

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 361 cod (S01LA04): DCI RANIBIZUMABUM

Ranibizumab este un fragment de anticorp monoclonal umanizat produs pe celule de Escherichia coli prin tehnologie de recombinare a ADN-ului. 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 afectarea vizuală cauzată de edemul macular diabetic.

I. Indicații terapeutice

Ranibizumab este indicat la adulți pentru:

- Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)
- Tratamentul neovascularizației (forma umedă) din cadrul degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

- Pacienți adulți cu afectarea acuității vizuale determinate de edemul macular diabetic
- Pacienți adulți cu afectarea acuității vizuale determinate de neovascularizația maculară din DMLV

2. Criterii de excludere

- Pacienți cu hipersensibilitate la unul din componenții medicamentului.
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

III. Tratament

1. Doze

Ranibizumab trebuie administrat de un oftalmolog cu experiență în injectarea intravitreană. Doza recomandată de la adulți, pentru ambele indicații, 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.

2. 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.

Flaconul 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 blefarostat 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 intravitroase.

Înainte de injectare trebuie să se administreze un anestezic adecvat și un bactericid topic cu spectru larg pentru a dezinfecta tegumentul periocular, suprafața pleoapelor și suprafața oculară, în conformitate cu practica locală.

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

3. Perioada de tratament

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.

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, parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea ranibizumab trebuie întreruptă.

Monitorizarea evoluției bolii poate include examinarea clinică, testarea funcțională sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerență optică maculară 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 până la o lună o dată pentru EMD.

Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum două săptămâni o dată pentru DMLV, forma umedă.

Dacă reapare evoluția bolii, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scurtat în consecință.

Ranibizumab și fotocoagularea cu laser în cazul EMD

Există o oarecare experiență privind ranibizumab administrat concomitent cu fotocoagularea cu laser. Atunci când se administrează în aceeași zi, ranibizumab trebuie administrat la cel puțin 30 minute după fotocoagularea cu laser. Ranibizumab poate fi administrat și pacienților cărora li

s-a administrat anterior fotocoagularea cu laser.

4. Ajustare doze

- Vârstnici
 - Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Există experiență limitată la pacienții cu EMD/DMLV, cu vârsta peste 75 ani.
- Insuficiență renală
 - Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.
- 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.

IV. Contraindicații

- Pacienții cu infecții oculare sau perioculare active sau suspectate.
- Pacienții cu inflamații intraoculare active severe.

V. Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse raportate după administrarea ranibizumab sunt legate de procedura de injectare intravitroasă (a se consulta RCP produs)

VI. 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 în registrul de la sala de operații sau sala de tratament unde s-a efectuat injectarea.

Reacții aferente injectării intravitreene

Injectările intravitreene, inclusiv cele cu ranibizumab, s-au asociat cu endoftalmită, inflamații intraoculare, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură retiniană și cataractă traumatică iatrogenă. 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 oricare 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. Atât presiunea intraoculară, cât și perfuzarea 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.

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. 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).

Fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Nu există date disponibile privind fertilitatea.

Sarcina

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

Nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării ranibizumab.

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

Procedura de administrare a tratamentului poate determina tulburări de vedere temporare, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă aceste simptome nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când aceste tulburări de vedere temporare nu dispar.

Pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral

Există date limitate privind siguranța tratamentului pentru EMD/DMLV, la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau accidente vasculare ischemice tranzitorii. Este necesară precauție în cazul tratamentului acestor pacienți.

VII. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea evoluției bolii după tratament și evaluarea eficacității acestuia include examinarea clinică, testarea funcțională (acuitatea vizuală) sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerență optică maculară sau angiografie cu fluoresceină) pentru măsurarea grosimii maculei la o lună postinjecție.

VIII. Întreruperea tratamentului

Situațiile de întrerupere definitivă sunt :

- refuzul pacientului de a mai continua tratamentul;
- parametri vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, cu o deteriorare persistentă a acuității vizuale și identificarea modificărilor anatomice care sugerează răspuns neadecvat la terapie. Aceste evidențe include creșterea progresivă în dimensiuni a leziunii confirmată prin angiofluorografie, înrăutățirea parametrilor OCT indicatori ai neovascularizației coroidiene sau alte evidențe care demonstrează progresia bolii (hemoragii noi semnificative sau exudate) în ciuda tratamentului optim la 3 vizite consecutive;
- hipersensibilitate stabilită sau suspicioasă la unul din componentele medicamentului;
- scăderea acuității vizuale cu cea mai bună corecție în ochiul tratat la mai puțin de 15 litere (absolute) la 2 vizite consecutive ale ochiului tratat atribuite DMLV, în absența altei patologii;
- scăderea acuității vizuale cu cea mai bună corecție în ochiul tratat cu > de 30 de litere comparativ cu vizita baseline sau cu valoarea cea mai bună a acuității vizuale obținută de la vizita baseline , indicând fie un efect slab al tratamentului, fie un efect advers;

Situațiile de întrerupere temporară includ:

1. Inactivarea bolii

Boala se consideră inactivă când:

- fluid persistent în absența leakage-ului demonstrat de angiofluorografie sau alte evidențe care să sugereze lipsa de creștere în dimensiune a leziunii, lipsa de noi hemoragii sau exudate;
- lipsa de înrăutățire a indicatorilor OCT privind activitatea neovascularizației coroidiene după discontinuitatea recentă a tratamentului;
- lipsa creșterii leziunii după discontinuitatea recentă a tratamentului;
- lipsa deteriorării vederii atribuită activității neovascularizației coroidiene.

2. Prezența efectelor adverse legate de medicament sau procedura de injectare:

- endoftalmita
- dezlipirea de retină
- uveită severă
- severe uncontrolled uveitis
- d.infecție perioculară în derulare
- alte complicații oculare atribuite ranibizumab sau procedurii de injectare
- fenomene trombembolice, incluzând infarctul miocardic sau accidentele vasculare cerebrale în primele 3 luni după tratament sau fenomene trombembolice recurente în legătură cu tratamentul cu ranicizumab

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea de oftalmologie.”