

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эйлеа, 40 мг/мл, раствор для внутриглазного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Афлиберцепт — это рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF 1 (VEGFR-1) и 2 (VEGFR-2), соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G (IgG1). Афлиберцепт производится клетками K1 яичника китайского хомячка (ЯКХ, CHO) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: афлиберцепт.

1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта.

Каждый флакон содержит 11,12 мг афлиберцепта в 0,278 мл раствора.

Извлекаемый объем одного флакона составляет 0,1 мл раствора, что эквивалентно 4 мг афлиберцепта. Данный извлекаемый объем раствора позволяет обеспечить введение разовой дозы 2 мг афлиберцепта, что составляет 0,05 мл раствора.

Вспомогательные вещества с известным действием

Каждый мл раствора содержит 0,3 мг полисорбата 20 (Е 432).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутриглазного введения.

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эйлеа показан к применению у взрослых с 18 лет:

- для лечения неоваскулярной («влажной») формы возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД);
- для лечения ухудшения зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС));
- для лечения ухудшения зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО);
- для лечения ухудшения зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Эйлеа должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций.

Режим дозирования

Неоваскулярная («влажная») форма возрастной макулярной дегенерации («влажная» форма ВМД)

Рекомендованная доза препарата Эйлеа составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 0,05 мл раствора.

Лечение препаратом Эйлеа начинают с введения трех последовательных ежемесячных инъекций, после чего следующую инъекцию выполняют через два месяца.

В дальнейшем двухмесячные интервалы между инъекциями препарата Эйлеа могут быть сохранены или увеличены в режиме «лечить и увеличивать интервал» на основании оценки результатов изменения остроты зрения и/или анатомических показателей лечащим врачом. При использовании режима «лечить и увеличивать интервал» к последующим интервалам между инъекциями препарата Эйлеа добавляют по 2 или 4 недели для поддержания достигнутых стабильных остроты зрения и/или анатомических показателей.

В случае ухудшения остроты зрения и/или анатомических показателей интервалы между инъекциями должны быть соответственно сокращены.

Контрольные обследования между инъекциями обычно не требуются, однако, если врач считает их необходимыми, они могут проводиться чаще, чем инъекции.

Исследования, в которых интервалы между инъекциями препаратом Эйлеа превышали четыре месяца или были менее четырех недель, не проводились (см. раздел 5.1.).

Макулярный отек, развившийся вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС))

Рекомендованная доза препарата Эйлеа составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 0,05 мл раствора.

После начальной инъекции лечение проводится ежемесячно. Интервал между двумя инъекциями должен быть не менее одного месяца.

Если не наблюдается улучшения остроты зрения и анатомических показателей после непрерывного лечения, лечение препаратом Эйлеа должно быть прекращено.

Ежемесячные инъекции продолжают до достижения максимально возможной остроты зрения и/или отсутствия признаков активности заболевания. Для этого необходимо проведение трех и более последовательных ежемесячных инъекций.

Терапия может быть продолжена в режиме «лечить и увеличивать интервал» при постепенном увеличении интервала между инъекциями для поддержания достигнутых стабильных остроты зрения и/или анатомических показателей, однако данных, позволяющих установить длительность интервалов, недостаточно. В случае ухудшения остроты зрения и анатомических показателей интервалы между инъекциями должны быть соответственно сокращены.

Мониторинг и выбор схемы лечения осуществляются лечащим врачом на основании индивидуального ответа пациента.

Мониторинг проявлений активности заболевания может включать в себя стандартный офтальмологический осмотр, функциональную диагностику или использование методов визуализации (оптической когерентной томографии или флюоресцентной ангиографии).

Диабетический макулярный отек (ДМО)

Рекомендованная доза препарата Эйлеа составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 0,05 мл раствора.

Терапию препаратом Эйлеа начинают с одной ежемесячной инъекции в течение первых пяти месяцев, после чего инъекции проводят каждые два месяца.

Двухмесячные интервалы между инъекциями препарата Эйлеа могут быть сохранены или интервалы могут быть установлены индивидуально на основании оценки результатов изменения остроты зрения и/или анатомических показателей лечащим врачом. Например, при использовании режима «лечить и увеличивать интервал» к интервалам между инъекциями обычно добавляют по 2 недели для поддержания достигнутых стабильных остроты зрения и/или анатомических показателей. Данные по применению препарата Эйлеа с интервалами между инъекциями, превышающими четыре месяца, ограничены. В случае ухудшения остроты зрения и/или анатомических показателей интервалы между инъекциями должны быть соответственно сокращены. Исследования, в которых интервалы между инъекциями составляли менее четырех недель, не проводились (см. раздел 5.1.).

График контрольных обследований составляется лечащим врачом.

Если результаты остроты зрения и анатомические показатели указывают на отсутствие эффекта от проводимого лечения, терапию препаратом Эйлеа следует прекратить.

Миопическая хориоидальная неоваскуляризация (миопическая ХНВ)

Рекомендованная доза препарата Эйлеа – однократная интравитреальная инъекция 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 0,05 мл раствора.

Если результаты остроты зрения и анатомические показатели указывают на сохранение заболевания, возможно введение дополнительных инъекций. Рецидивы должны лечиться как новое проявление заболевания.

График контрольных обследований составляется лечащим врачом.

Интервал между двумя дозами должен составлять не менее одного месяца.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной и/или почечной недостаточностью

Никаких специальных исследований с участием пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью, получающих препарат Эйлеа, не проводилось.

На основании доступных данных, коррекции дозы у таких пациентов не требуется (см. раздел 5.2.).

Лица пожилого возраста

Соблюдения каких-либо специальных условий не требуется. Опыт лечения пациентов старше 75 лет с ДМО ограничен.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Эйлеа не изучалась у детей и подростков. Препарат Эйлеа не показан к применению у данной группы пациентов.

Способ применения

Препарат Эйлеа предназначен только для внутриглазного введения.

Интравитреальные инъекции должны проводиться в соответствии с медицинскими стандартами и действующими рекомендациями квалифицированным врачом, имеющим опыт проведения таких инъекций. В целом необходимо обеспечить адекватную анестезию и асептические условия, включая применение местных бактерицидных средств широкого

спектра действия (например, наносить повидон-йод на кожу вокруг глаза, веко и поверхность глаза). Рекомендуется дезинфекция рук хирурга, применение стерильных перчаток и салфеток и стерильного расширителя век (или его эквивалента).

Инъекционную иглу следует вводить на 3,5-4,0 мм кзади от лимба в полость стекловидного тела, избегая горизонтального меридиана и направляя иглу в центр глазного яблока. Объем вводимого раствора 0,05 мл. Следующая инъекция проводится в другой участок склеры.

Сразу после интравитреальной инъекции состояние пациента необходимо контролировать на предмет повышения внутриглазного давления. Адекватный мониторинг может включать проверку перфузии диска зрительного нерва или офтальмотонометрию. При необходимости следует обеспечить доступность стерильного оборудования для парацентеза.

После проведения интравитреальной инъекции пациента следует предупредить о необходимости безотлагательно сообщать о любых симптомах, которые могут свидетельствовать о развитии эндофтальмита (например, боль в глазу, покраснение глаза, фотофобия, помутнение зрения).

Каждый флакон следует использовать только для одной интравитреальной инъекции. Извлечение нескольких доз из одного флакона может привести к увеличению риска контаминации и последующему развитию инфекции.

Флакон содержит дозу афлиберцепта, превышающую рекомендованную дозу 2 мг (эквивалентную 0,05 мл раствора для инъекции). Извлекаемый объем флакона – это объем, который может быть извлечен из флакона и не используется полностью. Извлекаемый объем флакона составляет не менее 0,1 мл. **Избыточный объем должен быть удален до введения рекомендуемой дозы (см. раздел 6.6.).**

Введение полного объема флакона может привести к передозировке. Для удаления пузырьков воздуха и избыточного объема лекарственного препарата из шприца следует медленно нажать на поршень так, чтобы его плоский край достиг метки 0,05 мл на шприце (эквивалентной 0,05 мл, т.е. 2 мг афлиберцепта) (см. разделы 4.9. и 6.6.).

После инъекции весь неиспользованный препарат должен быть утилизирован.

Инструкции по обращению с лекарственным препаратом перед введением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к афлиберцепту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активная или подозреваемая интра- или периокулярная инфекция.
- Активное тяжелое внутриглазное воспаление.
- Возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- при лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.);
- у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ);

- у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки.

Прослеживаемость препарата

Следует четко обозначать наименование и серию вводимого препарата с целью обеспечения прослеживаемости биологических препаратов.

Реакции, обусловленные интравитреальным введением

Была выявлена связь интравитреальных инъекций, включая инъекции афлиберцепта, с развитием эндофтальмита, внутриглазного воспаления, регматогенного отслоения сетчатки, разрыва сетчатки, травматической катаракты (см. раздел 4.8.). При введении препарата Эйлеа всегда следует соблюдать соответствующую технику асептического проведения инъекций. Кроме того, пациенты должны находиться под наблюдением в течение недели после проведенной инъекции для выявления первых признаков воспаления и своевременного назначения необходимой терапии. Следует информировать пациентов о необходимости немедленно сообщать врачу о любых симптомах, свидетельствующих о развитии эндофтальмита или любой другой реакции, указанной выше.

Флакон содержит дозу афлиберцепта, превышающую рекомендованную дозу 2 мг (что эквивалентно 0,05 мл раствора для инъекции). Избыточный объем лекарственного препарата должен быть удален до инъекции (см. разделы 4.2. и 6.6.).

Наблюдались случаи повышения внутриглазного давления в первые 60 минут после интравитреальных инъекций, включая инъекции препарата Эйлеа (см. раздел 4.8.). При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой необходимы особые меры предосторожности (не следует вводить препарат Эйлеа при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.). Во всех случаях необходим контроль внутриглазного давления и перфузии диска зрительного нерва с назначением соответствующей состоянию терапии.

Иммуногенность

Поскольку препарат Эйлеа представляет собой белок с терапевтическими свойствами, существует вероятность проявления иммуногенности (см. раздел 4.8.). Следует информировать пациентов о необходимости сообщать врачу о любых признаках или симптомах внутриглазного воспаления, таких как боль, фотофобия или покраснение, которые могут быть клиническими проявлениями гиперчувствительности к препарату.

Системные эффекты

После интравитреальных инъекций ингибиторов VEGF были отмечены системные нежелательные явления, в том числе кровоизлияния вне органа зрения и тромбоэмболия артерий. Существует теоретический риск связи этих явлений с ингибированием VEGF. Имеются ограниченные данные по безопасности применения афлиберцепта пациентами с ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ, имеющими в анамнезе инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда за период в 6 месяцев до начала терапии. При лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Прочее

Как и в случае интравитреального введения других анти-VEGF препаратов при ВМД, ОЦВС, ОВЦВС, ДМО и миопической ХНВ, следует принять во внимание следующее:

- Безопасность и эффективность препарата Эйлеа при введении одновременно в оба глаза систематически не изучалась (см. раздел 5.1.). Одновременное билатеральное введение может привести к повышению системной экспозиции препарата, что, в свою очередь, повышает риск системных нежелательных явлений.
- Отсутствуют сведения об одновременном применении препарата Эйлеа с другими анти-VEGF препаратами (системными или глазными).

- Факторы риска, связанные с нарушением целостности слоя пигментных клеток после анти-VEGF терапии «влажной» формы ВМД, включают обширное и/или выраженное отслоение пигментного эпителия сетчатки. В начале терапии препаратом Эйлеа следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с факторами риска развития разрывов пигментного эпителия сетчатки.
- Пациентам с регматогенным отслоением сетчатки или с макулярными разрывами 3 или 4 стадии от лечения следует воздержаться.
- В случае разрыва сетчатки инъекция должна быть отменена, лечение не следует возобновлять до адекватного восстановления разрыва.
- От инъекции следует воздержаться до следующей запланированной по графику инъекции в случае:
 - снижения МКОЗ ≥ 30 букв по сравнению с последней оценкой остроты зрения;
 - субретинальных кровоизлияний, затрагивающих центральную ямку, или если размер кровоизлияния составляет ≥ 50 % от общей области поражения.
- От инъекции следует воздержаться на период 28 дней до планируемого и 28 дней после проведенного интраокулярного хирургического вмешательства.
- Препарат Эйлеа не следует применять при беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода (см. раздел 4.6.).
- Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции в период лечения и по крайней мере в течение 3 месяцев после последней интравитреальной инъекции афлиберцепта (см. раздел 4.6.).
- Опыт лечения пациентов с ишемической ОЦВС и ОВЦВС ограничен. При наличии у пациентов клинических признаков необратимых изменений зрительных функций на фоне ишемии терапия афлиберцептом не рекомендована.

Популяции с ограниченными данными

Опыт лечения ДМО у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина более 12 %, у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией ограничен.

Применение препарата Эйлеа у пациентов с активными системными инфекциями или у пациентов с сопутствующими заболеваниями глаз, такими как отслоение сетчатки или разрыв макулы не изучалось. Опыт лечения препаратом Эйлеа пациентов с сахарным диабетом и неконтролируемой гипертензией отсутствует. Это должно учитываться лечащим врачом при ведении таких пациентов.

Опыт применения препарата Эйлеа для лечения миопической ХНВ у пациентов неазиатской популяции, у пациентов, ранее проходивших лечение миопической ХНВ, а также у пациентов с поражением экстрафовеальной области отсутствует.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в разовой дозе, то есть, по сути, «не содержит натрия».

Данный лекарственный препарат содержит 0,015 мг полисорбата 20 (Е 432) в каждой дозе 0,05 мл, что эквивалентно 0,3 мг/мл. Полисорбаты могут вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды

взаимодействия

Исследований в отношении лекарственных взаимодействий не проводилось.

Сочетанное применение фотодинамической терапии (ФДТ) вертепорфином и препарата Эйлеа не изучалось, следовательно, профиль безопасности неизвестен.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции в период лечения и по крайней мере в течение 3 месяцев после последней интравитреальной инъекции афлиберцепта (см. раздел 4.4.).

Беременность

Данные по применению афлиберцепта у беременных женщин отсутствуют.

В исследованиях на животных была продемонстрирована эмбрио-фетотоксичность.

Несмотря на то, что системная экспозиция после внутриглазного введения препарата Эйлеа очень мала, препарат не следует применять при беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода (см. раздел 4.4.).

Лактация

Основываясь на очень ограниченных данных у человека, афлиберцепт может выделяться в грудное молоко в низких концентрациях. Афлиберцепт представляет собой молекулу белка большого размера и ожидается, что количество лекарственного препарата, поступающее ребенку из грудного молока, будет минимальным. Влияние афлиберцепта на новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, неизвестно.

В качестве меры предосторожности не рекомендуется проводить грудное вскармливание во время применения препарата Эйлеа.

Фертильность

Результаты исследований на животных с высокой системной экспозицией препарата показывают, что афлиберцепт может нарушать фертильность особей мужского и женского пола. Такие эффекты маловероятны после внутриглазного введения препарата с учетом очень низкой системной экспозиции.

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

Препарат Эйлеа оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами вследствие возможных временных нарушений зрения, связанных как с инъекцией, так и с процедурой обследования. Если после проведения инъекции у пациента возникли временные нарушения зрения, то пациенту не рекомендуется управлять автомобилем или работать с механизмами до восстановления четкости зрительного восприятия.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

3102 пациента, принимавших участие в восьми исследованиях III фазы, составили популяцию по оценке безопасности. Из них 2501 пациент получал рекомендованную дозу 2 мг.

Серьезные офтальмологические нежелательные реакции, возникшие в исследуемом глазу и связанные с процедурой введения, отмечались менее чем в 1 случае на 1900 интравитреальных инъекций препарата Эйлеа и включали слепоту, эндофтальмит, отслоение сетчатки, травматическую катаракту, катаракту, кровоизлияние в стекловидное тело, отслойку стекловидного тела и повышение внутриглазного давления (см. раздел 4.4.).

Наиболее распространенные нежелательные реакции (по крайней мере у 5 % пациентов, получавших терапию препаратом Эйлеа) включали кровотечение в конъюнктиву (25 %), кровотечение в сетчатку (11 %), уменьшение остроты зрения (11 %), боль в глазу (10 %), катаракту (8 %), повышение внутриглазного давления (8 %), отслойку стекловидного тела (7 %) и отложения в стекловидном теле (7 %).

Резюме нежелательных реакций

Данные по безопасности, приведенные ниже, включают все нежелательные реакции, отмеченные в восьми исследованиях III фазы при лечении по показаниям «влажная» форма ВМД, ОЦВС, ОВЦВС, ДМО и миопическая ХНВ с указанием возможности наличия причинно-следственной связи с процедурой введения или лекарственным препаратом.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с частотой встречаемости в клинических исследованиях и с системно-органным классом. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гиперчувствительность***

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто: уменьшение остроты зрения, кровотечение в сетчатку, кровотечение в конъюнктиву, боль в глазу.

Часто: разрыв пигментного эпителия сетчатки*, отслоение пигментного эпителия сетчатки, дегенерация сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, катаракта, катаракта кортикальная, катаракта ядерная, катаракта субкапсулярная, эрозия роговицы, ссадины роговицы, повышение внутриглазного давления, помутнение в поле зрения, отложения в стекловидном теле, отслойка стекловидного тела, боль в месте инъекции, ощущение присутствия инородного тела в глазу, гиперсекреторное слезоотделение, отек век, кровоизлияние в месте инъекции, точечный кератит, гиперемия конъюнктивы, гиперемия глаз.

Нечасто: эндофтальмит**, отслоение сетчатки, разрыв сетчатки, ирит, увеит, иридоциклит, лентикулярные помутнения, дефекты эпителия роговицы, раздражение в месте инъекции, неестественные ощущения в глазу, раздражение век, опалесценция передней камеры, отек роговицы.

Редко: слепота, травматическая катаракта, витрит, гипопион.

Частота неизвестна: склерит****.

* Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД.

** Инфекционный и неинфекционный эндофтальмит.

*** В пострегистрационном периоде сообщения о реакциях гиперчувствительности включали сыпь, зуд, крапивницу и в отдельных случаях – тяжелые анафилактические/анафилactoидные реакции.

**** Из постмаркетинговых сообщений.

Описание отдельных нежелательных реакций

В исследованиях III фазы при «влажной» форме ВМД отмечено повышение частоты возникновения кровотечения в конъюнктиву у пациентов, получающих антитромботические препараты. Повышение частоты возникновения данного явления было сопоставимым у пациентов, получающих ранибизумаб и препарат Эйлеа.

Артериальные тромбоэмболические события (АТС) являются нежелательными явлениями, потенциально связанными с системным ингибированием VEGF. Теоретически существует риск АТС, включая инсульт и инфаркт миокарда, после интравитреального введения ингибиторов VEGF.

В клинических исследованиях препарата Эйлеа у пациентов с «влажной» формой ВМД, ДМО, ОЦВС, ОБЦВС и миопической ХНВ наблюдалась низкая частота возникновения АТС. По каждому из показаний не наблюдалось значительной разницы между группами пациентов, получавшими афлиберцепт, и пациентами соответствующих контрольных групп.

Как и все терапевтические белки, препарат Эйлеа обладает иммуногенным потенциалом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 23 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: + 375 17 231 85 14

Факс: + 375 17 252 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях применялись дозы до 4 мг с интервалом 1 месяц, наблюдались отдельные случаи передозировки при применении дозы 8 мг.

Передозировка с введением большего объема раствора может приводить к повышению внутриглазного давления (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Лечение

В случае передозировки следует контролировать внутриглазное давление, при необходимости лечащий врач должен начать адекватную терапию по его коррекции (см. раздел 6.6.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: S01LA05

Афлиберцепт – это рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF 1 (VEGFR-1) и 2 (VEGFR-2), соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G (IgG1).

Афлиберцепт производится клетками K1 яичника китайского хомячка (ЯКХ, CHO) по технологии рекомбинантной ДНК.

Афлиберцепт действует как растворимый рецептор-ловушка, который связывает VEGF-A (сосудистый эндотелиальный фактор роста A) и PlGF (плацентарный фактор роста) с более высокой аффинностью, чем их естественные рецепторы, и, таким образом, может ингибировать связывание и активацию этих родственных VEGF рецепторов.

Механизм действия

Сосудистый эндотелиальный фактор роста A (VEGF-A) и плацентарный фактор роста (PlGF) являются членами семейства VEGF ангиогенных факторов, которые обладают мощным митогенным, хемотаксическим действием в отношении клеток эндотелия и повышают проницаемость сосудов. VEGF действует через два типа тирозинкиназных рецепторов, VEGFR-1 и VEGFR-2, представленных на поверхности эндотелиальных клеток. PlGF связывается только с VEGFR-1, которые также присутствуют на поверхности лейкоцитов. Избыточная активация VEGF-A этих рецепторов может приводить к патологической неоваскуляризации и избыточной проницаемости сосудов. В этих процессах PlGF может проявлять синергизм с VEGF-A, а также стимулирует инфильтрацию лейкоцитов и сосудистое воспаление.

Фармакодинамические эффекты / Клиническая эффективность и безопасность

Неоваскулярная («влажная») форма возрастной макулярной дегенерации («влажная» форма ВМД)

«Влажная» форма ВМД характеризуется патологической неоваскуляризацией хориоидеи. Просачивание крови и жидкости из патологически неоваскуляризированной хориоидеи может вызвать утолщение центральной зоны сетчатки (ЦЗС) или отек и/или кровоизлияния в сетчатку/субретинальное пространство, что приводит к снижению остроты зрения.

Безопасность и эффективность препарата Эйлеа при «влажной» форме ВМД оценивалась в двух рандомизированных многоцентровых двойных маскированных исследованиях с активным контролем VIEW1 и VIEW2. В этих исследованиях 2412 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 на получение препарата Эйлеа (1817 пациентов) или ранибизумаба в следующих режимах:

- 1) Эйлеа 2 мг каждые 8 недель после 3 первоначальных ежемесячных инъекций (Эйлеа 2Q8);
- 2) Эйлеа 2 мг каждые 4 недели (Эйлеа 2Q4);
- 3) Эйлеа 0,5 мг каждые 4 недели (Эйлеа 0,5Q4);
- 4) Ранибизумаб 0,5 мг каждые 4 недели (ранибизумаб 0,5Q4).

В исследования были включены пациенты в возрасте от 49 до 99 лет, средний возраст составил 76 лет. Около 89 % пациентов (1616 из 1817), рандомизированных в группы Эйлеа, были в возрасте 65 лет или старше, около 63 % (1139 из 1817) — в возрасте 75 лет или старше.

На втором году исследований пациенты продолжали получать препараты в той же дозе, которая была назначена им исходно, но в модифицированном режиме дозирования, который, согласно протоколу, основывался на результатах изменения остроты зрения и анатомических показателей, при этом максимальный интервал между инъекциями составлял не более 12 недель.

В обоих исследованиях первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, соответствовавших требованиям протокола, у которых поддерживалась острота зрения, что подразумевало потерю менее 15 букв по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, Исследование раннего лечения диабетической ретинопатии) на 52-й неделе по сравнению с исходным состоянием.

В исследовании VIEW1 на 52-й неделе острота зрения поддерживалась у 95,1 % пациентов, получавших препарат Эйлеа 2 мг каждые 8 недель после 3 первоначальных ежемесячных инъекций, по сравнению с 94,4 % пациентов, получавших ранибизумаб 0,5 мг каждые 4 недели.

В исследовании VIEW2 на 52-й неделе острота зрения поддерживалась у 95,6 % пациентов, получавших препарат Эйлеа 2 мг каждые 8 недель после 3 первоначальных ежемесячных инъекций, по сравнению с 94,4 % пациентов, получавших ранибизумаб 0,5 мг каждые 4 недели.

В обоих исследованиях было показано, что Эйлеа и ранибизумаб, применявшийся в дозе 0,5 мг каждые 4 недели, сопоставимы по клинической эффективности.

Подробное описание результатов анализа объединенных данных обоих исследований приведено в Таблице 1.

Таблица 1: Оценка эффективности на 52-й и 96-й неделе; комбинированные данные исследований VIEW1 и VIEW2

Оценка эффективности	Эйлеа 2 мг каждые 8 недель после 3 первоначальных ежемесячных инъекций (N=607)	Ранибизумаб 0,5 мг каждые 4 недели (N=595)
----------------------	---	--

	52 неделя	96 неделя	52 неделя	96 неделя
Среднее число инъекций	7,6	11,2	12,3	16,5
Среднее число инъекций (недели 52-96)		4,2		4,7
Доля пациентов с потерей < 15 букв с максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) по сравнению с исходным состоянием	95,33 %	92,42 %	94,42 %	91,60 %
Среднее изменение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), измеренной по шкале ETDRS по сравнению с исходным состоянием	8,40	7,62	8,74	7,89
Доля пациентов, прибавивших ≥15 букв по шкале ETDRS по сравнению с исходным состоянием	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %

У пациентов, получавших терапию препаратом Эйлеа (по одной инъекции каждые 8 недель после 3 первоначальных ежемесячных инъекций), толщина центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) и средний размер области патологической неоваскуляризации уменьшились вскоре после начала лечения, что соответствует результатам, полученным при применении ранибизумаба в дозе 0,5 мг каждый месяц.

Достигнутое уменьшение размера зоны патологической неоваскуляризации и ТЦЗС оставалось стабильным на втором году исследований до последней оценки на 96-й неделе, при этом 2-4% пациентов требовались все инъекции на ежемесячной основе, а трети пациентов – по крайней мере одна инъекция с интервалом лечения один месяц.

В обоих исследованиях было отмечено уменьшение зоны патологической неоваскуляризации во всех группах с разными режимами дозирования.

Безопасность и эффективность применения препарата Эйлеа по схеме «лечить и увеличивать интервал» (с изменением интервала между инъекциями на 2 и 4 недели) при «влажной» форме ВМД оценивалась в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании ALTAIR длительностью 96 недель у 247 пациентов из Японии, ранее не получавших терапию.

В исследовании все пациенты получали по 1 инъекции препарата Эйлеа 2 мг в течение трех последовательных месяцев, затем 1 инъекцию через 2 месяца. На 16-й неделе пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы для получения препарата Эйлеа по следующим схемам:

- 1) «лечить и увеличить интервал» с изменением интервала на 2 недели;
- 2) «лечить и увеличить интервал» с изменением интервала на 4 недели.

Интервалы между инъекциями увеличивали или уменьшали на основании критериев оценки остроты зрения и/или анатомических показателей, установленных протоколом исследования.

Максимальный интервал между инъекциями в обеих группах составлял 16 недель.

Первичной конечной точкой эффективности являлось среднее изменение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) к 52-й неделе по сравнению с исходным состоянием. Вторичными конечными точками эффективности были доля пациентов со снижением остроты зрения менее чем на 15 букв, и доля пациентов, у которых МКОЗ увеличилась по крайней мере на 15 букв к 52-й неделе по сравнению с исходным состоянием.

На 52-й неделе улучшение зрения относительно исходного состояния составило в среднем +9,0 букв у пациентов в группе с изменением интервалов между инъекциями на 2 недели и +8,4 букв у пациентов в группе с изменением интервалов между инъекциями на 4 недели (разность средних значений изменения остроты зрения, выраженная в буквах и определенная методом наименьших квадратов (95% ДИ): -0,4 (-3,8; 3,0), ковариационный анализ). Доли пациентов со снижением остроты зрения менее чем на 15 букв были сопоставимы в обеих группах (96,7% в группе с изменением интервалов между инъекциями на 2 недели и 95,9% в группе с изменением интервалов между инъекциями на 4 недели). Доля пациентов, у которых на 52-й неделе зрение улучшилось на 15 и более букв, составила 32,5% в группе с изменением интервалов между инъекциями на 2 недели и 30,9% в группе с изменением интервалов на 4 недели. Доля пациентов, у которых интервал между инъекциями был увеличен до 12 недель или более, составила 42,3% в группе с изменением интервалов между инъекциями на 2 недели и 49,6 % в группе с изменением интервалов между инъекциями на 4 недели. Кроме того, в группе с изменением интервала на 4 недели у 40,7% пациентов интервалы между инъекциями были увеличены до 16 недель. На последнем визите (до 52-й недели включительно) было установлено, что у 56,8% и 57,8% пациентов в группах с изменением интервала на 2 и 4 недели соответственно, следующий интервал между инъекциями составляет 12 недель и более.

На 52-й неделе согласно данным оптической когерентной томографии (ОКТ) отмечалось среднее уменьшение ТЦЗС на -134,4 и -126,1 микрон у пациентов в группах с изменением интервалов между инъекциями на 2 и 4 недели соответственно; доли пациентов, у которых отсутствовала ретинальная жидкость на ОКТ, составили 68,3 % и 69,1 % соответственно.

Уменьшение ТЦЗС сохранялось в обеих группах и на втором году исследования ALTAIR. Улучшение зрения относительно исходного состояния поддерживалось до момента финальной оценки на 96-й неделе и составило в среднем +7,6 букв у пациентов в группе с изменением интервалов между инъекциями на 2 недели и +6,1 букв у пациентов в группе с изменением интервалов между инъекциями на 4 недели. Доля пациентов с увеличенными интервалами между инъекциями до 12 недель или более составила 56,9 % и 60,2 % соответственно, а на последнем визите, предшествующем 96-й неделе, было установлено, что у 64,9 % и 61,2 % пациентов (в группах с изменением интервала на 2 и 4 недели соответственно), следующий интервал между инъекциями составляет 12 недель или более.

На втором году лечения пациенты в группах с изменением интервала на 2 и 4 недели получили в среднем 3,6 и 3,7 инъекций соответственно. За два года терапии пациенты получили в среднем 10,4 инъекции.

Применение Эйлеа согласно схеме, использованной в исследовании ALTAIR, показало сопоставимые результаты с исследованиями VIEW 1 и VIEW 2.

Профиль безопасности в отношении офтальмологических и системных нежелательных явлений в исследовании ALTAIR был сопоставим с профилем безопасности, зарегистрированным в основных исследованиях VIEW 1 и VIEW 2.

Эффективность и безопасность применения препарата Эйлеа в режиме «лечить и увеличивать интервал», инициированном на первом году терапии (после 3 ежемесячных загрузочных инъекций и 1 инъекции через 2 месяца) в сравнении с таковым, инициированным после первого года лечения при «влажной» форме ВМД, оценивалось в многоцентровом

рандомизированном открытом исследовании не меньшей эффективности и безопасности с активным контролем ARIES длительностью 104 недели у 269 пациентов, ранее не получавших терапию.

В рамках данного исследования также была проанализирована доля пациентов с потребностью в проведении более частых инъекций на основании решения исследователя. 62 пациента из 269 получали инъекции чаще, чем каждые 8 недель по крайней мере один раз в течение исследования. Такие пациенты оставались в исследовании и получали лечение в соответствии с клинической оценкой исследователя, но не чаще чем каждые 4 недели. Интервалы между инъекциями для этих пациентов в дальнейшем могли быть снова увеличены. Средний интервал между инъекциями после принятия решения о более частом введении препарата Эйлеа для таких пациентов составил 6,1 недели.

На 104-й неделе исследования у пациентов с потребностью в проведении более частых инъекций Эйлеа по крайней мере один раз в течение исследования, толщина центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) оставалась выше по сравнению с общей когортой, но среднее уменьшение ТЦЗС по сравнению с исходным составило -160,4 микрон, что было аналогично показателям пациентов, получавших препарат с интервалом между инъекциями каждые 8 недель и реже.

На 104-й неделе исследования у пациентов с потребностью в проведении более частых инъекций по крайней мере один раз в течение исследования максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) была ниже по сравнению с пациентами, которым не требовалось увеличение интенсивности лечения. В данной подгруппе пациентов среднее изменение МКОЗ от исходного к концу исследования составило $+2,3 \pm 15,6$ букв. Среди пациентов, получавших более частое лечение препаратом Эйлеа, у 85,5% пациентов отмечалось сохранение зрения, то есть отсутствие снижения ОЗ на >15 букв; улучшение зрения на ≥ 15 букв отмечалось у 19,4% пациентов.

Профиль безопасности у пациентов, у которых интервал между инъекциями препарата был короче, чем каждые 8 недель, был сопоставим с профилем безопасности в исследованиях VIEW 1 и VIEW 2.

Макулярный отек, развившийся вследствие окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС)

При ОЦВС и ОВЦВС развивается ишемия сетчатки, что является сигналом к высвобождению VEGF, что, в свою очередь, приводит к дестабилизации плотных контактов и стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток. Повышенная экспрессия VEGF связана с такими осложнениями, как нарушение гематофтальмического барьера, отек сетчатки вследствие повышенной проницаемости сосудов, неоваскуляризация.

Безопасность и эффективность препарата Эйлеа оценивались в двух рандомизированных многоцентровых двойных маскированных контролируемых исследованиях COPENICUS и GALILEO, включавших 358 пациентов с макулярным отеком, развившимся вследствие ОЦВС. В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы в соотношении 3:2 для получения 2 мг препарата Эйлеа каждые 4 недели (217 пациентов) (группа Эйлеа 2Q4), или в контрольную группу для получения имитаций инъекций каждые 4 недели в течение 6 месяцев.

В исследования были включены пациенты в возрасте от 22 до 89 лет, средний возраст составил 64 года. В исследованиях по показанию ОЦВС примерно 52 % пациентов (112 из 217), рандомизированных в группу Эйлеа, были в возрасте 65 лет или старше, и примерно 18 % (38 из 217) – в возрасте 75 лет или старше.

После 6 последовательных ежемесячных инъекций пациенты продолжали получать лечение только в том случае, если они соответствовали заранее определенным критериям для продолжения терапии, за исключением пациентов контрольной группы в исследовании GALILEO, которые продолжали получать имитации инъекций до 52-й недели. С этого

момента всем пациентам терапия проводилась в том случае, если они соответствовали заранее определенным критериям.

В обоих исследованиях первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов, у которых максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) увеличилась по крайней мере на 15 букв через 24 недели по сравнению с исходным состоянием. Вторичной конечной точкой было изменение остроты зрения на 24-й неделе по сравнению с исходным состоянием.

Различия между группами были статистически значимыми в пользу препарата Эйлеа в обоих исследованиях. Улучшение МКОЗ было достигнуто через 3 месяца с последующей стабилизацией остроты зрения и ТЦЗС до 6-го месяца. Статистически значимые различия сохранялись вплоть до 52-й недели.

Подробное описание результатов анализа обоих исследований приведено в Таблице 2 и на Рисунке 1.

Таблица 2: Оценка эффективности в исследованиях COPERNICUS и GALILEO на 24-й, 52-й и 76/100-й неделе.

Оценка эффективности			Доля пациентов, прибавивших ≥ 15 букв по сравнению с исходным состоянием	Среднее изменение МКОЗ по шкале ETDRS по сравнению с исходным состоянием (CO ¹)
COPERNICUS	24 недели	Контроль (N=73)	12 %	- 4,0 (18,0)
		Эйлеа 2 мг каждые 4 недели (N=114)	56 %	17,3 (12,8)
	52 недели	Контроль ² (N=73)	30 %	3,8 (17,1)
		Эйлеа 2 мг (N=114)	55 %	16,2 (17,4)
	100 недель	Контроль ^{2,3} (N=73)	23,3 %	1,5 (17,7)
		Эйлеа ³ 2 мг (N=114)	49,1 %	13,0 (17,7)
GALILEO	24 недели	Контроль (N=68)	22 %	3,3 (14,1)
		Эйлеа 2 мг каждые 4 недели (N=103)	60 %	18,0 (12,2)
	52 недели	Контроль (N=68)	32 %	3,8 (18,1)
		Эйлеа 2 мг (N=103)	60 %	16,9 (14,8)
	76 недель	Контроль ⁴ (N=68)	29,4 %	6,2 (17,7)
		Эйлеа ⁴ 2 мг (N=103)	57,3 %	13,7 (17,8)

1) CO: стандартное отклонение

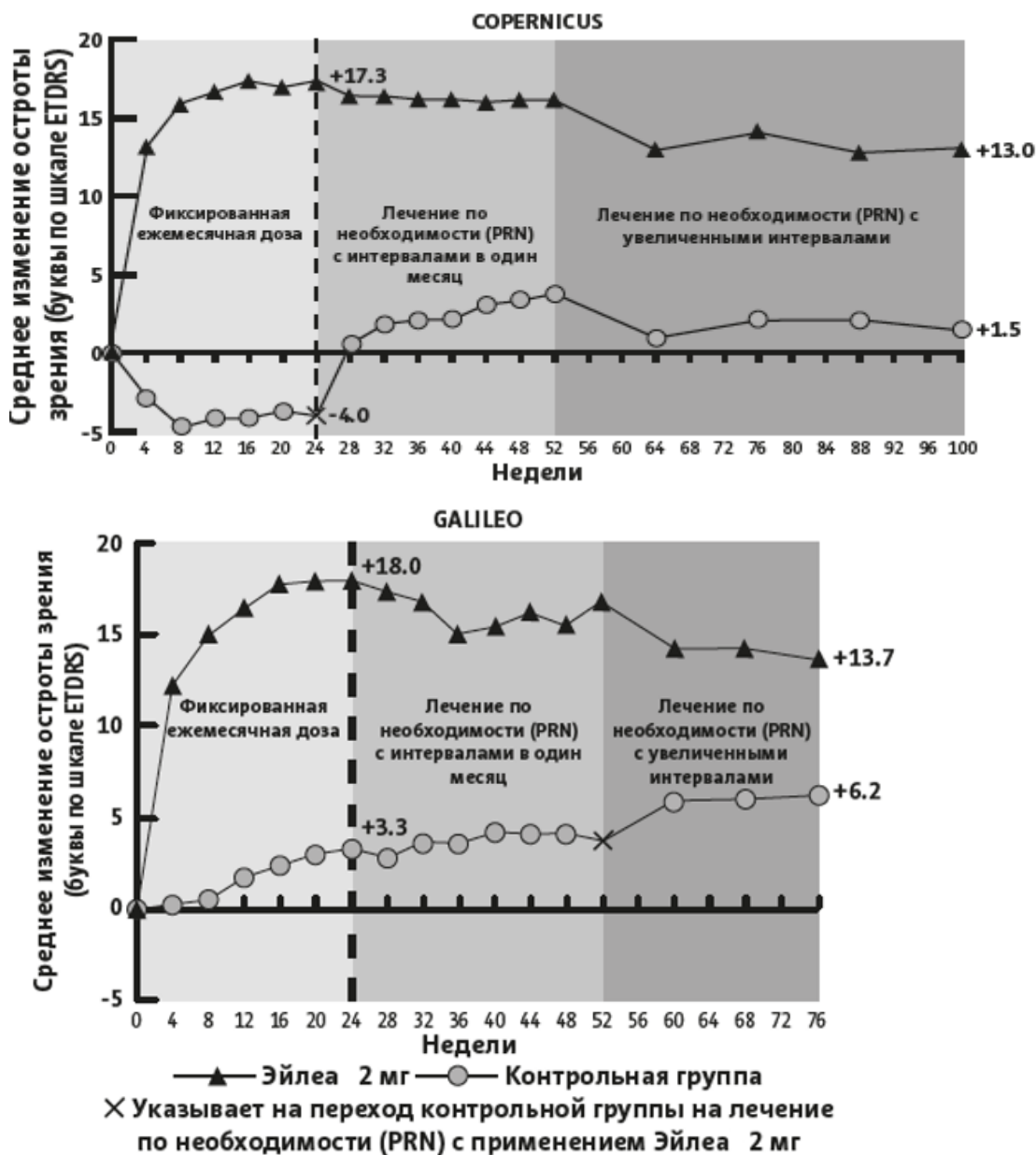
2) В исследовании COPERNICUS пациенты контрольной группы могли получать Эйлеа по необходимости (PRN) каждые 4 недели в течение периода с 24 по 52 неделю, пациенты посещали врача каждые 4 недели.

3) В исследовании COPERNICUS и контрольная группа, и группа Эйлеа 2 мг получали Эйлеа 2 мг по необходимости (PRN) каждые 4 недели с 52 по 96 неделю: пациенты в обязательном порядке посещали врача

каждый квартал, но при необходимости могли приходить на прием каждые 4 недели.

4) В исследовании GALILEO с 52 по 68 неделю и контрольная группа, и группа Эйлеа 2 мг получали Эйлеа 2 мг по необходимости (PRN) каждые 8 недель, пациенты приходили на прием в обязательном порядке каждые 8 недель.

Рисунок 1: Среднее изменение остроты зрения от исходного состояния до недели 76/100 в разных группах в исследованиях COPERNICUS и GALILEO



Безопасность и эффективность препарата Эйлеа оценивались в рандомизированном многоцентровом двойном маскированном контролируемом исследовании VIBRANT, включавшем 181 пациента с макулярным отеком, развившимся вследствие ОВЦВС, в том числе гемиретинальную окклюзию центральной вены сетчатки. В данном исследовании пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата Эйлеа в дозе 2 мг каждые 8 недель после 6 первоначальных ежемесячных инъекций (91 пациент), или в группу пациентов, изначально получавших лазерную коагуляцию (группа активного контроля).

В исследование были включены пациенты в возрасте от 42 до 94 лет, средний возраст составил 65 лет. В исследовании по показанию ОВЦВС примерно 58 % пациентов (53 из 91), рандомизированных в группу Эйлеа, были в возрасте 65 лет или старше, и примерно 23 %

(21 из 91) – в возрасте 75 лет или старше.

Начиная с 12-й недели пациенты группы активного контроля могли получать дополнительную лазерную коагуляцию, называемую «терапией спасения» с минимальным интервалом 12 недель. Начиная с 24-й недели пациенты группы активного контроля, удовлетворяющие заранее определенным критериям, могли получать «терапию спасения» препаратом Эйлеа в дозе 2 мг каждые 4 недели в течение 3 месяцев, затем каждые 8 недель.

В исследовании VIBRANT первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов, у которых МКОЗ увеличилась, по крайней мере, на 15 букв через 24 недели по сравнению с исходным состоянием, этот показатель в группе Эйлеа превосходил показатель в группе активного контроля.

В исследовании VIBRANT вторичной конечной точкой было улучшение остроты зрения на 24-й неделе по сравнению с исходным состоянием, которое было статистически значимым в пользу препарата Эйлеа. Улучшение зрения происходило быстро и достигало максимального значения на 3-й месяц, с последующим сохранением достигнутых значений до 12-го месяца.

Начиная с 24-й недели 67 пациентов группы активного контроля получали «терапию спасения» препаратом Эйлеа (группа Активный контроль / Эйлеа 2 мг), что привело к улучшению остроты зрения в среднем на 5 букв с 24-й недели по 52-ю неделю.

Подробное описание результатов анализа исследования VIBRANT приведено в Таблице 3 и на Рисунке 2.

Таблица 3: Оценка эффективности в исследовании VIBRANT на 24-й и 52-й неделе

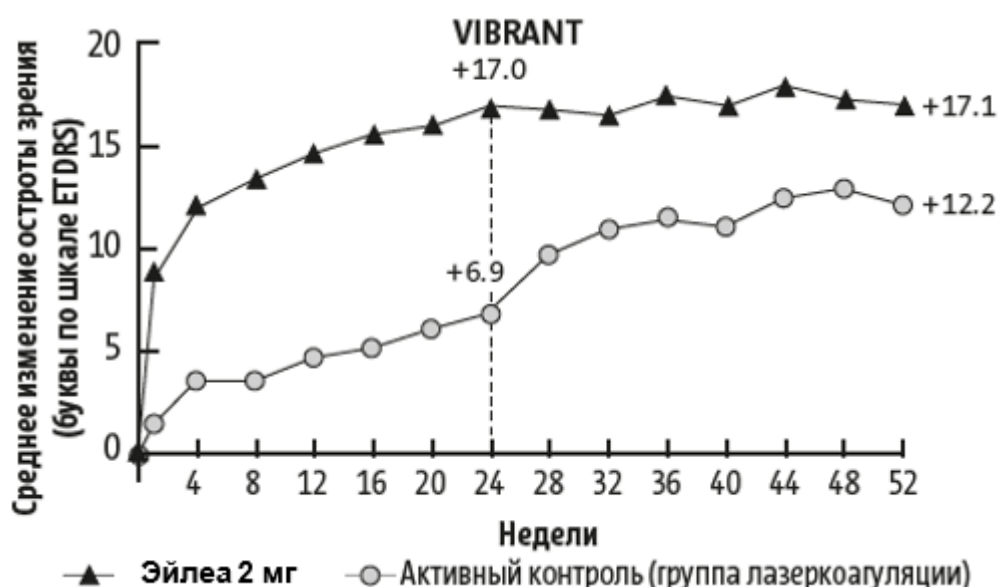
Оценка эффективности		Доля пациентов, прибавивших ≥ 15 букв по сравнению с исходным состоянием	Среднее изменение МКОЗ по шкале ETDRS по сравнению с исходным состоянием (CO ¹)
24 недели	Эйлеа 2 мг каждые 4 недели (N=91)	52,7 %	17,0 (11,9)
	Активный контроль (N=90)	26,7 %	6,9 (12,9)
52 недели	Эйлеа 2 мг каждые 8 недель (N=91) ²	57,1 %	17,1 (13,1)
	Активный контроль / Эйлеа 2 мг (N=90) ³	41,1 %	12,2 (11,9)

1) CO: стандартное отклонение

2) Интервал лечения для всех пациентов группы Эйлеа был увеличен до 8 недель в течение периода с 24-й по 48-ю неделю.

3) Начиная с 24 недели пациенты группы активного контроля, удовлетворяющие по крайней мере одному из заранее определенных критериев, могли получать «терапию спасения» препаратом Эйлеа (всего 67 пациентов). Фиксированный режим «терапии спасения» препаратом Эйлеа - Эйлеа в дозе 2 мг каждые 4 недели в течение 3 месяцев, затем интравитреальные инъекции каждые 8 недель.

Рисунок 2: Среднее изменение максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) от исходного состояния до недели 52 в исследовании VIBRANT



У пациентов, получивших 6 последовательных ежемесячных инъекций 2 мг препарата Эйлеа, отмечался стойкий, быстрый и выраженный морфологический ответ (измеряемый улучшением средних показателей ТЦЗС). На 24-й неделе уменьшение ТЦЗС статистически значительно превосходило таковое в контрольной группе во всех трех исследованиях (COPERNICUS (ОЦВС): -457 микрон относительно -145 микрон, GALILEO (ОЦВС): -449 микрон относительно -169 микрон, VIBRANT (ОВЦВС): -280 микрон относительно -128 микрон). Достигнутое уменьшение ТЦЗС сохранялось до конца каждого исследования: до 100 недель в исследовании COPERNICUS, до 76 недель в исследовании GALILEO и до 52 недель в исследовании VIBRANT.

Диабетический макулярный отек (ДМО)

Диабетический макулярный отек развивается вследствие диабетической ретинопатии и характеризуется повышением проницаемости сосудов и повреждением капилляров сетчатки, что может привести к потере остроты зрения.

Безопасность и эффективность препарата Эйлеа у пациентов с диабетическим макулярным отеком оценивались в двух рандомизированных многоцентровых двойных маскированных исследованиях с активным контролем, VIVID-DME и VISTA-DME. Всего было рандомизировано 862 пациента, из них 576 пациентов были рандомизированы в группы Эйлеа. В каждом исследовании пациенты были случайным образом распределены на три группы в соотношении 1:1:1:

- 1) Эйлеа 2 мг каждые 8 недель после 5 первоначальных ежемесячных инъекций;
- 2) Эйлеа 2 мг каждые 4 недели;
- 3) лазерная коагуляция в макуле (активный контроль).

В исследования были включены пациенты в возрасте от 23 до 87 лет, средний возраст составил 63 года. В исследованиях III фазы по показанию диабетический макулярный отек примерно 47 % пациентов (268 из 576), рандомизированных в группы Эйлеа, были в возрасте 65 лет или старше, и примерно 9 % (52 из 576) – в возрасте 75 лет или старше.

Большинство пациентов, включенных в оба исследования, имели диабет II типа.

Начиная с 24-й недели пациенты, удовлетворяющие заранее определенным пороговым

значениям потери зрения, могли получать дополнительную терапию: пациенты в группах Эйлеа могли получать лазерную коагуляцию, а пациенты в контрольной группе – терапию препаратом Эйлеа.

В обоих исследованиях первичной конечной точкой эффективности являлось среднее значение изменения максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) на 52-й неделе по сравнению с исходным состоянием. Данный показатель в группах Эйлеа 2 мг каждые 8 недель после 5 первоначальных ежемесячных инъекций и Эйлеа 2 мг каждые 4 недели был статистически значимым и превосходил показатели в контрольной группе. Это преимущество сохранялось до 100-й недели.

Подробное описание результатов исследований VIVID-DME и VISTA-DME приведено в Таблице 4 и на Рисунке 3.

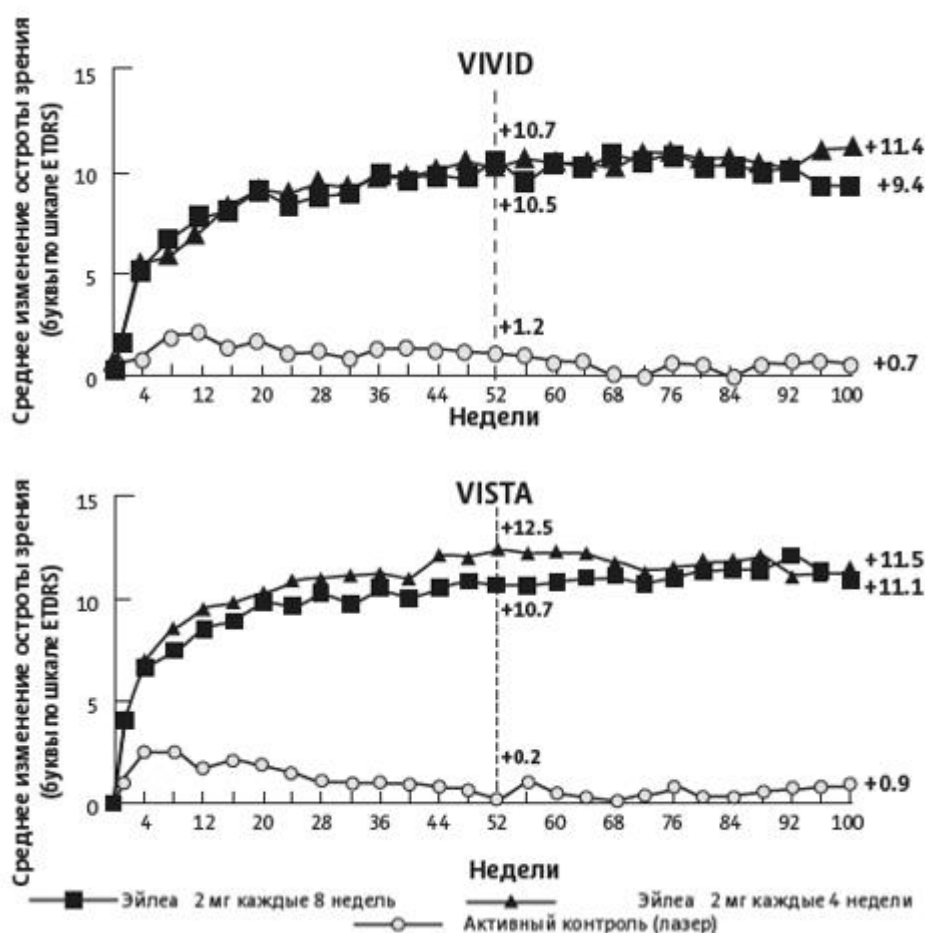
Таблица 4: Оценка эффективности на 52-й и 100-й неделе в исследованиях VIVID-DME и VISTA-DME

Оценка эффективности			Среднее изменение МКОЗ по шкале ETDRS по сравнению с исходным состоянием	Доля пациентов, прибавивших ≥ 15 букв по сравнению с исходным состоянием
VIVID-DME	52 неделя	Эйлеа 2 мг каждые 8 недель ¹ (N=135)	10,7	33 %
		Эйлеа 2 мг каждые 4 недели (N=136)	10,5	32 %
		Активный контроль (лазер) (N=132)	1,2	9 %
	100 неделя	Эйлеа 2 мг каждые 8 недель ¹ (N=135)	9,4	31,1 %
		Эйлеа 2 мг каждые 4 недели (N=136)	11,4	38,2 %
		Активный контроль (лазер) (N=132)	0,7	12,1 %
VISTA-DME	52 неделя	Эйлеа 2 мг каждые 8 недель ¹ (N=151)	10,7	31 %
		Эйлеа 2 мг каждые 4 недели (N=154)	12,5	42 %
		Активный контроль (лазер) (N=154)	0,2	8 %

	100 неделя	Эйлеа 2 мг каждые 8 недель ¹ (N=151)	11,1	33,1 %
		Эйлеа 2 мг каждые 4 недели (N=154)	11,5	38,3 %
		Активный контроль (лазер) (N=154)	0,9	13,0 %

1) После 5 первоначальных ежемесячных инъекций

Рисунок 3: Среднее изменение МКОЗ по шкале ETDRS в исследованиях VIVID-DME и VISTA-DME



В исследованиях VIVID-DME и VISTA-DME 36 (9 %) и 197 (43 %) пациентов соответственно получали предшествующую анти-VEGF терапию, с периодом отмытки 3 месяца и более. Эффекты от лечения в подгруппах пациентов, получавших предварительную терапию ингибиторами VEGF, были схожими с эффектами, наблюдавшимися у пациентов, впервые получавших терапию ингибиторами VEGF.

Пациенты с билатеральным поражением могли получать анти-VEGF терапию другого глаза, если лечащий врач считал это необходимым. В исследовании VISTA-DME 217 (70,7 %) пациентам, получавшим препарат Эйлеа, выполнялись инъекции препарата Эйлеа в оба глаза до 100-й недели; в исследовании VIVID-DME 97 (35,8 %) пациентам, получавшим препарат Эйлеа, выполнялись инъекции различных анти-VEGF препаратов в другой глаз.

Показатели эффективности терапии в различных подгруппах (например, подгруппы пациентов, стратифицированных по возрасту, полу, расе, исходному уровню HbA1c, исходной остроте зрения, предшествующему назначению анти-VEGF терапии) были сопоставимы с показателями для общей популяции, как в отдельных исследованиях, так и в обобщенном анализе.

Вскоре после начала терапии у пациентов, получавших терапию препаратом Эйлеа, наблюдался быстрый и выраженный ответ со стороны морфологических показателей (ТЦЗС, уровень по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS)). В исследованиях VIVID-DME и VISTA-DME среднее уменьшение ТЦЗС по сравнению с исходными показателями на 52-й неделе было статистически значимо более выраженным в группе препарата Эйлеа по сравнению с группой лазерной терапии: -192,4 микрон и -183,1 микрон в группе препарата Эйлеа 2 мг каждые 8 недель после 5 первоначальных ежемесячных инъекций и -66,2 микрон и -73,3 микрон в группе лазерной терапии соответственно.

В исследованиях VIVID-DME и VISTA-DME улучшение течения диабетической ретинопатии (ДР) на 2 и более уровня по шкале DRSS оценивалось предварительно установленным способом. У 73,7% и 98,3% пациентов в исследованиях VIVID-DME и VISTA-DME соответственно, была произведена оценка тяжести течения ДР по шкале DRSS. К 52-й неделе исследования улучшение течения ДР на 2 и более уровня по шкале DRSS наблюдалось у 27,7% и 29,1% пациентов при терапии Эйлеа каждые 8 недель после 5 первоначальных ежемесячных инъекций и у 7,5% и 14,3% пациентов, получавших терапию лазером. На 100-й неделе исследований данный показатель составил 32,6% и 37,1% в группах Эйлеа (проведение инъекций каждые 8 недель после 5 первоначальных ежемесячных инъекций) и 8,2% и 15,6% в контрольных группах.

В независимом сравнительном исследовании (DRCR.net Protocol T) применялся гибкий режим дозирования, основанный на строгих критериях ОКТ и изменениях зрения при повторном лечении. В группе лечения афлиберцептом (224 пациента) результатом такого режима лечения являлось получение пациентами в среднем 9,2 инъекций, что сопоставимо с полученным количеством инъекций в группах Эйлеа 2 мг каждые 8 недель после 5 первоначальных ежемесячных инъекций в исследованиях VIVID-DME и VISTA-DME. Общая эффективность в группе лечения афлиберцептом в исследовании Protocol T была также сравнима с эффективностью в группах Эйлеа 2 мг каждые 8 недель после 5 первоначальных ежемесячных инъекций в исследованиях VIVID-DME и VISTA-DME. В исследовании Protocol T наблюдалось улучшение зрения в среднем на 13,3 букв, у 42 % зрение улучшилось по крайней мере на 15 букв по сравнению с исходным состоянием. Оценка безопасности показала, что общая частота встречаемости офтальмологических и неофтальмологических нежелательных явлений (включая артериальные тромбоэмболические события (АТЭ)) была сопоставима во всех группах лечения в каждом исследовании и между исследованиями.

Эффективность препарата Эйлеа 2 мг у пациентов с диабетическим макулярным отеком в трех различных режимах дозирования после предшествующего лечения в фиксированном режиме (5 ежемесячных загрузочных инъекций с последующим введением каждые 2 месяца) в течение минимум 1 года оценивалась в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании наименьшей эффективности с активным контролем VIOLET длительностью 100 недель.

В исследовании сравнивалась эффективность режимов применения препарата Эйлеа 2 мг «лечить и увеличивать интервал» (2T&E, минимальные интервалы между инъекциями составляли 8 недель и постепенно увеличивались в зависимости от клинических и анатомических исходов) и применения препарата Эйлеа 2 мг, вводимого по необходимости (pro re nata) (2PRN, пациенты наблюдались каждые 4 недели и получали инъекции по необходимости в зависимости от клинических и анатомических исходов), с режимом введения препарата Эйлеа 2 мг каждые 8 недель (2Q8) в течение второго и третьего года терапии.

Рекомендуемый шаг увеличения интервалов между инъекциями в исследовании составил 2 недели. В группе 2T&E решение об увеличении и уменьшении интервалов между инъекциями оставалось на усмотрение исследователя.

Первичной конечной точкой эффективности являлось изменение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) к 52-й неделе по сравнению с исходным. Данный показатель составил $0,5 \pm 6,7$ буквы в группе 2T&E и $1,7 \pm 6,8$ буквы в группе 2PRN по сравнению с $0,4 \pm 6,7$ буквы в группе 2Q8, достигнув статистически наименьшей эффективности ($p < 0,0001$ для обеих групп; NI в пределах 4 букв). Значения изменения МКОЗ на 100-й неделе по сравнению с исходным уровнем соответствовали результатам 52-й недели: $-0,1 \pm 9,1$ букв в группе 2T&E и $1,8 \pm 9,0$ букв в группе 2PRN по сравнению с $0,1 \pm 7,2$ буквы в группе 2Q8.

Среднее количество инъекций за 100 недель исследования составило 12,3, 10,0 и 11,5 для 2Q8, 2T&E и 2PRN, соответственно.

На 52-й и 100-й неделе, то есть на втором и третьем году лечения, средние изменения толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) были сопоставимы для режимов введения препарата «лечить и увеличивать интервал» (2T&E), режима введения препарата по необходимости (2PRN) и режима 2Q8, соответственно, $-2,1$, $2,2$ и $-18,8$ микрон на 52-й неделе и $2,3$, $-13,9$ и $-15,5$ микрон на 100-й неделе.

Профиль безопасности в отношении офтальмологических и системных нежелательных явлений трех режимов дозирования был сопоставим с профилем безопасности, отмеченным в регистрационных исследованиях VIVID и VISTA.

Миопическая хориоидальная неоваскуляризация (миопическая ХНВ)

Миопическая хориоидальная неоваскуляризация (миопическая ХНВ) является частой причиной потери зрения у взрослых с патологической миопией. Она проявляется возникновением «лаковых трещин», являющихся следствием разрывов мембраны Бруха, и представляет собой наиболее угрожающее зрению явление при патологической миопии.

Безопасность и эффективность препарата Эйлеа у ранее не получавших лечение пациентов с миопической хориоидальной неоваскуляризацией оценивались в рандомизированном многоцентровом двойном маскированном контролируемом исследовании MYRROR. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 для получения 2 мг препарата Эйлеа интравитреально или для получения имитаций инъекций единожды в начале исследования с дополнительными инъекциями в случае сохранения заболевания или рецидива до 24-й недели. Начиная с 24-й недели пациенты, получавшие имитации инъекций, могли получить первую дозу препарата Эйлеа. Затем пациенты обеих групп могли получать дополнительные инъекции в случае сохранения заболевания или рецидива.

Всего получил лечение и оценен на эффективность 121 пациент, из них 90 пациентов получали препарат Эйлеа. В исследование были включены пациенты в возрасте от 27 до 83 лет, средний возраст составил 58 лет. В исследовании по показанию миопическая ХНВ примерно 36 % (33 из 91) пациентов, рандомизированных в группу Эйлеа, были в возрасте 65 лет или старше, и примерно 10 % (9 из 91) – в возрасте 75 лет или старше.

Различия между группами были статистически значимыми в пользу препарата Эйлеа по первичной конечной точке (изменение МКОЗ) и подтверждающими по вторичной конечной точке (доля пациентов, у которых МКОЗ увеличилась не менее чем на 15 букв) на 24-й неделе по сравнению с исходным состоянием. Различия по обоим конечным точкам сохранялись до 48-й недели.

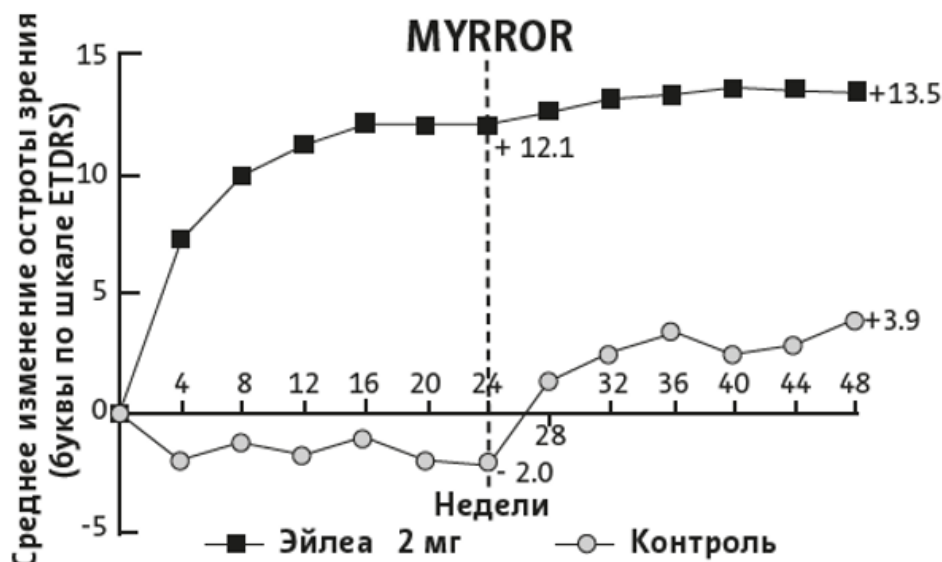
Подробное описание результатов исследования MYRROR приведено в Таблице 5 и на Рисунке 4.

Таблица 5: Оценка эффективности на 24-й неделе (первичный анализ) и 48-й неделе в исследовании MYRROR

Оценка эффективности	MYRROR			
	24 неделя		48 неделя	
	Эйлеа 2 мг (N=90)	Имитация инъекции (N=31)	Эйлеа 2 мг (N=90)	Имитация инъекции / Эйлеа 2 мг (N=31)
Среднее изменение МКОЗ по шкале ETDRS по сравнению с исходным состоянием (CO ¹)	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Доля пациентов, прибавивших ≥15 букв по шкале ETDRS по сравнению с исходным состоянием	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %

1) CO: стандартное отклонение

Рисунок 4: Среднее изменение остроты зрения от исходного состояния до 48-й недели в группах лечения в исследовании MYRROR



В исследовании MYRROR у пациентов, получавших терапию препаратом Эйлеа (одна инъекция в начале терапии, с дополнительными инъекциями в случае сохранения заболевания или рецидива), ТЦЗС уменьшилась вскоре после начала лечения, на 24-й неделе было статистически значимо превосходящим в группе препарата Эйлеа (-79 и -4 микрон для группы препарата Эйлеа 2 мг и контрольной группы, соответственно) и сохранялось до 48-й недели. Кроме того, снизился средний размер поражения ХНВ.

5.2. Фармакокинетические свойства

Препарат Эйлеа вводится непосредственно в стекловидное тело для оказания локального воздействия.

Абсорбция

После интравитреального введения афлиберцепт медленно всасывается в системный кровоток, где обнаруживается в основном в виде неактивного стабильного комплекса с VEGF; при этом только свободный афлиберцепт может связывать эндогенный VEGF.

В исследовании фармакокинетики с частым отбором проб у 6 пациентов с неоваскулярной «влажной» формой ВМД максимальные плазменные концентрации свободного афлиберцепта (системная $C_{\max}$) в течение 1-3 дней после интравитреальной инъекции дозы 2 мг были низкими, в среднем примерно 0,02 мкг/мл (диапазон от 0 до 0,054), и были неопределимы через две недели после инъекции практически у всех пациентов. Афлиберцепт не кумулирует в плазме крови при интравитреальном введении каждые 4 недели.

Распределение

Средние максимальные плазменные концентрации свободного афлиберцепта примерно в 50-500 раз ниже, чем концентрации, необходимые для ингибирования биологической активности VEGF в системном кровотоке на 50 % на животных моделях, у которых изменения артериального давления наблюдались после достижения концентрации свободного афлиберцепта в системном кровотоке около 10 мкг/мл, давление возвращалось к нормальным значениям при снижении концентрации ниже 1 мкг/мл. Ожидается, что средняя плазменная концентрация свободного афлиберцепта после интравитреальной инъекции 2 мг афлиберцепта пациентам будет более чем в 100 раз ниже, чем концентрация афлиберцепта, необходимая для связывания половины системного VEGF (2,91 мкг/мл) у здоровых добровольцев. Таким образом, развитие системных фармакодинамических эффектов, таких как изменения артериального давления, маловероятно.

Величина средней $C_{\max}$ свободного афлиберцепта в плазме согласно результатам фармакокинетических дополнительных исследований с участием пациентов с ОЦВС, ОБЦВС, ДМО и миопической ХНВ находилась в диапазоне от 0,03 до 0,05 мкг/мл, индивидуальные значения не превышали 0,14 мкг/мл. Впоследствии плазменные концентрации свободного афлиберцепта снижались до значений ниже или близких к нижнему пределу количественного определения, как правило, в течение одной недели. По истечении 4 недель, перед следующим применением у всех пациентов концентрации были неопределяемы.

Биотрансформация

Поскольку Эйлеа – белковый препарат, никаких исследований его метаболизма не проводилось.

Элиминация

Свободный афлиберцепт связывается с VEGF с образованием стабильного инертного комплекса. Ожидается, что, как и другие крупные белки, и свободный, и связанный афлиберцепт будет выводиться из организма путем протеолитического катаболизма.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Соблюдения каких-либо специальных условий не требуется. Опыт применения у пациентов с ДМО старше 75 лет ограничен.

Пациенты с нарушением функции почек

Никаких специальных исследований с участием пациентов с нарушенной функцией почек, получающих препарат Эйлеа, не проводилось.

Анализ фармакокинетических данных исследования VIEW2 показал, что у 40 % пациентов с нарушениями функции почек (24 % – легкой степени, 15 % – умеренной степени и 1 % – тяжелой степени) после интравитреального введения каждые 4 или 8 недель различий в плазменных концентрациях активного вещества не отмечалось.

Схожие результаты были получены у пациентов с ОЦВС в исследовании GALILEO, у пациентов с ДМО в исследовании VIVID-DME и у пациентов с миопической ХНВ в исследовании MYRROR.

Дети

Препарат Эйлеа не применяется у данной группы пациентов по показаниям «влажная» форма ВМД, ОЦВС, ОБЦВС, ДМО и миопическая ХНВ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Натрия гидрофосфата гептагидрат

Натрия хлорид

Сахароза

Полисорбат 20 (Е 432)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Перед использованием не вскрытый флакон может храниться вне холодильника при температуре не выше 25 °С до 24 часов.

6.5. Характер и содержание упаковки и специальное оборудование для использования, введения или имплантации

По 0,278 мл препарата во флакон из бесцветного стекла типа I, укупоренный пробкой из бутилкаучука с фторполимерным покрытием, с обжимным алюминиевым колпачком и полипропиленовой крышкой.

По 1 флакону и 1 фильтровальной игле с листком-вкладышем помещают в картонную пачку, имеющую контроль первого вскрытия (перфорация и/или стикер).

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного

препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Каждый флакон следует использовать только для одной интравитреальной инъекции.

Флакон содержит дозу афлиберцепта, превышающую рекомендованную дозу 2 мг (эквивалентную 0,05 мл раствора для инъекции). Избыточный объем должен быть удален до введения рекомендуемой дозы.

Перед применением следует внимательно осмотреть флакон. При нарушении целостности флакона, значительном изменении цвета, помутнении, обнаружении видимых частиц препарат должен быть утилизирован.

Фильтровальная игла не должна использоваться для инъекций. Фильтровальная игла не пирогенна и не подлежит стерилизации методом автоклавирования. При нарушении целостности индивидуальной упаковки фильтровальную иглу применять нельзя. После использования фильтровальная игла утилизируется в контейнер для сбора отходов класса А (малоопасные отходы). Повторное использование фильтровальной иглы может привести к развитию инфекции или другого заболевания/поражения.

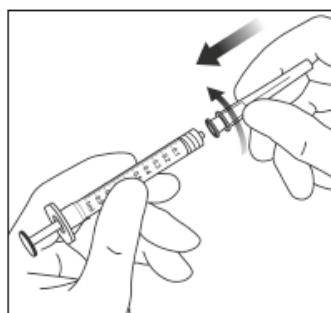
Для интравитреальной инъекции следует использовать иглу для инъекций 30 G x ½ дюйма.

Инструкции по использованию флакона

1. Удаляют пластиковый колпачок и дезинфицируют внешнюю часть резиновой пробки флакона.

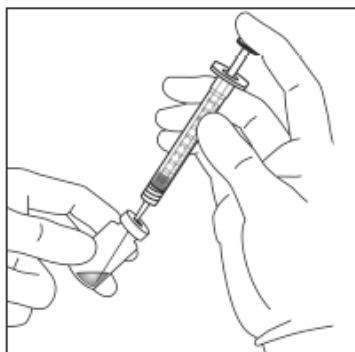


2. Присоединяют фильтровальную иглу 18 G, 5-микрон, вложенную в картонную пачку, к стерильному шприцу на 1 мл с люэровским наконечником.



3. Фильтровальную иглу вводят через центр пробки флакона до тех пор, пока она полностью не войдет во флакон и ее конец не коснется дна или нижнего края флакона.

4. Соблюдая правила асептики, извлекают содержимое флакона с препаратом Эйлеа в шприц, держа флакон вертикально, немного наклоняя его для полного извлечения препарата. Для предотвращения попадания воздуха необходимо убедиться, что скошенный конец иглы погружен в жидкость. При отборе раствора продолжают наклонять флакон, следя за тем, чтобы конец иглы был погружен в жидкость.

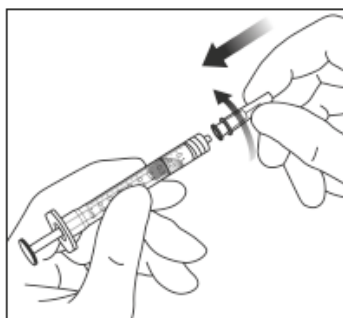


5. Убедившись, что шток поршня достаточно оттянут назад при заборе раствора из флакона, фильтровальную иглу полностью опустошают.

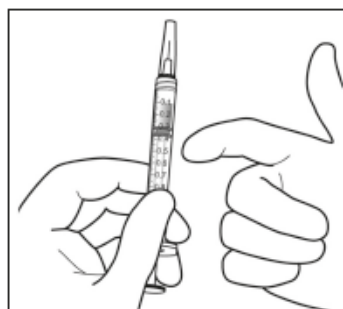
6. Фильтровальную иглу снимают и утилизируют.

Примечание: фильтровальная игла не используется для интравитреальной инъекции.

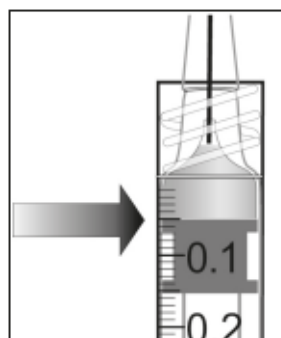
7. Соблюдая правила асептики, иглу для инъекции 30 G x ½ дюйма плотно присоединяют к кончику шприца с люэровским наконечником.



8. Держа шприц иглой вверх, проверяют раствор на наличие пузырьков. Если они имеются, осторожно встряхивают шприц, постукивая по нему пальцем до тех пор, пока все пузырьки не поднимутся вверх.



9. Медленно надавливая на поршень так, чтобы его плоский край достиг метки 0,05 мл на шприце, удаляют все пузырьки и избыточный объем препарата.



10. Флакон предназначен только для однократного использования. Извлечение нескольких доз из одного флакона может привести к увеличению риска контаминации и последующему развитию инфекции. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Байер АГ

Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Леверкузен

Телефон: +49 214 30 1

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БАЙЕР»

107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр. 2

Телефон: +7 495 231 12 00

Электронная почта: ru.communications@bayer.ru

Республика Казахстан

ТОО «Байер КАЗ»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 15, офис 301

Телефон: +7 727 258 80 40

Электронная почта: kz.claims@bayer.com

Республика Беларусь

220089, г. Минск, пр. Дзержинского 57, помещение 54

Телефон: +375 17 239 54 20

Электронная почта: ptc.belarus@bayer.by

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006553)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Эйлеа доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).