

- АТХ классификация: S01LA05 Афлиберцепт
- Мнн или группировочное наименование: Ритонавир
- Фармакологическая группа: S01P - ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИНЕОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
- Производитель: BAYER HEALTH PHARMACEUTICALS
- Владелец лицензии: BAYER HEALTHCARE
- Страна: Германия
- **Эйлеа®**

Торговое название

Эйлеа®

Международное непатентованное название

Афлиберцепт

Лекарственная форма

Раствор для инъекций, 40 мг/мл

Состав

1 мл препарата содержит

активное вещество - афлиберцепта 40 мг,
вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия дигидрофосфат моногидрат, натрия гидрофосфат гептагидрат, сахароза, полисорбат 20, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный, слегка опалесцирующий раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний глаз. Средства для лечения сосудистых расстройств окологлазного пространства. Антинеоваскулярные средства. Афлиберцепт.

Код АТХ S01LA05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция / распределение

После интравитреального введения афлиберцепт медленно проникает в системный кровоток и находится, главным образом в виде неактивного стабильного комплекса с VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), однако только «свободный афлиберцепт» может связываться с эндогенным VEGF.

Максимальная концентрация свободного афлиберцепта в плазме крови (системный C_{max}) низкая и в среднем составляет приблизительно 0,02 микрограмма/мл (в диапазоне от 0 до 0,054) в течение 1-3 дней после интравитреального введения 2 мг, а через две недели после введения дозы не обнаруживается в плазме. При интравитреальном введении каждые 4 недели афлиберцепт не кумулирует в плазме.

Предполагается, что после интравитреального введения пациентам 2 мг препарата, средняя максимальная концентрация свободного афлиберцепта в плазме крови более чем в 100 раз ниже концентрации афлиберцепта, необходимой для связывания половины максимального уровня системного VEGF. Таким образом, системный фармакодинамический эффект (такой как, изменения АД) маловероятен.

Экскреция

Свободный афлиберцепт связывается с VEGF для формирования стабильного инертного комплекса. Как и в случае с другими крупными белками предполагается, что свободный и связанный афлиберцепт будет выводиться путем протеолитического катаболизма.

Фармакодинамика

Афлиберцепт представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов рецепторов VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) 1 и 2, соединенных с Fc-фрагментом человеческого IgG1.

Афлиберцепт вырабатывается в клетках K1 яичника китайского хомячка (CHO/ЯКХ) путем рекомбинантной ДНК-технологии.

Механизм действия

Эндотелиальный сосудистый фактор роста A (VEGF-A) и плацентарный фактор роста (PlGF) относятся к семейству ангиогенных факторов, которые могут действовать в качестве активного митогенного, хемотаксического фактора и фактора сосудистой проницаемости для эндотелиальных клеток. VEGF действует посредством тирозинкиназы двух рецепторов, VEGFR-1 и VEGFR-2, которые присутствуют на поверхности эндотелиальных клеток. PlGF связывается только с фактором VEGFR-1, который также присутствует на поверхности лейкоцитов. Излишняя активация рецепторов VEGF-A может привести к патологической неоваскуляризации и повышенной проницаемости сосудов.

Возможен синергизм между фактором PlGF и VEGF-A в этих процессах, также известно, что фактор PlGF способствует лейкоцитарной инфильтрации и сосудистому воспалению. Множество глазных болезней связаны с патологической неоваскуляризацией, сосудистым пропотеванием, которые могут привести к утолщению или отеку сетчатки, что, как полагают, способствует потере зрения.

Афлиберцепт действует как растворимый рецептор-«ловушка», который связывает все изоформы VEGF-A и PlGF с большей аффинностью, чем их природные рецепторы, и таким образом ингибирует связывание и активацию нативных рецепторов VEGF. Константа равновесной диссоциации (K_D) для связывания афлиберцепта, с человеческим VEGF-A₁₆₅ составляет 0,5 промилле, а для человеческого VEGF-A₁₂₁ составляет 0,36 промилле. Константа K_D для связывания с человеческим PlGF-2 составляет 39 промилле.

Исследования на животных показали, что афлиберцепт может предотвращать патологическую неоваскуляризацию и пропотевание жидкости из сосудов на ряде различных моделей глазных болезней. Например, интравитреальное введение афлиберцепта обезьянам предотвращало развитие выраженной хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ/CNV) после повреждения лазерным лучом, и способствовало уменьшению пропотевания жидкости через сосуды на установленных участках патологической хориоидальной неоваскуляризации.

Фармакодинамические эффекты

Неоваскулярная влажная возрастная макулярная дегенерация (влажная ВМД) характеризуется патологической хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ). Пропотевание крови или жидкости из участков ХНВ может вызывать отек сетчатки и/или суб-/интратретинальное кровоизлияние, приводящее к потере остроты зрения.

У пациентов, получающих препарат Эйлеа® (одна инъекция в месяц в течение трех первых месяцев, с последующей одной инъекцией каждые 2 месяца), отмечалось уменьшение толщины сетчатки вскоре после начала лечения и уменьшение среднего размера патологического участка ХНВ, что соответствует результатам, полученным у пациентов на фоне ежемесячного введения ранибизумаба в дозе 0,5 мг.

Макулярный отек вследствие окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей

При окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей возникает ишемия сетчатки, провоцирующая высвобождение VEGF, которые в свою очередь дестабилизируют плотные соединения и способствуют пролиферации эндотелиальных клеток. Повышение активности VEGF приводит к нарушению гематоретинального барьера, и такая повышенная сосудистая проницаемость приводит к отеку сетчатки, стимулированию роста эндотелиальных клеток и неоваскуляризации.

У пациентов, получающих лечение Эйлеа® (одна инъекция раз в месяц на протяжении шести месяцев) наблюдалась постоянная, быстрая и устойчивая ответная реакция в отношении морфологии (толщина центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) по данным ОКТ (оптической когерентной томографии)). Улучшение среднего показателя ТЦЗС сохранялось на протяжении 24 недель.

Диабетический макулярный отек

Диабетический макулярный отек характеризуется повышенной проницаемостью сосудов и повреждением капилляров сетчатки, что может вызвать потерю остроты зрения.

У пациентов, получавших препарат Эйлеа®, вскоре после начала лечения наблюдался быстрый и устойчивый морфологический ответ (толщина центральной зоны сетчатки [ТЦЗС]), согласно оценке данных ОКТ. Среднее изменение в ТЦЗС от исходного уровня значения к 52 неделе было статистически значимым в пользу Эйлеа®.

Миопическая хориоидальная неоваскуляризация

Миопическая хориоидальная неоваскуляризация является частой причиной потери зрения у взрослых с патологической миопией.

Она развивается как ранозаживляющий механизм вследствие разрыва мембраны Бруха и представляет собой наиболее угрожающее зрению событие при патологической миопии.

Показания к применению

- неоваскулярная (влажная) возрастная макулярная дегенерация (ВМД)
- нарушение зрения вследствие макулярного отека, обусловленного окклюзией вен сетчатки (центральной вены сетчатки (ОЦВС) и ее ветвей (ОВВС))
- нарушение зрения вследствие диабетического макулярного отека (ДМО) - нарушение зрения вследствие миопической хориоидальной неоваскуляризации (миопической ХНВ)

Способ применения и дозы

Эйлеа® предназначен только для интравитреального введения.

Препарат должен вводиться только квалифицированным врачом, имеющим опыт проведения интравитреальных инъекций.

Каждый флакон содержит 0.278 мл раствора для интравитреального введения, что предоставляет извлекаемый объем 0.1 мл.

Разовая доза препарата во флаконе составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл (0.05 мл) раствора для инъекций.

Режим дозирования

Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация

Рекомендованная доза Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл (0.05 мл) раствора для инъекций.

Лечение Эйлеа® начинают с трех последовательных инъекций 1 раз в месяц (каждые 4 недели в течение первых 12 недель) с дальнейшей инъекцией 1 раз каждые 2 месяца. Нет необходимости в проведении мониторинга между инъекциями.

После первых 12 месяцев лечения Эйлеа®, интервал между инъекциями может быть продлен на основании визуальных и анатомических результатов. В этом случае график обследований должен устанавливаться лечащим врачом и при этом он может быть чаще, чем график инъекций.

Макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены сетчатки или ее ветвей)

Рекомендованная доза Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл (0.05 мл) раствора для инъекций.

После начальной инъекции препарата лечение проводят каждый месяц. Интервал между двумя инъекциями не должен быть короче одного месяца.

Если визуальные и анатомические результаты не указывают на пользу проводимой непрерывной терапии, инъекции Эйлеа® следует прекратить.

Лечение продолжают до достижения максимальной остроты зрения и/или отсутствия признаков активности заболевания. Возможна необходимость в выполнении 3-х или более последовательных ежемесячных инъекций.

Лечение затем можно продолжить в режиме treat-and-extend (лечить-и-увеличивать) с постепенным увеличением интервалов между инъекциями для поддержания стабильных визуальных и/или анатомических результатов, однако имеется недостаточно данных, чтобы сделать заключение о длительности этих интервалов. Если отмечается ухудшение визуальных и/или анатомических результатов необходимо сократить интервал в лечении, соответственно.

График мониторинга и лечения должен определяться лечащим врачом на основании индивидуальной реакции пациента.

Мониторинг активности заболевания включает в себя проведение клинического обследования, функциональных тестов или методов визуализации (например, оптической когерентной томографии или флуоресцентной ангиографии).

Диабетический макулярный отек

Рекомендованная доза Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл (0.05 мл) раствора для инъекций.

Лечение Эйлеа® начинают с пяти последовательных инъекций 1 раз в месяц с дальнейшим интервалом лечения 1 инъекция в 2 месяца. Нет необходимости в проведении мониторинга между инъекциями.

После первых 12 месяцев лечения Эйлеа®, интервал между инъекциями может быть продлен на основании визуальных и анатомических результатов. График обследований должен устанавливаться лечащим врачом.

Если визуальные и анатомические результаты не указывают на пользу проводимой непрерывной терапии, инъекции Эйлеа® следует прекратить.

Миопическая хориоидальная неоваскуляризация

Рекомендованная доза Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл (0.05 мл) раствора в виде однократной интравитреальной инъекции.

Дополнительные дозы могут вводиться, если визуальные и/или анатомические результаты свидетельствуют о сохранении признаков заболевания. При развитии рецидива необходимо лечение как в случае новой манифестации заболевания.

График обследований должен устанавливаться лечащим врачом.

Интервал между двумя инъекциями не должен быть короче одного месяца.

Дополнительная информация для особых категорий пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек

Не проводилось каких-либо специальных исследований Эйлеа® у больных с нарушениями функции печени и почек. Доступные данные не предполагают коррекции дозы у таких пациентов.

Пожилые пациенты

Специальных предостережений не существуют. Имеется ограниченный опыт применения у больных старше 75 лет с диабетическим макулярным отеком.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность в данной возрастной группе не установлена.

Нет обоснования для применения Эйлеа® в педиатрической популяции по показаниям ВМД, ОЦВС и ОВВС, ДМО, миопической ХНВ

Техника введения

Интравитреальные введения должны осуществляться квалифицированным врачом, имеющим опыт проведения интравитреальных инъекций в соответствии с медицинскими стандартами и действующими руководящими положениями. В целом, должна обеспечиваться адекватная анестезия и асептика, включая наружные бактерицидные средства широкого спектра (например, повидон-йод), наносимые на кожу вокруг глаза, веко и поверхность глаза.

Рекомендуется применять хирургическую дезинфекцию рук, использовать стерильные перчатки, стерильные салфетки, стерильные векорасширители (или эквивалент).

Иглу для инъекций следует вводить на 3,5–4 мм кзади от лимба в полость стекловидного тела, избегая области горизонтальной меридианы и направляя иглу к центру глазного яблока. Затем следует выполнить инъекцию 0.05 мл раствора; для последующих инъекций следует использовать разные места склеры.

Сразу после интравитреальной инъекции должно быть начато наблюдение за пациентами на предмет выявления возможного повышения внутриглазного давления. Надлежащий мониторинг может состоять из проверки перфузии диска зрительного нерва или тонометрии. При необходимости следует обеспечить доступ к стерильному оборудованию для проведения парацентеза.

После интравитреальной инъекции пациентов необходимо проинструктировать о том, что они должны без промедления сообщать о каких-либо симптомах эндофтальмита (например, глазная боль, покраснение глаза, светобоязнь, нечеткость зрения).

Каждый флакон должен применяться только для лечения одного глаза.

После инъекции любой неиспользованный продукт должен быть утилизирован.

Инструкция по введению изложена в отдельном разделе.

Побочные действия

Серьезные побочные реакции, связанные с инъекцией Эйлеа® наблюдались менее чем в одной из 2200 проведенных интравитреальных инъекций, и включали слепоту, эндофтальмит, отслойку сетчатки, травматическую катаракту, кровоизлияния в стекловидное тело, катаракту, отслойку стекловидного тела, и повышение внутриглазного давления (смотрите раздел «Особые указания»).

Наиболее частыми побочными реакциями (как минимум у 5% пациентов, получивших терапию Эйлеа®) были кровоизлияние под конъюнктиву (24%), снижение остроты зрения (10%), боль в глазу (10%), повышение внутриглазного давления (7%), отслойка стекловидного тела (7%), плавающие помутнения стекловидного тела (6%) и катаракта (6%).

Перечисленные ниже данные по безопасности препарата включают в себя все побочные реакции, основанные на исследованиях фазы III, с допустимой возможностью их взаимосвязи с процедурой инъекции или с самим препаратом

Очень часто (≥1/10)

- снижение остроты зрения
- кровоизлияние под конъюнктиву
- боль в глазу

Часто (≥1/100, <1/10)

- разрыв пигментного эпителия сетчатки*, отслойка пигментного эпителия сетчатки, дегенерация сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, повреждение роговицы, повышение внутриглазного давления, нечеткость зрения, плавающие помутнения стекловидного тела, отек роговицы, отслойка стекловидного тела, боль в месте введения, ощущение инородного тела в глазах, повышенное слезоотделение, отек век, кровоизлияние в месте введения, точечный кератит, гиперемия конъюнктивы, окулярная гиперемия

Нечасто (≥1/1 000 <1/100)

- реакции гиперчувствительности
- эндофтальмит**, отслойка сетчатки, разрыв сетчатки, ирит, иридоциклит, кортикальная катаракта, помутнение хрусталика, отек роговицы, повреждение эпителия роговицы, раздражение в месте введения, ощущение дискомфорта в глазу, раздражение век, воспаление передней камеры глаза.

Редко (≥1/10 000, <1/1 000)

- слепота, увеит, травматическая катаракта, воспаление стекловидного тела, гипопион

*Состояния, о которых известно, что они связаны с влажной ВМД. Наблюдались только в исследованиях влажной ВМД.

**Эндофталмит с положительной и отрицательной культурой.

Описание отдельных побочных реакций

Артериальные тромбоэмболические явления

Артериальные тромбоэмболические явления (АТЯ)– это побочные реакции, потенциально связанные с ингибированием системного эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). Существует теоретический риск развития АТЯ после интравитреального применения ингибиторов VEGF.

АТЯ, как это определено критериями Сотрудничества Антитромбоцитарных исследователей (АРТС), включают в себя нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сосудистую смерть (включая смерть неизвестной этиологии)

Частота АТЯ у больных с ВМД в исследованиях III фазы в течение 96 недель была 3,3% (60 из 1,824) в комбинированной группе пациентов, получавших Эйлеа® по сравнению с 3,2% (19 из 595) у пациентов, получавших ранибизумаб (см. раздел «Фармакодинамические свойства»). Соответствующие цифры в исследованиях отмечались у пациентов с ДМО в течение первых 52 недель как 3,3% (19 из 578) на фоне Эйлеа® и 2,8% (8 из 287) в контрольной группе) (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

Частота АТЯ у больных с ОЦВС в исследованиях III фазы продолжительностью 76/100 недель была 0,6% (2 из 317) у пациентов, получавших, по крайней мере, одну дозу Эйлеа® по сравнению с 1,4% (2 из 142) в группе пациентов, получавших только имитацию инъекции (см. раздел «Фармакодинамические свойства»). Частота АТЯ у больных с ОБВС в исследованиях III фазы продолжительностью 52 недели была 0% (0 из 91) у пациентов, получавших Эйлеа® сравнению с 2,2% (2 из 92) в контрольной группе (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

Один из пациентов в контрольной группе получил лечение препаратом Эйлеа® в качестве «терапии спасения».

Частота АТЯ у больных с миопической ХНВ в исследовании продолжительностью 48 недель была 1,1% (1 из 91) на фоне Эйлеа® по сравнению с 0% (0 из 31) в контрольной группе).

Как и для других препаратов белковой природы существует вероятность развития иммуногенности на введение препарата Эйлеа®.

-
- - гиперчувствительность к афлиберцепту или вспомогательным компонентам препарата
- активная окулярная или периокулярная инфекция или подозрение на них
- активное тяжелое интраокулярное воспаление.

Лекарственные взаимодействия

Исследования на лекарственные взаимодействия не проводились.

Особые указания

Эндофталмит

Интравитреальные инъекции, включая инъекции Эйлеа® были ассоциированы с развитием эндофталмита, интраокулярным воспалением, регматогенной отслойкой сетчатки глаза, разрывом сетчатки глаза и ятрогенной травматической катарактой (смотрите раздел «Побочные действия»).

При введении Эйлеа® всегда необходимо применять соответствующую технику проведения асептических инъекций. Кроме того, необходимо наблюдать за состоянием пациента в течение недели после проведения инъекции для обеспечения своевременного лечения при

появлении признаков инфекционного процесса. Пациентов необходимо проинструктировать о том, что они должны без промедления сообщать при подозрении на какие-либо симптомы эндофтальмита или других вышеуказанных нарушений.

После проведения интравитреальных инъекций, в том числе препарата Эйлеа[®], в течение первых 60 мин. наблюдается повышение внутриглазного давления (смотрите раздел «Побочные действия»). Пациенты с плохо контролируемой глаукомой нуждаются в особых мерах предосторожности. Эйлеа[®] не вводят когда внутриглазное давление ≥ 30 мм рт. ст. Во всех случаях необходимо проводить наблюдение за внутриглазным давлением и перфузией диска зрительного нерва и принимать соответствующие меры терапии.

Иммуногенность

Как и для других препаратов белковой природы существует вероятность развития иммуногенности на введение препарата Эйлеа[®].

Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости сообщать о любых признаках или симптомах интраокулярного воспаления, таких как боль, светобоязнь, покраснение, что может быть клиническим признаком повышенной чувствительности.

Эффективность терапии с Эйлеа[®] при введении в оба глаза систематически не изучалась. Если лечение проводится одновременно в оба глаза, это может привести к повышенному воздействию препарата, что может повысить риск развития системных побочных эффектов.