

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лаксолан, 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, от бесцветного до светло-коричневого цвета жидкость.

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

Препарат Лаксолан показан у взрослых 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

Лаксолан должен вводиться квалифицированным врачом-офтальмологом, имеющим опыт проведения интравитреальных инъекций.

##### Режим дозирования

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

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

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

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

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

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

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

#### *Терапия препаратом Лаксолан в сочетании с ЛК сетчатки при ДМО и ОВЦВС*

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

Нет опыта одновременного применения препарата Лаксолан 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.

#### Способ применения

Для интравитреальных инъекций.

Флакон предназначен для однократного применения.

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

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

За одну процедуру введение препарата Лаксолан 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 Лаксолан 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.

Инструкции по подготовке лекарственного препарата для введения представлены в разделе 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к ранибизумабу или 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)

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### Прослеживаемость.

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно документировать наименование и номер серии применяемого препарата.

При назначении ранибизумаба следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы и возможного риска кровотечения в следующих случаях:

- 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.

#### **4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Исследования взаимодействия не проводились.

В клинических исследованиях одновременное применение ранибизумаба для лечения снижения ОЗ, связанного с ДМО, с производными тиазолидиндиона не оказывало влияния на результат лечения в отношении ОЗ и толщины центральной зоны сетчатки.

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

Отсутствуют данные по применению ранибизумаба одновременно с фотодинамической терапией (ФДТ) у пациентов со снижением ОЗ, вызванным ХНВ при ПМ.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

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

##### Беременность

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

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

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

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

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

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций.

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

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

<i>Инфекции и инвазии</i>	
<i>Очень часто</i>	Назофарингит;
<i>Часто</i>	Грипп, инфекции мочевыводящих путей (наблюдались только у пациентов с ДМО)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
<i>Часто</i>	Анемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
<i>Часто</i>	Реакция гиперчувствительности
<i>Психические расстройства</i>	
<i>Часто</i>	Тревога
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
<i>Очень часто</i>	Головная боль;
<i>Нечасто</i>	Инсульт
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
<i>Очень часто</i>	Интраокулярное воспаление, воспаление стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, ретинальное кровоизлияние, зрительные нарушения, боль в глазу, помутнение стекловидного тела, конъюнктивальное кровоизлияние, раздражение глаза, чувство «инородного тела» в глазу, слезотечение, блефарит, синдром «сухого» глаза, покраснение глаза, чувство зуда в глазу;
<i>Часто</i>	Дегенеративные изменения сетчатки, поражение сетчатки, отслойка сетчатки, разрыв сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, разрыв пигментного эпителия сетчатки, снижение ОЗ, кровоизлияние в стекловидное тело, поражение стекловидного тела, увеит, ирит, иридоциклит, катаракта, субкапсулярная катаракта, помутнение задней капсулы хрусталика, точечный кератит, эрозия роговицы, клеточная опалесценция в передней камере глаза, нечеткость зрения, кровоизлияние в месте инъекции, кровоизлияние в глаз, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, выделения из глаза, фотопсия, светобоязнь, чувство дискомфорта в глазу, отек века, болезненность века, гиперемия конъюнктивы;
<i>Нечасто</i>	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.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
<i>Часто</i>	Кашель
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
<i>Часто</i>	Тошнота
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	

Часто	Аллергические реакции (сыпь, крапивница, зуд, эритема)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Артралгия
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Повышение внутриглазного давления

Описание отдельных нежелательных реакций

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

В исследованиях у пациентов с нВМД общая частота нефталмологических кровоизлияний (нежелательного явления, которое может быть связано с системным подавлением активности VEGF) у пациентов, получавших ранибизумаб, была несколько повышена. Однако какой-либо четкой прослеживаемой закономерности кровоизлияний разного типа выявить не удалось.

По данным рабочей группы исследователей антитромбоцитарных препаратов (1994 г.) существует связь между развитием артериальных тромбоэмболических осложнений (в т.ч. смертельные исходы в связи с сосудистыми причинами, инфаркт миокарда без летального исхода, геморрагический или ишемический инсульт без летального исхода) и системной биодоступностью высокоактивных ингибиторов VEGF. Частота развития тромбоэмболических осложнений в течение первого года лечения в группе пациентов, получавших препарат 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 препаратом ранибизумаб, существует риск развития иммунных реакций. Данные, отражающие количество пациентов, у которых с использованием различных иммунологических диагностических тестов выявлены антитела к ранибизумабу, существенно зависят от специфичности и чувствительности указанных тестов.

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

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

Клиническая значимость иммунореактивности к препарату на данный момент остается невыясненной.

Мета-анализ совокупных данных по безопасности выявил, что при применении ранибизумаба в дозе 0,5 мг у пациентов с ДМО, частота случаев инфицирования/воспаления неглазных ран, не относящихся к серьезным, была выше, чем в группе контроля (1,85/100 пациенто/лет против 0,27/100 пациенто/лет). Причинно-следственная связь с ранибизумабом неясна.

#### Дети

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

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Контактные данные уполномоченных организаций государств – членов ЕАЭС, где планируется регистрация препарата, представлены ниже:

#### Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь,  
д. 4, стр. 1  
Федеральная служба по надзору в сфере  
здравоохранения (Росздравнадзор)  
Телефон: +7 (800) 550-99-03  
Электронная почта:  
[pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)  
<http://roszdravnadzor.ru>

#### Республика Беларусь

220037, г. Минск,  
пер. Товарищеский, 2а  
УП «Центр экспертиз и испытаний в  
здравоохранении»  
Тел./факс: +375 17 242-00-29  
Электронная почта:  
[rcip@rceth.by](mailto:rcip@rceth.by)  
Сайт: <http://www.rceth.by>

#### **4.9. Передозировка**

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



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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Офтальмологические препараты, средства, применяемые при заболеваниях сосудистой оболочки глаза, средства, препятствующие новообразованию сосудов.

Код АТХ: S01LA04

Лаксолан является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

#### Механизм действия

Ранибизумаб является фрагментом гуманизированного антитела к эндотелиальному фактору роста сосудов А (VEGF-A). Он избирательно связывается с VEGF-A (VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub>) и предотвращает его взаимодействие с рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGFR<sub>1</sub> и VEGFR<sub>2</sub>), 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 возрастной макулярной дегенерации (нВМД), развитие хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), включая ХНВ вследствие патологической миопии (ПМ), и уменьшает макулярный отек (МО) вследствие диабетической ретинопатии (ДР) или окклюзии (тромбоза) вен сетчатки (ОВС), сопровождающийся снижением остроты зрения (ОЗ).

#### 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. По данным исследований MARINA и ANCHOR продолжение терапии ранибизумабом оказывало положительный эффект у пациентов с потерей  $\geq 15$  букв от максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) на протяжении первого года лечения (Таблица 1).

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

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 (%) (первичная конечная точка)	12 мес	62%	95%	64%	96%
	24 мес	53%	90%	66%	90%
	12 мес	5%	34%	6%	40%

Улучшение ОЗ $\geq 15$ букв (%) <sup>1</sup>	24 мес	4%	33%	6%	41%
Среднее изменение ОЗ (стандартное отклонение) <sup>1</sup> (букв)	12 мес	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	24 мес	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

\*вФДТ – фотодинамическая терапия с вертепорфином

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 отображены в таблицах ниже (Таблица 2, Таблица 3).

**Таблица 2. Оценка эффективности к 12 месяцу (RESTORE) и к 36 месяцу (RESTORE Extension). <sup>1</sup>p<0,0001**

Оценка эффективности к 12 месяцу (RESTORE)	Ранибизумаб 0,5 мг, n=115	Ранибизумаб 0,5 мг + ЛК, n=118	Лазерная коагуляция, n=110
Среднее изменение МКОЗ к 12 месяцу (стандартное отклонение)	+6,1 (6,4) <sup>1</sup>	+5,9 (7,9) <sup>1</sup>	+0,8 (8,6)
Среднее изменение МКОЗ к 12 месяцу (стандартное отклонение)	+6,8 (8,3) <sup>1</sup>	+6,4 (11,8) <sup>1</sup>	+0,9 (11,4)
Улучшение ОЗ $\geq 15$ букв или МКОЗ $\geq 84$ букв на 12 месяцев (%)	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 лазерная коагуляция n=74
Среднее изменение МКОЗ на 24 месяце (стандартное отклонение)	+7,9 (9,0)	+6,7 (7,9)	+5,4 (9,0)
Среднее изменение МКОЗ на 36 месяце (стандартное отклонение)	+8,0 (10,1)	+6,7 (9,6)	+6,0 (9,4)
Улучшение ОЗ $\geq 15$ букв или МКОЗ $\geq 84$ букв на 36 месяцев (%)	27,7	30,1	21,6
Среднее количество инъекций (12–35 месяцы)	6,8	6,0	6,5

**Таблица 3. Оценка эффективности в исследовании RETAIN. 1p<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 (стандартное отклонение)	+5,9 (5,5) <sup>1</sup>	+6,1 (5,7) <sup>1</sup>	+6,2 (6,0)
Среднее изменение МКОЗ за период с 1 по 24 месяц (стандартное отклонение)	+6,8 (6,0)	+6,6 (7,1)	+7,0 (6,4)
Среднее изменение МКОЗ к 24 месяцу (стандартное отклонение)	+8,3 (8,1)	+6,5 (10,9)	+8,1 (8,5)
Улучшение ОЗ ≥15 букв или МКОЗ ≥84 букв на 24 месяце (%)	25,6	28,0	30,8
Среднее количество инъекций	12,4	12,8	10,7

Снижение остроты зрения, вызванное макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки Безопасность и эффективность применения ранибизумаба при МО вследствие ОВС оценивалась в исследованиях BRAVO (МО при окклюзии ветви центральной вены сетчатки, ОВЦВС) и CRUISE (МО при окклюзии центральной вены сетчатки, ОЦВС).

Ключевые данные оценки эффективности в исследованиях BRAVO и CRUISE отображены в таблице (Таблица 4).

**Таблица 4. Оценка эффективности на 6 и 12 месяцах (BRAVO и CRUISE). 1p<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 <sup>1</sup> (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Улучшение ОЗ ≥15 букв на 12 месяце (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Пациенты, которым потребовалась ЛК в течение 12 месяцев (%)	61,4	34,4	-	-

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

Отдаленные результаты безопасности и эффективности применения ранибизумаба оценивались в исследованиях BRIGHTER (МО при ОВЦВС) и CRYSTAL (МО при ОЦВС) (Таблица 5).

**Таблица 5. Оценка эффективности к 6 и 24 месяцам (BRIGHTER и CRYSTAL).**

	<b>BRIGHTER</b>		<b>CRYSTAL</b>	
	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 <sup>1</sup> (букв) (стандартное отклонение)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Среднее изменение МКОЗ к 24 месяцу <sup>1</sup> (букв) (стандартное отклонение)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Улучшение ОЗ $\geq 15$ букв к 24 месяцу (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Среднее количество инъекций (стандартное отклонение)	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)

<sup>1</sup>p<0,0001 в BRIGHTER на 6 мес для сравнений каждой из групп терапии ранибизумаба с группой терапии ЛК, в CRYSTAL на 24 мес для сравнения с предполагаемым отсутствием изменения от исходного.

*Снижение остроты зрения, вызванное хориоидальной неоваскуляризацией*

Безопасность и эффективность применения ранибизумаба при ХНВ, не обусловленной вВМД и/или ПМ, оценивалась в исследовании MINERVA (Таблица 6, Таблица 7).

**Таблица 6. Оценка эффективности на 2 месяце (MINERVA). 1p<0,001**

	<b>Ранибизумаб 0,5 мг (n=119)</b>	<b>Имитация инъекции (n=59)</b>
Среднее изменение МКОЗ ко 2 месяцу (букв) (предел среднего) <sup>1</sup>	+9,5	-0,4
Улучшение ОЗ $\geq 10$ букв или МКОЗ $\geq 84$ букв (%)	42,4	14,0
Отсутствие потери > 10 букв ко 2 месяцу (%)	99,2	91,2
Уменьшение толщины центральной зоны сетчатки ко 2 месяцу (мкм) (предел среднего) <sup>1</sup>	77	-9,8

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

	<b>Эффект лечения по сравнению с плацебо (букв)</b>	<b>Количество пациентов (в обеих группах сравнения)</b>
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.

*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 (Таблица 8).

**Таблица 8. Оценка эффективности за 3 и 12 месяцев (RADIANCE).  $1p < 0,00001$  по сравнению с группой 3**

	<b>Группа 1</b> Ранибизумаб 0,5 мг «стабильность зрения», (n=105)	<b>Группа 2</b> Ранибизумаб 0,5 мг «активность заболевания», (n=116)	<b>Группа 3</b> вФДТ (n=55)
<b>3 мес</b>			
Среднее изменение МКОЗ за 3 месяца <sup>1</sup> (букв) (стандартное отклонение)	+10,5	+10,6	+2,2
Улучшение ОЗ $\geq 15$ букв или МКОЗ $\geq 84$ букв (%)	38,1%	43,1%	14,5%
<b>12 мес</b>			
Количество инъекций за 12 месяцев: среднее/медиана	4,6 / 4,0	3,5 / 2,5	- / -
Среднее изменение МКОЗ за 12 месяцев <sup>1</sup> (букв) (стандартное отклонение)	+12,8	+12,5	-
Улучшение ОЗ $\geq 15$ букв или МКОЗ $\geq 84$ букв (%)	53,3%	51,7%	-

*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 панретинальной

лазеркоагуляцией (ПРЛК). Динамика тяжести заболевания оценивалась по фотографиям глазного дна с использованием шкалы оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS) (Таблица 9).

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

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

В 1 год исследования Protocol S улучшение на  $\geq 2$  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  $\geq 2$  ступени по шкале DRSS с начала исследования по сравнению с 23,1 % (n = 46) глаз из группы ПРЛК. В группе ранибизумаба наблюдалось улучшение на  $\geq 2$  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.

*Результаты исследования эффективности и безопасности препарата Лаксолан в сравнении с препаратом Луцентис у пациентов с нВМД*

Оценка эффективности и безопасности проводилась в объединенной когорте пациентов, принимавших участие в сравнительных клинических исследованиях RBS-AMD-I и RBS-AMD-III. Была продемонстрирована сопоставимость между группами по достижению основного показателя эффективности, доле пациентов (%) с приростом показателя максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) по шкале ETDRS на 15 и более букв на Неделе 8 в сравнении с исходным уровнем. В группе пациентов, получавших Лаксолан, прирост показателя МКОЗ по шкале ETDRS на Неделе 8 был достигнут у 18 из 107 пациентов (16,8%), в группе Луцентис – у 9 из 59 пациентов (15,3%). Статистически значимая разница между группами по первичной конечной точке отсутствует, 95% ДИ для разницы по доле пациентов составил [- 11,3%; 14,5%]. Медиана изменения оставила 5 букв по шкале ETDRS в обеих группах (p=0,69). Не было выявлено статистически значимых различий по всем вторичным критериям эффективности. К 24 неделе лечения потеря МКОЗ на 15 и более букв относительно исходного уровня была зарегистрирована у 14,3% пациентов в группе препарата Лаксолан и у 14% пациентов в группе получавших Луцентис (p=0,45). Измерение толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) относительно исходного уровня показало, что медиана изменения ТЦЗС в группе препарата Лаксолан составила -60 мкм, в группе Луцентис -48 мкм на Неделе 8, на Неделе 24 медиана изменения ТЦЗС составила -63 мкм и -81,5 мкм соответственно. Статистически значимой разницы между

группами не выявлено в обеих временных точках ( $p > 0,05$ ). Число (доля) пациентов с наличием (неполным разрешением) интравитреальной и субретинальной жидкости исходно, на Неделе 8 и на Неделе 24 не отличалось между группами терапии ( $p > 0,05$ ). В группе препарата Лаксолан доля пациентов с наличием интравитреальной и субретинальной жидкости сократилась с 63,74% на скрининге до 29,67% на Неделе 8 ( $p < 0,001$ ) и далее до 21,98% на Неделе 24 ( $p < 0,001$ ). В группе препарата Луцентис доля пациентов с наличием интравитреальной и субретинальной жидкости сократилась с 72,09% на скрининге до 30,23% на Неделе 8 ( $p < 0,001$ ) и далее до 23,26% на Неделе 24 ( $p < 0,001$ ). Также не было выявлено статистически значимой динамики числа пациентов с наличием ингибирования утечки ХНВ между визитами в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Препараты одинаково хорошо переносились в обеих группах лечения, не было выявлено статистически значимых различий по числу развития нежелательных реакций.

### Дети

#### *Снижение остроты зрения, вызванное хориоидальной неоваскуляризацией*

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.

## **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

Биодоступность ранибизумаба после интравитреального введения очень низкая. Моделирование на основе популяционной фармакокинетики показало, что концентрация ранибизумаба в плазме крови приблизительно в 90000 раз ниже таковой в стекловидном теле при использовании дозы препарата 0,3 мг и в 140000 раз ниже при дозе 0,5 мг.

### Элиминация

По данным моделирования с учетом плазменного клиренса ранибизумаба, период полувыведения дозы 0,5 мг из стекловидного тела в среднем составляет 9 дней. Было

спрогнозировано, что установившаяся минимальная концентрация ранибизумаба составляет 0,22 нг/мл для дозы 0,5 мг. Также было рассчитано, что максимальная концентрация ранибизумаба в сыворотке крови после интравитреальной инъекции достигается через около 12 часов.

#### Почечная недостаточность

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

#### Печеночная недостаточность

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

#### Дети

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Трегалозы дигидрат,  
гистидина гидрохлорида моногидрат,  
гистидин, полисорбат 20,  
вода для инъекций.

### **6.2. Несовместимость**

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света. Не замораживать.

Перед применением невскрытый флакон может до 24 часов храниться при комнатной температуре (до 25 °С).



### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

Флакон из стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой резиновой, с обкаткой колпачком алюминиево-пластиковым с контролем первого вскрытия.

На боковую поверхность колпачков допускается нанесение номера серии «ин-балк».

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

Нет особых требований к утилизации.

Препарат Лаксолан применяют только в виде интравитреальных инъекций.

Для подготовки к интравитреальной инъекции потребуются следующие одноразовые медицинские изделия:

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

Приготовление раствора 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 до отметки 0,8-0,9 мл для полного перехода раствора из иглы, снабженной фильтром, в шприц.
5. Затем иглу, снабженную фильтром, отсоединяют от шприца и оставляют во флаконе. После извлечения раствора из флакона иглу, снабженную фильтром, утилизируют надлежащим образом.

Внимание! Иглу, снабженную фильтром, нельзя использовать для интравитреального введения.

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 отметке 0,05 мл. Только после этого можно вводить препарата в стекловидную камеру глаза.

Внимание: нельзя прикасаться к игле для инъекций и отодвигать поршень назад после установки на отметке 0,05 мл.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

АО «ГЕНЕРИУМ»,

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,  
тел.: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

в Российской Федерации

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

Тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

в Республике Беларусь

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

Тел. 8-820-007-33338

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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