

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Способ сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе 4 листка-вкладыша.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рамилатис, 10 мг/мл, раствор для внутриглазного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Ранибизумаб, является фрагментом гуманизированного антитела к эндотелиальному фактору роста А (VEGF-A), полученным с использованием клеток яичника китайского хомячка (СНО) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: ранибизумаб.

1 мл раствора содержит 10 мг ранибизумаба. Каждый флакон содержит 2,3 мг ранибизумаба в 0,23 мл раствора. Это позволяет извлечь дозу для однократного введения в объеме 0,05 мл, содержащую 0,5 мг ранибизумаба для взрослых пациентов.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутриглазного введения.

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до слабо-коричневатого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Рамилатис показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет для:

- Лечения неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД).
- Лечения снижения остроты зрения, связанного с диабетическим макулярным отеком (ДМО).

- Лечения пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР).
- Лечения снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком (МО) вследствие окклюзии вен сетчатки (ОВС, центральной вены сетчатки или ее ветвей).
- Лечения снижения остроты зрения, вызванного хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

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

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

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 Рамилатис следует прекратить. При лечении нВМД и патологической миопии (ПМ) предупреждение снижения ОЗ даже при отсутствии ее улучшения следует считать положительной динамикой, по сравнению с естественным течением заболевания.

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

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

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

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

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

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

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

Нет опыта одновременного применения ранибизумаба с вертепорфином.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек не требуется коррекции дозы препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени не изучалось.

Учитывая незначительную концентрацию ранибизумаба в плазме крови, изменения режима дозирования препарата не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о применении ранибизумаба у подростков от 12 до 17 лет со снижением ОЗ, вызванным ХНВ, приведены в разделе 5.1, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Рамилатис применяют только в виде интравитреальных инъекций.

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

Перед введением препарат Рамилатис следует осмотреть на наличие видимых частиц и изменение цвета раствора. Препарат нельзя применять при изменении цвета раствора и появлении видимых частиц.

Инструкцию по приготовлению раствора препарата для интравитреальной инъекции см. в разделе 6.6.

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

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

У взрослых за одну процедуру введение препарата Рамилатис 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 Рамилатис следует контролировать внутриглазное давление (ВГД);
- непосредственно после проведения инъекции следует оценить перфузию диска зрительного нерва;
- на 2–7 день после проведения инъекции следует провести биомикроскопию и офтальмоскопию с целью раннего выявления возможного инфекционного процесса.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ранибизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периокулярной локализации.
- Активный интраокулярный воспалительный процесс.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата у данной категории пациентов не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

Реакции, связанные с интравитреальной инъекцией

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

Артериальная тромбоэмболия

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

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

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 Рамилатис с другими лекарственными препаратами, оказывающими ингибирующее влияние на VEGF (для местного или системного применения)

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

Приостановление терапии препаратом Рамилатис у взрослых

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

- снижение максимально скорректированной остроты зрения (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 Рамилатис должно быть прекращено.

Повышение внутриглазного давления

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

Билатеральное применение

Из ограниченных данных по инъекциям ранибизумаба 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 Рамилатис как в монотерапии, так и в сочетании с предшествующей ЛК. При применении обоих методов терапии в течение одного дня, препарат Рамилатис следует вводить спустя как минимум 30 минут после ЛК.

Ограниченные данные

Опыт применения ранибизумаба 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 ранибизумаба у пациентов с СД с концентрацией гликированного гемоглобина (HbA1c) более 12% ограничен и отсутствует у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией.

Недостаточно данных, чтобы сделать вывод об эффекте ранибизумаба у пациентов с ОВС с необратимой ишемической потерей зрительных функций.

Опыт применения ранибизумаба ограничен у пациентов с ПМ, ранее безуспешно подвергавшихся фотодинамической терапии с вертепорфином (вФДТ). Несмотря на то, что у пациентов с субфовеальной и юкстафовеальной локализацией поражения отмечался

сходный эффект, недостаточно данных для выводов относительно эффективности применения ранибизумаба у пациентов с ПМ с экстрафовеальной локализацией поражения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие ранибизумаба 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.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом, контрацепция у женщин

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

Беременность

Данные о применении ранибизумаба у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследовании на яванских макаках не выявлено прямых или косвенных неблагоприятных воздействий на беременность или развитие эмбриона/плода (см. раздел 5.3).

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

Лактация

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

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии ранибизумаба на репродуктивную функцию.

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

Препарат Рамилатис оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. На фоне применения ранибизумаба

возможно развитие временных нарушений зрения, отрицательно влияющих на способность управлять транспортными средствами и механизмами (см. раздел 4.8). В случае возникновения нарушений зрения после интравитреального введения препарата управление транспортными средствами и работа с механизмами не могут быть осуществлены до восстановления четкости зрительного восприятия.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Наиболее часто после введения препарата отмечались: боль в глазу, конъюнктивальная инъекция, повышение ВГД, воспаление стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, ретиальное кровоизлияние, зрительные нарушения, помутнение стекловидного тела, конъюнктивальное кровоизлияние, раздражение глаза, ощущение «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 в клинических исследованиях чаще (как минимум на 2%) в группе применения ранибизумаба по сравнению с группой контроля (имитация инъекции или применение вФДТ).

Табличное резюме нежелательных реакций

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.

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	очень часто	назофарингит
	часто	грипп, инфекции мочевыводящих путей*

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто	анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	часто	реакция гиперчувствительности
Психические нарушения	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, конъюнктивальная инъекция, 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, затуманивание зрения, кровоизлияние в месте инъекции, гемофтальм, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит,

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
		выделения из глаза, фотопсия, светобоязнь, чувство дискомфорта в глазу, отек века, болезненность века, конъюнктивальная инъекция
	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
Желудочно-кишечные нарушения	часто	тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	аллергические реакции (сыпь, крапивница, зуд, эритема)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	очень часто	артралгия
Лабораторные и инструментальные данные	очень часто	повышение ВГД

* наблюдались только у пациентов с ДМО

Описание отдельных нежелательных реакций

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. Низкая частота артериальных тромбоэмболических осложнений наблюдалась в клинических исследованиях ранибизумаба у пациентов с нВМД, ДМО, ПДР, ОВС и ХНВ, и не было существенных различий между группой ранибизумаба и группой контроля. Частота развития тромбоэмболических осложнений в течение первого года лечения в группе пациентов, получавших ранибизумаб 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 ранибизумабом, 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 ранибизумаба 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 ранибизумаба 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 ранибизумаба 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 (см. раздел 4.4.).

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: S01LA04

Лекарственный препарат Рамилатис является биоаналогом.

Механизм действия

Ранибизумаб является фрагментом гуманизированного антитела к 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.

Фармакодинамические эффекты

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

Клиническая эффективность и безопасность

Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации

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

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

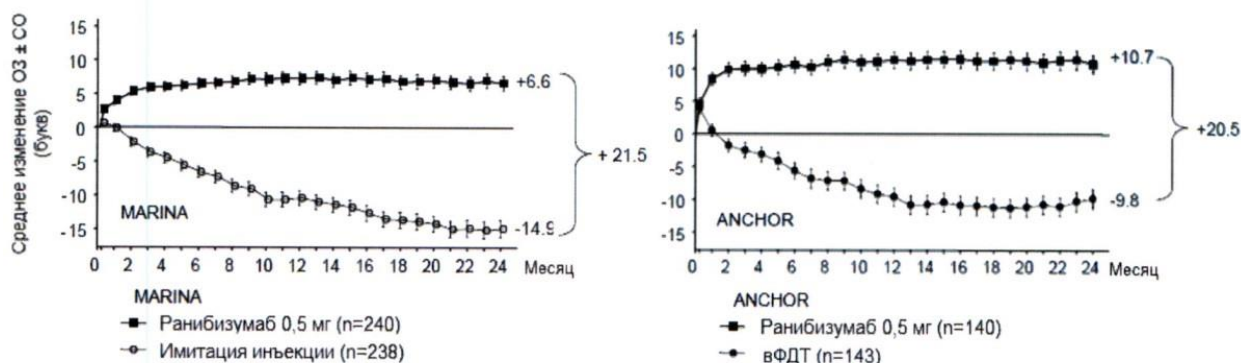
Таблица 1. Обобщенные ключевые результаты к 12 и 24 месяцам исследований MARINA и ANCHOR (^ap < 0,01)

Оценка эффективности	Месяц	MARINA		ANCHOR	
		Имитация инъекции (n=238)	Ранибизумаб 0,5 мг (n=240)	вФДТ* (n=143)	Ранибизумаб 0,5 мг (n=140)
Потеря <15 букв (%) ^a (первичная конечная точка) ^a	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 %
	12 месяц	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)

Среднее изменение ОЗ (букв) (CO) ^a	24 месяц	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)
---	----------	--------------	-------------	-------------	--------------

* вФДТ – фотодинамическая терапия с вертепорфином

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



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

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

Снижение остроты зрения, связанное с диабетическим макулярным отеком

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

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

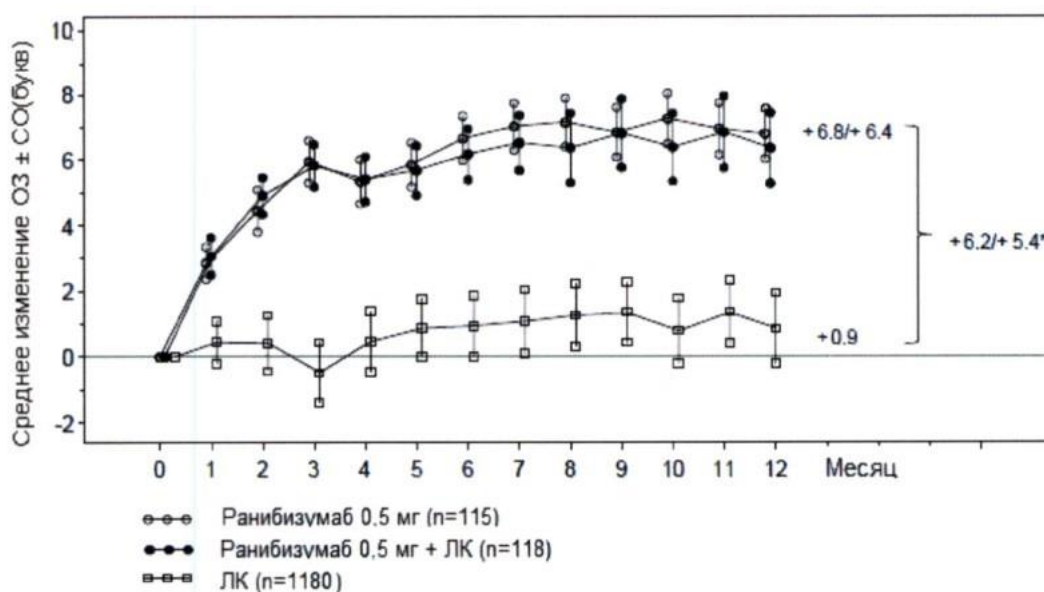
Таблица 2. Оценка эффективности к 12 месяцу (RESTORE) и к 36 месяцу (RESTORE Extension). ^ap < 0,0001

Оценка эффективности к 12 месяцу (RESTORE)	Ранибизумаб 0,5 мг (n=115)	Ранибизумаб 0,5 мг + ЛК (n=118)	ЛК (n=110)
Среднее изменение МКОЗ за период с 1 по 12 месяц (CO)	+6,1 (6,4) ^a	+5,9 (7,9) ^a	+0,8 (8,6)

Среднее изменение МКОЗ к 12 месяцу (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. ^ap <0,0001

Оценка эффективности	Ранибизумаб 0,5 мг + ЛК «лечение и продление» (n=117)	Ранибизумаб 0,5 мг «лечение и продление» (n=125)	Ранибизумаб 0,5 мг «по потребности» (n=117)
----------------------	--	---	--

Среднее изменение МКОЗ за период с 1 по 12 месяц (СО)	+5,9 (5,5) ^a	+6,1 (5,7) ^a	+6,2 (6,0)
Среднее изменение МКОЗ за период с 1 по 24 месяц (СО)	+6,8 (6,0)	+6,6 (7,1)	+7,0 (6,4)
Среднее изменение МКОЗ к 24 месяцу (СО)	+8,3 (8,1)	+6,5 (10,9)	+8,1 (8,5)
Улучшение ОЗ ≥ 15 букв или МКОЗ ≥ 84 букв на 24 месяце (%)	25,6	28,0	30,8
Среднее количество инъекций	12,4	12,8	10,7

Снижение остроты зрения, вызванное макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки

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

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

Таблица 4. Оценка эффективности на 6 и 12 месяцах (BRAVO и CRUISE). ^ap <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 ^a (%)	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.

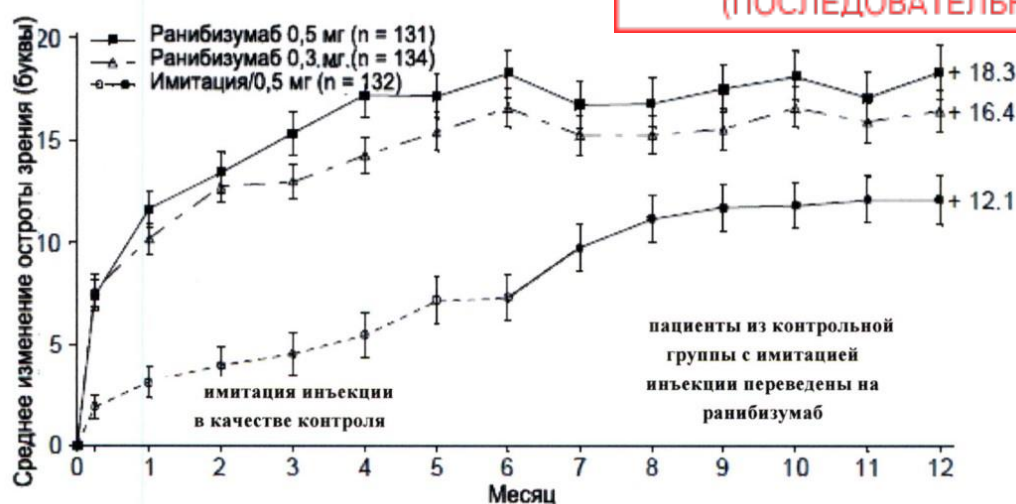
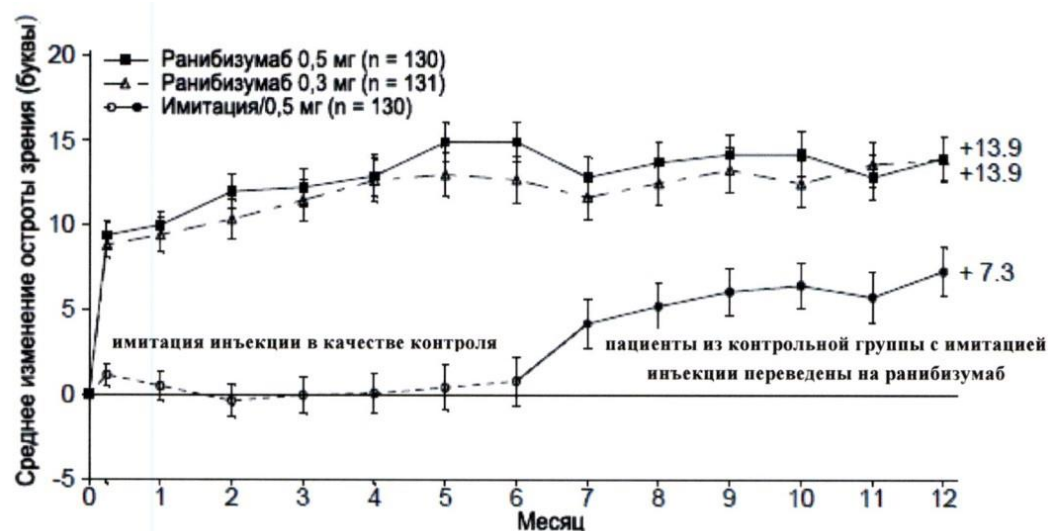


Рисунок 3б. Среднее изменение МКОЗ в исследовании CRUISE.



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 12 месяцам (BRIGHTER и CRYSTAL). ^ap < 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 на 6 месяце ^a (%)	+6,8 (6,0)	+6,6 (7,1)	+7,0 (6,4)	+6,8 (6,0)
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)

^ap<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 на рисунке 4.

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

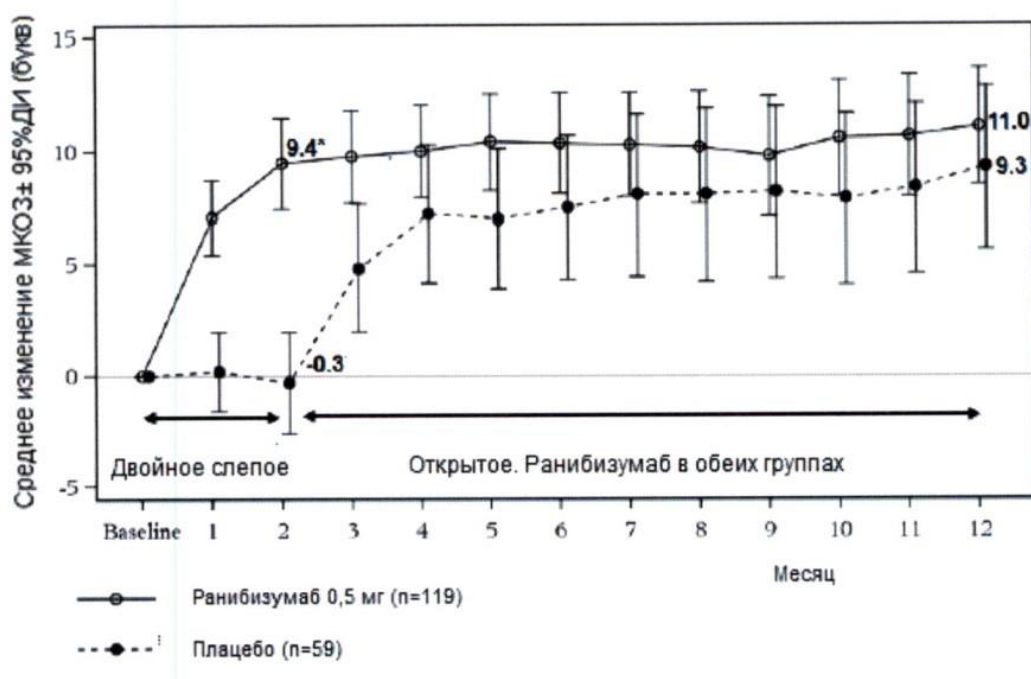
	Ранибизумаб 0,5 мг (n=119)	Имитация инъекции (n=59)
Среднее изменение МКОЗ ко 2 месяцу (букв) (предел среднего) ^a	+9,5	-0,4
Улучшение ОЗ ≥10 букв или МКОЗ ≥84 (%) на 2 месяце	42,4	14,0
Отсутствие потери > 10 букв на 2 месяце (%)	99,2	2
Улучшение толщины центральной вены сетчатки на 2 месяце (мкм) (предел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

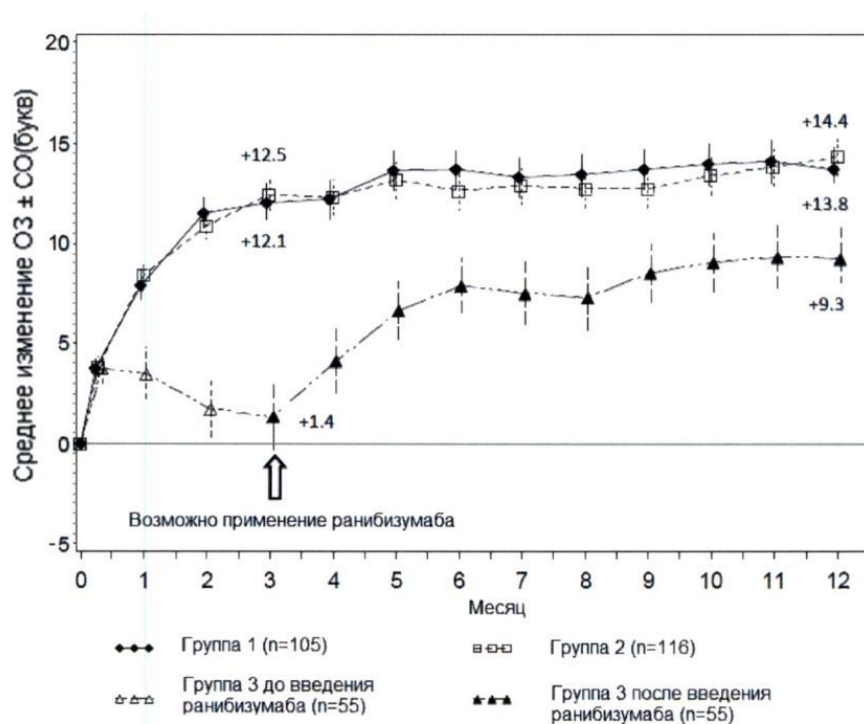
Безопасность и эффективность применения ранибизумаба при ХНВ вследствие ПМ оценивалась в исследовании RADIANCE.

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). ^ap<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 месяц			
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 месяц			
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 (REDIANCE).



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 перед 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)
Улучшение на ≥ 2 шага n (%)	3 (1,6)	23 (11,6)	-9,9 (-14,7; -5,2)
Улучшение 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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

Элиминация

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

5.3. Данные доклинической безопасности

При интравитреальном введении ранибизумаба в оба глаза яванским макакам в дозах от 0,25 мг/глаз до 2,0 мг/глаз один раз каждые 2 недели в течение до 26 недель приводило к дозозависимым эффектам со стороны глаз.

Интраокулярно наблюдалось дозозависимое увеличение бликов и клеток передней камеры с пиком через 2 дня после инъекции. Тяжесть воспалительной реакции обычно уменьшалась при последующих инъекциях или в период выздоровления. В заднем сегменте наблюдались инфильтрация витреальных клеток и плавающие помутнения, которые также носили дозозависимый характер и, как правило, сохранялись до конца периода лечения. В 26-недельном исследовании тяжесть воспаления стекловидного тела увеличивается с количеством проведенных инъекций. Однако после выздоровления наблюдались признаки обратимости. Характер и время возникновения воспаления заднего сегмента предполагают иммуноопосредованный гуморальный ответ, который может не иметь клинического значения. Формирование катаракты наблюдалось у некоторых животных после относительно длительного периода интенсивного воспаления, что позволяет предположить, что изменения хрусталика были вторичными по отношению к выраженному

воспалению. Временное повышение внутриглазное давление наблюдалось после интравитреальных инъекций, независимо от дозы.

Микроскопические изменения в тканях глаз были связаны с воспалением и не свидетельствовали о дегенеративных процессах. В диске зрительного нерва (ДЗН) некоторых глаз отмечены гранулематозные воспалительные изменения. Эти изменения заднего сегмента уменьшались, а в некоторых случаях разрешились в течение восстановительного периода.

После интравитреального введения признаков системной токсичности выявлено не было. Антитела к ранибизумабу в сыворотке и стекловидном теле были обнаружены у части получавших лечение животных.

Данные о канцерогенности или мутагенности отсутствуют.

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

У беременных обезьян интравитреальное введение ранибизумаба, приводящее к максимальному системному воздействию, в 0,9–7 раз превышающему воздействие при клиническом применении, не оказывало токсического воздействия на развитие эмбриона/плода или тератогенного действия, не влияло на вес или структуру плаценты.

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.

Отсутствие опосредованных ранибизумабом эффектов на развитие эмбриона и плода, вероятно, связано главным образом с неспособностью Fab-фрагмента проникать через плаценту. Тем не менее, был описан случай с высокими уровнями ранибизумаба в материнской сыворотке и присутствием ранибизумаба в сыворотке плода, что свидетельствует о том, что антитело против ранибизумаба действовало как белок-носитель (содержащий Fc-участок) для ранибизумаба, тем самым снижая его клиренс в материнской сыворотке и обеспечивая его перенос через плаценту.

Поскольку исследования эмбриофетального развития проводились на здоровых беременных животных, а заболевание (например, диабет) может изменить проницаемость плаценты для Fab-фрагмента, данные исследования следует интерпретировать с осторожностью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

α,α-трегалозы дигидрат

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

L-гистидин

Полисорбат 20

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

При производстве «Цилу Фармасьютикал Ко. Лтд.», Китай

По 0,23 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла, укупоренный хлорбутиловой пробкой, покрытой пленкой из фторированного этилена и закрытый алюминиевым колпачком с предохранительной пластмассовой крышечкой типа «flip-off».

При производстве АО «Фармасинтез-Норд», Россия

По 0,23 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла, укупоренный бромбутиловой пробкой, покрытой пленкой из фторированного этилена и закрытый алюминиевым колпачком с предохранительной пластмассовой крышечкой типа «flip-off». Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку с ложементом из комбинированных материалов на основе бумаги и картона или в ложемент из полимерных материалов. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой.

По 1 флакону в комплекте с иглой, снабженной фильтром для извлечения препарата из флакона, вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку с ложементом из комбинированных материалов на основе бумаги и картона или в ложемент из полимерных материалов. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой.

По 1 флакону в комплекте с иглой, снабженной фильтром для извлечения препарата из флакона, шприцем, иглой для инъекций, вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку с ложементом из

комбинированных материалов на основе бумаги и картона или в ложемент из полимерных материалов. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой.

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

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

Для подготовки к интравитреальной инъекции потребуются следующие одноразовые медицинские изделия:

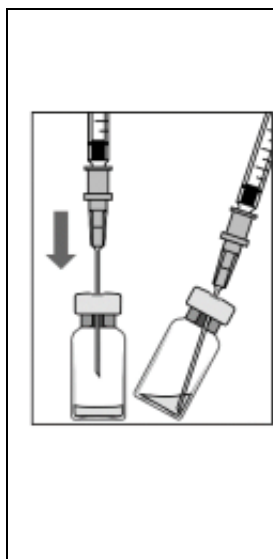
- игла, снабженная фильтром 18G (размер пор 5 мкм),
- шприц вместимостью 1 мл,
- игла для инъекций 30G x 1,2.

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

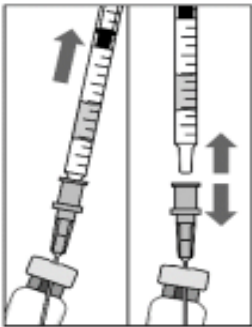
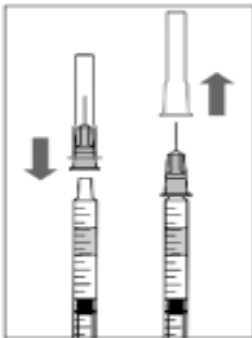
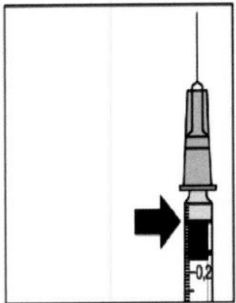
В комплект упаковки, содержащей флакон и иглу, снабженную фильтром, для извлечения содержимого из флакона, не входит стерильный шприц, вместимостью 1 мл и инъекционная игла.

Инструкция по приготовлению раствора препарата для интравитреальной инъекции

Приготовление раствора препарата для интравитреальной инъекции следует проводить следующим образом:



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).

	4. После извлечения препарата из флакона поршень шприца следует отодвинуть назад 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.
	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.
	8. Аккуратно удаляют воздух из шприца и устанавливают поршень на соответствующей отметке. Доза препарата для взрослых составляет 0,05 мл. Только после этого можно вводить препарат в стекловидную камеру глаза. ! Внимание: нельзя прикасаться к игле для инъекций и отодвигать поршень назад.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: 8 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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