

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Луцентис®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-004567/08

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Луцентис®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ (МНН): ранибизумаб

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для внутриглазного введения

СОСТАВ:

1 мл раствора для внутриглазного введения/флакон/предварительно заполненный шприц содержит:

действующее вещество: ранибизумаб – 10/2,3/1,65 мг;

вспомогательные вещества: α,α-трегалозы дигидрат, гистидина гидрохлорида моногидрат, гистидин, полисорбат 20, вода для инъекций.

ОПИСАНИЕ: прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или очень слабо окрашенный раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: средства, препятствующие новообразованию сосудов.

Код АТХ: S01LA04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Ранибизумаб является фрагментом гуманизированного антитела к эндотелиальному фактору роста сосудов А (VEGF-A) и экспрессируется рекомбинантным штаммом *Escherichia coli*. Он избирательно связывается с VEGF-A (VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅) и предотвращает его взаимодействие с рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGFR₁ и VEGFR₂), что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации эндотелиальных клеток.

Фармакодинамика

Подавляя пролиферацию эндотелиальных клеток, рост новообразованных сосудов хориоидеи и экссудацию из них, ранибизумаб останавливает прогрессирование неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД), развитие

хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), включая ХНВ вследствие патологической миопии (ПМ), и уменьшает макулярный отек (МО) вследствие диабетической ретинопатии (ДР) или окклюзии (тромбоза) вен сетчатки (ОВС), сопровождающийся снижением остроты зрения (ОЗ).

Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации

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

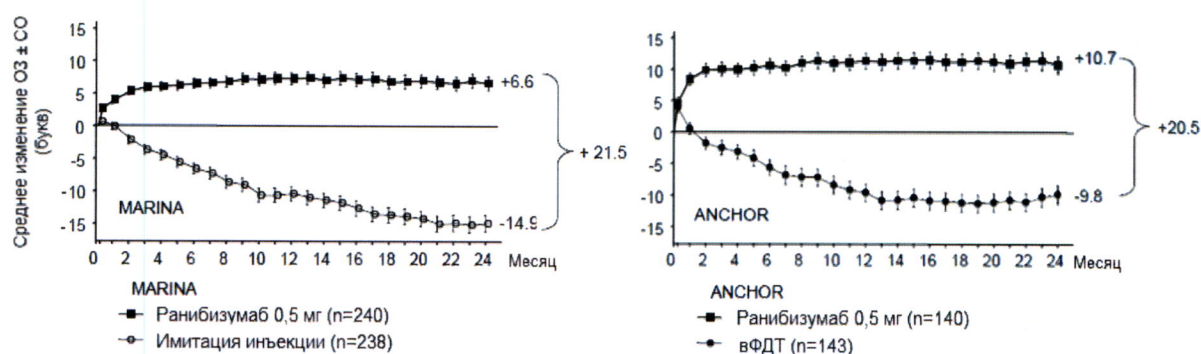
Ключевые данные оценки эффективности отображены в таблице 1 и рисунке 1.

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

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

* вФДТ – фотодинамическая терапия с вертепорфином

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



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

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

Снижение остроты зрения, связанное с диабетическим макулярным отеком

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

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

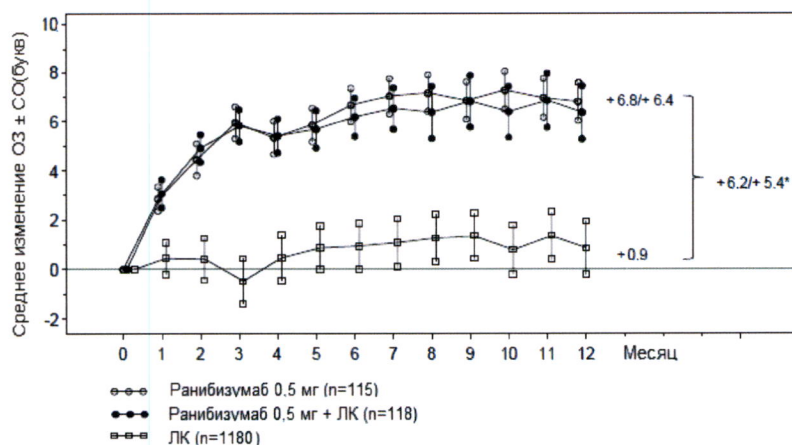
Таблица 2. Оценка эффективности к 12 месяцу (RESTORE) и к 36 месяцу (RESTORE Extension). ^a p<0,0001

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

СО – стандартное отклонение

ЛК – лазерная коагуляция

Рисунок 2. Среднее изменение ОЗ в исследовании RESTORE.



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

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

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

Снижение остроты зрения, вызванное макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки

Безопасность и эффективность применения ранибизумаба при МО вследствие ОВС

оценивалась в исследованиях BRAVO (МО при окклюзии ветви центральной вены сетчатки, ОБЦВС) и CRUISE (МО при окклюзии центральной вены сетчатки, ОЦВС).

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

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

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

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

Рисунок 3а. Среднее изменение МКОЗ в исследовании BRAVO.

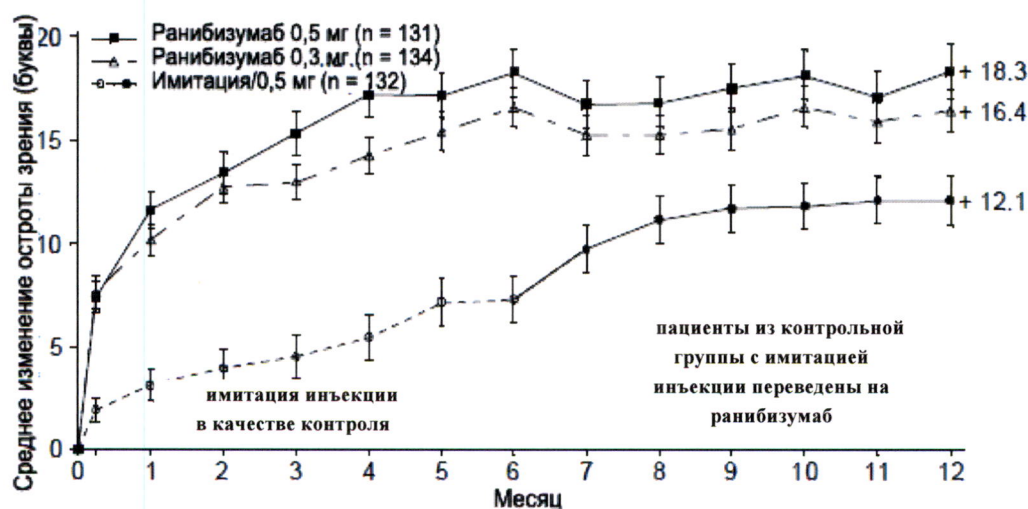
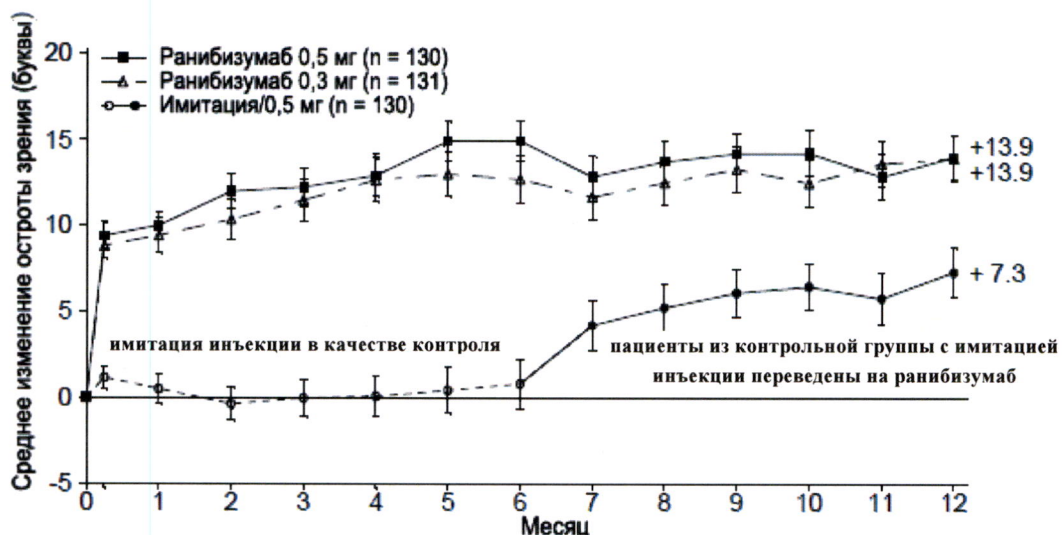


Рисунок 36. Среднее изменение МКОЗ в исследовании CRUISE.



Отдаленные результаты безопасности и эффективности применения ранибизумаба оценивались в исследованиях BRIGHTER (МО при ОВЦВС) и CRYSTAL (МО при ОЦВС).

Ключевые данные оценки эффективности в исследованиях BRIGHTER и CRYSTAL отображены в таблице 5.

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

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

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

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

Снижение остроты зрения, вызванное хориоидальной неоваскуляризацией

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

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

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

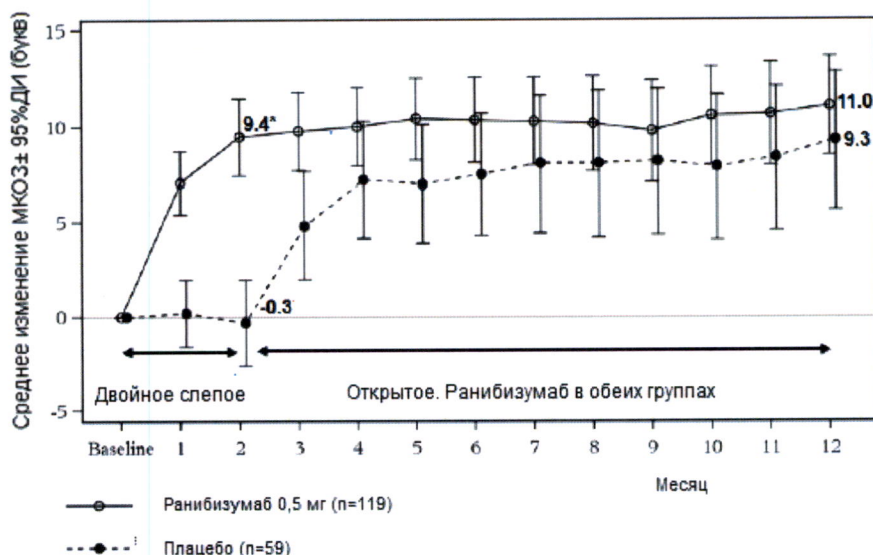
	Ранибизумаб 0,5 мг (n=119)	Имитация инъекции (n=59)
Среднее изменение МКОЗ ко 2 месяцу (букв) (предел среднего) ^a	+9,5	-0,4
Улучшение ОЗ ≥ 10 букв или МКОЗ ≥ 84 букв (%)	42,4	14,0
Отсутствие потери > 10 букв ко 2 месяцу (%)	99,2	91,2
Уменьшение толщины центральной зоны сетчатки ко 2 месяцу (мкм) (предел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

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

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

* Количество пациентов с данными, доступными для анализа

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



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

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

Снижение остроты зрения, вызванное хориоидальной неоваскуляризацией, обусловленной патологической миопией

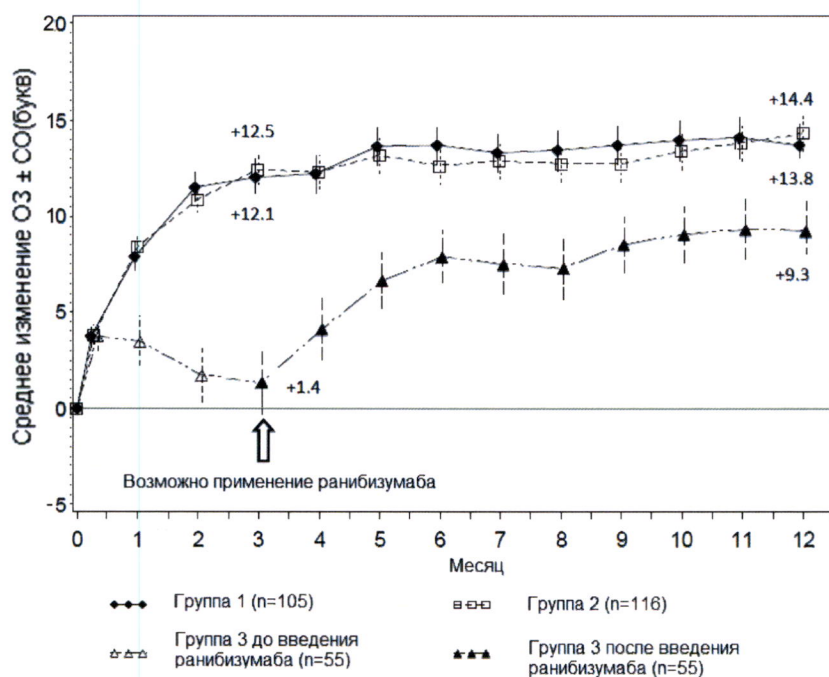
Безопасность и эффективность применения ранибизумаба при ХНВ вследствие ПМ оценивалась в исследовании RADIANCE.

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

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

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

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



Лечение пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР)

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

Ключевые данные оценки эффективности в исследовании Protocol S отображены в таблице 9.

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

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

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

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

Лечение ретинопатии у недоношенных детей (РН)

Клиническая безопасность и эффективность применения ранибизумаба 0,2 мг для лечения РН оценивалась по результатам рандомизированного открытого клинического исследования по доказательству более высокой эффективности с тремя параллельными линиями терапии H2301 (RAINBOW) за 6 месяцев. В исследовании сравнивали терапию ранибизумабом в дозировке 0,2 мг и 0,1 мг в виде интравитреальной инъекции и лазерную коагуляцию (ЛК). Пациенты должны были иметь один из следующих признаков поражения сетчатки на каждом глазу:

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

В данном исследовании 225 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на

группы, в которых проводили интравитреальное введение ранибизумаба в дозе 0,2 мг (n = 74), в дозе 0,1 мг (n = 77) или лазерную коагуляцию (n = 74).

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

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

Терапия	Терапевтическая эффективность					
	n/M (%)	ДИ 95 %	Сравнение	Отношение шансов (ОШ) ^a	ДИ 95 %	значение p ^b
Ранибизумаб 0,2 мг (N = 74)	56/70 (80,0)	(0,6873–0,8861)	Ранибизумаб 0,2 мг по сравнению с ЛК	2,19	(0,9932–4,8235)	0,0254
Лазерная коагуляция (N = 74)	45/68 (66,2)	(0,5368–0,7721)				

ДИ – доверительный интервал; М – общее число пациентов с наличием значения основного показателя эффективности (включая условные значения); n – число пациентов с отсутствием активной РН и неблагоприятных структурных исходов со стороны обоих глаз через 24 недели после первого применения исследуемого лечения (включая условные значения).
В случае смертельного исхода пациента или смены исследуемой терапии до 24-й недели включительно его относили в категорию пациентов с активной РН и неблагоприятными структурными исходами на 24-й неделе.

^a Отношение шансов рассчитывали с использованием критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля с учетом зоны РН на первичном визите (зоны I и II по ИРК) как фактора стратификации.

^b Значение p- для попарного сравнения является односторонним. Для первичной конечной точки предварительно заданный уровень значимости для одностороннего p-значения – 0,025.

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

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

Фармакокинетика

Всасывание

При интравитреальном введении препарата (1 раз в месяц) у пациентов с нВМД максимальная концентрация ранибизумаба ($C_{\max}$) в плазме крови была низкой и недостаточной для ингибирования биологической активности VEGF-A на 50% (11-27 нг/мл по данным исследований клеточной пролиферации *in vitro*). При интравитреальном введении ранибизумаба в диапазоне доз от 0,05 мг до 1,0 мг $C_{\max}$ в плазме крови была пропорциональна дозе. Ожидается, что при интравитреальном введении 1 раз в месяц $C_{\max}$ ранибизумаба, которая достигается через сутки после введения, будет в основном находиться в диапазоне 0,79-2,90 нг/мл, минимальная концентрация – в диапазоне 0,07-0,49 нг/мл. Сывороточная концентрация ранибизумаба у пациентов с ДМО и ОВС схожа с таковой у пациентов с нВМД.

Распределение и выведение

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

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

Особые группы пациентов

Дети (недоношенные дети с РН)

В результате интравитреального введения ранибизумаба в дозе 0,2 мг (в один глаз) недоношенным детям с РН, его концентрация в сыворотке крови была выше, чем при введении 0,5 мг в один глаз у взрослых пациентов с неоваскулярной ВМД. С учетом популяционного фармакокинетического анализа различия в значениях $C_{\max}$ и $AUC_{\inf}$ были приблизительно в 16 и 12 раз выше соответственно. Кажущийся период полувыведения из системного кровотока составлял 6 дней. В данном анализе не было установлено взаимосвязи между системными концентрациями ранибизумаба и VEGF.

Пациенты с нарушением функции почек

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

степени). На фоне лечения препаратом у пациентов с нарушением функции почек отмечалось минимальное снижение клиренса ранибизумаба, не имеющее клинического значения.

Пациенты с нарушением функции печени

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Луцентис® показан у взрослых для:

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

Препарат Луцентис® показан у недоношенных детей для:

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к ранибизумабу или любому другому компоненту препарата.
- Подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периокулярной локализации.
- Активный интраокулярный воспалительный процесс.
- Детский возраст до 18 лет (за исключением ретинопатии недоношенных) (эффективность и безопасность применения препарата у данной категории пациентов не установлены).
- Беременность и период грудного вскармливания.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- при наличии в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки в связи с риском развития артериальных тромбоэмболических явлений;
- у пациентов с гиперчувствительностью в анамнезе;
- у пациентов с нВМД и выявленной обширной и/или высокой отслойкой пигментного эпителия сетчатки;
- у пациентов с риском развития регматогенной отслойки сетчатки.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, контрацепция у женщин

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

Применение при беременности

Отсутствует достаточный объем данных о применении ранибизумаба во время беременности у женщин.

При исследовании на яванских макаках не выявлено прямых или косвенных неблагоприятных воздействий на беременность или развитие эмбриона/плода.

Системное воздействие ранибизумаба после его интраокулярного введения низкое, но, принимая во внимание механизм действия препарата, ранибизумаб должен рассматриваться как потенциально тератогенное и эмбрио-/фетотоксичное лекарственное средство. Применение препарата во время беременности противопоказано.

Грудное вскармливание

Неизвестно проникает ли ранибизумаб в грудное молоко у человека. Применение ранибизумаба в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии препарата на репродуктивную функцию.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Режим дозирования

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

Рекомендуемая доза препарата Луцентис® у взрослых составляет 0,5 мг, что соответствует 0,05 мл раствора, в виде интравитреальной инъекции. Между введениями препарата в

один глаз следует соблюдать интервал не менее 4 недель.

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

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

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

Контроль активности заболевания осуществляется путем оценки клинических данных, данных функциональных тестов, а также специальных методов визуализации (оптической когерентной томографии (ОКТ) или флуоресцентной ангиографии (ФАГ)). Оценка эффективности лечения может основываться на показателях ОЗ или анатомических параметрах (активность заболевания определяется как снижение ОЗ и/или ухудшение анатомических параметров сетчатки; отсутствие активности заболевания определяется как отсутствие изменения ОЗ или анатомических параметров сетчатки в течение одного месяца после последней инъекции).

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

величины интервалов. При реактивации заболевания укорочение интервалов следует производить с тем же шагом, что и удлинение.

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

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

Терапия препаратом Луцентис® в сочетании с ЛК сетчатки при ДМО и ОВЦВС

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

Нет опыта одновременного применения препарата Луцентис® с вертепорфином.

Лечение РН у недоношенных детей

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

Данные о долгосрочной безопасности у недоношенных детей отсутствуют (см. раздел «Особые указания»)

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек не требуется коррекции дозы препарата.

Пациенты младше 18 лет

Применение препарата Луцентис® у детей до 18 лет (за исключением ретинопатии недоношенных) противопоказано в связи с недостаточностью данных по безопасности у

данной категории пациентов. Ограниченные данные о применении ранибизумаба у подростков в возрасте от 12 до 17 лет со снижением ОЗ, вызванным ХНВ, представлены в разделе «Фармакологические свойства».

Пациенты в возрасте 65 лет и старше

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

Способ применения

Флакон (для применения у взрослых пациентов и недоношенных детей) и предварительно заполненный шприц (только для применения у взрослых пациентов) предназначены для однократного применения.

Поскольку объем раствора во флаконе (0,23 мл) превышает рекомендованную дозу (0,05 мл для взрослых и 0,02 мл для недоношенных детей), часть раствора, содержащегося во флаконе, следует утилизировать до проведения инъекции. Проведение более одной инъекции с использованием одного флакона может привести к контаминации раствора и последующему развитию внутриглазной инфекции.

Препарат Луцентис® применяют только в виде интравитреальных инъекций.

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

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

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

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

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

глаз.

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

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сводная характеристика безопасности препарата

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

Наиболее часто после введения препарата отмечались: боль в глазу, покраснение глаза, повышение ВГД, воспаление стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, ретинальное кровоизлияние, зрительные нарушения, помутнение стекловидного тела, конъюнктивальное кровоизлияние, раздражение глаза, чувство «инородного тела» в глазу, слезотечение, блефарит, синдром «сухого» глаза, чувство зуда в глазу. Наиболее частыми НР, не связанными с органом зрения, являются: головная боль, назофарингит и артралгия. Более серьезными, но менее частыми являются: эндофтальмит, слепота, отслойка сетчатки, разрыв сетчатки и ятрогенная травматическая катаракта.

К НР отнесены нежелательные явления, которые встречались чаще (как минимум на 2%) в группе применения ранибизумаба по сравнению с группой контроля (имитация инъекции или применение вФДТ). НР, отмеченные в клинических исследованиях, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждой группы органов и систем органов НР перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. В пределах каждой группы частоты встречаемости НР указаны в порядке уменьшения их тяжести.

Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – назофарингит; *часто* – грипп, инфекции мочевыводящих путей*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – реакция гиперчувствительности.

Нарушения психики: часто – тревога.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; нечасто – инсульт.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – интраокулярное воспаление, воспаление стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, ретинальное кровоизлияние, зрительные нарушения, боль в глазу, помутнение стекловидного тела, конъюнктивальное кровоизлияние, раздражение глаза, чувство «инородного тела» в глазу, слезотечение, блефарит, синдром «сухого» глаза, покраснение глаза, чувство зуда в глазу; часто – дегенеративные изменения сетчатки, поражение сетчатки, отслойка сетчатки, разрыв сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, разрыв пигментного эпителия сетчатки, снижение ОЗ, кровоизлияние в стекловидное тело, поражение стекловидного тела, увеит, ирит, иридоциклит, катаракта, субкапсулярная катаракта, помутнение задней капсулы хрусталика, точечный кератит, эрозия роговицы, клеточная опалесценция в передней камере глаза, нечеткость зрения, кровоизлияние в месте инъекции, кровоизлияние в глаз, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, выделения из глаза, фотопсия, светобоязнь, чувство дискомфорта в глазу, отек века, болезненность века, гиперемия конъюнктивы; нечасто – слепота, эндофтальмит, гипопион, гифема, кератопатия, синехии радужки, отложения в роговице, отек роговицы, стрии роговицы, боль в месте инъекции, раздражение в месте инъекции, атипичные ощущения в глазу, раздражение век.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – аллергические реакции (сыпь, крапивница, зуд, эритема).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия.

Лабораторные показатели: очень часто – повышение внутриглазного давления.

** - наблюдались только у пациентов с ДМО.*

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

В исследованиях у пациентов с нВМД общая частота офтальмологических кровоизлияний (нежелательного явления, которое может быть связано с системным подавлением активности VEGF) у пациентов, получавших ранибизумаб, была несколько

повышена. Однако какой-либо четкой прослеживающейся закономерности кровоизлияний разного типа выявить не удалось.

По данным рабочей группы исследователей антитромбоцитарных препаратов (1994 г) существует связь между развитием артериальных тромбоэмболических осложнений (в т.ч. смертельные исходы в связи с сосудистыми причинами, инфаркт миокарда без летального исхода, геморрагический или ишемический инсульт без летального исхода) и системной биодоступностью высокоактивных ингибиторов VEGF. Частота развития тромбоэмболических осложнений в течение первого года лечения в группе пациентов, получавших препарат Луцентис® в дозах 0,3 мг и 0,5 мг, составила 2,3% по сравнению с 1,3% в контрольной группе. В одном из исследований данный показатель составил 3,0% по сравнению с 3,2% в контрольной группе в течение второго года лечения препаратом.

Иммуногенность

Как и при применении других терапевтических препаратов белкового происхождения у пациентов, получающих лечение препаратом Луцентис®, существует риск развития иммунных реакций. Данные, отражающие количество пациентов, у которых с использованием различных иммунологических диагностических тестов выявлены антитела к ранибизумабу, существенно зависят от специфичности и чувствительности указанных тестов.

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

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

Клиническая значимость иммунореактивности к препарату на данный момент остается невыясненной.

Мета-анализ совокупных данных по безопасности выявил, что при применении ранибизумаба в дозе 0,5 мг у пациентов с ДМО, частота случаев

инфицирования/воспаления неглазных ран, не относящихся к серьезным, была выше, чем в группе контроля (1,85/100 пациенто/лет против 0,27/100 пациенто/лет). Причинно-следственная связь с ранибизумабом неясна.

Пациенты с ретинопатией недоношенных

Безопасность ранибизумаба изучали в клиническом исследовании (RAINBOW) продолжительностью 6 месяцев, в которое были включены 73 недоношенных ребенка с РН, получивших ранибизумаб в дозе 0,2 мг. Офтальмологические нежелательные явления у недоношенных детей были аналогичны таковым во взрослой популяции при применении ранибизумаба в дозе 0,5 мг. Неофтальмологические нежелательные явления в данном клиническом исследовании в целом, согласуются с ожидаемыми в данной популяции пациентов, характеризующейся множественными сопутствующими заболеваниями, связанными с недоношенностью.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В клинических исследованиях и при применении препарата в клинической практике отмечались случаи непреднамеренной передозировки препарата (введение большего объема, чем рекомендованный – 0,05 мл). В указанных случаях при передозировке ранибизумаба наиболее часто отмечались повышение внутриглазного давления, преходящая слепота, снижение ОЗ, отек роговицы, боль в роговице и боль в глазу. В случае передозировки препарата следует обязательно контролировать ВГД; при необходимости пациент должен находиться под наблюдением врача.

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Взаимодействие препарата Луцентис® с другими лекарственными препаратами не изучалось.

В клинических исследованиях одновременное применение ранибизумаба для лечения снижения ОЗ, связанного с ДМО, с производными тиазолидиндиона не оказывало влияния

на результат лечения в отношении ОЗ и толщины центральной зоны сетчатки.

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

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

Реакции, связанные с интравитреальной инъекцией

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

Артериальная тромбоэмболия

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

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

Иммуногенность

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

Следует предупредить пациента о необходимости сообщать врачу о признаках,

свидетельствующих о развитии интраокулярного воспаления, что может указывать на интраокулярное формирование антител к препарату.

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

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

Приостановление терапии препаратом Луцентис® у взрослых

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

- снижение МКОЗ на ≥ 30 букв по сравнению с последним определением;
- ВГД ≥ 30 мм рт. ст.;
- разрыв сетчатки;
- субретинальные кровоизлияния, затрагивающие центральную часть фовеа, или площадь кровоизлияния составляет $\geq 50\%$ площади поражения;
- в течение 28 дней до или после интраокулярного хирургического вмешательства.

Разрыв пигментного эпителия сетчатки

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

Регматогенная отслойка сетчатки или макулярное отверстие у взрослых

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

Повышение внутриглазного давления

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

Билатеральное применение

Из ограниченных данных по инъекциям препарата Луцентис® в оба глаза (включая

инъекции в один день) не следует, что риск системных нежелательных явлений при этом выше, чем в случае инъекций в один глаз.

Лазерная коагуляция сетчатки

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

Ограниченные данные

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

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

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом

При проведении терапии препаратом Луцентис® женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует применять надежные методы контрацепции.

Ретинопатия у недоношенных

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

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для внутриглазного введения, 10 мг/мл.

I. По 0,23 мл во флакон из бесцветного стекла, укупоренный резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой.

По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку или по одному флакону в комплекте с иглой, снабженной фильтром, для извлечения препарата из флакона, вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку или по одному флакону в комплекте с иглой, снабженной фильтром, для извлечения препарата из флакона, шприцем, иглой для инъекций вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

II. По 0,165 мл препарата в предварительно заполненном шприце из стекла, укупоренном резиновой пробкой с белой полипропиленовой крышкой контроля первого вскрытия.

По одному предварительно заполненному шприцу в блистере, снабженном этикеткой, вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

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

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка

Флаконы:

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария/ Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland.

Предварительно заполненные шприцы:

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ, Айзенбанштр., 2 - 4, 88085 г. Лангенарген, Германия/ Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Eisenbahnstr. 2 - 4, 88085 Langenargen, Germany.

Вторичная/потребительская упаковка и выпускающий контроль качества

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария/ Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland.

ОРГАНИЗАЦИЯ, УПОЛНОМОЧЕННАЯ ДЕРЖАТЕЛЕМ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ НА ПРИНЯТИЕ ПРЕТЕНЗИЙ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЯ

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru

УКАЗАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Флакон (для применения у взрослых и недоношенных детей)

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

Флакон предназначен для однократного применения. После проведения инъекции неиспользованный препарат следует утилизировать в соответствии с принятыми нормами. Флакон стерилен. Не использовать флакон при повреждении упаковки. Стерильность флакона не может быть гарантирована в случае, если упаковка повреждена. Не использовать флакон, если изменен цвет раствора, если раствор мутный или содержит нерастворенные частицы.

Для подготовки к интравитреальной инъекции потребуются следующие одноразовые медицинские изделия:

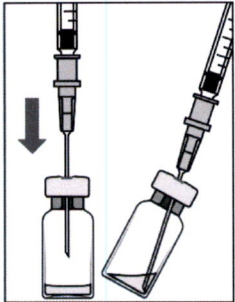
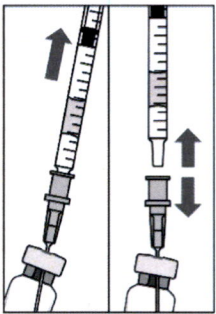
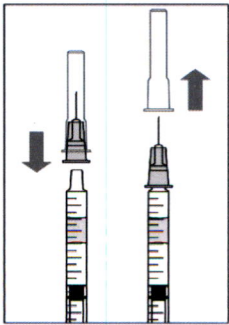
- игла, снабженная фильтром 18G (размер пор 5 мкм),
- шприц вместимостью 1 мл,
- игла для инъекций 30G x 1,2.

Перечисленные медицинские изделия не входят в состав упаковки, содержащей только

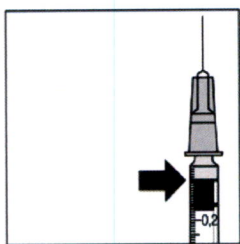
флакон.

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

Приготовление раствора препарата для интравитреальной инъекции следует проводить следующим образом:

А. 	1. Перед вскрытием флакона с препаратом поверхность резиновой пробки следует продезинфицировать. 2. В асептических условиях соединяют шприц (вместимостью 1 мл) с иглой, снабженной фильтром (размер пор 5 мкм). Иглу, снабженную фильтром, вводят во флакон через центральную часть резиновой пробки (конец иглы должен достигнуть дна флакона). 3. Все содержимое флакона набирают в шприц, удерживая флакон в вертикальном положении и слегка наклоняя его (для полного извлечения раствора).
Б. 	4. После извлечения препарата из флакона поршень шприца следует отодвинуть назад (до отметки 0,8-0,9 мл) для полного перехода раствора из иглы, снабженной фильтром, в шприц. 5. Затем иглу, снабженную фильтром, отсоединяют от шприца и оставляют во флаконе. После извлечения раствора из флакона, иглу, снабженную фильтром, утилизируют надлежащим образом. ! Внимание: иглу, снабженную фильтром, нельзя использовать для интравитреального введения.
В. 	6. В асептических условиях шприц плотно соединяют с иглой для инъекции (30G x 1,2). 7. Аккуратно снимают колпачок с иглы для инъекций (игла должна остаться присоединенной к шприцу). ! Внимание: при снятии колпачка с иглы для интравитреальной инъекции, следует касаться только канюли иглы.

Г.



8. Аккуратно удаляют воздух из шприца и устанавливают поршень на соответствующей отметке. Доза препарата для взрослых составляет 0,05 мл. Доза препарата для недоношенных детей составляет 0,02 мл. Только после этого можно вводить препарат в стекловидную камеру глаза.

! Внимание: нельзя прикасаться к игле для инъекций и отодвигать поршень назад.

Инъекционная игла вводится в стекловидную камеру глаза на 3,5-4 мм кзади от лимба, избегая горизонтального меридиана и направляя иглу к центру глазного яблока. Объем инъекции составляет 0,05 мл, следующая инъекция выполняется в другой участок склеры. У недоношенных детей препарат Луцентис® следует вводить в стекловидную камеру глаза на 1-2 мм кзади от лимба, направляя иглу в сторону зрительного нерва. Объем инъекции составляет 0,02 мл.

Предварительно заполненный шприц (только для применения у взрослых)

Невскрытую упаковку с предварительно заполненным шприцем можно хранить при температуре 25°C не более 24 часов.

Предварительно заполненный шприц предназначен для одноразового применения.

Предварительно заполненный шприц стерилен. Не использовать предварительно заполненный шприц при повреждении упаковки. Стерильность гарантирована только при отсутствии повреждений блистера. Не применять в случае изменения цвета, помутнения раствора или появления включений/осадка.

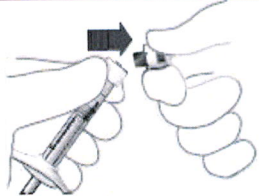
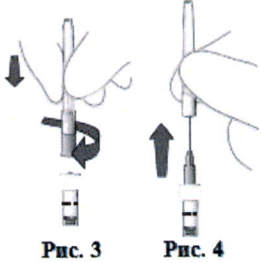
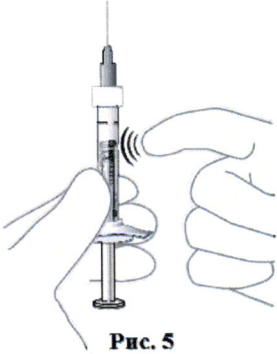
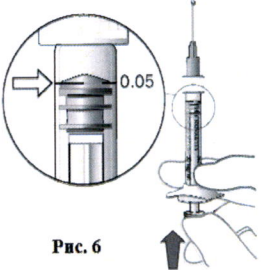
Приготовление раствора препарата для интравитреальной инъекции следует проводить следующим образом:

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать применение препарата.

Необходимо соблюдение правил асептики при проведении инъекций препарата.

! Внимание: Необходимо установить поршень на отметке 0,05 мл.

Описание предварительно заполненного шприца		
Подготовка	1. Раскройте упаковку шприца, удалив с нее пленочную крышку. 2. Осторожно извлеките предварительно заполненный шприц из блистера, соблюдая правила асептики.	
Проверьте шприц	3. Убедитесь, что: - колпачок для наконечника не отсоединен от наконечника типа «Луер-Лок»; - шприц не поврежден; - раствор препарата прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или очень слабо окрашенный, и не содержит каких-либо включений. 4. При обнаружении одного из вышеперечисленных признаков следует утилизировать предварительно заполненный шприц и использовать новый.	
Удалите колпачок для наконечника шприца	5. Отломите (не поворачивая и не откручивая) колпачок для наконечника шприца (см. рис. 1). 6. Удалите колпачок для наконечника шприца (см. рис. 2).	 Рис. 1

		 Рис. 2
Присоедините иглу	7. Присоедините иглу для инъекции к предварительно заполненному шприцу, плотно прикрутив к наконечнику типа «Луер-Лок» (см. рис. 3). 8. Аккуратно снимите с иглы защитный колпачок, потянув его вдоль иглы от шприца (см. рис. 4). ! Внимание: Не протирать иглу для инъекции.	 Рис. 3 Рис. 4
Удалите из шприца пузырьки воздуха	9. Удерживайте шприц в вертикальном положении. 10. Если вы заметили пузырьки воздуха в шприце, слегка постучите пальцем по шприцу, чтобы пузырьки воздуха поднялись вверх (см. рис. 5).	 Рис. 5
Отмерьте дозу	11. Удерживая шприц на уровне глаз, осторожно надавите на поршень до тех пор, пока нижний край купола резинового ограничителя хода поршня не сравняется с линией отметки 0,05 мл (см. рис. 6). Таким образом, будут удалены пузырьки воздуха и лишний объем раствора, а также отмерена рекомендуемая доза препарата - 0,05 мл. ! Внимание: резиновый ограничитель хода поршня и шток	 Рис. 6

	поршня не соединены (для предотвращения забора воздуха в шприц).	
Выполните интравитреальную инъекцию	12. Препарат Луцентис® следует вводить в стекловидную камеру глаза на 3,5-4 мм кзади от лимба, избегая горизонтального меридиана и направляя иглу к центру глазного яблока. 13. Медленно введите отмеренную дозу раствора (0,05 мл), надавливая на поршень до тех пор, пока резиновый ограничитель хода поршня не достигнет дна шприца. 14. Следующую инъекцию препарата следует производить в другую половину склеры. 15. Неиспользованный раствор препарата следует утилизировать надлежащим образом.	



Иванов В.А.
Менеджер по регуляторным проектам
ООО «Новартис Фарма»