

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

- ▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ranivisio 10 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține ranibizumab 10 mg*. Fiecare flacon conține ranibizumab 2,3 mg în 0,23 ml soluție. Acesta furnizează o cantitate adecvată pentru a se administra o doză unică de 0,05 ml care conține ranibizumab 0,5 mg la pacienți adulți.

*Ranibizumab este un fragment de anticorp monoclonal umanizat produs pe celule de *Escherichia coli* prin tehnologie de recombinare a ADN-ului.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție apoasă, limpede, incoloră până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ranivisio este indicat la adulți pentru:

- Tratamentul neovascularizației (forma umedă) din cadrul degenerescenței maculare senile (DMS)
- Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)
- Tratamentul retinopatiei diabetice proliferative (RDP)
- Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de edemul macular secundar ocluziei venei retiniene (OVR de ramură sau centrală)
- Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de neovascularizația coroidală (NVC)

4.2 Doze și mod de administrare

Ranivisio trebuie administrat de un oftalmolog cu experiență în injectarea intravitreană.

Doze

Adulți

Doza recomandată de Ranivisio la adulți este de 0,5 mg administrată ca injecție unică intravitreană. Aceasta corespunde unui volum de injecție de 0,05 ml. Intervalul de timp dintre două doze injectate în același ochi trebuie să fie de minimum patru săptămâni.

Tratamentul la adulți este început cu o injecție pe lună până când se atinge acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de evoluție a bolii, și anume acuitatea vizuală a pacientului este stabilă și nu

apar modificări ale altor semne și simptome ale bolii în timpul continuării tratamentului. La pacienții cu DMS, forma umedă, EMD, RDP și OVR, pot fi necesare inițial trei sau mai multe injecții lunare, consecutive.

În continuare, intervalele de monitorizare și tratament trebuie stabilite de medic și trebuie să fie în funcție de evoluția bolii, conform evaluării parametrilor acuității vizuale și/sau anatomici.

Dacă, în opinia medicului, parametri vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Ranivisio trebuie întreruptă.

Monitorizarea evoluției bolii poate include examinarea clinică, testarea funcțională sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu tomografie în coerență optică sau angiografie cu fluoresceină).

Dacă pacienții sunt tratați conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire, odată ce este obținută acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de evoluție a bolii, intervalele de administrare a tratamentului pot fi prelungite treptat până când reapar semnele de evoluție a bolii sau acuitatea vizuală este afectată. Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum două săptămâni o dată pentru DMS, forma umedă, și poate fi prelungit cu până la o lună o dată pentru EMD. Pentru RDP și OVR, intervalele de administrare a tratamentului pot, de asemenea, să fie prelungite treptat; cu toate acestea, există date insuficiente pentru a trage o concluzie cu privire la durata acestor intervale. Dacă reapare evoluția bolii, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scurtat în consecință.

Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de NVC trebuie stabilit în mod individual, la fiecare pacient, în funcție de activitatea bolii. Este posibil ca unii pacienți să necesite o singură injecție în primele 12 luni; alții pot avea nevoie de administrarea cu o frecvență mai mare a tratamentului, care să includă o injecție lunară. Pentru NVC secundară miopiei patologice (MP), este posibil ca mulți pacienți să necesite numai una sau două injecții în primul an de tratament (vezi pct. 5.1).

Ranibizumab și fotocoagularea cu laser în cazul EMD și în cazul edemului macular secundar BRVO
Există o oarecare experiență privind ranibizumab administrat concomitent cu fotocoagulare cu laser (vezi pct. 5.1). Atunci când se administrează în aceeași zi, Ranivisio trebuie administrat la cel puțin 30 minute după fotocoagularea cu laser. Ranivisio poate fi administrat pacienților cărora li s-a administrat anterior fotocoagulare cu laser.

Ranibizumab și terapia fotodinamică cu verteporfină în tratamentul NVC secundară MP
Nu există experiență privind administrarea concomitentă a ranibizumab și verteporfină.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Ranibizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, nu sunt necesare precauții speciale la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Există experiență limitată la pacienții cu EMD, cu vârsta peste 75 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ranibizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile la pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu afectare a acuității vizuale determinate de NVC, sunt prezentate la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Flacon de unică folosință, exclusiv pentru administrare intravitreană.

Deoarece volumul conținut de flacon (0,23 ml) este mai mare decât doza recomandată (0,05 ml pentru adulți), o parte din volumul conținut de flacon trebuie eliminată înainte de administrare.

Ranivisio trebuie inspectat vizual înainte de administrare pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare.

Procedura de injectare trebuie să aibă loc în condiții aseptice, ceea ce presupune utilizarea unui dezinfectant chirurgical pentru mâini, utilizarea de mănuși sterile, a unui câmp steril și a unui specul de pleoape steril (sau un echivalent) și disponibilitatea de a efectua o paracenteză sterilă (dacă este cazul). Antecedentele medicale ale pacientului privind reacțiile de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenție înainte de efectuarea procedurii intravitreene (vezi pct. 4.4). Înainte de injectare trebuie să se administreze un anesteziec adecvat și un bactericid topic cu spectru larg pentru a dezinfecta tegumentul periocular, suprafața pleoapelor și suprafața oculară, în conformitate cu practica locală.

Adulți

La adulți, pentru injectare, acul trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, evitându-se meridianul orizontal și ținând spre centrul globului ocular. Apoi se administrează volumul de injectat de 0,05 ml; pentru următoarele injecții trebuie utilizată o altă zonă sclerală.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu infecții oculare sau perioculare active sau suspectate.

Pacienții cu inflamații intraoculare active severe.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții aferente injectării intravitreene

Injecțiile intravitreene, inclusiv cele cu ranibizumab, s-au asociat cu endoftalmită, inflamații intraoculare, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură retiniană și cataractă traumatică iatrogenă (vezi pct. 4.8). Atunci când se administrează ranibizumab, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptice. Suplimentar, pacienții trebuie monitorizați în timpul săptămânii ulterioare injectării, pentru a permite tratamentul precoce în cazul apariției unei infecții. Pacienții trebuie atenționați să raporteze fără întârziere orice simptome care indică endoftalmita sau oricare dintre evenimentele menționate mai sus.

Creșteri ale presiunii intraoculare

La adulți, s-au observat creșteri tranzitorii ale presiunii intraoculare (PIO) după 60 minute de la injectarea ranibizumab. De asemenea, au fost identificate creșteri susținute ale PIO (vezi pct. 4.8). Atât presiunea intraoculară, cât și perfuzarea capului nervului optic trebuie monitorizate și menținute la valori corespunzătoare.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele acestor reacții adverse posibile și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant dacă prezintă aceste semne, cum sunt durere oculară sau senzație accentuată de disconfort, agravare a înroșirii ochilor, vedere încețoșată sau reducerea acuității vizuale, intensificare a senzației de corp străin în ochi sau sensibilitate accentuată la lumină (vezi pct. 4.8).

Tratament bilateral

Datele limitate privind utilizarea bilaterală a ranibizumab (inclusiv administrarea în aceeași zi) nu sugerează un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse sistemice comparativ cu tratamentul unilateral.

Imunogenitate

Ranibizumab prezintă un potențial de imunogenitate. Deoarece există posibilitatea creșterii expunerii sistemice la pacienții cu EMD, nu poate fi exclus un risc crescut de apariție a hipersensibilității la această grupă de pacienți. De asemenea, pacienții trebuie atenționați să raporteze creșterea severității oricărei inflamații intraoculare, care poate fi un simptom clinic pus pe seama formării de anticorpi intraoculari.

Utilizarea concomitentă a altor anti-FECV (factor endotelial de creștere vasculară)

Ranibizumab nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente anti-FECV (sistemice sau oculare).

Întreruperea utilizării ranibizumab la adulți

Utilizarea trebuie întreruptă și tratamentul nu trebuie reluat mai devreme de următorul tratament programat în cazul:

- unei scăderi a acuității vizuale corectată optim (AVCO) ≥ 30 litere comparativ cu ultima evaluare a acuității vizuale;
- unei presiuni intraoculare ≥ 30 mm Hg;
- unei rupturi retiniene;
- unei hemoragii subretiniene care afectează centrul foveei sau dacă suprafața hemoragiei este $\geq 50\%$ din suprafața totală a leziunii;
- chirurgiei intraoculare efectuate sau planificate în precedentele sau următoarele 28 zile.

Ruptură la nivelul epiteliului pigmentar retinian

Factorii de risc asociați cu apariția unei rupturi la nivelul epiteliului pigmentar al retinei după terapia anti-FECV pentru DMS, forma umedă, și posibil, de asemenea, alte forme ale NVC includ desprinderea mare și/sau profundă a epiteliului pigmentar al retinei. Tratamentul cu ranibizumab trebuie inițiat cu precauție la pacienții care prezintă acești factori de risc privind rupturile epiteliului pigmentar al retinei.

Dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforații maculare la adulți

Tratamentul trebuie întrerupt la subiecții cu dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforații maculare în stadiul 3 sau 4.

Grupe de pacienți la care sunt disponibile date limitate

Există numai o experiență limitată în tratamentul pacienților cu EMD determinat de diabetul zaharat de tip I. Ranibizumab nu a fost studiat la pacienți cărora li s-au administrat anterior injecții intravitreene, la pacienți cu infecții sistemice active sau la pacienți cu afecțiuni oftalmice concomitente, cum este dezlipirea de retină sau perforația maculară. Există experiență limitată privind tratamentul cu ranibizumab la pacienții cu diabet zaharat având HbA1c peste 108 mmol/mol (12%) și nu există experiență la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată. Această lipsă de informații

trebuie avută în vedere de către medic atunci când tratează astfel de pacienți.

Datele disponibile sunt insuficiente pentru a trage o concluzie cu privire la efectul ranibizumab la pacienții cu OVR care prezintă deteriorarea ischemică ireversibilă a funcției vizuale.

La pacienții cu MP există date limitate privind efectul ranibizumab la pacienții care au fost supuși anterior unui tratament nereușit cu terapie fotodinamică cu verteporfină (vPDT). De asemenea, în timp ce s-a observat un efect consistent la pacienții cu leziuni subfoveale și juxtafoveale, există date insuficiente pentru a trage concluzii asupra efectului ranibizumab la pacienții cu MP și leziuni extrafoveale.

Efecte sistemice raportate la administrarea intravitreană

Au fost raportate reacții adverse sistemice, inclusiv hemoragii non-oculare și evenimente arteriale tromboembolice, după injectarea intravitreană a inhibitorilor FECV.

Există date limitate privind siguranța tratamentului pentru EMD, edem macular determinat de OVR și NVC secundară MP la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau accidente ischemice tranzitorii. Este necesară precauție în cazul tratamentului acestor pacienți (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Pentru utilizarea complementară a tratamentului fotodinamic (TFD) cu verteporfină și a ranibizumab pentru tratamentul DMS forma umedă și MP, vezi pct. 5.1.

Pentru utilizarea complementară a fotocoagulării laser și ranibizumab în EMD și BRVO, vezi pct. 4.2 și 5.1.

În studiile clinice privind tratamentul afectării vizuale cauzate de EMD, rezultatul privind acuitatea vizuală sau grosimea retinei în regiunea centrală (GRRC) la pacienții tratați cu ranibizumab nu a fost afectat de tratamentul concomitent cu tiazolidindione.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind sarcinile expuse în ceea ce privește ranibizumab. Studiile la maimuțele cynomolgus nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii sau dezvoltării embrionare/fetale (vezi pct. 5.3). Expunerea sistemică la ranibizumab este scăzută după administrarea oculară, dar din cauza mecanismului său de acțiune, ranibizumabul trebuie considerat ca fiind potențial teratogen și embrio-/fetotoxic. Astfel, ranibizumabul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial pentru făt. Femeilor care doresc să rămână gravide și au fost tratate cu ranibizumab li se recomandă să aștepte cel puțin 3 luni de la administrarea ultimei doze de ranibizumab înainte de a concepe un copil.

Alăptarea

Pe baza datelor foarte limitate, ranibizumab poate fi excretat în laptele matern în cantități reduse. Efectele ranibizumab asupra nou-născutului/sugarului alăptat nu sunt cunoscute. Ca o măsură de precauție, nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării ranibizumab.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Procedura de tratare poate determina tulburări de vedere temporare, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă aceste simptome nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când aceste tulburări de vedere temporare nu dispar.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Majoritatea reacțiilor adverse raportate după administrarea ranibizumab sunt legate de procedura de injectare intravitreană.

Cele mai frecvente reacții adverse oculare raportate după injectarea ranibizumab sunt: dureri oculare, hiperemie oculară, presiune intraoculară crescută, vitrită, desprindere vitroasă, hemoragie retiniană, tulburări de vedere, flocoane intravitreene, hemoragie conjunctivală, iritație oculară, senzație de corp străin în ochi, hiperlacrimație, blefarită, senzație de uscăciune oculară și prurit ocular.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse non-oculare sunt cefalee, nazofaringită și artralgie.

Reacțiile adverse raportate mai puțin frecvent, dar mai grave, includ endoftalmită, cecitate, dezlipire de retină, ruptură retiniană și cataractă traumatică iatrogenă (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse prezentate după administrarea ranibizumab în studiile clinice sunt prezentate sumar în tabelul de mai jos.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel[#]

Reacțiile adverse sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări	
<i>Foarte frecvente</i>	Rinofaringită
<i>Frecvente</i>	Infecții ale tractului urinar*

Tulburări hematologice și limfatică	
<i>Frecvente</i>	Anemie

Tulburări ale sistemului imunitar	
<i>Frecvente</i>	Hipersensibilitate

Tulburări psihice	
<i>Frecvente</i>	Anxietate

Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Foarte frecvente</i>	Cefalee

Tulburări oculare	
--------------------------	--

<i>Foarte frecvente</i>	Vitrită, dezlipire de corp vitros, hemoragie retiniană, tulburări de vedere, durere oculară, flocoane intravitreene, hemoragie conjunctivală, iritație oculară, senzație de corp străin la nivelul ochilor, hiperlacrimație, blefarită, xeroftalmie, hiperemie oculară, prurit ocular.
<i>Frecvente</i>	Degenerare retiniană, tulburări retiniene, dezlipire de retină, ruptură de retină, dezlipire a epiteliului retinian pigmentat, ruptură a epiteliului retinian pigmentat, scăderea acuității vizuale, hemoragie vitroasă, tulburări la nivelul corpului vitros, uveită, irită, iridociclită, cataractă, cataractă subcapsulară, opacifiere a capsulei posterioare, keratită punctiformă, abraziune corneană, congestie a camerei anterioare, vedere încețoșată, hemoragie la locul de injecție, hemoragie oculară, conjunctivită, conjunctivită alergică, secreție oculară, fotopsie, fotofobie, disconfort ocular, edem palpebral, durere palpebrală, hiperemie conjunctivală.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Orbire, endoftalmită, hipopion, hifemă, keratopatie, aderență iriană, depozite corneene, edem cornean, striuri corneene, durere la locul de injecție, iritație la locul de injecție, senzație anormală la nivelul ochiului, iritație palpebrală.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

<i>Frecvente</i>	Tuse
------------------	------

Tulburări gastrointestinale

<i>Frecvente</i>	Greată
------------------	--------

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

<i>Frecvente</i>	Reacții alergice (erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit, eritem)
------------------	--

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

<i>Foarte frecvente</i>	Artralgie
-------------------------	-----------

Investigații diagnostice

<i>Foarte frecvente</i>	Creștere a presiunii intraoculare
-------------------------	-----------------------------------

Reacțiile adverse au fost definite ca evenimente adverse (observate la un procent de cel puțin 0,5% dintre pacienți) care au apărut cu o frecvență mai mare (cel puțin 2 procente) la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu ranibizumab 0,5 mg comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratament de control (placebo sau verteporfină PDT).

* observate numai la pacienții cu EMD

Reacții adverse asociate clasei terapeutice

În cadrul studiilor de fază III la pacienți cu DMS, forma umedă, frecvența totală a hemoragiilor non-oculare, un eveniment advers potențial asociat cu inhibarea sistemică a FECV (factorul endotelial de creștere vasculară), a fost ușor crescută la pacienții tratați cu ranibizumab. Cu toate acestea, nu a existat un tipar omogen între diferitele hemoragii. Există un risc teoretic de evenimente arteriale tromboembolice, inclusiv accident vascular cerebral și infarct miocardic, ulterioare administrării intravitreene de inhibitori ai FECV. În studiile clinice efectuate cu ranibizumab a fost observată o incidență scăzută a evenimentelor arteriale tromboembolice la pacienți cu DMS, EMD, RDP și NVC și nu au existat diferențe majore între grupurile tratate cu ranibizumab în comparație cu medicația de control.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Cazuri de supradozaj accidental s-au raportat din studiile clinice la pacienți cu DMS, forma umedă, și după punerea pe piață. Reacțiile adverse asociate cu aceste cazuri raportate au fost creșterea presiunii intraoculare, cecitatea temporară, scăderea acuității vizuale, edemul cornean, durerea la nivelul corneei și durerea oculară. În caz de supradozaj, trebuie monitorizată și corectată presiunea intraoculară, dacă medicul consideră că este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente oftalmologice, medicamente antineovascularizație, codul ATC: S01LA04.

Ranivisio este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Ranibizumabul este un fragment de anticorp monoclonal recombinant umanizat care acționează împotriva factorului A de creștere a endoteliului vascular uman (FECV-A). Acesta se leagă cu afinitate mare de izoformele FECV-A (de exemplu FECV₁₁₀, FECV₁₂₁ și FECV₁₆₅), prevenind astfel legarea FECV-A de receptorii săi RFECV-1 și RFECV-2. Legarea FECV-A de receptorii săi duce la proliferarea celulelor endoteliale și la neovascularizație, precum și la creșterea permeabilității vasculare, considerându-se că toți acești factori contribuie la progresia formei neovasculare a degenerescenței maculare senile, la apariția miopiei patologice și NVC sau la afectarea vizuală cauzată fie de edemul macular diabetic, fie de edemul macular secundar OVR la adulți.ș

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul DMS, forma umedă

În cazul DMS, forma umedă, siguranța și eficacitatea clinică ale ranibizumab au fost evaluate în trei studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate activ sau doar simulat, cu durata de 24 luni, la pacienți cu DMS neovasculară. În aceste studii a fost inclus un număr total de 1 323 pacienți (879 în grupul activ și 444 în grupul de control).

În studiul FVF2598g (MARINA), 716 pacienți cu leziuni clasice minime sau oculte, dar nu clasice, au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra lunar injecții cu ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg sau placebo.

În studiul FVF2587g (ANCHOR), 423 pacienți cu leziuni NVC predominant clasice au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra ranibizumab 0,3 mg lunar, ranibizumab 0,5 mg lunar sau TFD cu verteporfină (la momentul inițial și la fiecare 3 luni ulterior dacă angiofluorografia indica persistența sau recurența scurgerilor vasculare).

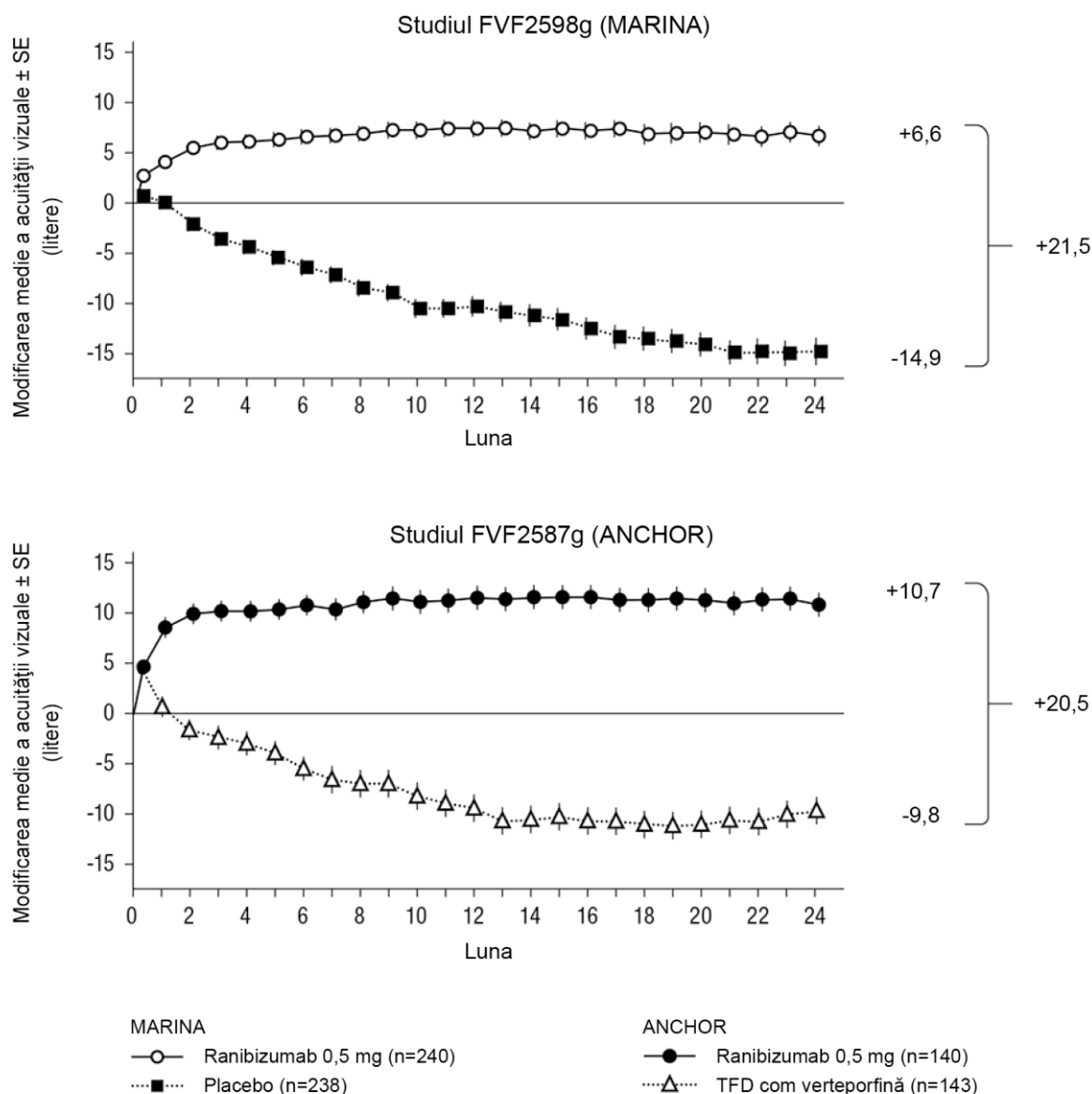
Măsurile-cheie sunt prezentate sumar în Tabelul 1 și Figura 1.

Tabelul 1 Rezultatele înregistrate în luna 12 și luna 24 a studiului FVF2598g (MARINA) și FVF2587g (ANCHOR)

Evaluarea rezultatului	Luna	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Placebo (n = 238)	Ranibizum ab 0,5 mg (n = 240)	TFD cu verteporfină (n = 143)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 140)
Pierderea acuității vizuale < 15 litere (%) ^a (menținerea vederii, criteriu de evaluare final principal)	Luna 12	62%	95%	64%	96%
	Luna 24	53%	90%	66%	90%
Îmbunătățirea acuității vizuale ≥ 15 litere (%) ^a	Luna 12	5%	34%	6%	40%
	Luna 24	4%	33%	6%	41%
Modificarea medie a acuității vizuale (litere) (DS) ^a	Luna 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Luna 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

Figura 1 Modificarea medie a acuității vizuale comparativ cu nivelul inițial până în luna 24 în studiul FVF2598g (MARINA) și în studiul FVF2587g (ANCHOR)



Rezultatele din ambele studii au indicat faptul că tratamentul continuu cu ranibizumab poate aduce un beneficiu și în cazul pacienților care au pierdut ≥ 15 litere din acuitatea vizuală optim corectată (AVOC) în primul an de tratament.

Au fost observate beneficii vizuale semnificative din punct de vedere statistic, raportate de pacienți, în MARINA și ANCHOR la administrarea tratamentului cu ranibizumab față de grupele de control, conform măsurătorilor efectuate de NEI VFQ-25.

În studiul FVF3192g (PIER), 184 pacienți cu toate formele de DMS neovasculară au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra injecții cu ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg sau placebo, o dată pe lună pentru 3 doze consecutive continuându-se cu administrarea a câte o doză la fiecare 3 luni. Din luna 14 a studiului, pacienților cărora li s-a administrat placebo li s-a permis să li se administreze ranibizumab și din luna 19 au fost posibile tratamente mai frecvente. Pacienții cărora li s-a administrat ranibizumab în studiul PIER au fost tratați în medie cu un total de 10 tratamente.

După o îmbunătățire inițială a acuității vizuale (în urma dozelor lunare), în medie, acuitatea vizuală a pacienților s-a redus la administrarea dozei trimestriale, revenind în luna 12 la nivelul inițial, iar acest efect s-a menținut la majoritatea pacienților tratați cu ranibizumab (82%) până în luna 24. Date

limitate provenind de la subiecți cărora li s-a administrat placebo și cărora mai târziu li s-a administrat ranibizumab au sugerat că inițierea precoce a tratamentului ar putea fi asociată cu o mai bună conservare a acuității vizuale.

Datele din două studii (MONT BLANC, BPD952A2308 și DENALI, BPD952A2309), efectuate post-aprobare, au confirmat eficacitatea ranibizumab, dar nu au demonstrat niciun efect suplimentar al administrării asociate de verteporfină (Visudyne PDT) și ranibizumab comparativ cu ranibizumab administrat în monoterapie.

Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de NVC secundară MP

Siguranța și eficacitatea clinică a ranibizumab la pacienții cu afectare a acuității vizuale determinate de NVC în MP au fost evaluate pe baza datelor colectate într-o perioadă de 12 luni din studiul F2301 (RADIANCE), pivot, controlat, dublu-orb. În acest studiu 277 pacienți au fost randomizați în raport de 2:2:1 în următoarele brațe de tratament:

- Grupul I (ranibizumab 0,5 mg, schemă de dozare determinată de criteriile de „stabilitate”, definite ca absență a modificărilor AVOC comparativ cu două evaluări lunare anterioare).
- Grupul II (ranibizumab 0,5 mg, schemă de dozare determinată de criteriile de „activitatea bolii”, definite ca afectare a acuității vizuale atribuită scurgerilor de lichid intraretinian sau subretinian sau scurgerilor active, determinate de leziunea NVC, conform evaluării efectuate prin tomografia în coerență optică și/sau angiografie fluorescentă).
- Grupul III (vPDT – pacienților li s-a permis administrarea tratamentului cu ranibizumab din Luna 3).

În Grupul II, care reprezintă dozarea recomandată (vezi pct. 4.2), 50,9% dintre pacienți au necesitat 1 sau 2 injecții, 34,5% au necesitat 3 până la 5 injecții, iar 14,7% au necesitat 6 până la 12 injecții în perioada de 12 luni a studiului. 62,9% dintre pacienții din Grupul II nu au necesitat injecții în ultimele 6 luni ale studiului.

Rezultatele-cheie provenite din studiul RADIANCE sunt sintetizate în Tabelul 2 și Figura 2.

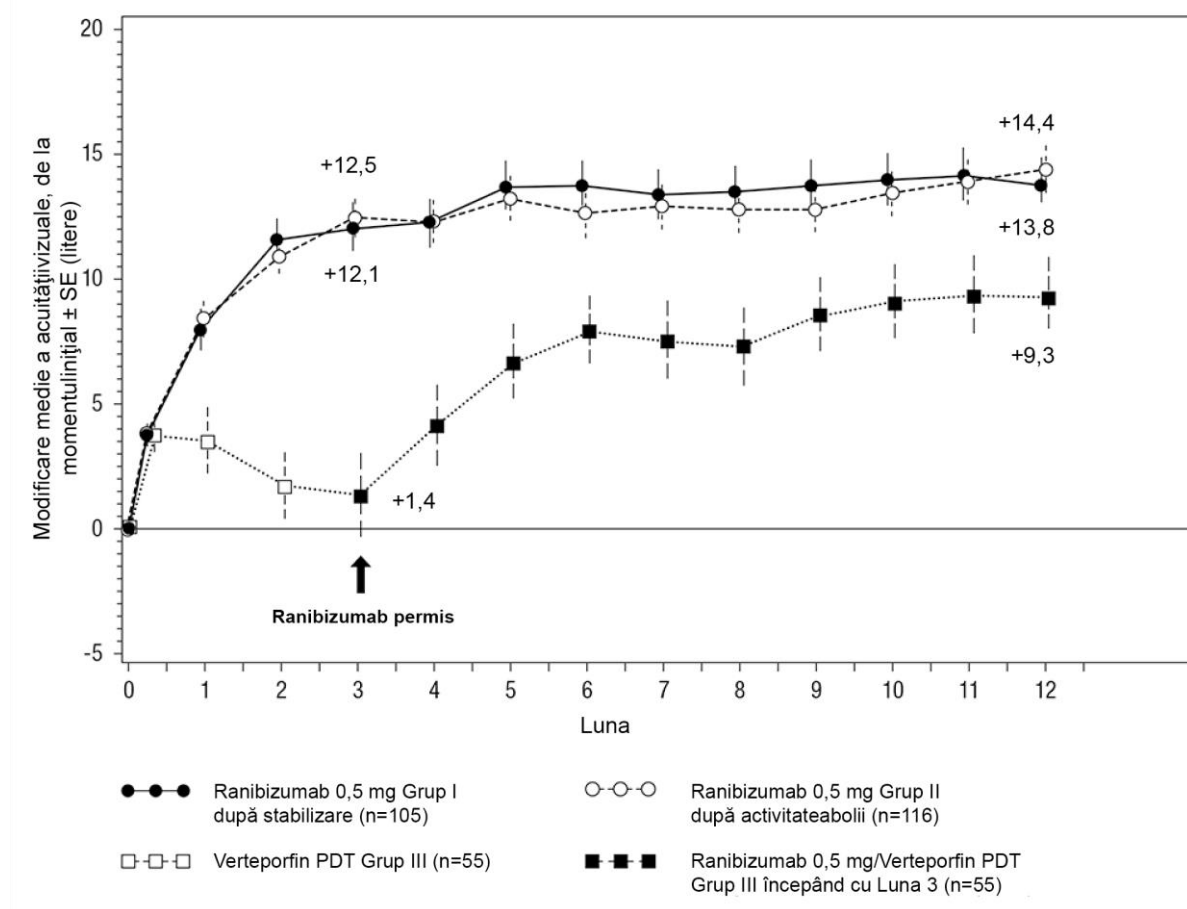
Tabelul 2 Rezultate în Lunile 3 și 12 (RADIANCE)

	Grup I Ranibizumab 0,5 mg „stabilitatea acuității vizuale” (n=105)	Grup II Ranibizumab 0,5 mg „activitatea bolii” (n=116)	Grup III vPDT^b (n=55)
Luna 3			
Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 3 comparativ cu valoarea inițială ^a (litere)	+10,5	+10,6	+2,2
Procentajul de pacienți care au obținut ≥ 15 litere sau au atins ≥ 84 litere în AVOC	38,1%	43,1%	14,5%
Luna 12			
Număr de injecții până în Luna 12:			
Medie	4,6	3,5	N/A
Mediană	4,0	2,5	N/A
Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 12 comparativ cu valoarea inițială (litere)	+12,8	+12,5	N/A
Procentajul de pacienți care au obținut: ≥ 15 litere sau au atins ≥ 84 litere în AVOC	53,3%	51,7%	N/A

^a $p < 0,00001$ comparație cu controlul vPDT

^b Control comparativ până în Luna 3. Pacienților randomizați pentru a li se administra vPDT li s-a permis să li se administreze tratament cu ranibizumab începând cu Luna 3 (în Grupul III, la 38 pacienți s-a administrat ranibizumab începând cu Luna 3)

Figura 2 Modificare medie față de valoarea inițială AVOC, în timp, până în Luna 12 (RADIANCE)



Îmbunătățirea acuității vizuale a fost însoțită de o scădere a grosimii retinei în regiunea centrală.

Beneficiile raportate de pacieni au fost observate în brațele de tratament cu ranibizumab comparativ cu vPDT (valoare $p < 0,05$) în ceea ce privește îmbunătățirea scorului compus și a mai multor subscale (vedere generală, activități efectuate la apropiere, sănătate mintală și dependență) din NEI VFQ-25.

Tratamentul afectării vizuale cauzate de NVC (alta decât secundară MP și DMS, forma umedă)

Siguranța și eficacitatea clinică a ranibizumab la pacienții cu afectare a acuității vizuale, determinate de NVC, au fost evaluate pe baza datelor pe o perioadă de 12 luni din studiul G2301 (MINERVA), pivot, controlat cu placebo, dublu-orb. În acest studiu, 178 pacienți adulți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra:

- ranibizumab 0,5 mg la momentul inițial, urmat de o schemă de dozare personalizată, determinată de activitatea bolii, conform evaluării în funcție de acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici (de exemplu afectarea acuității vizuale, lichid intra/subretinian, hemoragie sau scurgeri);
- injecție cu placebo la momentul inițial, urmată de o schemă de tratament personalizată, determinată de activitatea bolii.

În Luna 2, tuturor pacienților li s-a administrat tratament deschis, cu ranibizumab, după cum a fost necesar.

Rezultatele-cheie provenite din MINERVA sunt sintetizate în Tabelul 3 și Figura 3. S-a observat o îmbunătățire a acuității vizuale, care a fost însoțită de o scădere a grosimii retinei în regiunea centrală în perioada de 12 luni.

Numărul mediu de injecții administrate în perioada de 12 luni a fost de 5,8 în brațul de tratament în care s-a administrat ranibizumab comparativ cu 5,4 la pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo, care au fost eligibili pentru a li se administra ranibizumab începând cu Luna 2. În brațul de tratament în care s-a administrat placebo, la 7 din 59 pacienți nu s-a administrat niciun tratament cu ranibizumab în cadrul studiului în perioada de 12 luni.

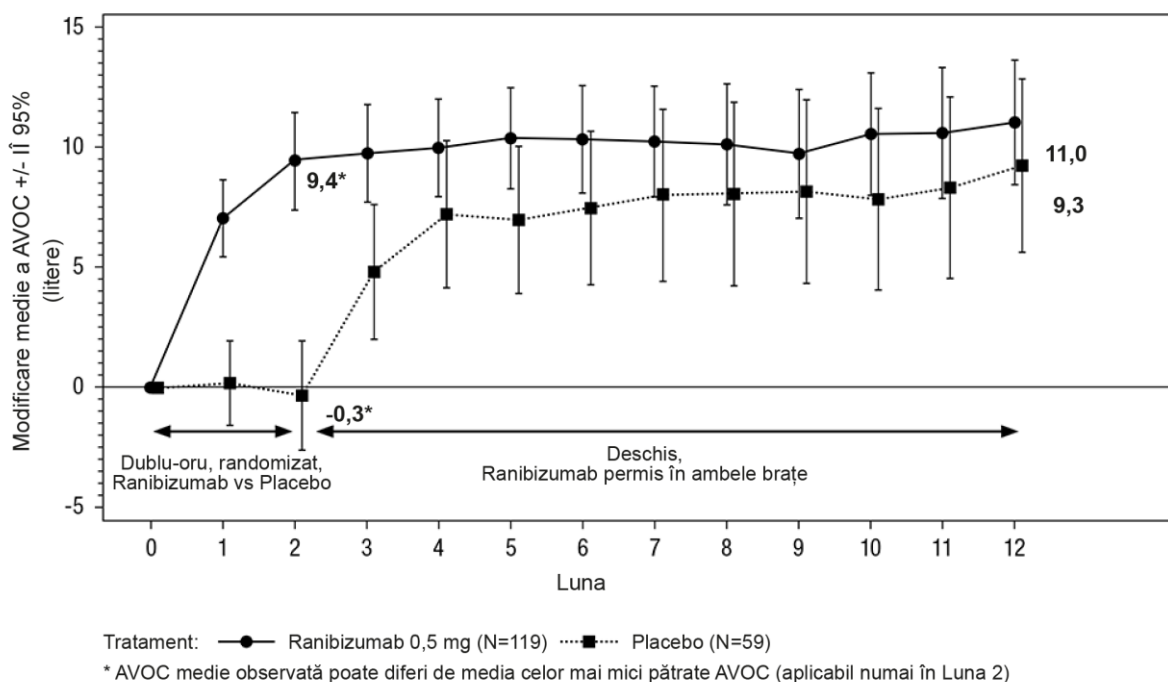
Tabelul 3 Rezultate în Luna 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Placebo (n=59)
Modificarea medie a AVOC față de valoarea inițială până în Luna 2 ^a	9,5 litere	-0,4 litere
Pacienți care au obținut ≥15 litere față de momentul inițial sau care au atins 84 litere în Luna 2	31,4%	12,3%
Pacienți care nu au pierdut >15 litere față de momentul inițial în Luna 2	99,2%	94,7%
Scăderea GRRCb față de momentul inițial până în Luna 2 ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Comparatie unilaterala $p < 0,001$ cu placebo

^b GRRC – grosimea retinei în regiunea centrală.

Figura 3 Modificare medie față de AVOC inițială, în timp, până în Luna 12 (MINERVA)



Când se compară ranibizumab cu placebo în Luna 2, a fost observat un efect constant al tratamentului atât în toate grupurile, cât și în subgrupurile cu o anumită etiologie la momentul inițial:

Tabelul 4 Efectul tratamentului în toate grupurile și în subgrupurile cu etiologie la momentul inițial

Etiologie generală și etiologie la momentul inițial	Efectul tratamentului comparativ cu placebo [litere]	Numărul pacienților [n] (tratament + placebo)
Generală	9,9	178
Striații angioide	14,6	27
Retinocoroidopatie post-inflamatorie	6,5	28
Corioretinopatie seroasă centrală	5,0	23
Corioretinopatie idiopatică	11,4	63
Diverse etiologii ^a	10,6	37

^a cuprinde diverse etiologii cu frecvență scăzută de apariție, care nu sunt incluse în alte subgrupuri

În studiul pivot G2301 (MINERVA), la cinci pacienți adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 12 până la 17 ani, cu afectare a acuității vizuale, secundare NVC, s-a administrat tratament în regim deschis, cu ranibizumab 0,5 mg la momentul inițial, urmat de o schemă personalizată de tratament, ca pentru populația adultă. AVOC a fost îmbunătățită față de valoarea inițială până în Luna 12, la toți cei cinci pacienți, între 5 și 38 litere (în medie 16,6 litere). Îmbunătățirea acuității vizuale a fost însoțită de o stabilizare sau scădere a grosimii retinei în regiunea centrală, în perioada de 12 luni. Numărul mediu de injecții cu ranibizumab administrate în studiu pe perioada de 12 luni a fost de 3 (între 2 și 5). Per total, tratamentul cu ranibizumab a fost bine tolerat.

Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de EMD

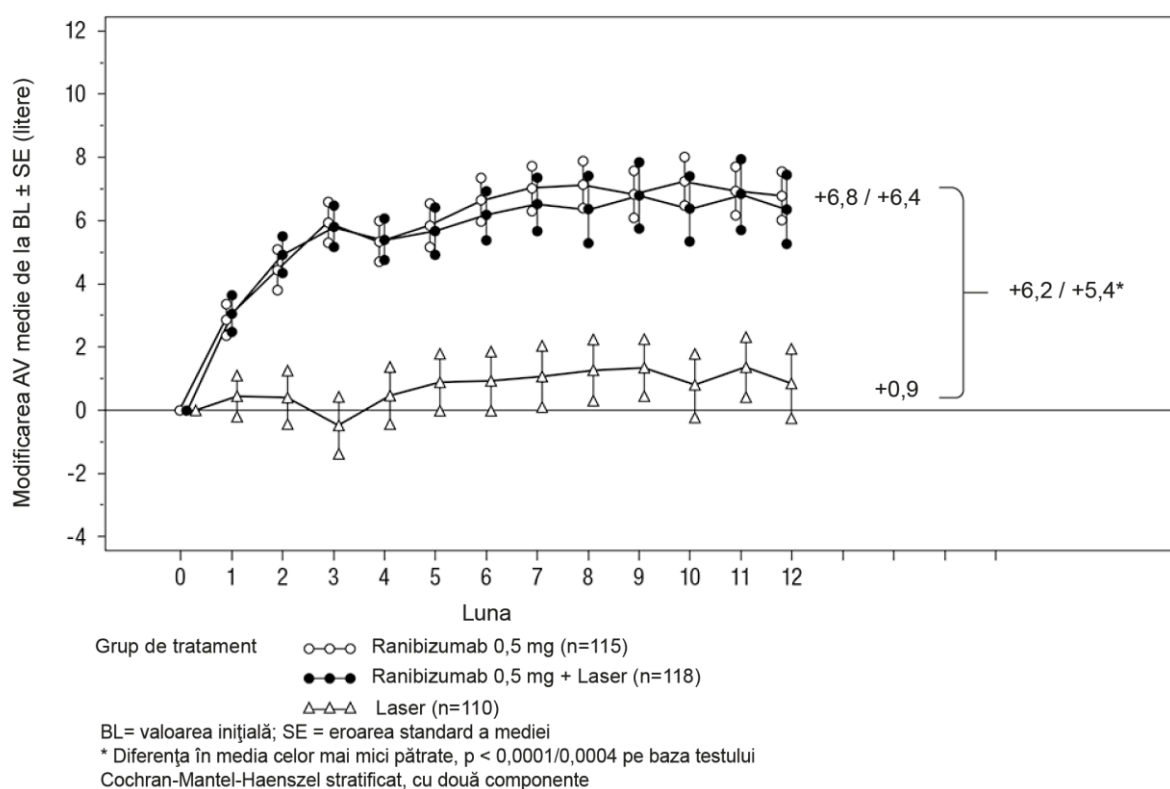
Eficacitatea și siguranța ranibizumab au fost evaluate în cadrul a trei studii randomizate, cu comparator activ, cu durata de minimum 12 luni. Un total de 868 pacienți (708 cu comparator activ și 160 cu comparator simulat) au fost înscriși în aceste studii.

În cadrul studiului de fază II D2201 (RESOLVE), 151 pacienți au fost tratați cu ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) sau cu tratament simulat (n=49) prin administrare de injecții intravitreene lunare. Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 12 comparativ cu valoarea de bază a fost de +7,8 (±7,72) litere la pacienții centralizați, tratați cu ranibizumab (n=102 comparativ cu -0,1 (±9,77) litere pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo; modificarea medie a AVCO în Luna 12 față de valoarea inițială a fost de 10,3 (±9,1) litere comparativ cu -1,4 (±14,2) litere respectiv ($p < 0,0001$ pentru diferența de tratament).

În studiul D2301 (RESTORE), de fază III, 345 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra ranibizumab 0,5 mg în monoterapie și placebo fotocoagulare cu laser, ranibizumab 0,5 mg asociat cu fotocoagulare cu laser sau placebo injectabil și fotocoagulare cu laser. 240 pacienți, care finalizaseră anterior studiul RESTORE cu durata de 12 luni, au fost înrolați în studiul prelungit, extins, multicentru, cu durata de 24 săptămâni (Studiul prelungit RESTORE). Pacienții au fost tratați cu ranibizumab 0,5 mg, cu administrare la nevoie sau *pro re nata* (PRN), în același ochi, ca fiind studiul principal (D2301 RESTORE).

Evaluarea rezultatelor este sintetizată în Tabelul 5 (RESTORE și studiul prelungit) și Figura 4 (RESTORE).

Figura 4 Modificarea medie a acuității vizuale de la valoarea inițială în timp în cadrul studiului D2301 (RESTORE)



Efectul la 12 luni a fost uniform în majoritatea subgrupurilor. Cu toate acestea, pacienții cu o AVOC > 73 litere la momentul inițial și edem macular, cu grosimea retinei în regiunea centrală < 300 μm, nu au părut să beneficieze în urma tratamentului cu ranibizumab comparativ cu fotocoagularea cu laser.

Tabelul 5 Rezultate în Luna 12 în studiul D2301 (RESTORE) și în Luna 36 în studiul D2301-E1 (studiul prelungit RESTORE)

Evaluarea rezultatelor în Luna 12 comparativ cu valoarea inițială în studiul D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n = 118	Laser n = 110
Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 12 ^a (\pm DS)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Modificarea medie a AVOC în Luna 12 (\pm DS)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Îmbunătățirea cu ≥ 15 litere sau a AVOC ≥ 84 litere în Luna 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Număr mediu de injecții (Lunile 0-11)	7,0	6,8	7,3 (placebo)
Evaluarea rezultatelor în Luna 36 comparativ cu valoarea inițială din studiul D2301 (RESTORE) în studiul D2301-E1 (studiul prelungit RESTORE)	Anterior ranibizumab 0,5 mg n=83	Anterior ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Anterior laser n=74
Modificarea medie a AVOC în Luna 24 (DS)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Modificarea medie a AVOC în Luna 36 (DS)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Îmbunătățirea cu ≥ 15 litere sau a AVOC ≥ 84 litere în Luna 36 (%)	27,7	30,1	21,6

Număr mediu de injecții (Lunile 12-35)*	6,8	6,0	6,5
---	-----	-----	-----

^ap < 0,0001 pentru comparații între brațul în cadrul căruia s-a administrat ranibizumab și brațul în cadrul căruia s-a administrat laser.

n în D2301-E1 (studiul prelungit RESTORE) este numărul de pacienți cu o valoare atât la momentul inițial al D2301 (RESTORE) (Luna 0), cât și la vizita din Luna 36.

* Procentul de pacienți cărora nu li s-a administrat tratament cu ranibizumab în timpul perioadei de prelungire a studiului a fost de 19%, 25% și 20% în grupele în care s-a administrat anterior ranibizumab, ranibizumab + laser, respectiv laser.

Au fost observate beneficii semnificative din punct de vedere statistic, raportate de pacienți, pentru majoritatea funcțiilor vizuale, la administrarea tratamentului cu ranibizumab (cu sau fără terapie cu laser) față de grupurile de control, conform măsurărilor efectuate de NEI VFQ-25. Pentru alte subscale incluse în acest chestionar, nu au putut fi stabilite diferențe în funcție de tratament.

Profilul de siguranță de lungă durată al ranibizumab observat în prelungirea studiului pe o perioadă de 24 luni este conform cu profilul de siguranță cunoscut al ranibizumab.

În studiul D2304 (RETAIN), de fază IIIb, 372 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra:

- ranibizumab 0,5 mg concomitent cu fotocoagulare cu laser, conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire a studiului (TE),
- ranibizumab 0,5 mg în monoterapie, conform schemei TE,
- ranibizumab 0,5 mg în monoterapie, conform schemei PRN.

În toate grupele, ranibizumab a fost administrat lunar până când AVCO a fost stabilă, timp de minimum trei evaluări lunare consecutive. În schema de tratament cu posibilitate de prelungire, ranibizumab a fost administrat la intervale de 2-3 luni. În toate grupele, tratamentul lunar a fost reînceput la scăderea AVCO din cauza evoluției EMD și a continuat până la atingerea unei AVCO stabile.

Numărul de vizite în cadrul planificării tratamentului, după cele 3 injecții inițiale, a fost de 13 și 20 pentru schema de tratament cu posibilitate de prelungire, respectiv cu administrare la nevoie. În cazul ambelor scheme de tratament cu posibilitate de prelungire, peste 70% dintre pacienți au menținut valoarea AVCO, cu o frecvență medie a vizitelor de ≥ 2 luni.

Evaluările rezultatelor sunt sintetizate în Tabelul 6.

Tabelul 6 Rezultatele studiului D2304 (RETAIN)

Evaluarea rezultatelor comparativ cu valoarea inițială	Schema de tratament cu posibilitate de prelungire ranibizumab 0,5 mg + laser n = 117	Schema de tratament cu posibilitate de prelungire ranibizumab 0,5 mg în monoterapie n = 125	Schema de tratament cu administrare la nevoie ranibizumab 0,5 mg n = 117
Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 12 (DS)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Modificarea medie a AVOC medii din Luna 1 în Luna 24 (DS)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Modificarea medie a AVOC în Luna 24 (DS)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Îmbunătățirea cu ≥ 15 litere sau a AVOC ≥ 84 litere în Luna 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Nunăr mediu de injecții (Luni 0-23)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001 pentru evaluarea non-inferiorității față de PRN

În studiile privind EMD, îmbunătățirea AVOC a fost însoțită de o reducere în timp a valorii medii a GRRC în toate grupele de tratament.

Tratamentul RDP

Siguranța și eficacitatea clinică a ranibizumab la pacienții cu RDP au fost evaluate în Protocolul S care a comparat tratamentul cu ranibizumab 0,5 mg administrat sub formă de injecții intravitreene cu fotocoagularea panretiniană (FPR). Criteriul final principal a fost modificarea medie a acuității vizuale în anul 2. Suplimentar, modificarea severității retinopatiei diabetice (DR) a fost evaluată pe baza fotografiilor fundului de ochi, utilizând scorul severității DR (DRSS).

Protocolul S a fost un studiu multicentric, randomizat, controlat activ, paralel, de non-inferioritate, de fază III, în care au fost înrolați 305 pacienți (394 ochi în cadrul studiului), cu RDP, cu sau fără EMD la momentul inițial. Studiul a comparat administrarea de ranibizumab 0,5 mg sub formă de injecții intravitreene cu tratamentul standard cu FPR. Un total de 191 ochi (48,5%) au fost randomizați pentru a se administra ranibizumab 0,5 mg și 203 ochi (51,5%) au fost randomizați pentru a se administra FPR. Un total de 88 ochi (22,3%) au prezentat EMD la momentul inițial: 42 (22,0%) și 46 (22,7%) ochi în grupurile în care s-a administrat ranibizumab, respectiv FPR.

În acest studiu, modificarea medie a acuității vizuale în anul 2 a fost de +2,7 litere în grupul în care s-a administrat ranibizumab, comparativ cu -0,7 litere în grupul în care s-a administrat PRP. Diferența privind media celor mai mici pătrate a fost de 3,5 litere (ÎI 95%: [0,2 la 6,7]).

În anul 1, 41,8% dintre ochi au prezentat o ameliorare de ≥ 2 trepte a DRSS la administrarea tratamentului cu ranibizumab (n=189), comparativ cu 14,6% ochi tratați cu FPR (n=199). Diferența estimată între ranibizumab și laser a fost de 27,4% (ÎI 95%: [18,9, 35,9]).

Tabelul 7 Ameliorarea sau agravarea DRSS cu ≥ 2 sau ≥ 3 trepte în anul 1 în Protocolul S (Metoda LOCF)

Modificare pe categorii față de momentul inițial	Protocol S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	FPR (N=199)	Diferență în procente (%), Î
Ameliorare ≥ 2 trepte			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9, 35,9)
Ameliorare ≥ 3 trepte			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9, 32,6)
Agravare ≥ 2 trepte			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7, -5,2)
Agravare ≥ 3 trepte			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3, -0,5)
DRSS = scorul severității retinopatiei diabetice, n = număr de pacienți care au îndeplinit condiția la vizită, N = număr total de ochi din studiu.			

În anul 1, în grupul tratat cu ranibizumab în cadrul Protocolului S, ameliorarea ≥ 2 trepte a DRSS a corespuns ochilor fără EMD (39,9%) și cu EMD la momentul inițial (48,8%).

O analiză a datelor în anul 2 din Protocolul S a demonstrat că 42,3% (n=80) dintre ochii din grupul tratat cu ranibizumab a prezentat o ameliorare de ≥ 2 trepte a DRSS față de momentul inițial, comparativ cu 23,1% (n=46) dintre ochii din grupul tratat cu FPR. În grupul tratat cu ranibizumab, a fost observată o ameliorare de ≥ 2 trepte a DRSS față de valoarea inițială la 58,5% (n=24) dintre ochii cu EMD la momentul inițial și la 37,8% (n=56) dintre ochii fără EMD.

De asemenea, DRSS a fost evaluat în trei studii separate, controlate activ, de fază 3, privind EMD (ranibizumab 0,5 mg PRN comparativ cu terapie cu laser) care au inclus un total de 875 pacienți dintre care aproximativ 75% au fost de origine asiatică. Într-o metaanaliză a acestor studii, 48,4% dintre cei 315 pacienți cu scoruri DRSS gradabile din subgrupa de pacienți cu DR non-proliferativă moderat severă (NPDR) sau mai severă la momentul inițial au prezentat o ameliorare a DRSS de ≥ 2 trepte în Luna 12 atunci când au fost tratați cu ranibizumab (n = 192), față de 14,6% dintre pacienții tratați cu terapie cu laser (n = 123). Diferența estimată dintre ranibizumab și terapia cu laser a fost de 29,9% (Î 95%: [20,0, 39,7]). La 405 pacienți gradabili DRSS cu NPDR moderat sau mai bine, s-a observat o ameliorare a DRSS de ≥ 2 trepte la 1,4% și 0,9% pacienți din grupele în care s-a administrat ranibizumab, respectiv terapie cu laser.

Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de edemul macular secundar OVR

Siguranța și eficacitatea clinică a ranibizumab la pacienții cu afectarea acuității vizuale ca urmare a edemului macular secundar OVR au fost evaluate în studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate, BRAVO și CRUISE care au inclus subiecți cu BRVO (n=397), respectiv CRVO (n=392). În ambele studii, subiecților li s-a administrat injecții cu ranibizumab 0,3 mg sau 0,5 mg sau cu placebo. După 6 luni, pacienții din brațele de control au trecut la 0,5 mg ranibizumab.

Măsurile-cheie din BRAVO și CRUISE sunt prezentate sumar în Tabelul 8 și Figurile 5 și 6.

Tabelul 8 Rezultate în lunile 6 și 12 (BRAVO și CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Placebo/Ranibizumab 0,5 mg (n=132)	Ranibizumab 0,5 mg (n=131)	Placebo/Ranibizumab 0,5 mg (n=130)	Ranibizumab 0,5 mg (n=130)
Modificarea medie a acuității vizuale în luna 6 ^a (litere) (DS) (criteriul final primar)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Modificarea medie a AVCO în luna 12 (litere) (DS)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Plus de ≥ 15 litere în acuitatea vizuală în luna 6 ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Plus de ≥ 15 litere în acuitatea vizuală în luna 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Proporția (%) de pacienți cărora li s-a administrat terapie de urgență cu laser în decurs de 12 luni	61,4	34,4	Nu se aplică.	Nu se aplică.

^ap < 0,0001 pentru ambele studii

Figura 5 Modificare medie față de AVCO inițială în timp, în luna 6 și luna 12 (BRAVO)

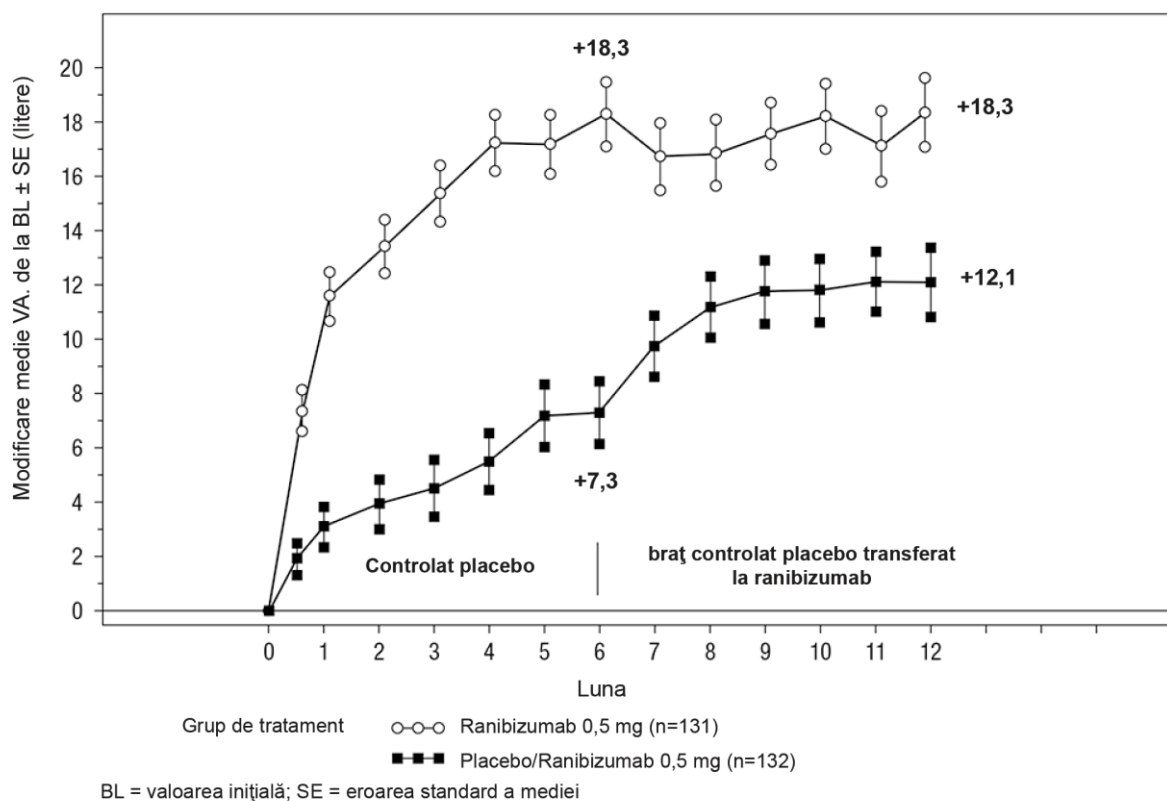
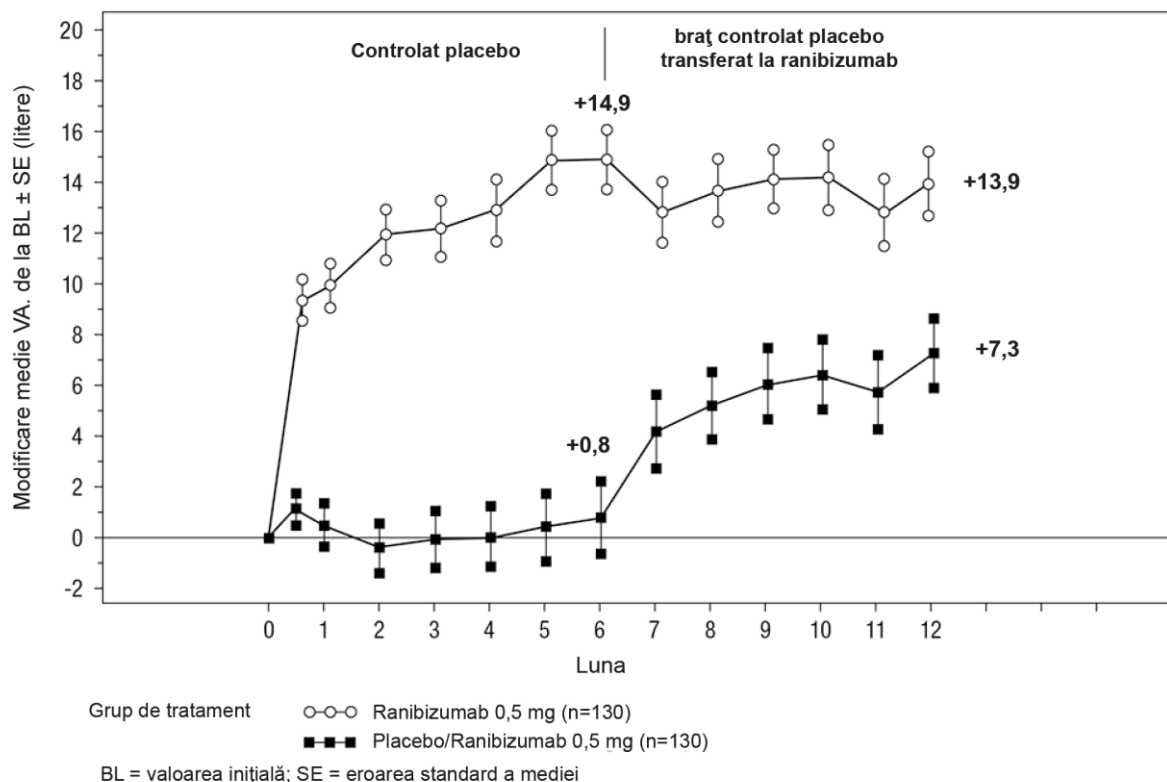


Figura 6 Modificare medie față de AVCO inițială în timp, în luna 6 și luna 12 (CRUISE)



În ambele studii, îmbunătățirea vederii a fost însoțită de o reducere continuă și semnificativă a edemului macular măsurat prin grosimea centrală a retinei.

La pacienții cu CRVO (CRUISE și studiul de extensie HORIZON): Subiecții la care s-a administrat placebo în primele 6 luni, cărora ulterior li s-a administrat ranibizumab, nu au atins îmbunătățiri comparabile ale acuității vizuale până în Luna 24 (~6 litere) față de subiecții tratați cu ranibizumab de la începutul studiului (~12 litere).

Au fost observate beneficii semnificative din punct de vedere statistic, raportate de pacienți, în subscalele privind activitatea vizuală de aproape și la distanță la administrarea tratamentului cu ranibizumab față de grupa de control, conform măsurătorilor efectuate de NEI VFQ-25.

Siguranța clinică și eficacitatea pe termen lung (24 luni) a ranibizumab la pacienții cu afectare vizuală cauzată de edemul macular secundar OVR au fost evaluate în studiile BRIGHTER (BRVO) și CRYSTAL (CRVO). În ambele studii, subiecților li s-a administrat o schemă de dozare de 0,5 mg ranibizumab PRN, pe baza unor criterii individualizate de stabilire a dozei. BRIGHTER a fost un studiu randomizat, activ controlat, cu 3 brațe de tratament, care a comparat ranibizumab 0,5 mg administrat în monoterapie sau în asociere cu fotocoagulare suplimentară cu laser, cu fotocoagularea cu laser administrată în monoterapie. După 6 luni, subiecților din brațul de tratament în care s-a administrat tratament cu laser li s-a putut administra ranibizumab 0,5 mg. CRYSTAL a fost un studiu cu un singur braț de tratament, în care s-a administrat ranibizumab 0,5 mg în monoterapie.

Măsurile-cheie din studiile BRIGHTER și CRYSTAL sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9 Rezultatele în lunile 6 și 24 (BRIGHTER și CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg N=180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Ranibizumab 0,5 mg N=356
Modificarea medie a AVOC în luna 6 ^a (litere) (DS)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Modificarea medie a AVOC în luna 24 ^b (litere) (DS)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Îmbunătățirea cu ≥ 15 litere a AVOC în luna 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Număr mediu de injecții (DS) (Lunile 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
^a	p<0,0001 pentru ambele comparații în studiul BRIGHTER în luna 6: Ranibizumab 0,5 mg comparativ cu Laser și Ranibizumab 0,5 mg + tratament cu laser comparativ cu tratament cu laser.			
^b	p<0,0001 pentru ipoteză nulă în studiul CRYSTAL conform căreia modificarea medie în luna 24 față de valoarea inițială este zero.			
*	Începând cu luna 6, a fost permis tratamentul cu ranibizumab 0,5 mg (24 pacienți au fost tratați numai cu tratament cu laser).			

În studiul BRIGHTER, ranibizumab 0,5 mg în asociere cu tratament suplimentar cu laser s-a dovedit non-inferior comparativ cu ranibizumab administrat în monoterapie față de valoarea inițială în luna 24 (ÎI 95% -2,8, 1,4).

În ambele studii, în luna 1 a fost observată o scădere rapidă și semnificativă din punct de vedere statistic a grosimii retinei în regiunea centrală față de valoarea inițială. Acest efect a fost menținut până la luna 24.

Efectul tratamentului cu ranibizumab a fost similar indiferent de prezența ischemiei retiniene. În studiul BRIGHTER, pacienții cu ischemie (N=46) sau fără (N=133) și tratați cu ranibizumab în monoterapie au prezentat o modificare medie față de valoarea inițială, de +15,3, respectiv +15,6 litere, în luna 24. În studiul CRYSTAL, pacienții cu ischemie (N=53) sau fără (N=300) și tratați cu ranibizumab în monoterapie au prezentat o modificare medie față de valoarea inițială, de +15,0, respectiv +11,5 litere.

Efectul obținut, în ceea ce privește îmbunătățirea acuității vizuale, a fost observat la toți pacienții tratați cu ranibizumab 0,5 mg în monoterapie, indiferent de durata bolii acestora, atât în BRIGHTER, cât și în CRYSTAL. La pacienții cu o durată a bolii de <3 luni, în luna 1, a fost observată o creștere a acuității vizuale cu 13,3 și 10,0 litere; și 17,7 și 13,2 litere în luna 24 în BRIGHTER, respectiv CRYSTAL. Îmbunătățirea acuității vizuale la pacienții cu o durată a bolii ≥12 luni a fost de 8,6, respectiv 8,4 litere în cele două studii. Trebuie avută în vedere începerea tratamentului la momentul stabilirii diagnosticului.

Profilul de siguranță pe termen lung al ranibizumab observat în studiile cu durata de 24 luni corespunde profilului de siguranță cunoscut al ranibizumab.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține ranibizumab la toate subgrupele de copii

și adolescenți în DMS neovasculară, afectarea acuității vizuale determinate de EMD, afectarea acuității vizuale determinate de edemul macular secundar OVR, afectarea acuității vizuale determinate de NVC și retinopatie diabetică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravitreană lunară de ranibizumab la pacienții cu DMS neovasculară, concentrațiile plasmatiche de ranibizumab au fost, în general, scăzute, cu valori maxime situate (C_{max}), în general, sub concentrația de ranibizumab necesară pentru inhibarea activității biologice a FECV cu 50% (11-27 ng/ml, după cum s-a estimat cu ajutorul unui test *in vitro* de proliferare celulară). C_{max} a fost proporțională cu doza în intervalul de dozare între 0,05 și 1,0 mg/ochi. Concentrațiile plasmatiche la un număr limitat de pacienți cu EMD indică faptul că nu poate fi exclusă o expunere sistemică ușor mai ridicată în comparație cu cele observate la pacienții cu DMS neovasculară. Concentrațiile plasmatiche ale ranibizumab la pacienții cu OVR au fost similare sau ușor mai mari în comparație cu cele observate la pacienții cu DMS neovasculară.

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională și de dispariție a ranibizumabului din plasmă la pacienții cu DMS neovasculară tratați cu doza de 0,5 mg, timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al ranibizumabului de la nivelul corpului vitros este de aproximativ 9 zile. După administrarea lunară de ranibizumab 0,5 mg/ochi, C_{max} de ranibizumab din plasmă, atinsă după aproximativ o zi de la administrarea dozei se anticipează că variază, în general, între 0,79 și 2,90 ng/ml iar C_{min} se anticipează că variază, în general, între 0,07 și 0,49 ng/ml. Concentrațiile plasmatiche ale ranibizumab se anticipează a fi de aproximativ 90 000 ori mai mici decât concentrațiile intravitreene de ranibizumab.

Pacienți cu insuficiență renală: Nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea parametrilor farmacocinetici ai ranibizumab la pacienții cu insuficiență renală. În cadrul unei analize de farmacocinetică populațională la pacienții cu DMS neovasculară, 68% (136 din 200) dintre pacienți prezentau insuficiență renală (46,5% ușoară [50-80 ml/min], 20% moderată [30-50 ml/min] și 1,5% severă [< 30 ml/min]). La pacienții OVR 48,2% (253 din 525) aveau insuficiență renală (36,4% ușoară, 9,5% moderată și 2,3% severă). Clearance-ul sistemic a fost puțin mai scăzut, dar acest lucru nu a fost semnificativ din punct de vedere clinic.

Insuficiență hepatică: Nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale ranibizumab la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea bilaterală intravitreană de ranibizumab la maimuța cynomolgus, în doze cuprinse între 0,25 mg/ochi și 2,0 mg/ochi o dată la fiecare 2 săptămâni timp de până la 26 săptămâni a produs efecte oculare dependente de doză.

La nivel intraocular, s-au observat creșteri dependente de doză ale congestiei camerei anterioare și a celulelor atingând nivelul maxim după 2 zile de la injecție. În general, severitatea răspunsului inflamator a scăzut după injecțiile ulterioare sau în perioada de vindecare. În segmentul posterior au existat infiltrate de celule ale corpului vitros și de corp străin care, de asemenea, au avut tendința de a depinde de doză și care s-au menținut, în general, până la sfârșitul perioadei de tratament. În studiul de 26 săptămâni, severitatea inflamației de la nivelul corpului vitros a crescut odată cu numărul de injecții. Cu toate acestea, după vindecare s-au observat semne privind reversibilitatea acestora. Caracterul și încadrarea în timp a inflamației segmentului posterior sugerează un răspuns al anticorpilor mediat pe cale imunologică, care poate fi irelevant din punct de vedere clinic. La unele animale s-a observat formarea cataractei după o perioadă relativ lungă de inflamație intensă, sugerând faptul că modificările de la nivelul cristalinului au fost secundare unei inflamații severe. S-a observat o creștere temporară a presiunii intraoculare ca urmare a injecțiilor intravitreene, indiferent de doză.

Modificările oculare microscopice au fost asociate cu inflamația și nu au indicat procese degenerative.

S-au observat modificări ale inflamației granulomatoase de la nivelul discului optic în cazul unor ochi. Aceste modificări de la nivelul segmentului posterior s-au redus iar în unele cazuri au dispărut în timpul perioadei de recuperare.

Nu s-au observat semne de toxicitate sistemică după administrarea intravitreană. Într-un subgrup de animale la care s-a administrat medicamentul s-au evidențiat anticorpi plasmatici și vitroși la ranibizumab.

Nu sunt disponibile date privind carcinogenitatea sau mutagenitatea.

La maimuțele gestante, tratamentul intravitrean cu ranibizumab, care a avut ca rezultat expuneri sistemice maxime de 0,9-7 ori mai mari decât expunerea clinică prevăzută în scenariul cel mai pesimist, nu a dus la toxicitate asupra dezvoltării fetale sau teratogenitate și nu a avut niciun efect asupra greutății sau structurii placentei, deși, pe baza efectului său farmacologic, ranibizumab trebuie privit ca având potențial teratogen și embriotoxic/fetotoxic.

Absența efectelor mediate de ranibizumab asupra dezvoltării embriofetale este legată în mod plauzibil, în principal, de incapacitatea fragmentului Fab de a traversa placentă. Cu toate acestea, a fost descris un caz în care mama a prezentat concentrații plasmatice mari de ranibizumab, iar ranibizumab a fost prezent în plasma fetală, sugerând că anticorpii anti-ranibizumab a acționat ca proteină transportoare (conținând regiune Fc) pentru ranibizumab, așadar reducând clearance-ul plasmatic matern și permițând transferul placentar. Cum investigațiile privind dezvoltarea embriofetală au fost efectuate la animale gestante, sănătoase, iar boala (de exemplu diabet zaharat) poate modifica permeabilitatea placentară spre un fragment Fab, studiul trebuie interpretat cu rezerve.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

α,α -trehaloză dihidrat
Clorhidrat de histidină monohidrat
Histidină
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatura camerei (25°C), timp de până la 24 ore.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un flacon (din sticlă de tip I), cu dop (din cauciuc clorobutitic), conținând 0,23 ml soluție sterilă.

Mărimea ambalajului este de un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flaconul este exclusiv de unică folosință. Orice cantitate neutilizată din produs trebuie eliminată după administrarea injecției. Nu trebuie utilizat niciun flacon care arată semne de deteriorare sau deschidere. Sterilitatea nu poate fi garantată dacă sigiliul ambalajului nu este intact.

Pentru pregătire și injectare intravitreană sunt necesare următoarele dispozitive medicale de unică folosință:

- un ac cu filtru de 5 μm (18G)
- o seringă sterilă de 1 ml (incluzând un marcaj de 0,05 ml) și un ac pentru injecție (30G x 1/2"), pentru pacienți adulți

Aceste dispozitive medicale nu sunt incluse în acest ambalaj. Ele pot fi obținute separat sau în kituri independente pentru injectare intravitreană (de exemplu, kitul de injectare I2 furnizat de Vortex Surgical).

La pregătirea Ranivisio pentru administrare intravitroasă **la adulți**, vă rugăm să urmați următoarele instrucțiuni:

1. Înainte de aspirare, se scoate capacul fără filet al flaconului și se curăță septul flaconului (de exemplu cu un tampon cu alcool 70%).
2. Asamblați un ac cu filtru de 5 μm (18G x 1/2", 1,2 mm x 40 mm) la o seringă de 1 ml, folosind o tehnică aseptică. Împingeți acul bont cu filtru în centrul dopului flaconului până când acul atinge baza flaconului.
3. Aspirati toată cantitatea de lichid din flacon, menținând flaconul în poziție dreaptă, ușor înclinat, pentru a ușura extragerea completă.
4. Asigurați-vă că pistonul este tras înapoi suficient când goliți flaconul, pentru a goli complet acul cu filtru.
5. Lăsați acul bont cu filtru în flacon și desprindeți seringa de ac. Acul bont cu filtru trebuie înlăturat după extragerea conținutului flaconului și nu trebuie folosit pentru injectarea intravitreană.
6. Atașați ferm un ac pentru injecție (30G x 1/2", 0,3 mm x 13 mm) la seringă, în condiții aseptice.
7. Înlăturați cu grijă capacul fără filet de la acul pentru injecție fără a desprinde acul pentru injecție de seringă.

Notă: țineți de partea inferioară a acului pentru injecție atunci când înlăturați capacul fără filet.

8. Eliminați cu atenție aerul din seringă odată cu surplusul de soluție și ajustați doza la marcajul de 0,05 ml de pe seringă. Seringa este acum gata pentru injectare.

Notă: Nu curățați acul pentru injecție. Nu trageți înapoi pistonul.

După injectare, nu se pune la loc capacul pe ac și nu se detașează de pe seringă. Se elimină seringa utilizată împreună cu acul într-un recipient pentru deșeuri medicale ascuțite sau în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1673/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

08/2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.