месец наведнъж при ДМЕ. При ПДР и ВОР терапевтичните интервали също могат постепенно да се удължат, въпреки че липсват достатъчно данни, които да определят продължителността 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 едновременно с лазерна фотокоагулация (вж. точка 5.1). Когато се прилага в същия ден, Rexatilux трябва да се приложи поне 30 минути след лазерната фотокоагулация. Rexatilux може да се прилага при пациенти с предшестваща лазерна фотокоагулация.

Ранибизумаб и фотодинамична терапия с вертепорфин при ХНВ вследствие на ПМ

Няма опит с едновременното прилагане 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 инжектиране Rexasilux трябва да бъде проверен визуално за мътнини или промяна в цвета.

За информацията относно подготовката на Rexasilux, вижте точка 6.6.

Процедурата по инжектирането трябва да се провежда в условия на асептика, 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 противомикробен препарат, за да се дезинфектират кожата около окото, клепача и повърхността на окото, в съответствие с локалната 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.

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 интравитреалното приложение

Интравитреалните инжекции, включително тези с ранибизумаб, се свързват с енд офталмит, вътреочно възпаление, регматогенно отлепване на ретината, разкъсване на ретината и ятрогенна травматична катаракта (вж. точка 4.8). При приложението на Rexasilux 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 енд офталмит 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 се свържат с 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.

Съвместна употреба с други анти-VEGF (съдов ендотелен растежен фактор)

Ранибизумаб не трябва да се прилага едновременно с други анти-VEGF лекарствени продукти (системни или вътреочни).

Спиране на Rexasilux 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 (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 размера на хеморагията е $\geq 50\%$ от общия размер на лезията;
- извършена или планирана вътреочна 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 анти-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 на 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 съпътстващо състояние 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).

Rexatilux съдържа полисорбат.

Това лекарство съдържа 0,005 mg полисорбат 20 във всяка приложена доза от 0,05 ml, което е еквивалентно на 0,10 mg/ml. Полисорбатите може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействията.

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

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

В клинични проучвания за лечение на зрителни нарушения вследствие на ДМЕ, резултатите по отношение на зрителната острота или централната фовейна дебелина (ЦФД) при пациентите на лечение с ранибизумаб, не се повлияват от едновременното лечение с тиазолидиндиони.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените 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 механизма на действие, който има ранибизумаб трябва да се счита за потенциално тератогенен и ембрио-/фетотоксичен. Ето защо, ранибизумаб не трябва да се използва 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 забременяване.

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 Rexatilux.

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 на 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 прилагане 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, повишено вътреочно 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 очите, 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 прилагане на ранибизумаб по време на клиничните проучвания, са обобщени в таблицата по-долу.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид[#]

Нежеланите реакции са изброени по системо-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 са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Много чести

Назофарингит

Чести

Инфекция на пикочните пътища*

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести

Анемия

Нарушения на имунната система

Чести

Свръхчувствителност

Психични нарушения

Чести

Тревожност

Нарушения на нервната система

Много чести

Главоболие

Нарушения на очите

Много чести

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 очите, повишена слъзна секреция, блефарит, сухо око, очна хиперемия, сърбеж в окото.

Чести

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, нарушения 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 очите, едем на клепача, болка в клепача, конюнктивална хиперемия. 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.

Нечести

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести

Кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Чести

Гадене

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести

Алергични реакции (обрив, уртикария, сърбеж, еритем)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести

Артралгия

Изследвания

Много чести

Повишено вътреочно налягане

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

* наблюдават се само в популацията с ДМЕ

Нежелани реакции, свързани с лекарствения клас

В проучванията при пациенти с влажна ВДМ фаза III, 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 проучвания 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, вътреочното налягане трябва да се проследява и лекува по преценка на лекуващия лекар.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични препарати, антинеореваскуларизиращи средства, АТС код: S01LA04

Rexatilux е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Механизъм на действие

Ранибизумаб е фрагмент от хуманизирано 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 предпазва свързването на VEGF-A към неговите рецептори VEGFR-1 и VEGFR-2. Свързването на VEGF-A с неговите рецептори води до ендотелиална клетъчна пролиферация и неоваскуларизация, също и до съдово изтичане, 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 диабетния макулен едем или макулния едем вследствие на ВОР при възрастни.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на влажна ВДМ

При влажна ВДМ клиничната безопасност и ефикасност на ранибизумаб е оценена в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо проучвания или проучвания, контролирани с активно вещество, с продължителност 24 месеца при пациенти с неоваскуларна ВДМ. 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 съдово изтичане).

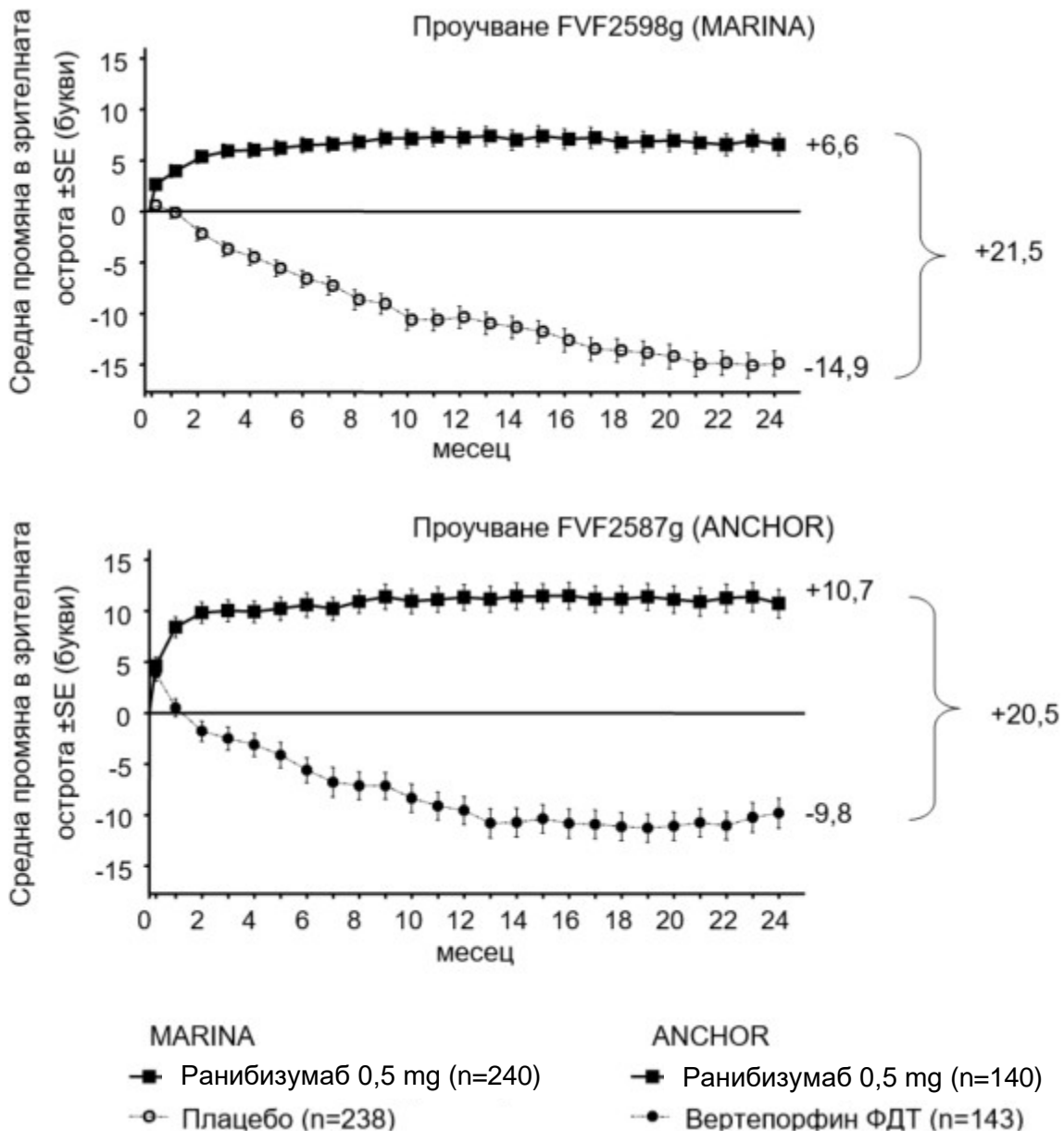
Основните измерители на резултатите са обобщени в Таблица 1 и Фигура 1.

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

Измерител на резултата	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%
Подобрение с ≥15 букви на 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 проучването FVF2598g (MARINA) и в проучването FVF2587g (ANCHOR)



Резултатите от двете проучвания 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 (BCVA) през първата година от лечението.

Както в MARINA, така и в ANCHOR при лечение с ранибизумаб се наблюдават статистически значими ползи по отношение на зрителната функция, съобщени от пациенти, в сравнение с контролната група, което е оценено чрез Въпросника за зрителната функция на Националния офталмологичен институт (NEI VFQ-25).

В проучване 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 допускано пациенти, лекувани с плацебо да преминат на лечение с ранибизумаб, а от 19^{ти} месец са възможни по-чести приложения на терапията.

Пациентите, лекувани с ранибизумаб в проучването PIER, са получили средно 10 приложения на терапията.

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 две проучвания (MONT BLANC, BPD952A2308 и DENALI, BPD952A2309), проведени след разрешаване за употреба, потвърждават ефикасността на ранибизумаб, но не показват допълнителен ефект от едновременното прилагане на вертепорфин (Visudyne ФДТ) 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, двойносляпо, 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 увреждане на зрението, което се дължи на наличие 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, на която се прилага препоръчителната дозировка (вж. точка 4.2), при 50,9% от пациентите са необходими 1 или 2 инжекции, при 34,5% са необходими 3 до 5 инжекции и при 14,7% са 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 прилагането на инжекции през вторите 6 месеца от проучването.

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

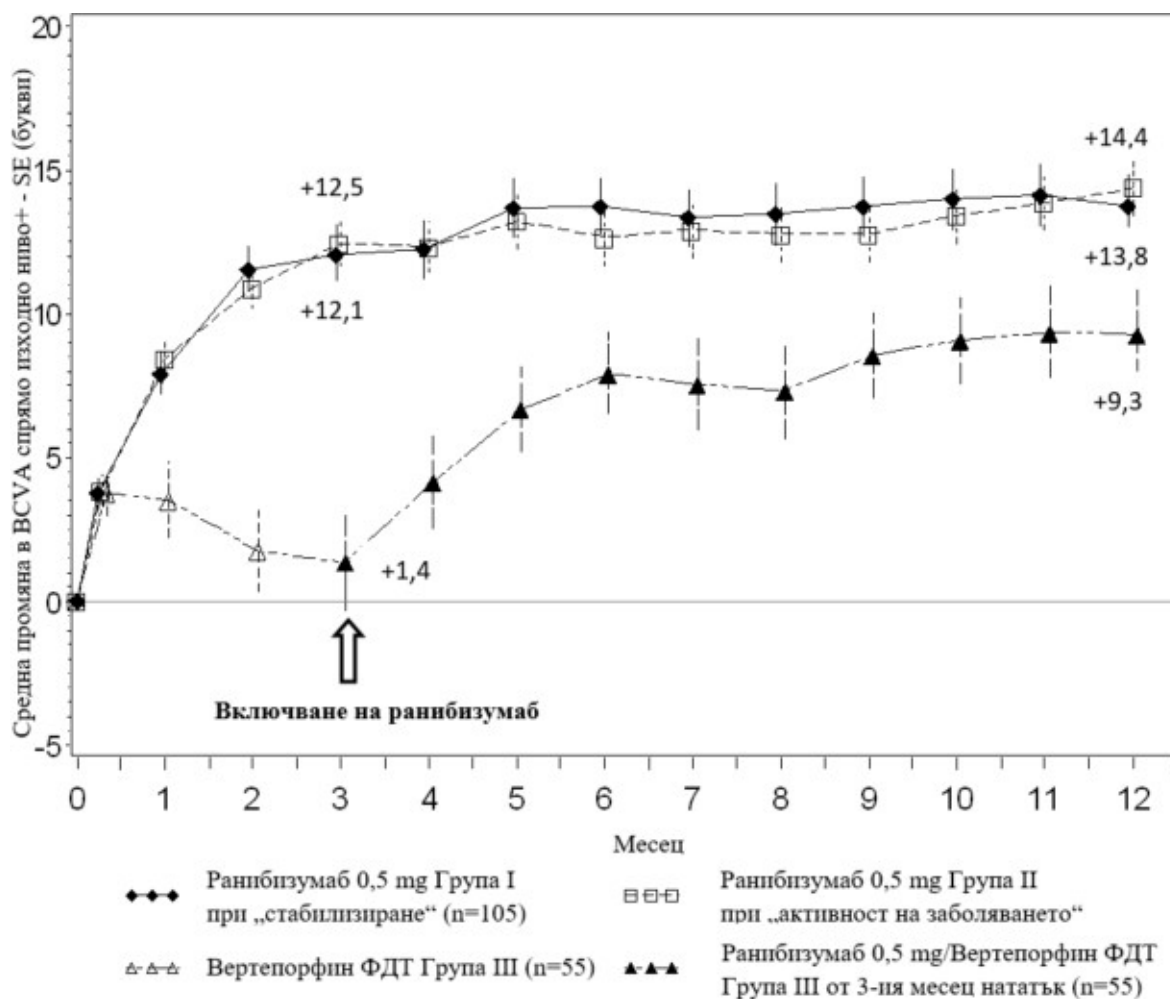
Таблица 2 Резултати на 3-ия и 12-ия месец (RADIANCE)

	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:			
Средна	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)



Подобрението на зрението е съпроводено от намаляване на централната фовейна дебелина.

Съобщаваните от пациентите ползи, наблюдавани в терапевтичните рамена с ранибизумаб спрямо ВФДТ (р-стойност <0,05) са свързани с подобрение в съставния скор и няколко субскали (“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 данните от 12 месеца от двойносляпо, 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 преминават към открито лечение с ранибизумаб според нуждите.

Основните измерители на резултатите от MINERVA са обобщени в Таблица 3 и Фигура 3. Наблюдава се подобрене на зрението, съпроводено от намаляване на централната фовейна дебелина 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 тези пациенти в плацебо рамото, 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.

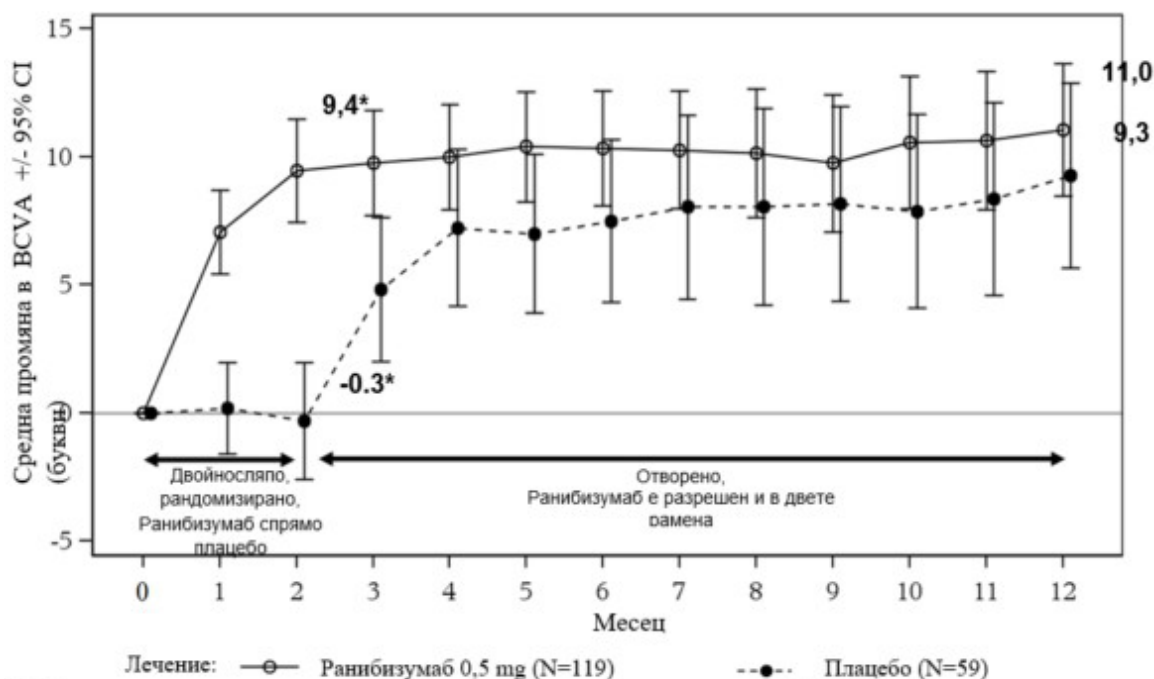
Таблица 3 Резултати на 2-ия месец (MINERVA)

	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 подобрене спрямо изходното ниво или са постигнали 84 букви подобрене 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 ЦФД ^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 ЦФД – централна фовейна дебелина

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



* Наблюдаваната средна промяна в BCVA може да се различава от средната BCVA определена по метода на най-малките квадрати (приложимо само на 2-ия месец)

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 в етиологичните подгрупи на изходно ниво	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 причини с ниска честота на възникване, 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 централната фовейна дебелина 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

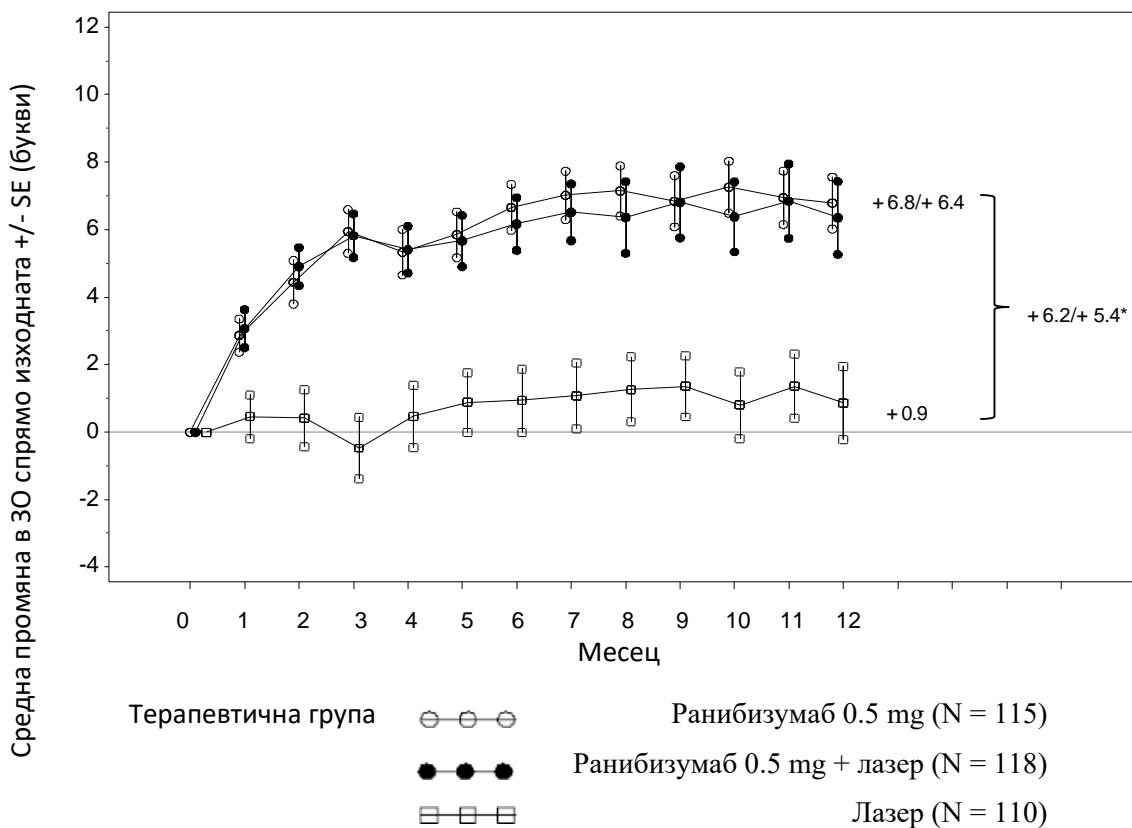
Ефикасността и безопасността на ранибизумаб са оценени в три рандомизирани, контролирани проучвания с продължителност поне 12 месеца. Общо 868 пациенти (708 на активно лечение и 160 контроли) са включени в тези проучвания.

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 ежемесечни интравитреални инжекции. Средната промяна в BCVA от 1-ия до 12-ия месец спрямо изходното ниво е +7,8 (±7,72) букви в групата на пациентите на лечение с ранибизумаб (n=102) спрямо -0,1 (±9,77) букви при пациентите получавали плацебо, а средната промяна в BCVA на 12-ия месец спрямо изходното ниво е била съответно 10,3 (±9,1) букви спрямо -1,4 (±14,2) букви (p<0,0001 за терапевтична 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 основното проучване (продължение на основното проучване RESTORE). Пациентите са лекувани с ранибизумаб 0,5 mg *pro re nata* (PRN) в същото око, както в основното проучване (D2301 RESTORE).

Основните измерители на резултатите са обобщени в Таблица 5 (RESTORE и продължение на основното проучване) и Фигура 4 (RESTORE).

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



ИЗ=изходно ниво; SE=стандартна грешка на средната стойност

* Разлика в средните стойности на най-малките квадрати, $p < 0,0001/0,0004$ въз основа на двустранен стратифициран Cochran-Mantel-Haenszel тест

Ефектът на 12-ия месец е един и същ в повечето подгрупи. Въпреки това, индивиди с изходно ниво на BCVA >73 букви и макулен едем с централна фoveйна дебелина <300 μm не изглежда да имат полза от лечението с ранибизумаб сравнено с лазерната фотокоагулация.

Таблица 5 Резултати на 12-ия месец в проучване D2301 (RESTORE) и на 36-ия месец в проучване D2301-E1 (продължение на основното проучване RESTORE)

Измерители на резултатите 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)
Подобрение 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)
Измерители на резултатите на 36-ия месец спрямо изходното ниво на проучване D2301 (RESTORE) в проучване D2301-E1 (продължение на основното проучване 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)
Подобрение 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

^ap<0,0001 за сравнение на рамената на лечение с ранибизумаб спрямо рамото на лечение с лазер. n в D2301-E1 (продължение на основното проучване RESTORE) е броят 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.

Наблюдават се статистически значими ползи за повечето зрителни функции, съобщени от пациентите, оценени чрез NEI VFQ-25 при лечение с ранибизумаб (със или без лазер) спрямо контролната група. При останалите субскали 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 едновременно 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 ежемесечно 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 ежемесечното 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 резултатите са обобщени в Таблица 6.

Таблица 6 Резултати в проучване D2304 (RETAIN)

Измерител на резултата 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 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Подобрение 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

^ap<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 ЦФД във всички терапевтични групи.

Лечение на ПДР

Клиничната безопасност и ефикасност на ранибизумаб при пациенти с ПДР са оценени в Protocol S, който оценява лечението с ранибизумаб 0,5 mg интравитреални инжекции спрямо панретинална фотокоагулация (PRP). Първичната крайна точка е средната промяна в зрителната острота на 2-та година. В допълнение, промяната в тежестта на диабетната ретинопатия (DR) е оценена въз основа на фотографии на фундуса като е използвана оценка на тежестта на DR (DRSS).

Protocol S 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 на 2-рата година е +2,7 букви в групата на ранибизумаб, в сравнение с -0,7 букви в PRP групата. Разликата в средна стойност 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 очите, 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 Protocol S (LOCF метод)

Промяна спрямо изходното ниво по категории	Protocol S		
	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 Protocol S подобрието ≥ 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 Protocol S 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 DR (NPDR) 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 NPDR 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 рандомизирани, двойнослепи, контролирани проучвания BRAVO и CRUISE, в които са включени пациенти с KBOP (n=397) и ЦБОР (n=392), съответно. 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.

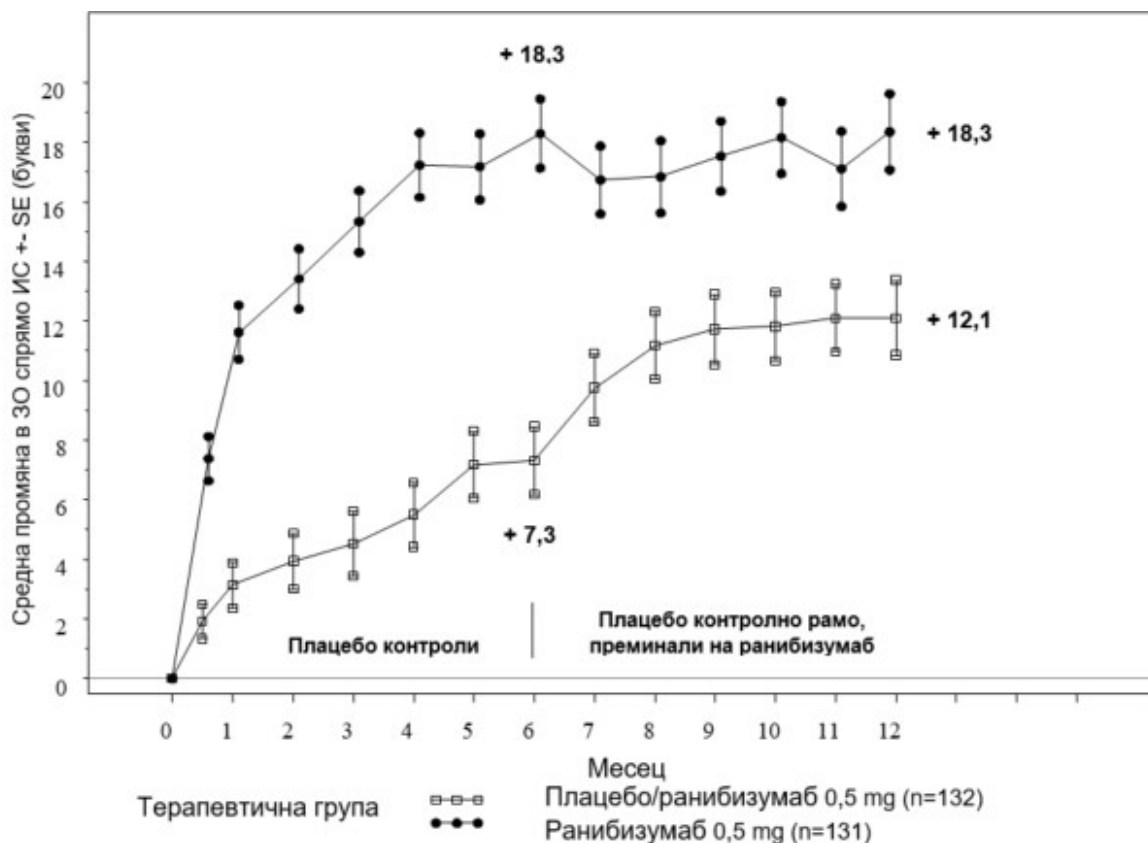
Основните измерители на резултатите от BRAVO и CRUISE са обобщени в Таблица 8 и Фигури 5 и 6.

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)
Подобрение с ≥ 15 букви на зрителната острота на 6-ия месец ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Подобрение с ≥ 15 букви на зрителната острота на 12-ия месец (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Процент (%) при който е била приложена реанимационна терапия с лазер в рамките на 12 месеца	61,4	34,4	NA	NA

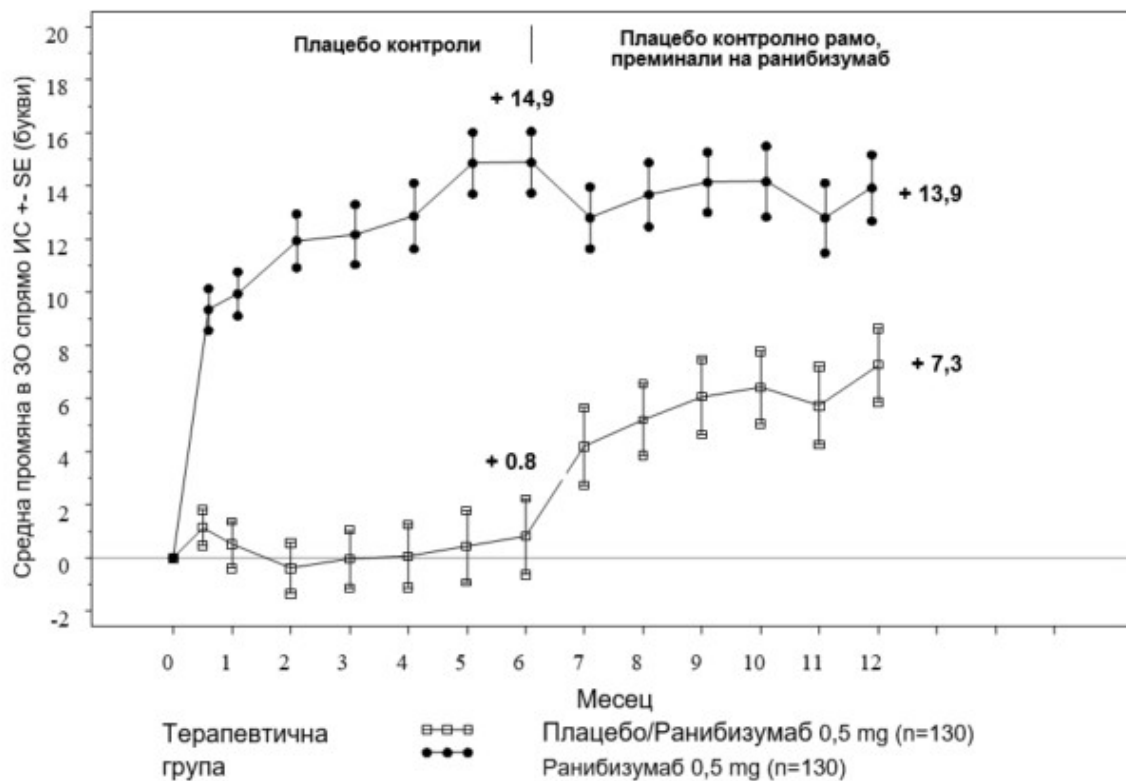
^ap<0,0001 и за двете проучвания

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



ИЗ=изходно ниво; СГ=стандартна грешка на средната стойност

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



ИЗ=изходно ниво; СГ=стандартна грешка на средната стойност

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

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

Наблюдават се статистически значими ползи, свързани с активност на близко и далечно разстояние в субскалите, съобщени от пациентите, 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 ВОР, са оценени в проучванията BRIGHTER (КВОР) и CRYSTAL (ЦВОР). 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, участниците в рамото на лечение с лазер могат да получат 0,5 mg ранибизумаб. CRYSTAL е проучване с едно рамо на ранибизумаб 0,5 mg, прилаган като монотерапия.

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

Таблица 9 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)
Подобрение с ≥15 букви на 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 началото 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 с допълнителна лазерна терапия демонстрира неинфериорност спрямо ранибизумаб, приложен като монотерапия, от началото 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 фoveйна дебелина 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 подобрение 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 отмени задължението за представяне на резултатите от проучвания с ранибизумаб във всички подгрупи на педиатричната популация при неоваскуларна АМД, увреждане на зрението поради ДМЕ, зрително увреждане, дължащо се на макулен оток, вторичен на RVO, зрително увреждане, дължащо се на CNV и диабетна ретинопатия (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След ежемесечно интравитреално приложение на ранибизумаб при пациенти с неоваскуларна ВМД, 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, оценено в *in vitro* изпитвания на клетъчната пролиферация). C_{max} е дозозависим над 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 ВМД. Серумните концентрации на ранибизумаб при пациенти с ВОР са подобни или малко по-високи от наблюдаваните при пациенти с неоваскуларна ВМД.

Въз основа на анализ на популационна фармакокинетика и изчезването на ранибизумаб от серума при пациенти с неоваскуларна ВМД, лекувани с доза 0,5 mg, средният полуживот на витреално елиминиране на ранибизумаб е приблизително 9 дни. Предвидено е при ежемесечно интравитреално приложение на ранибизумаб 0,5 mg/око, серумния C_{max} на ранибизумаб, получен приблизително 1 ден след приложението, 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. Предвидено 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 фармакокинетиката на ранибизумаб при пациенти с бъбречно увреждане. В популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с неоваскуларна ВМД 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 достигнало статистическа значимост.

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 дозозависимо повишаване на клетки в предната камера и поява на Тиндал ефект 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 е дозозависимо и 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 времето на възникване на възпалението на задния сегмент предполагат имунно-медиран хуморален отговор, който е възможно да няма клинична връзка. 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 указват дегенеративни процеси. В оптичния диск на някои очи са установени грануломатозни възпалителни промени. Тези промени в задния сегмент намаляват и в някои случаи оздравяват 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 антители 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 надвишаващо 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 медирирани от ранибизумаб ефекти върху ембриофеталното развитие вероятно се дължи на невъзможността на Fab фрагмента да преминава през плацентата. Независимо от това, има описан случай на високи нива на ранибизумаб в плазмата при майката и наличие на ранибизумаб в серума на фетуса, което предполага, че съществуват анти-ранибизумаб антители (с Fc регион), които действат като белтък носител за ранибизумаб, намалявайки по този начин серумния клирънс на 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

L-хистидин
α,α-трехалоза дихидрат
Полисорбат 20 (E 432)
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Вода за инжекции 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 30 дни.

След като флаконът е бил съхраняван при стайна температура (25°C), той не трябва да се връща в хладилника, а да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30 дни при съхранение на

стайна температура или до изтичане на срока на годност, отпечатан върху опаковката, което от двете настъпи по-рано.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка флакон + филтърна игла

Един флакон (стъкло тип I) със запушалка (бромобутилова гума), съдържащ 0,23 ml стерилен разтвор и 1 филтърна игла с тъп връх (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Опаковка флакон + филтърна игла

Флаконът и филтърната игла са само за еднократна употреба. Повторната употреба може да доведе до инфекция или друго заболяване/увреждане. Всички компоненти са стерилни. Всеки компонент с опаковка, показваща 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 подготовка и интравитреално инжектиране са необходими следните медицински изделия за еднократна употреба:

- 5 µm филтърна игла (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, предоставена)
- 1 ml стерилна спринцовка (с означение 0,05 ml, не е включена в опаковката) и инжекционна игла (30G x ½", не е включена в опаковката) за възрастни пациенти

Моля, придържайте се към следните инструкции, за да подготвите Rexatilux за интравитреално приложение **при възрастни**:

1. Преди изтегляне на продукта, отстранете капачката на флакона и почистете запушалката (например с тампон със 70% спирт).
2. Сглобете заедно 5 µm филтърна игла (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) със 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. Аспирирайте цялото течно съдържание на 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 аспириране на съдържанието на флакона филтърната игла трябва да бъде изхвърлена и не трябва да бъде използвана за интравитреално инжектиране.
6. Асептично и здраво прикрепете инжекционна игла (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) към спринцовката.
7. Внимателно отстранете предпазителя на инжекционната игла без да разделяте инжекционната игла от спринцовката.

Внимание: Хванете края на инжекционната игла, когато отстранявате предпазителя.

8. Внимателно отстранете въздуха, заедно с 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 капачето на спринцовката и не я отделяйте от иглата. Изхвърлете използваната спринцовка заедно с иглата в контейнер за остри предмети, в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2043/002

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

Дата на първо разрешаване: {ДД месец ГГГГ г.}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

▼ 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

Rexatilux 10 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml съдържа 10 mg ранибизумаб (ranibizumab)*. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 0,165 ml, съответстващи на 1,65 mg ранибизумаб. Изтегленият обем от една предварително напълнена спринцовка е 0,1 ml. По този начин се осигурява необходимото количество, доставящо единична доза 0,05 ml, съдържаща 0,5 mg ранибизумаб.

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

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,005 mg полисорбат 20 във всяка приложена доза от 0,05 ml, което е еквивалентно на 0,10 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен до бледожълт воден разтвор, рН 5,2-5,8, осмолалитет 270-375 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rexatilux е показан при възрастни за:

- Лечение на неоваскуларна (влажна) възрастообусловена 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 хориоидална неоваскуларизация (ХНВ)

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Препоръчителната доза на Rexasilux при възрастни е 0,5 mg, приложени 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 интервалът на проследяване и на прилагане на лечението въз основа на активността на заболяването, оценена чрез зрителната острота и/или анатомични параметри.

Ако по мнение на лекаря, зрителните и анатомичните параметри показват, че при пациента няма полза от продължаване на лечението, Rexasilux трябва да се спре.

Проследяването за активност на заболяването може да включва клиничен преглед, функционално изследване или изобразителни 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 признаци на активност на заболяването, интервалите на прилагане на лечението могат постепенно да се увеличат до повторна поява на признаци на активност на заболяването или зрителни нарушения. Терапевтичните интервали не трябва да се удължават с повече от две седмици наведнъж при влажна ВДМ и могат да се удължат с до един месец наведнъж при ДМЕ. При ПДР и ВОР терапевтичните интервали също могат постепенно да се удължат, въпреки че липсват достатъчно данни, които да определят продължителността 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 едновременно с лазерна фотокоагулация (вж. точка 5.1). Когато се прилага в същия ден, Rexasilux трябва да се приложи поне 30 минути след лазерната фотокоагулация. Rexasilux може да се прилага при пациенти с предшестваща лазерна фотокоагулация.

Ранибизумаб и фотодинамична терапия с вертепорфин при ХНВ вследствие на ПМ
Няма опит с едновременното прилагане 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.

Начин на приложение

Предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба само за интравитреално приложение. Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза от 0,5 mg. Изтегленият обем в предварително напълнената спринцовка (0,1 ml) не трябва да се използва целия. Излишъкът от обема трябва да се изхвърли преди прилагане на инжекцията. Прилагането на целия обем от предварително напълнената спринцовка може да доведе до предозиране. За да отстраните въздушните мехурчета, заедно с излишъка от лекарствения продукт, бавно натиснете буталото, докато ръбът под извивката на гумената запушалка се изравни с черната линия на дозата на спринцовката (което отговаря на 0,05 ml, т.е. 0,5 mg ранибизумаб).

Преди инжектиране Rexamilux трябва да бъде проверен визуално за мътнини или промяна в цвета.

Процедурата по инжектирането трябва да се провежда в условия на асептика, 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 противомикробен препарат, за да се дезинфектират кожата около окото, клепача и повърхността на окото, в съответствие с локалната практика.

За информация относно подготовката на Rexamilux, вижте точка 6.6.

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. Всяка предварително напълнена спринцовка трябва да се използва за лечението само на едно око.

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 интравитреалното приложение

Интравитреалните инжекции, включително тези с ранибизумаб, се свързват с енд офталмит, вътреочно възпаление, регматогенно отлепване на ретината, разкъсване на ретината и ятрогенна травматична катаракта (вж. точка 4.8). При приложението на Rexasilux 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 енд офталмит или към всяко от посочените по-горе състояния.

Повишаване на вътреочното налягане

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 третира по подходящ начин.

Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите на тези възможни нежелани реакции и да бъдат инструктирани да се свържат с 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.

Съвместна употреба с други анти-VEGF (съдов ендотелен растежен фактор)

Ранибизумаб не трябва да се прилага едновременно с други анти-VEGF лекарствени продукти (системни или вътреочни).

Спиране на Rexasilux

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 (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 размера на хеморагията е $\geq 50\%$ от общия размер на лезията;
- извършена или планирана вътреочна 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 анти-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

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 на 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 съпътстващо състояние 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).

Rexatilux съдържа полисорбат.

Този лекарствен продукт съдържа 0,005 mg полисорбат 20 във всяка приложена доза от 0,05 ml, което е еквивалентно на 0,10 mg/ml. Полисорбат може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействията.

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

За допълнителното прилагане на лазерна фотокоагулация и Rexatilux при ДМЕ и КВОР, вижте точки 4.2 и 5.1.

В клинични проучвания за лечение на зрителни нарушения вследствие на ДМЕ, резултатите по отношение на зрителната острота или централната фовейна дебелина (ЦФД) при пациентите на лечение с ранибизумаб, не се повлияват от едновременното лечение с тиазолидиндиони.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените 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 механизма на действие, който има ранибизумаб трябва да се счита за потенциално тератогенен и ембрио-/фетотоксичен. Ето защо, ранибизумаб не трябва да се използва 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 забременяване.

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 Rexatilux.

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 на 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 прилагане 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, повишено вътреочно 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 очите, 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 прилагане на ранибизумаб по време на клиничните проучвания, са обобщени в таблицата по-долу.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид[#]

Нежеланите реакции са изброени по системо-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 са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Много чести

Назофарингит

Чести

Инфекция на пикочните пътища*

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести

Анемия

Нарушения на имунната система

Чести

Свръхчувствителност

Психични нарушения

Чести

Тревожност

Нарушения на нервната система

Много чести

Главоболие

Нарушения на очите

Много чести

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 очите, повишена слъзна секреция, блефарит, сухо око, очна хиперемия, сърбеж в окото.

Чести

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, нарушения 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 очите, едем на клепача, болка в клепача, конюнктивална хиперемия. 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.

Нечести

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести

Кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Чести

Гадене

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести

Алергични реакции (обрив, уртикария, сърбеж, еритем)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести

Артралгия

Изследвания

Много чести

Повишено вътреочно налягане

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

* наблюдават се само в популацията с ДМЕ

Нежелани реакции, свързани с лекарствения клас

В проучванията при пациенти с влажна ВДМ фаза III, 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 проучвания 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, вътреочното налягане трябва да се проследява и лекува по преценка на лекуващия лекар.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични препарати, антинеореваскуларизиращи средства, АТС код: S01LA04

Rexatilux е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Ранибизумаб е фрагмент от хуманизирано 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 предпазва свързването на VEGF-A към неговите рецептори VEGFR-1 и VEGFR-2. Свързването на VEGF-A с неговите рецептори води до ендотелиална клетъчна пролиферация и неоваскуларизация, също и до съдово изтичане, 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 диабетния макулен едем или макулния едем вследствие на ВОР при възрастни.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на влажна ВДМ

При влажна ВДМ клиничната безопасност и ефикасност на ранибизумаб е оценена в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо проучвания или проучвания, контролирани с активно вещество, с продължителност 24 месеца при пациенти с неоваскуларна ВДМ. 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 съдово изтичане).

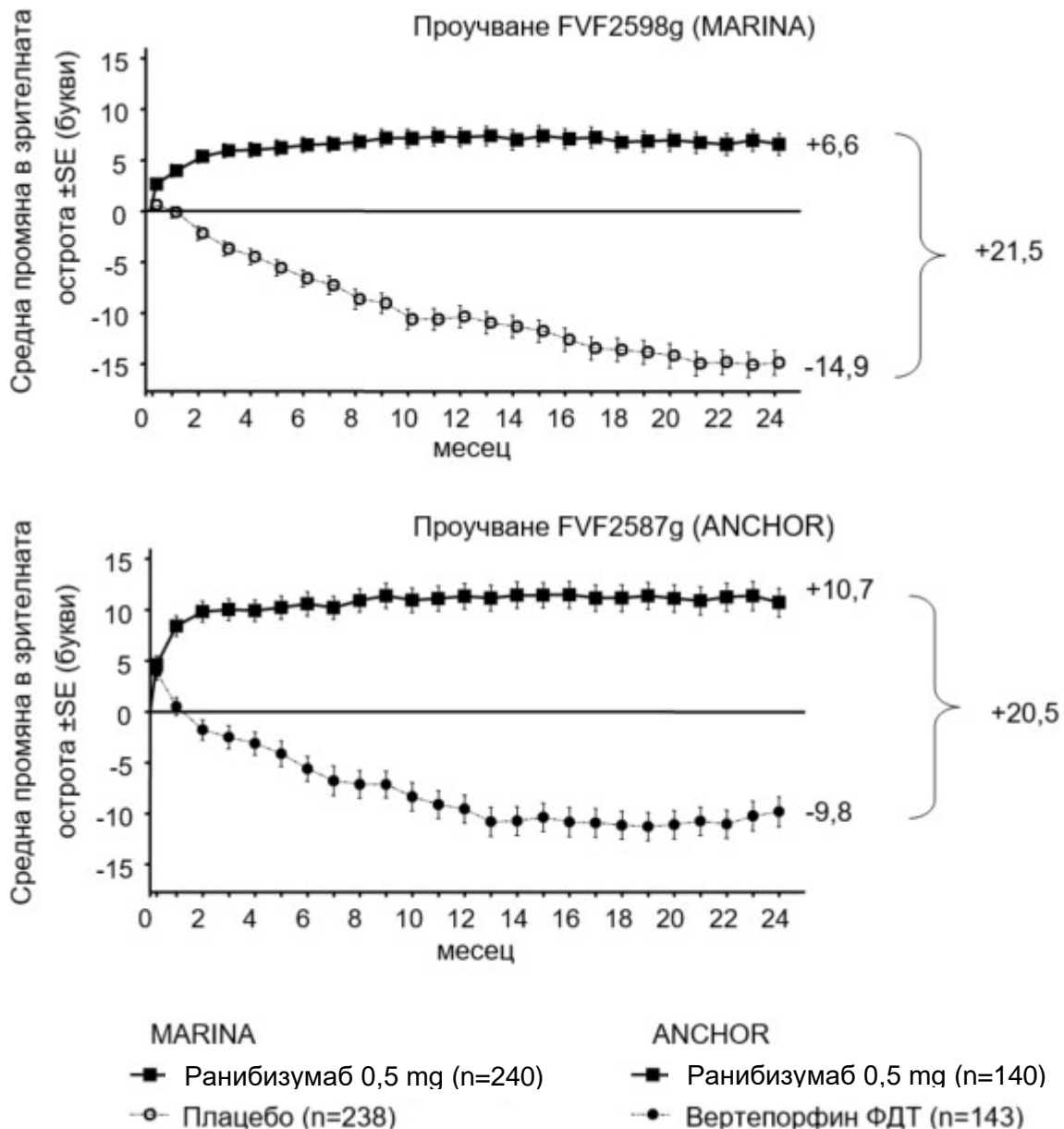
Основните измерители на резултатите са обобщени в Таблица 1 и Фигура 1.

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

Измерител резултата	Месец	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Плацебо (n=238)	Ранибизум аб 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%
Подобрение с ≥15 букви на 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 проучването FVF2598g (MARINA) и в проучването FVF2587g (ANCHOR)



Резултатите от двете проучвания 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 (BCVA) през първата година от лечението.

Както в MARINA, така и в ANCHOR при лечение с ранибизумаб се наблюдават се статистически значими ползи по отношение на зрителната функция, съобщени от пациенти, в сравнение с контролната група, което е оценено чрез Въпросника за зрителната функция на Националния офталмологичен институт (NEI VFQ-25).

В проучване 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 допускано пациенти, лекувани с плацебо да преминат на лечение с ранибизумаб, а от 19^{ти} месец са възможни по-чести приложения на терапията.

Пациентите, лекувани с ранибизумаб в проучването PIER, са получили средно 10 приложения.

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 две проучвания (MONT BLANC, BPD952A2308 и DENALI, BPD952A2309), проведени след разрешаване за употреба, потвърждават ефикасността на ранибизумаб, но не показват допълнителен ефект от едновременното прилагане на вертепорфин (Visudyne ФДТ) 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, двойносляпо, 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 увреждане на зрението, което се дължи на наличие 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, на която се прилага препоръчителната дозировка (вж. точка 4.2), при 50,9% от пациентите са необходими 1 или 2 инжекции, при 34,5% са необходими 3 до 5 инжекции и при 14,7% са 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 прилагането на инжекции през вторите 6 месеца от проучването.

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

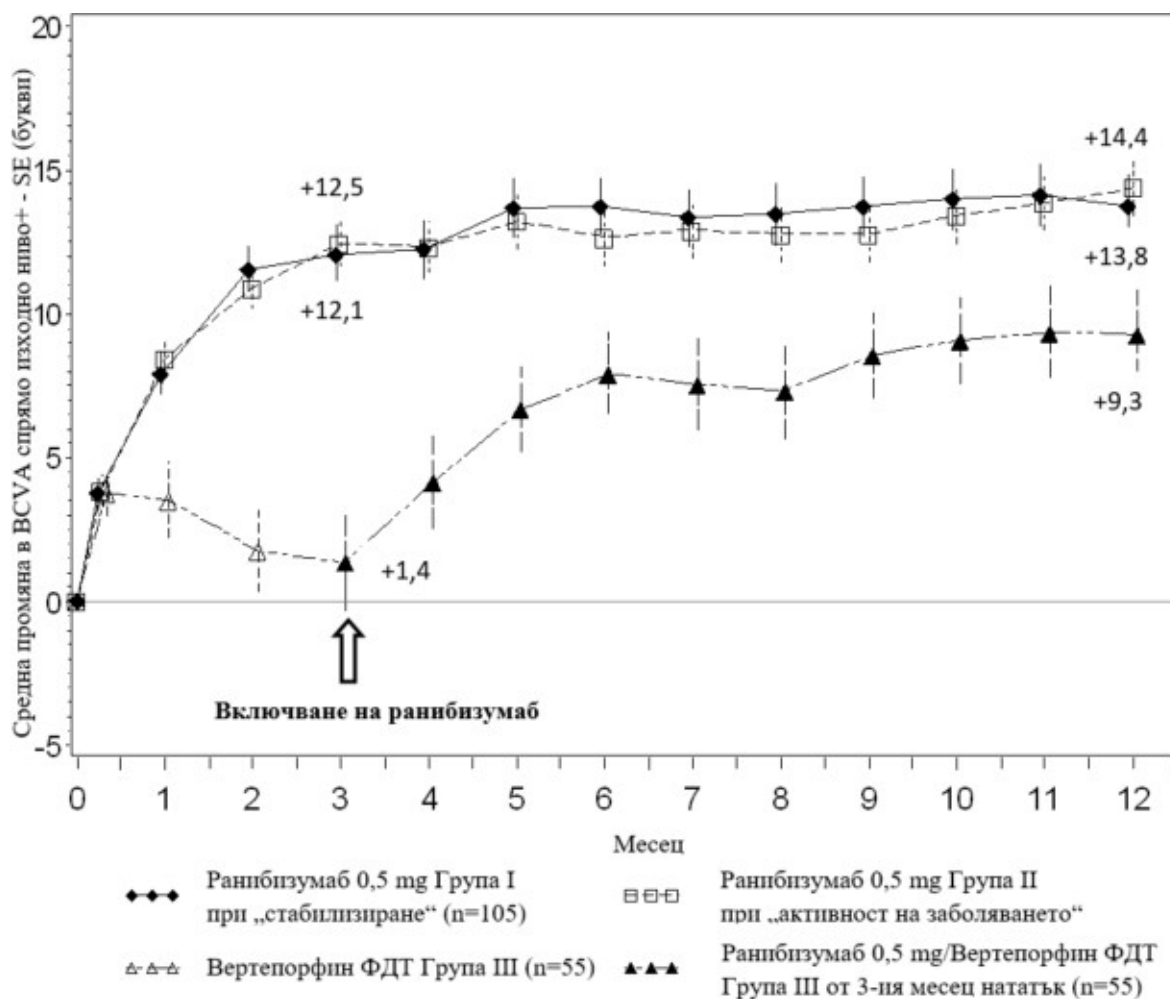
Таблица 2 Резултати на 3-ия и 12-ия месец (RADIANCE)

	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:			
Средна	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)



Подобрението на зрението е съпроводено от намаляване на централната фовейна дебелина.

Съобщаваните от пациентите ползи, наблюдавани в терапевтичните рамена с ранибизумаб спрямо вФДТ (p-стойност <0,05) са свързани с подобрение в съставния скор и няколко субскали (“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 данните от 12 месеца от двойносляпо, 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 преминават към открито лечение с ранибизумаб според нуждите.

Основните измерители на резултатите от MINERVA са обобщени в Таблица 3 и Фигура 3. Наблюдава се подобрение на зрението, съпроводено от намаляване на централната фовейна дебелина 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 тези пациенти в плацебо рамото, 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.

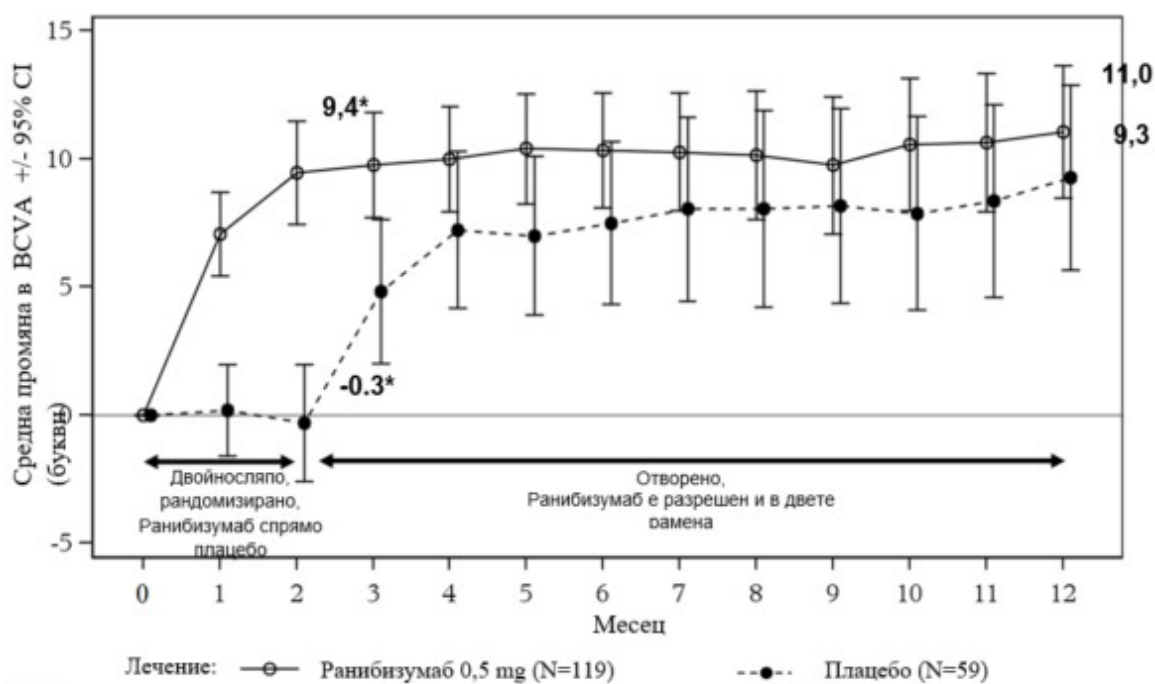
Таблица 3 Резултати на 2-ия месец (MINERVA)

	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 подобрение спрямо изходното ниво или са постигнали 84 букви подобрение на 0 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 ЦФД ^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 ЦФД – централна фовейна дебелина

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



* Наблюдаваната средна промяна в BCVA може да се различава от средната BCVA определена по метода на най-малките квадрати (приложимо само на 2-ия месец)

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 в етиологичните подгрупи на изходно ниво	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 причини с ниска честота на възникване, 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 централната фовейна дебелина 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

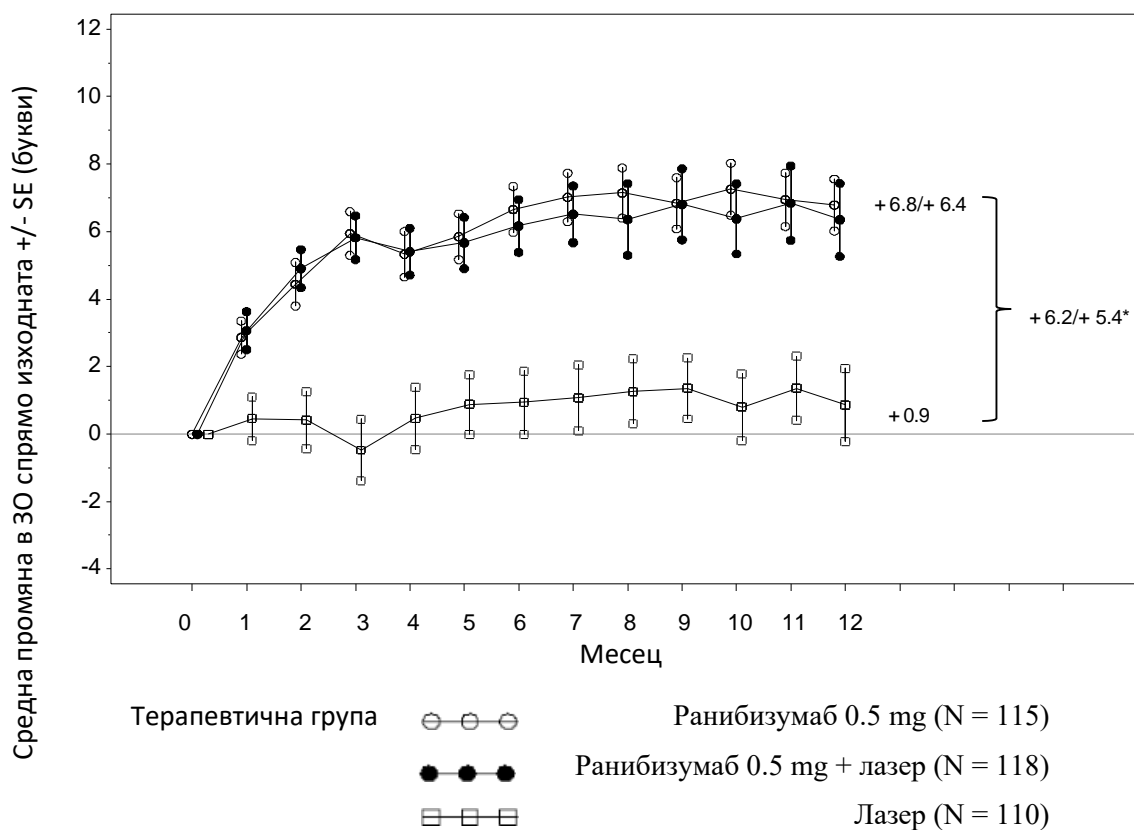
Ефикасността и безопасността на ранибизумаб са оценени в три рандомизирани, контролирани проучвания с продължителност поне 12 месеца. Общо 868 пациенти (708 на активно лечение и 160 контроли) са включени в тези проучвания.

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 ежемесечни 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 получавали плацебо, а средната промяна в BCVA на 12-ия месец спрямо изходното ниво е била съответно 10,3 ($\pm 9,1$) букви спрямо -1,4 ($\pm 14,2$) букви (p<0,0001 за терапевтична 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 основното проучване (продължение на основното проучване RESTORE). Пациентите са лекувани с ранибизумаб 0,5 mg *pro re nata* (PRN) в същото око, както в основното проучване (D2301 RESTORE).

Основните измерители на резултатите са обобщени в Таблица 5 (RESTORE и продължение на основното проучване) и Фигура 4 (RESTORE).

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



ИЗ=изходно ниво; SE=стандартна грешка на средната стойност

* Разлика в средните стойности на най-малките квадрати, $p < 0,0001/0,0004$ въз основа на двустранен стратифициран Cochran-Mantel-Haenszel тест

Ефектът на 12-ия месец е един и същ в повечето подгрупи. Въпреки това, индивиди с изходно ниво на BCVA >73 букви и макулен едем с централна фoveйна дебелина <300 μm не изглежда да имат полза от лечението с ранибизумаб сравнено с лазерната фотокоагулация.

Таблица 5 Резултати на 12-ия месец в проучване D2301 (RESTORE) и на 36-ия месец в проучване D2301-E1 (продължение на основното проучване RESTORE)

Измерители на резултатите 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)
Подобрение 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)
Измерители на резултатите на 36-ия месец спрямо изходното ниво на проучване D2301 (RESTORE) в проучване D2301-E1 (продължение на основното проучване 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)
Подобрение 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

^ap<0,0001 за сравнение на рамената на лечение с ранибизумаб спрямо рамото на лечение с лазер. n в D2301-E1 (продължение на основното проучване RESTORE) е броят 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.

Наблюдават се статистически значими ползи за повечето зрителни функции, съобщени от пациентите, оценени чрез NEI VFQ-25 при лечение с ранибизумаб (със или без лазер) спрямо контролната група. При останалите субскали 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 едновременно 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 ежемесечно 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 ежемесечното 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 резултатите са обобщени в Таблица 6.

Таблица 6 Резултати в проучване D2304 (RETAIN)

Измерител на резултата 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 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Подобрение 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 ЦФД във всички терапевтични групи.

Лечение на ПДР

Клиничната безопасност и ефикасност на ранибизумаб при пациенти с ПДР са оценени в Protocol S, който оценява лечението с ранибизумаб 0,5 mg интравитреални инжекции спрямо панретинална фотокоагулация (PRP). Първичната крайна точка е средната промяна в зрителната острота на 2-та година. В допълнение, промяната в тежестта на диабетната ретинопатия (DR) е оценена въз основа на фотографии на фундуса като е използвана оценка на тежестта на DR (DRSS).

Protocol S 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 на 2-рата година е +2,7 букви в групата на ранибизумаб, в сравнение с -0,7 букви в PRP групата. Разликата в средна стойност 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 очите, 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 Protocol S (LOCF метод)

Промяна спрямо изходното ниво по категории	Protocol S		
	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 Protocol S подобрието ≥ 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 Protocol S 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 DR (NPDR) 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 NPDR 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 рандомизирани, двойнослепи, контролирани проучвания BRAVO и CRUISE, в които са включени пациенти с KBOP (n=397) и ЦБОР (n=392), съответно. 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.

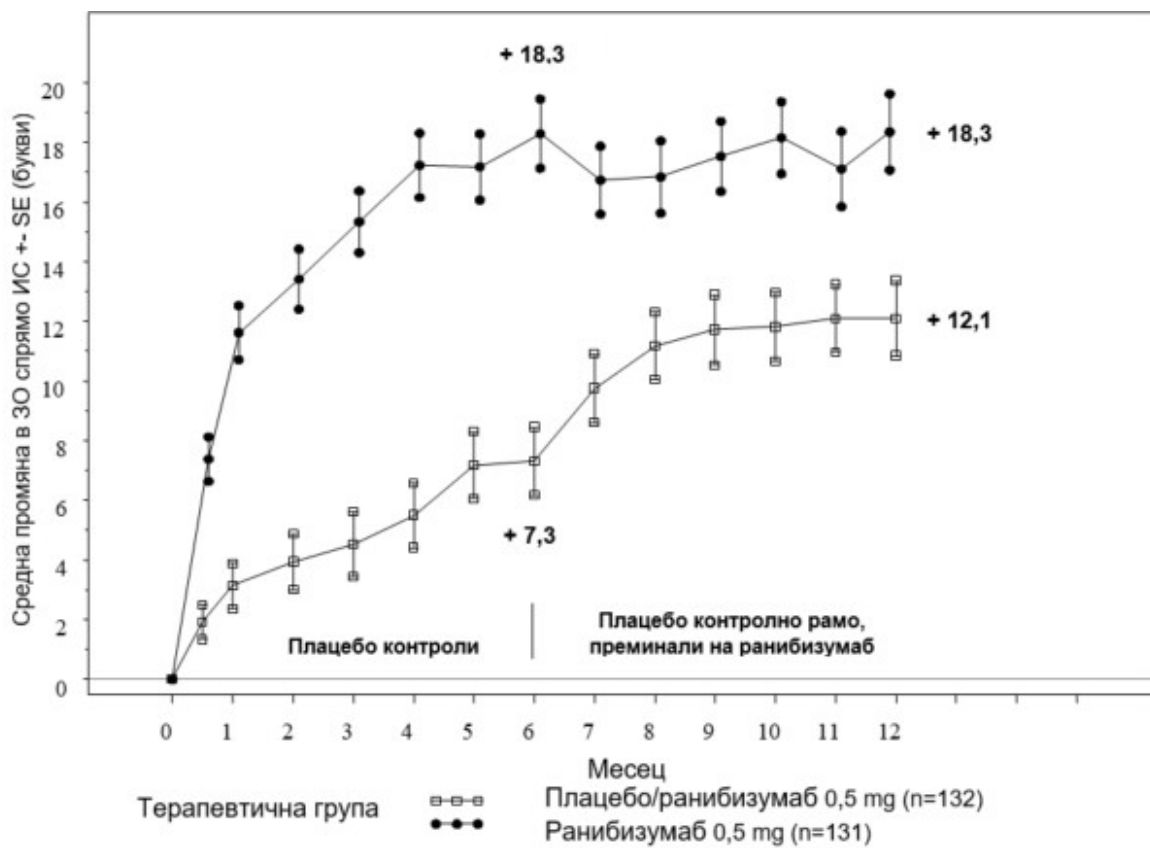
Основните измерители на резултатите от BRAVO и CRUISE са обобщени в Таблица 8 и Фигури 5 и 6.

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)
Подобрение с ≥ 15 букви на зрителната острота на 6-ия месец ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Подобрение с ≥ 15 букви на зрителната острота на 12-ия месец (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Процент (%) при който е била приложена реанимационна терапия с лазер в рамките на 12 месеца	61,4	34,4	NA	NA

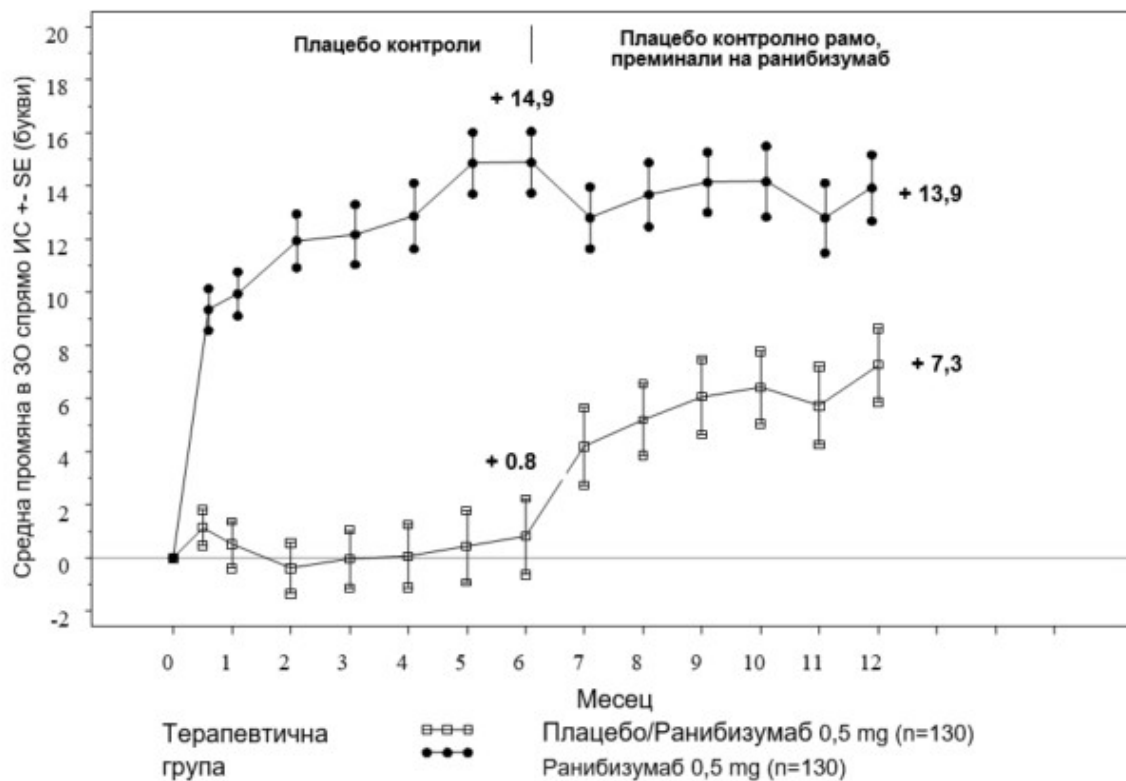
^ap<0,0001 и за двете проучвания

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



ИЗ=изходно ниво; СГ=стандартна грешка на средната стойност

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



ИЗ=изходно ниво; СГ=стандартна грешка на средната стойност

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

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

Наблюдават се статистически значими ползи, свързани с активност на близко и далечно разстояние в субскалите, съобщени от пациентите, 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 ВOP, са оценени в проучванията BRIGHTER (KBOP) и CRYSTAL (ЦВOP). 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, участниците в рамото на лечение с лазер могат да получат 0,5 mg ранибизумаб. CRYSTAL е проучване с едно рамо на ранибизумаб 0,5 mg, прилаган като монотерапия.

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

Таблица 9 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)
Подобрение с ≥15 букви на 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 началото 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 с допълнителна лазерна терапия демонстрира неинфериорност спрямо ранибизумаб, приложен като монотерапия, от началото 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 фовейна дебелина 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 подобрение 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

Безопасността и ефикасността на ранибизумаб 0,5 mg в предварително напълнена спринцовка не са проучвани при педиатрични пациенти.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с 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 информацията относно употребата 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, оценено в *in vitro* изпитвания на клетъчната пролиферация). C_{\max} е дозозависим над 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 при пациенти с неоваскуларна ВДМ, лекувани с доза 0,5 mg, средният полуживот на витреално елиминиране на ранибизумаб е приблизително 9 дни. Предвидено е при ежемесечно интравитреално приложение на ранибизумаб 0,5 mg/око, серумния C_{\max} на ранибизумаб, получен приблизително 1 ден след приложението, 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. Предвидено 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 фармакокинетиката на ранибизумаб при пациенти 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 достигнало статистическа значимост.

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 дозозависимо повишаване на клетки в предната камера и поява на Тиндал ефект 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 е дозозависимо и 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 времето на възникване на възпалението на задния сегмент предполагат имунно-медиран хуморален отговор, който е възможно да няма клинична връзка. 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 указват дегенеративни процеси. В оптичния диск на някои очи са установени грануломатозни възпалителни промени. Тези промени в задния сегмент намаляват и в някои случаи оздравяват 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 надвишаващо 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 медирирани от ранибизумаб ефекти върху ембриофеталното развитие вероятно се дължи на невъзможността на Fab фрагмента да преминава през плацентата. Независимо от това, има описан случай на високи нива на ранибизумаб в плазмата при майката и наличие на ранибизумаб в серума на фетуса, което предполага, че съществуват анти-ранибизумаб антитела (с Fc регион), които действат като белтък носител за ранибизумаб, намалявайки по този начин серумния клирънс на 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

L-хистидин
α,α-трехалоза дихидрат
Полисорбат 20 (E 432)
Солна киселина (за коригиране на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
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

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в нейния запечатан блистер с гнездо, в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Преди употреба неотвореният блистер с гнездо може да се съхранява на стайна температура (25°C) до 30 дни.

След като предварително напълнената спринцовка се съхранява при стайна температура (25°C), тя не трябва да се връща в хладилника и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30 дни при съхранение на стайна температура или до оригиналния срок на годност, в зависимост от това кое от двете настъпи по-рано.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,165 ml стерилен разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с бромобутилова гумена запушалка и капачка на спринцовката, състояща се от бял, защитен от отваряне, твърд запечатващ пръстен със сива бромобутилова гумена капачка, включваща адаптор тип луер-лок. Предварително напълнената спринцовка има бутало и място за пръстите, и е опакована в запечатан блистер.

Опаковка с една предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Предварително напълнената спринцовка е стерилна. Не използвайте продукта, ако целостта на опаковката е нарушена. Стерилността на предварително напълнената спринцовка не може да се гарантира, ако блистерът с гнездо не е запечатан. Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържа видими частици.

Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза от 0,5 mg. Изтегленият обем от предварително напълнената спринцовка (0,1 ml) не трябва да се използва целият. Излишният обем трябва да се отстрани преди прилагане на инжекцията.

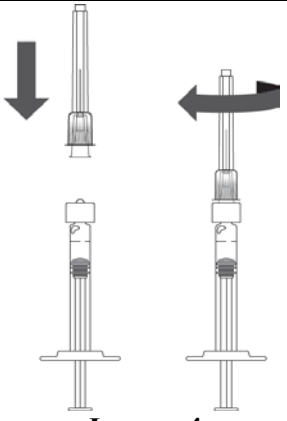
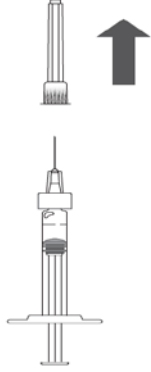
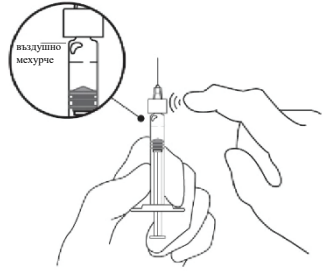
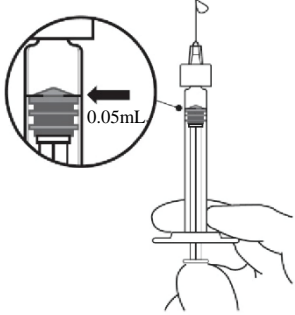
Инжектирането на цялото количество може да доведе до предозиране. За да отстраните въздушните мехурчета, заедно с излишъка от лекарствения продукт, бавно натиснете буталото, докато ръбът под извивката на гумената запушалка се изравни с черната линия на дозата на спринцовката (което отговаря на 0,05 ml, т.е. 0,5 mg ранибизумаб).

При интравитреална инжекция трябва да се използва 30G x ½" стерилна игла за инжекция.

За да подготвите Rexatilux за интравитреално приложение, моля придържайте се към указанията за употреба:

Начало	Прочетете всички указания внимателно, преди да използвате предварително напълнената спринцовка. Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Предварително напълнената спринцовка е стерилна. Не използвайте продукта, ако целостта на опаковката е нарушена. Отварянето на запечатания блистер с гнездо и всички следващи стъпки трябва да се направят при асептични условия. Забележка: Дозата трябва да се нагласи на 0,05 ml.
---------------	--

<p>Описание на предварително напълнената спринцовка</p>	<p style="text-align: center;">Фигура 1</p>	
<p>Подготовка</p>	<ol style="list-style-type: none"> Уверете се, че опаковката съдържа: <ul style="list-style-type: none"> стерилна предварително напълнена спринцовка в запечатан блистер с гнездо. Отстранете запечатващото покритие на блистера с гнездо на спринцовката и чрез асептична техника, внимателно извадете спринцовката. 	
<p>Проверете спринцовката</p>	<ol style="list-style-type: none"> Проверете дали: <ul style="list-style-type: none"> капачката на спринцовката не е отделена от луер-лока; спринцовката не е повредена; разтворът изглежда бистър, безцветен до бледожълт и не съдържа никакви частици; Ако нещо от описаното по-горе не отговаря на истината, изхвърлете спринцовката и използвайте нова. 	
<p>Отстранете капачката на спринцовката</p>	<ol style="list-style-type: none"> Отчупете (не въртете и не огъвайте) капачката на спринцовката (вж. Фигура 2). Изхвърлете капачката на спринцовката (вж. Фигура 3). 	<p style="text-align: center;">Фигура 2</p> <p style="text-align: center;">Фигура 3</p>

<p>Прикрепете иглата</p>	<p>7. Прикрепете здраво стерилната 30G x ½" инжекционна игла към спринцовката, като я завиете плътно към луер-лока (вж. Фигура 4).</p> <p>8. Внимателно отстранете капачката на иглата, като я издърпате на право (вж. Фигура 5).</p> <p>Забележка: Никога не бършете иглата.</p>	 <p>Фигура 4</p>  <p>Фигура 5</p>
<p>Изгонете въздушните мехурчета</p>	<p>9. Задръжте спринцовката изправена.</p> <p>10. Ако има някакви въздушни мехурчета, внимателно почукайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се изкачат нагоре (вж. Фигура 6).</p>	 <p>Фигура 6</p>
<p>Нагласете дозата</p>	<p>11. Задръжте спринцовката на нивото на очите си и внимателно натиснете буталото, докато ръбът под извивката на запушалката се изравни с маркировката на дозата (вж. Фигура 7). Така ще се отстрани въздухът и излишъкът от разтвора, и дозата ще се нагласи на 0,05 ml.</p> <p>Забележка: Стеблото на буталото е прикрепено към гумената запушалка. Не издърпвайте буталото назад – за да се предотврати изтегляне на въздух в спринцовката.</p>	 <p>Фигура 7</p>

Инжектиране	<p>Процедурата на инжектиране трябва да се извърши при асептични условия.</p> <p>12. Инжекционната игла трябва да се вкара 3,5-4,0 mm зад лимбуса във витреалната кухина, като се избягва хоризонталния меридиан и се цели центъра на очната ябълка.</p> <p>13. Инжектирайте бавно, докато гумената запушалка достигне дъното на спринцовката, доставяйки обем от 0,05 ml.</p> <p>14. За следващи инжекции трябва да се използва друго място на склерата.</p> <p>15. След инжектирането, не поставяйте отново капачето на спринцовката и не я отделяйте от иглата. Изхвърлете използваната спринцовка заедно с иглата в контейнер за остри предмети, съгласно местните изисквания.</p>
--------------------	--

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2043/001

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

Дата на първо разрешаване: {ДД месец ГГГГ г.}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) 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(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Испания.

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 власти последния обучителен материал.

ПРУ трябва да гарантира, че след обсъждане и съгласуване с националните компетентни власти във всяка държава членка, в която Rexatilux е пуснат на пазара, при пускане на пазара и след пускането на пазара, всички офталмологични клиники, където се очаква да се използва Rexatilux, 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 под формата на аудиофайл, които да съдържат следните ключови елементи:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ Ш
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА
ФЛАКОН + ФИЛТЪРНА ИГЛА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rexatilux 10 mg/ml инжекционен разтвор
ранибизумаб

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: L-хистидин; α, α -трехалоза дихидрат; полисирбат 20; хлороводородна киселина, натриев хидроксид; вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1x 0,23 ml флакон, 1 филтърна игла.
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 и филтърна игла само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Филтърната игла не е за инжекции.

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**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

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

08039, Barcelona,

Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2043/002

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 ЗА

ФЛАКОН

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

Rexatilux 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

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА
ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rexatilux 10 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ранибизумаб

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

Всяка предварително напълнена спринцовка с 0,165 ml разтвор съдържа 1,65 mg ранибизумаб (10 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа: L-хистидин; α, α -трехалоза дихидрат; полисорбат 20; хлороводородна киселина; натриев хидроксид; вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с 0,165 ml.
Единична доза 0,5 mg/0,05 ml.
Излишният обем трябва да се отстрани преди прилагане на инжекцията.

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

Само за еднократна употреба. След отваряне на запечатания блистер с гнездо, продължете при асептични условия.
Нагласете дозата на маркировката на доза 0,05 mg.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравитреална употреба.

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 предварително напълнената спринцовка в запечатания блистер с гнездо 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**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

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

08039, Barcelona,

Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2043/001

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

БЛИСТЕРНО ФОЛИО ЗА

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

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

Rexatilux 10 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
ранибизумаб
Интравитреално приложение

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

0,165 ml

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

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

Rexatilux 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

0,165 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за възрастен пациент

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

1. Какво представлява Rexatilux и за какво се използва Какво представлява Rexatilux
Rexatilux е разтвор, който се инжектира в окото. Rexatilux принадлежи към група лекарства, наречени антинеореваскуляризиращи средства. Съдържа активно вещество, наречено ранибизумаб.

За какво се използва Rexatilux

Rexatilux 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 неестествени кръвоносни съдове с повишена пропускливост. Наблюдава се при заболявания като възрастоовообусловена 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 вените на ретината (заболяване, наречено венозна оклузия на ретината (ВОР)).

Как действа Rexatilux

Rexatilux 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, Rexatilux може да блокира действието му и да предотврати неестественото разрастване на кръвоносни съдове и отока.

При тези заболявания, Rexasilux може да помогне да стабилизира и в много случаи да подобри зрението Ви.

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

Не трябва да Ви бъде прилаган Rexasilux

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

- Rexasilux се прилага под формата на инжекция в окото. Понякога, след лечение с Rexasilux 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, малки частички или точки 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 Ви изследва за него след всяка инжекция.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали предшествващи 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 Rexasilux 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 Rexasilux.

Деца и юноши (под 18 годишна възраст)

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

Други лекарства и Rexasilux

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате 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 Rexasilux.
- Няма опит с приложението на Rexasilux при бременни жени. Rexasilux не трябва да се използва 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, моля обсъдете това с Вашия лекар преди лечението с Rexasilux.
- Малки количества Rexasilux могат да преминат в кърмата, затова Rexasilux не се препоръчва по време на кърмене. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди лечение с Rexasilux.

Шофиране и работа с машини

След лечението с Rexatilux може да имате временно замъгляване на зрението. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с машини, докато това не отшуми.

Rexatilux съдържа полисорбат.

Този лекарствен продукт съдържа 0,005 mg полисорбат 20 във всяка приложена доза 0,05 ml, което е еквивалентно на 0,10 mg/ml. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате някакви известни алергии.

3. Как се прилага Rexatilux

Rexatilux 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 промие 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 Rexatilux 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 “Подготовка и приложение на Rexatilux при възрастни”.

Старческа възраст (на 65 години и повече)

Rexatilux 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 Rexatilux

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

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 прилагането на Rexatilux, 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 души): 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, което може да прогресира до временна загуба на зрението или помътняване на лещата (катаракта).

Нечести сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души): слепота, инфекция 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 мътнините 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 души)

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 сълзи, 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 Rhexatilux:

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: инфекция 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 на предната част на окото, отлагане на гной в окото, промени в централната част на очната повърхност, болка или възпаление в 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 Rhexatilux

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета 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 30 дни. След като флаконът е бил съхраняван при стайна температура (25°C), той не трябва да се връща в хладилника, а да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30 дни при съхранение на стайна температура или до изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката, което от двете настъпи по-рано.
- 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 Rexatilux

- 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 са L-хистидин; α,α -трехалоза дихидрат; полисорбат 20 (E 432); хлороводородна киселина; натриев хидроксид; вода за инжекции.

Как изглежда Rexatilux и какво съдържа опаковката

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

Опаковка флакон + филтърна игла

Опаковка, съдържаща един стъклен флакон с ранибизумаб с бромобутилова гумена запушалка и една филтърна игла с тъп връх (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 микрометра) за изтегляне на съдържанието на флакона. Всички компоненти са само за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT/BE/BG/CY/CZ/DK/EE/FI/FR/HR/HU/IE/IT/LT/LV/LU/MT/NL/NO/PL/PT/RO/SE/SI/SK

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
Tel: +34 93 301 7351

DE
AxioNovo GmbH
Phone: +49 521 988 35 0

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

ES
Meiji Pharma Spain, S.A.
Tel: +34 91 887 09 80

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

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

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

Подготовка и приложение на Rexatilux при възрастни

Флакон за еднократна употреба само за интравитреално приложение

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

При влажна ВДМ, при ХНВ, при ПДР и при зрителни нарушения, дължащи се на ДМЕ или на макулен едем вследствие на ВОР, препоръчителната доза на Rexatilux е 0,5 mg, приложени 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 интервалът на проследяване и на прилагане на лечението въз основа на активността на заболяването, оценена чрез зрителната острота и/или анатомични параметри.

Ако по мнение на лекаря, зрителните и анатомичните параметри показват, че при пациента няма полза от продължаване на лечението, Rexatilux 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 признаци на активност на заболяването, интервалите на прилагане на лечението могат постепенно да се увеличат до повторна поява на признаци на активност на заболяването или зрителни нарушения. Терапевтичните интервали не трябва да се удължават с повече от две седмици наведнъж при влажна ВДМ и могат да се удължат с до един месец наведнъж при ДМЕ. При ПДР и ВОР терапевтичните интервали също могат постепенно да се удължат, въпреки че липсват достатъчно данни, които да определят продължителността на тези интервали. При повторна поява на активност на заболяването, терапевтичните интервали трябва съответно да се скъсят.

Лечението на зрителни 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.

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

Ранибизумаб и фотодинамична терапия с вертепорфин при ХНВ вследствие на ПМ
 Няма опит с едновременното прилагане на ранибизумаб и вертепорфин.

Преди инжектиране Rexatilux трябва да бъде проверен визуално за мътнини или промяна в цвета.

Процедурата по инжектирането трябва да се провежда в условия на асептика, 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 противомикробен препарат, за да се дезинфектират кожата около окото, клепача и повърхността на окото, в съответствие с локалната практика.

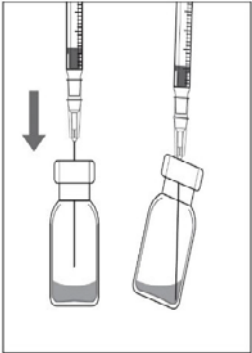
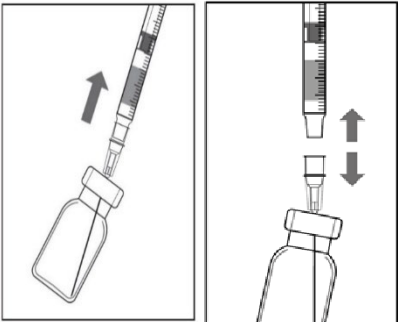
Опаковка флакон + филтърна игла

Всички компоненти са стерилни и само за еднократна употреба. Всеки компонент с опаковка, показваща 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. Повторната употреба може да доведе до инфекция или друго заболяване/увреждане.

За подготовка и интравитреално инжектиране са необходими следните медицински изделия за еднократна употреба:

- 5 µm филтърна игла (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, предоставена)
- 1 ml стерилна спринцовка (с означение 0,05 ml, не е включена в опаковката на Rexatilux)
- инжекционна игла (30G x ½"; не е включена в опаковката на Rexatilux)

Моля, придържайте се към следните инструкции, за да подготвите Rexatilux за интравитреално приложение при възрастни пациенти:

	<p>1. Преди изтегляне на продукта, отстранете капачката на флакона и почистете запушалката (например с тампон със 70% спирт).</p>
	<p>2. Прикрепете 5 µm филтърна игла (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) към 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.</p>
	<p>3. Аспирирайте цялото течно съдържание на флакона като държите флакона в изправено положение, леко наклонен, за да се улесни пълното изтегляне.</p>
	<p>4. Уверете се, че буталото на спринцовката е изтеглено достатъчно назад когато изправите флакона, за да се изпразни напълно филтърната игла.</p>
	<p>5. Оставете филтърната игла с тъп връх във флакона и отделете спринцовката от филтърната игла с тъп връх. След аспириране на съдържанието на флакона филтърната игла трябва да бъде изхвърлена и не трябва да бъде използвана за интравитреално инжектиране.</p>
	<p>6. Асептично и здраво прикрепете инжекционна игла (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) към спринцовката.</p>

	<p>7. Внимателно отстранете предпазителя на инжекционната игла без да отделяте инжекционната игла от спринцовката.</p> <p>Внимание: Хванете края на инжекционната игла, когато отстранявате предпазителя.</p>
	<p>8. Внимателно отстранете въздуха, заедно с излишния разтвор от спринцовката и нагласете дозата до означението 0,05 ml на спринцовката. Спринцовката е готова за инжектиране.</p> <p>Внимание: Не избърсвайте инжекционната игла. Не изтегляйте назад буталото.</p>

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 капачето на спринцовката и не я отделяйте от иглата. Изхвърлете използваната спринцовка заедно с иглата в контейнер за остри предмети, съгласно местните изисквания.

Листовка: информация за възрастния пациент

Rexatilux 10 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка 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.

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

1. Какво представлява Rexatilux и за какво се използва Какво представлява Rexatilux
Rexatilux е разтвор, който се инжектира в окото. Rexatilux принадлежи към група лекарства, наречени антинеореваскуляризиращи средства. Съдържа активно вещество, наречено ранибизумаб.

За какво се използва Rexatilux

Rexatilux 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 заболявания като възрастоовообусловена макулна дегенерация (ВДМ) и пролиферативна диабетна ретинопатия (ПДР, заболяване, което се дължи на диабет). Може също така да е свързано с хориоидална 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 вените на ретината (заболяване, наречено венозна оклузия на ретината (ВОР)).

Как действа Rexatilux

Rexatilux 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, Rexatilux може да блокира действието му и да предотврати неестественото разрастване на кръвоносни съдове и отока.

При тези заболявания, Rexatilux може да помогне да стабилизира и в много случаи да подобри зрението Ви.

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

Не трябва да Ви бъде прилаган Rexatilux

- 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 си.

Предупреждения и предпазни мерки

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

- Rexatilux се прилага под формата на инжекция в окото. Понякога, след лечение с Rexatilux 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, малки частички или точки 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 предшествващи заболявания на очите или лечение на очите, или ако сте преживели инсулт, или сте имали транзиторни симптоми на инсулт (слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднен говор или разбиране). Тази информация ще бъде взета предвид при преценката дали Rexatilux 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 Rexatilux.

Деца и юноши (под 18 годишна възраст)

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

Други лекарства и Rexatilux

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате 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 Rexatilux.
- Няма опит с приложението на Rexatilux при бременни жени. Rexatilux не трябва да се използва 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, моля обсъдете това с Вашия лекар преди лечението с Rexatilux.
- Малки количества Rexatilux могат да преминат в кърмата, затова Rexatilux не се препоръчва по време на кърмене. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди лечение с Rexatilux.

Шофиране и работа с машини

След лечението с Rexatilux може да имате временно замъгляване на зрението. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с машини, докато това не отшуми.

Rexatilux съдържа полисорбат.

Този лекарствен продукт съдържа 0,005 mg полисорбат 20 във всяка приложена доза от 0,05 ml, което е еквивалентно на 0,10 mg/ml. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате някакви известни алергии.

3. Как се прилага Rexatilux

Rexatilux 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). Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза от 0,5 mg. Изтегленият обем не трябва да се използва целият. Излишният обем трябва да се отстрани преди прилагане на инжекцията. Инжектирането на цялото количество може да доведе до предозиране.

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 промие 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 Rexatilux 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 “Подготовка и приложение на Rexatilux”.

Старческа възраст (на 65 години и повече)

Rexatilux 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 Rexatilux

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

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 прилагането на Rexatilux, 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 души): 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, което може да прогресира до временна загуба на зрението или помътняване на лещата (катаракта).

Нечести сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души): слепота, инфекция 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 мътнините 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 души)

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 сълзи, 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 Rexitilux:

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: инфекция 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 на предната част на окото, отлагане на гной в окото, промени в централната част на очната повърхност, болка или възпаление в 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 Rexitilux

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на предварително напълнената спринцовка 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 блистер с гнездо може да се съхранява на стайна температура (25°C) до 30 дни. След като предварително напълнената спринцовка се съхранява при стайна температура (25°C), тя не трябва да се връща в хладилника и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30 дни при съхранение на стайна температура или до оригиналния срок на годност, в зависимост от това кое от двете настъпи по-рано.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в неотворения блистер с гнездо в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да не се използва повредена опаковка.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rexatilux

- Активно вещество: ранибизумаб. Всеки ml съдържа 10 mg ранибизумаб. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 0,165 ml еквивалентни на 1,65 mg ранибизумаб. По този начин се осигурява необходимото количество, доставящо единична доза 0,05 ml, съдържаща 0,5 mg ранибизумаб.
- Други съставки са L-хистидин; α , α -трехалоза дихидрат; полисорбат 20 (E 432); солна киселина; натриев хидроксид; вода за инжекции.

Как изглежда Rexatilux и какво съдържа опаковката

Rexatilux е инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка. Предварително напълнената спринцовка съдържа 0,165 ml бистър, безцветен до бледожълт воден разтвор. Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза от 0,5 mg. Изтегленият обем не трябва да се използва целият. Излишният обем трябва да се отстрани преди прилагане на инжекцията. Инжектирането на цялото количество може да доведе до предозиране.

Опаковката съдържа една предварително напълнена спринцовка, опакована в запечатан блистер с гнездо. Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT/BE/BG/CY/CZ/DK/EE/FI/FR/HR/HU/IE/IT/LT/LV/LU/MT/NL/NO/PL/PT/RO/SE/SI/SK

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
Tel: +34 93 301 7351

DE
AxioNovo GmbH
Phone: +49 521 988 35 0

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

ES
Meiji Pharma Spain, S.A.
Tel: +34 91 887 09 80

Дата на последно преразглеждане на листовката <месец ГГГГ>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

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

Подготовка и приложение на Rexatilux

Предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба само за интравитреално приложение

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

При влажна ВДМ, при ХНВ, при ПДР и при зрителни нарушения дължащи се на ДМЕ или на макулен едем вследствие на ВОР, препоръчителната доза на Rexatilux е 0,5 mg, приложени 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 интервалът на проследяване и на прилагане на лечението въз основа на активността на заболяването, оценена чрез зрителната острота и/или анатомични параметри.

Ако по мнение на лекаря, зрителните и анатомичните параметри показват, че при пациента няма полза от продължаване на лечението, Rexatilux 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 признаци на активност на заболяването, интервалите на прилагане на лечението могат постепенно да се увеличат до повторна поява на признаци на активност на заболяването или зрителни нарушения. Терапевтичните интервали не трябва да се удължават с повече от две седмици наведнъж при влажна ВДМ и могат да се удължат с до един месец наведнъж при ДМЕ. При ПДР и ВОР терапевтичните интервали също могат постепенно да се удължат, въпреки че липсват достатъчно данни, които да определят продължителността на тези интервали. При повторна поява на активност на заболяването, терапевтичните интервали трябва съответно да се скъсят.

Лечението на зрителни 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 ежесечно 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.

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

Ранибизумаб и фотодинамична терапия с вертепорфин при ХНВ вследствие на ПМ
 Няма опит с едновременното прилагане на ранибизумаб и вертепорфин.

Преди инжектиране Rexasilux трябва да бъде проверен визуално за мътнини или промяна в цвета.

Процедурата по инжектирането трябва да се провежда в условия на асептика, 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 противомикробен препарат, за да се дезинфектират кожата около окото, клепача и повърхността на окото, в съответствие с локалната практика.

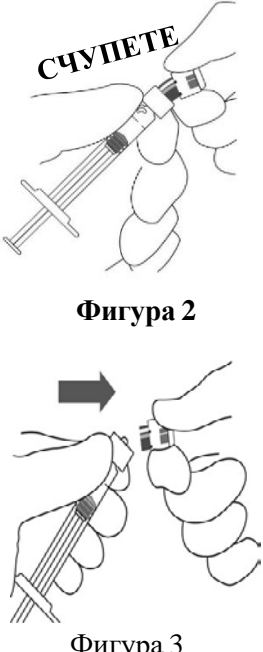
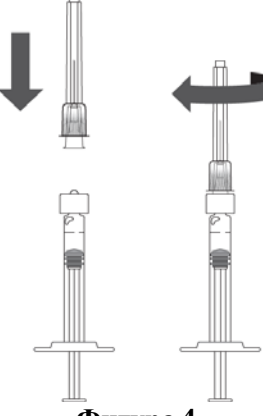
Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Предварително напълнената спринцовка е стерилна. Не използвайте продукта, ако целостта на опаковката е нарушена. Стерилността на предварително напълнената спринцовка не може да се гарантира, ако блистерът с гнездо не е запечатан. Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържа видими частици.

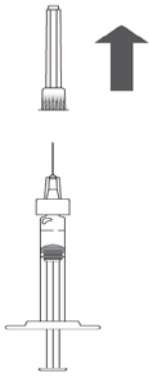
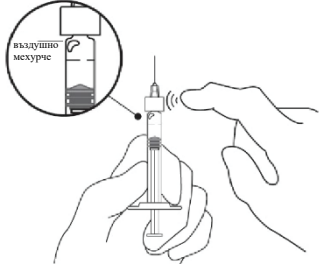
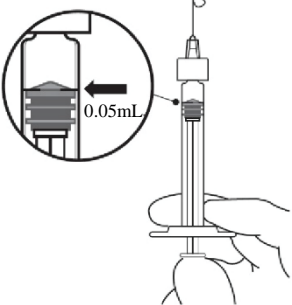
Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза от 0,5 mg. Изтегленият обем от предварително напълнената спринцовка (0,1 ml) не трябва да се използва целият. Излишният обем трябва да се отстрани преди прилагане на инжекцията. Инжектирането на цялото количество може да доведе до предозиране. За да отстраните въздушните мехурчета, заедно с излишъка от лекарствения продукт, бавно натиснете буталото, докато ръбът под извивката на гумената запушалка се изравни с черната линия на дозата на спринцовката (което отговаря на 0,05 ml, т.е. 0,5 mg ранибизумаб).

При интравитреална инжекция трябва да се използва 30G x ½" стерилна игла за инжекция.

За да подготвите Rexasilux за интравитреално приложение, моля придържайте се към следните инструкции:

<p>Начало</p>	<p>Прочетете всички указания внимателно, преди да използвате предварително напълнената спринцовка. Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Предварително напълнената спринцовка е стерилна. Не използвайте продукта, ако целостта на опаковката е нарушена. Отварянето на запечатания блистер с гнездо и всички следващи стъпки трябва да се направят при асептични условия. Забележка: Дозата трябва да се нагласи на 0,05 ml.</p>
<p>Описание на предварително напълнената спринцовка</p>	 <p style="text-align: center;">Фигура 1</p>

<p>Подготовка</p>	<ol style="list-style-type: none"> Уверете се, че опаковката съдържа: <ul style="list-style-type: none"> стерилна предварително напълнена спринцовка в запечатан блистер с гнездо. Отстранете запечатващото покритие на блистера с гнездо на спринцовката и чрез асептична техника, внимателно извадете спринцовката. 	
<p>Проверете спринцовката</p>	<ol style="list-style-type: none"> Проверете дали: <ul style="list-style-type: none"> капачката на спринцовката не е отделена от луер-лока; спринцовката не е повредена; разтворът изглежда бистър, безцветен до бледожълт и не съдържа никакви частици; Ако нещо от описаното по-горе не отговаря на истината, изхвърлете спринцовката и използвайте нова. 	
<p>Отстранете капачката на спринцовката</p>	<ol style="list-style-type: none"> Отчупете (не въртете и не огъвайте) капачката на спринцовката (вж. Фигура 2). Изхвърлете капачката на спринцовката (вж. Фигура 3). 	 <p>СЧУПЕТЕ</p> <p>Фигура 2</p> <p>Фигура 3</p>
<p>Прикрепете иглата</p>	<ol style="list-style-type: none"> Прикрепете здраво стерилната 30G x ½" инжекционна игла към спринцовката, като я завиете плътно към луер-лока (вж. Фигура 4). Внимателно отстранете капачката на иглата, като я издърпате на право (вж. Фигура 5). <p>Забележка: Никога не бършете иглата.</p>	 <p>Фигура 4</p>

		 <p style="text-align: center;">Фигура 5</p>
<p>Изгонете въздушните мехурчета</p>	<p>9. Задръжте спринцовката изправена. 10. Ако има някакви въздушни мехурчета, внимателно почукайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се изкачат нагоре (вж. Фигура 6).</p>	 <p style="text-align: center;">Фигура 6</p>
<p>Нагласете дозата</p>	<p>11. Задръжте спринцовката на нивото на очите си и внимателно натиснете буталото, докато ръбът под извивката на запушалката се изравни с маркировката на дозата (вж. Фигура 7). Така ще се отстрани въздухът и излишъкът от разтвора, и дозата ще се нагласи на 0,05 ml. Забележка: Стеблото на буталото е прикрепено към гумената запушалка. Не издърпвайте буталото назад – за да се предотврати изтегляне на въздух в спринцовката.</p>	 <p style="text-align: center;">Фигура 7</p>
<p>Инжектиране</p>	<p>Процедурата на инжектиране трябва да се извърши при асептични условия.</p> <p>12. Инжекционната игла трябва да се вкара 3,5-4,0 mm зад лимбуса във витреалната кухина, като се избягва хоризонталния меридиан и се цели центъра на очната ябълка.</p> <p>13. Инжектирайте бавно, докато гумената запушалка достигне дъното на спринцовката, доставяйки обем от 0,05 ml.</p> <p>14. За следващи инжекции трябва да се използва друго място на склерата.</p> <p>15. След инжектирането, не поставяйте отново капачето на спринцовката и не я отделяйте от иглата. Изхвърлете използваната спринцовка заедно с иглата в контейнер за остри предмети, съгласно местните изисквания.</p>	