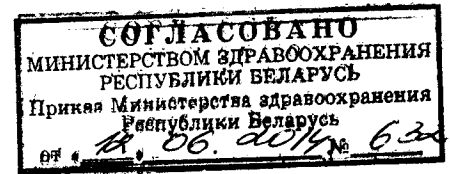


**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Эйлеа®



КАС N 8 OM 22.05.14

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

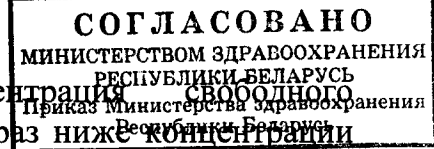
Фармакокинетика

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 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 (СНО/ЯКХ) путем рекомбинантной ДНК-технологии.

Механизм действия

Эндотелиальный сосудистый фактор роста А (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 патологическим образованием новых сосудов, пропотеванием жидкости через сосуды, которые могут привести к утолщению или отеку сетчатки, что возможно способствует потере зрения.

Афлиберцепт действует как растворимый рецептор-«ловушка», который связывает все изоформы VEGF-A и PlGF с большей аффинностью, чем с природными рецепторами, и таким образом ингибирует связывание и активацию нативных рецепторов VEGF. Константа равновесного связывания (K_D) для афлиберцепта, связывающегося с человеческим VEGF-A 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.

Обнаружено, что афлиберцепт может предотвращать патологическую неоваскуляризацию и пропотевание жидкости из сосудов на различном

ряде моделей глазных болезней. Например, интравитреальное введение афлиберцепта предотвращало развитие хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ/CNV) после повреждения лазерным лучом, и способствовало уменьшению пропотевания жидкости через сосуды из установленных патологических участков значительной хориоидальной неоваскуляризации.

Фармакодинамический эффект

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

У пациентов, получающих препарат Эйлеа® (одна инъекция в месяц в течение трех первых месяцев, с последующей одной инъекцией каждый месяц или 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

При окклюзии центральной вены сетчатки возникает ишемия сетчатки, провоцирующая высвобождение факторов VEGF, которые в свою очередь дестабилизируют 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 (центральная толщина сетчатки (ЦТС) по данным ОКТ (оптической когерентной томографии)). Улучшение среднего показателя ЦТС сохранялось на протяжении 24 недель.

Показания к применению

- неоваскулярная (влажная) возрастная макулярная дегенерация (ВМД)
- макулярный отек вследствие окклюзии центральной вены сетчатки

Способ применения и дозы

Эйлеа® предназначен только для интравитреального введения.

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

Режим дозирования

Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация

Рекомендованная доза Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта

(эквивалентно 50 мкл раствора для инъекций)

Лечение Эйлеа® начинают с одной инъекции в месяц (каждые четыре недели) в течение трех последовательных доз (в течение первых 12 недель) с дальнейшей инъекцией 1 раз каждые 2 месяца (8 недель). Нет необходимости в проведении мониторинга между инъекциями.

По завершению 12 месяцев лечения пациентам рекомендовано продолжить длительное лечение препаратом 1 раз в каждые 2 месяца. Однако, после первых 12 месяцев лечения с Эйлеа®, интервал между инъекциями может быть продлен до 3 месяцев (12 недель) на основании визуальных и анатомических результатов.

При необходимости Эйлеа® можно назначать один раз в месяц.

Макулярный отек вследствие окклюзии центральной вены сетчатки

Рекомендованная доза Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта (эквивалентно 50 мкл раствора для инъекций) интравитреально одной инъекцией каждые 4 недели в течение первых 6 месяцев (24 недели), с дальнейшим интервалом лечения, составляющим 2 месяца (8 недель). Нет необходимости в проведении мониторинга между инъекциями.

При необходимости Эйлеа® можно назначать один раз в месяц.

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.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность в данной возрастной группе не изучалась.

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

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 обратиться в случае 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.

Инструкции по введению

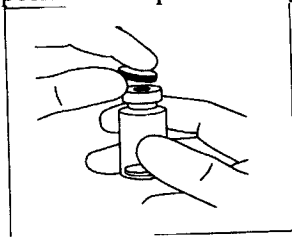
Флакон предназначен только для однократного использования.

Перед введением следует визуально осмотреть флакон. Нельзя использовать флакон при наличии частиц, хлопьев или изменения цвета раствора.

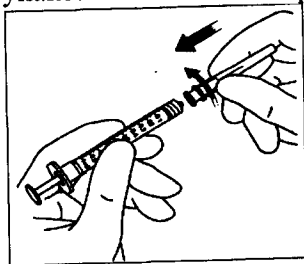
Перед применением неоткрытый флакон может храниться при комнатной температуре (25 °C / 77°F) в течение максимум 24 часов. Все манипуляции с открытым флаконом следует проводить в асептических условиях.

Для интравитреального введения необходимо использовать иглу для инъекций размером 30 G x ½.

1. Снимите пластиковый колпачок и продезинфицируйте наружную часть резиновой пробки ампулы.

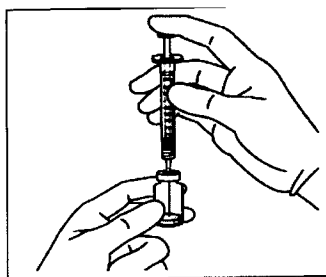


2. Соедините иглу 18G с 5-микронным фильтром, предлагаемую в картонной упаковке с 1-миллилитровым стерильным шприцем с наконечником Люэра.



3. Вводите иглу с фильтром в центр пробки ампулы, пока она не достигнет края дна.
4. В асептических условиях извлеките все содержимое ампулы с Эйлеа® в шприц, удерживая ампулу в вертикальном положении, слегка ее наклонив для того, чтобы облегчить полное опорожнение.

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

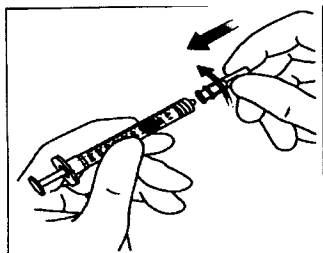


5. Удостоверьтесь в том, что шток поршня при опорожнении флакона в достаточной степени поднят, и игла с фильтром пустая.

6. Снимите иглу с фильтром и утилизируйте ее надлежащим образом.

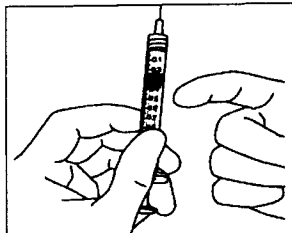
Примечание: игла с фильтром не предназначена для интравитреальных инъекций.

7. В условиях асептики, скручивающим движением наденьте крепко иглу для инъекций 30G x 1/2 дюйма на переходную канюлю шприца люэровского наконечника.

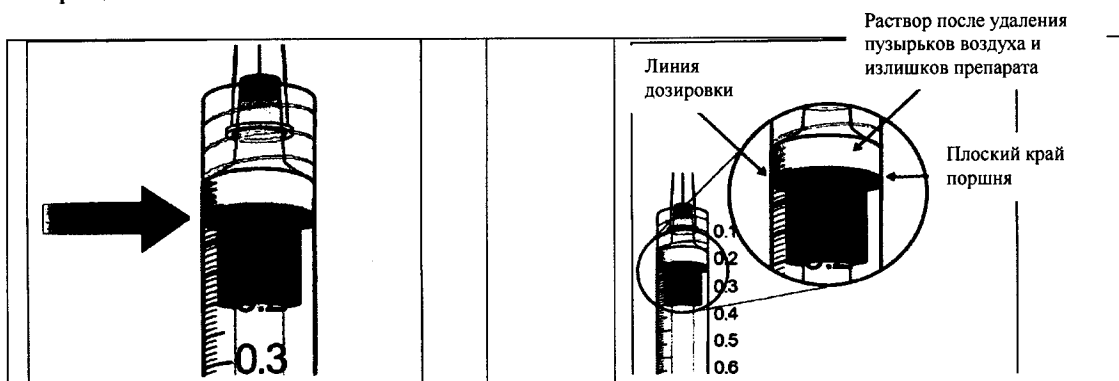


8. Когда Вы будете готовы вводить препарат Эйлеа®, снимите пластиковый колпачок для иглы.

9. Удерживая шприц с поднятой вверх иглой, проверьте его на предмет пузырьков. Если есть пузырьки, мягко постучите по шприцу пальцем до тех пор, пока все пузырьки не поднимутся вверх.



10. Устраните все пузырьки и удалите излишки лекарства, медленно нажимая на поршень шприца так, чтобы его конец совпал с линией на отметке 0,05 мл на шприце.



Побочные действия

Неоваскулярная (влажная) ВМД

Серьезные побочные реакции, связанные с инъекцией Эйлеа® наблюдались менее чем в одной из 1000 проведенных интравитреальных инъекций, которые включали эндофтальмит, травматическую катаракту и транзиторное повышение внутриглазного давления (смотрите раздел «Особые указания»).

Наиболее частыми побочными реакциями препарата (как минимум у 5% пациентов, получивших терапию Эйлеа®) явились кровоизлияние под конъюнктиву, боль в глазу, отслойка стекловидного тела, катаракта, плавающие помутнения стекловидного тела и повышенное внутриглазное давление. Перечисленные побочные реакции с такой же частотой наблюдались в группе пациентов, получавших лечение ранибизумабом.

Макулярный отек вследствие окклюзии центральной вены сетчатки

Серьезные побочные реакции, связанные с инъекцией Эйлеа® наблюдались в двух случаях из 2052 интравитреальных введений препарата и включали в себя эндофтальмит (смотрите раздел «Особые указания») и отслойку стекловидного тела.

Наиболее частыми побочными реакциями препарата (как минимум у 5% пациентов, получивших лечение Эйлеа®) явились: кровоизлияние под конъюнктиву, повышение внутриглазного давления, боль в глазу, отслойка стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела.

Обобщенные данные по безопасности, полученные в группах пациентов с неоваскулярной (влажной) возрастной макулярной дегенерацией и макулярным отеком вследствие окклюзии центральной вены сетчатки

Очень часто ($\geq 1/10$)

- кровоизлияние под конъюнктиву
- боль в глазу

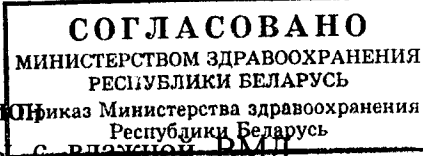
Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- разрыв ретинального пигментного эпителия, отслоение ретинального пигментного эпителия, дегенерация сетчатки, 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, гиперемия конъюнктивы, окулярная гиперемия

Нечасто ($\geq 1/1\ 000$ $< 1/100$)

- реакции гиперчувствительности*
- эндофтальмит**, отслойка сетчатки, разрыв сетчатки, иридоциклит, кортикальная катаракта, помутнение хрусталика, повреждение эпителия роговицы, воспаление передней камеры глаза

Редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)



- воспаление стекловидного тела, увеит, ирит, гипопион
- *Состояния, о которых известно, что они связаны с влажной ВМД.
- Наблюдались только в исследованиях влажной ВМД.
- **Эндодальмит с положительной и отрицательной культурой.

Описание отдельных побочных реакций

Артериальные тромбоэмболические осложнения

Артериальные тромбоэмболические осложнения (АТО) – это побочные реакции, потенциально связанные с ингибированием эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). Существует теоретический риск развития АТО после интравитреального применения ингибиторов VEGF. АТО, как это определено критериями Сотрудничества Антитромбоцитарных исследователей (АТС), включает в себя нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сосудистую смерть (включая смерть неизвестной этиологии)

Иммуногенность

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

Противопоказания

- окулярная или периокулярная инфекция
- активное тяжелое интраокулярное воспаление
- гиперчувствительность к афлиберцепту или вспомогательным компонентам препарата

Лекарственные взаимодействия

Не установлены

Особые указания

Эндодальмит

Интравитреальные инъекции, включая инъекции Эйлеа® были связаны с развитием эндодальмита (смотрите раздел «Побочные действия»). При введении Эйлеа® всегда необходимо применять соответствующую технику проведения асептических инъекций. Пациентов необходимо проинструктировать о том, что они должны без промедления сообщать о каких-либо симптомах эндодальмита и получить соответствующее лечение.

Повышение внутриглазного давления

После проведения интравитреальных инъекций, в том числе препаратом Эйлеа®, 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.

Беременность и период лактации

Беременность

Данные о введении афлиберцепта у беременных женщин отсутствуют. Доклинические исследования продемонстрировали репродуктивную токсичность после системного введения. Не рекомендуется принимать Эйлеа® во время беременности, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза от лечения превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, проникает ли афлиберцепт в грудное молоко. Нельзя исключить существование риска для ребенка находящегося на грудном вскармливании.

Не рекомендуется принимать Эйлеа® в период кормления грудью. Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или воздержании от приема препарата.

Фертильность

Женщинам репродуктивного возраста во время лечения препаратом необходимо использовать эффективную контрацепцию.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков не изучались.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

У пациентов могут наблюдаться временные нарушения зрения после проведения интравитреальных инъекций препарата и сопутствующего обследования зрения.

Пациентам не следует управлять автомобилем или сложными механизмами до тех пор, пока зрительная функция не будет в достаточной степени восстановлена.

Передозировка

В клинических исследованиях дозы до 4 мг с интервалом в 1 месяц и отдельные случаи передозировки в дозе 8 мг в целом хорошо переносились.

Симптомы: передозировка в результате повышенного объема введения может привести к повышению внутриглазного давления.

Лечение: в случаях передозировки при необходимости лечащий врач должен проводить наблюдение за внутриглазным давлением и назначить адекватное лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 0.1 мл извлекаемого объема препарата во флакон из бесцветного стекла типа I, укупороженный пробкой из бутилкаучука, фольгированный фторполимером, обжатый алюминиевым кольцом и полипропиленовым

колпачком.

По 1 флакону, 1 фильтровальной игле вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в картонной пачке для предотвращения воздействия света.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Регенерон Фармасьютикалс, Инк.,

Нью-Йорк 12144, США

Владелец регистрационного удостоверения

Байер Фарма АГ, Берлин, Германия.

Упаковщик

Байер Фарма АГ, Берлин, Германия.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукта (товара)

ТОО «Байер КАЗ»

ул. Тимирязева, 42, бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15

050057 Алматы, Республика Казахстан,

тел. +7 727 258 80 40, факс: +7 727 258 80 39,

e-mail: kz.claims@bayer.com