PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eylea 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr injekčního roztoku obsahuje 40 mg aflibercептu*.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,09 ml, to odpovídá nejméně 3,6 mg aflibercептu. To poskytuje využitelné množství pro podání jednorázové dávky 0,05 ml obsahující 2 mg aflibercептu dospělým pacientům nebo pro podání jednorázové dávky 0,01 ml obsahující 0,4 mg aflibercептu předčasně narozeným dětem.
*Fuzní protein skládající se z fragmentů extracelulárních domén humánního VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) receptoru 1 a 2 fuzovaných na Fc fragment humánního IgG1 je vyráběn rekombinantní DNA technologií v buňkách K1 ovarií křečíka čínského.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 0,3 mg polysorbátu 20 (E 432).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý a izoosmotický.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Eylea je indikován u dospělých k léčbě
- neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku způsobené makulárním edémem v důsledku okluze retinální žíly (RVO) (větve retinální žíly (BRVO) nebo centrální retinální žíly (CRVO)) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku v důsledku diabetického makulárního edému (DME) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku v důsledku myopické chorioidální neovaskularizace (myopická CNV) (viz bod 5.1).

Přípravek EYLEA je indikován u předčasně narozených dětí k léčbě
- retinopatie nedonošených (retinopathy of prematurity, ROP) s postižením zóny I (stadium 1+, 2+, 3 nebo 3+), zóny II (stadium 2+ nebo 3+) nebo AP-ROP (agresivní posteriorní ROP).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Eylea je určen pouze pro intravitreální injekci.

Přípravek Eylea musí být podáván pouze kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s aplikací intravitreální injekce.

Dávkování

Vlhká forma VPMD

Doporučená dávka přípravku Eylea je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.

Na začátku léčby přípravkem Eylea se podává jedna injekce měsíčně ve třech po sobě jdoucích dávkách. Léčebný interval se pak prodlouží na dva měsíce.

Na základě posouzení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů lékařem může být léčebný interval udržován na dvou měsících nebo dále prodloužen režimem „*treat and extend*“, kdy dochází k prodlužování intervalů mezi injekcemi o 2 nebo o 4 týdny tak, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen.

Nejsou požadavky na sledování mezi injekcemi. Na základě posouzení lékařem mohou být kontrolní návštěvy častější než je aplikace injekcí.
Léčebné intervaly mezi injekcemi delší než čtyři měsíce nebo kratší než 4 týdny nebyly studovány (viz bod 5.1).

Makulární edém v důsledku RVO (BRVO nebo CRVO)

Doporučená dávka přípravku Eylea je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.
Po první injekci je léčba aplikována jednou měsíčně. Interval mezi dvěma dávkami nemá být kratší než jeden měsíc.

Jestliže výsledky vyšetření zraku a anatomických poměrů naznačují, že pokračující léčba není pro pacienta přínosná, podávání přípravku Eylea má být ukončeno.

Léčba jednou měsíčně pokračuje, dokud nedojde k dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivního onemocnění. Zapotřebí mohou být tři nebo více po sobě následující injekce aplikované jednou měsíčně.

Léčba může pokračovat v režimu „*treat and extend*“ s postupně prodlužujícími se léčebnými intervaly, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, avšak vzhledem k nedostatku údajů není možné určit délku těchto intervalů. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen.

Plán kontrol a léčby má stanovit ošetřující lékař na základě individuální odpovědi pacienta.

Sledování aktivity nemoci může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherentní tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Diabetický makulární edém

Doporučená dávka přípravku Eylea je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.

Léčba přípravkem Eylea se zahajuje jednou injekcí měsíčně s pěti po sobě jdoucími dávkami s následným podáním jedné injekce po dvou měsících.

Na základě zhodnocení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů lékařem může být léčebný interval udržován na 2 měsících nebo individualizován, např. režimem „treat and extend“, kdy obvykle dochází k prodlužování léčebných intervalů o 2 týdny tak, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů. O léčebných intervalech delších než 4 měsíce jsou k dispozici omezené údaje. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických

poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen. Léčba s intervaly kratšími než 4 týdny nebyla studována (viz bod 5.1).

Plán kontrol má určit ošetřující lékař.

Pokud výsledky vyšetření zraku a anatomických poměrů naznačují, že pokračující léčba není pro pacienta přínosná, podávání přípravku Eylea má být ukončeno.

Myopická chorioideální neovaskularizace

Doporučená dávka přípravku Eylea je jedna intravitreální injekce 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.

Další dávky mohou být podány, pokud výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů ukazují, že onemocnění přetrvává. Rekurence mají být léčeny jako nová manifestace onemocnění.

Plán kontrol má být stanoven ošetřujícím lékařem.

Interval mezi dvěma dávkami nemá být kratší než jeden měsíc.

Retinopatie nedonošených (ROP)

Doporučená dávka přípravku Eylea je jedna intravitreální injekce 0,4 mg afliberceptu, což odpovídá 0,01 ml.
Léčba ROP se zahajuje jednou injekcí na jedno oko a může být podána bilaterálně ve stejný den. Celkem lze během 6 měsíců od zahájení léčby podat až 2 injekce na jedno oko, pokud se objeví známky aktivity onemocnění. Léčebný interval mezi 2 dávkami podanými do stejného oka má být nejméně 4 týdny.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater a/nebo ledvin
U přípravku Eylea nebyly provedeny žádné specifické studie u pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin.

Dostupné údaje nenaznačují potřebu úpravy dávky přípravku Eylea u těchto pacientů (viz bod 5.2).

Starší populace
Nejsou nutná žádná zvláštní opatření. U pacientů s DME ve věku nad 75 let jsou zkušenosti omezené.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea nebyly u dětí a dospívajících ve věku do 18 let v indikacích jiných než ROP stanoveny (viz bod 4.4). Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Eylea u pediatrické populace v indikacích vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV.

Způsob podání

Intravitreální injekce musí být prováděny podle lékařských standardů a příslušných pokynů kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s aplikací intravitreálních injekcí. Obecně musí být zajištěny odpovídající anestezie a asepse, zahrnující lokální širokospektrý mikrobicidní prostředek (např. jodovaný povidon aplikovaný na kůži kolem oka, oční víčko a povrch oka). Doporučuje se chirurgická dezinfekce rukou, sterilní rukavice, sterilní rouška a sterilní spekulum (nebo ekvivalentní náhrada).

-Ihned po intravitreálním podání mají být pacienti sledováni s ohledem na zvýšení nitroočního tlaku. Vhodné monitorování může zahrnovat kontrolu prokrvení papily optického nervu nebo tonometrii. Je-li to nutné, má být k dispozici sterilní vybavení pro paracentézu.

Po intravitreální aplikaci mají být dospělí pacienti informováni, aby ihned hlásili všechny příznaky, které mohou svědčit pro endoftalmitidu (např. bolest oka, zarudnutí oka, fotofobie, rozmazané vidění). Pacienti s ROP mají být sledováni zdravotnickými pracovníky, zda se u nich neobjeví známky naznačující endoftalmitidu (např. zarudnutí/podráždění oka, výtok z oka, otok víček, fotofobie). Rodiče a pečovatelé mají být rovněž poučeni, aby sledovali a neprodleně hlásili jakékoli známky naznačující endoftalmitidu.

Každá předplněná injekční stříkačka může být použita pouze pro léčbu jednoho oka. Extrakce více dávek z předplněné injekční stříkačky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.

Dospělí
Předplněná injekční stříkačka obsahuje množství převyšující doporučenou dávku 2 mg aflibercept (odpovídá 0,05 ml injekčního roztoku). Extrahovatelný objem stříkačky je množství, které lze ze stříkačky vytlačit, ale nepoužije se celé. Pro předplněnou injekční stříkačku přípravku Eylea je extrahovatelný objem nejméně 0,09 ml. **Přebytečný objem musí být vytlačen před aplikací doporučené dávky** (viz bod 6.6).

Injekce celého objemu předplněné stříkačky může mít za následek předávkování. Pro odstranění všech bublin a vytlačení přebytečného léčivého přípravku pomalu stlačte píst tak, **aby byl okraj kupole pístu (nikoliv špička kupole pístu) zarovnán s dávkovací čárkou na stříkačce** (odpovídá 0,05 ml tj. 2 mg aflibercept) (viz body 4.9 a 6.6).

Injekční jehla se do prostoru sklivce zavede 3,5-4,0 mm posteriorně od limbu, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Poté se aplikuje injekce o objemu 0,05 ml; následující injekci je nutné aplikovat v jiném místě skléry.

Po injekci musí být veškerý nepoužitý přípravek zlikvidován.

Pediatrická populace
Pro léčbu předčasně narozených dětí musí být pro podání jednorázové dávky 0,4 mg aflibercept (což odpovídá 0,01 ml injekčního roztoku) použito pediatrické dávkovací zařízení PICLEO v kombinaci s předplněnou injekční stříkačkou (viz bod 6.6).

Injekční jehla má být zavedena do oka 1,0 až 2,0 mm od limbu s jehlou směřující k optickému nervu.

Po aplikaci injekce musí být veškerý nespotřebovaný přípravek zlikvidován.

Pro manipulaci s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku aflibercept nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Aktivní oční nebo periokulární infekce nebo podezření na ni.
Aktivní závažný intraokulární zánět.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost
Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, je třeba jasně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku.

Reakce spojené s aplikací intravitreální injekce
Intravitreální injekce, včetně injekcí s přípravkem Eylea, jsou spojovány s endoftalmitidou, nitroočním zánětem, rhegmatogenním odchlípením sítnice, trhlinou sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktou (viz bod 4.8). Při aplikaci přípravku Eylea musí být vždy použity správné aseptické injekční postupy. Navíc mají být pacienti v týdnu, který následuje po aplikaci injekce, sledováni, aby se v případě infekce mohla zahájit včasná léčba.
Dospělí pacienti mají být poučeni, aby neprodleně hlásili jakékoli příznaky naznačující endoftalmitidu nebo některou z výše uvedených příhod.
Pacienti s ROP mají být sledováni zdravotnickými pracovníky z důvodu jakýchkoli známek naznačujících endoftalmitidu (např. zarudnutí/podráždění oka, výtok z oka, otok víček, fotofobie). Rodiče a pečovatelé mají být rovněž poučeni, aby sledovali a neprodleně hlásili jakékoli známky naznačující endoftalmitidu.

Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg afliberceptu (což odpovídá 0,05 ml) pro dospělé pacienty. Přebytečný objem musí být před aplikací vytlačen (viz bod 4.2 a 6.6). Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 0,4 mg (což odpovídá 0,01 ml) pro předčasně narozené děti (viz bod 6.6). Předplněná injekční stříkačka musí být použita v kombinaci s pediatrickým dávkovacím zařízením PICLEO, aby se zabránilo podání většího než doporučeného objemu, který by mohl vést ke zvýšení nitroočního tlaku (viz body 4.9 a 6.6).

Během 60 minut po aplikaci intravitreální injekce, včetně injekcí s přípravkem Eylea, bylo pozorováno zvýšení nitroočního tlaku. (viz bod 4.8). Zvláštní opatření je nutné u pacientů s nedostatečně kontrolovaným glaukomem (neaplikujte injekci přípravku Eylea, pokud je nitrooční tlak ≥ 30 mmHg). Ve všech případech proto musí být sledovány a vhodně léčeny jak nitrooční tlak, tak perfuze papily optického nervu.

Imunogenita
Vzhledem k tomu, že se jedná o terapeutický protein, existuje při použití přípravku Eylea riziko imunogenity (viz bod 4.8). Pacienti musí být instruováni, aby hlásili jakékoli známky intraokulárního zánětu, např. bolest, fotofobii nebo zarudnutí, které by mohly souviset s hypersenzitivitou.

Systémové účinky
Po injekčním intravitreálním podání inhibitorů VEGF byly zaznamenány systémové nežádoucí účinky, zahrnující krvácení mimo oko a arteriální tromboembolické příhody, a je zde teoretické riziko, že mohly souviset s inhibicí VEGF. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti léčby u pacientů s CRVO, BRVO, DME nebo myopickou CNV s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorních ischemických atak nebo infarktu myokardu během posledních 6 měsíců. Léčbu takových pacientů je třeba provádět s opatrností.

Další
Jako u jiných typů intravitreální anti-VEGF léčby u VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV platí také následující:

- Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Eylea podávaným do obou očí současně nebyla systematicky studována (viz bod 5.1). Současně prováděná bilaterální léčba může vést ke zvýšené systémové expozici, která může zvýšit riziko systémových nežádoucích účinků.
- Souběžné použití jiných anti-VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)
  K dispozici nejsou žádné údaje týkající se souběžného použití přípravku Eylea a jiných anti-VEGF léčivých přípravků (systémových nebo očních).
- Rizikové faktory spojené s vývojem trhliny pigmentového epitelu sítnice po podání anti-VEGF léčby u vlhké formy VPMD zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhlin pigmentového epitelu sítnice je třeba zahajovat léčbu přípravkem Eylea s opatrností.
- Léčba má být vysazena u pacientů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo s výskytem makulárních děr stupně 3 nebo 4.

- Při výskytu retinální trhliny je třeba dávku vynechat a léčba nemá být obnovena, dokud se trhlina adekvátně nezhojí.
- V následujících případech se má dávka vynechat a v léčbě se nemá pokračovat dříve, než je naplánovaná další dávka:
    - při poklesu nejlépe korigované ostrosti zraku (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) o ≥30 písmen oproti předchozímu stanovení ostrosti zraku;
    - při výskytu subretinálního krvácení, zahrnujícího střed fovey nebo když je velikost hemoragie ≥ 50 % celkové plochy léze;
- Dávka nemá být podávána během 28 dní před plánovaným očním chirurgickým výkonem a 28 dní po provedeném očním chirurgickém výkonu.
- Přípravek Eylea nemá být používán během těhotenství, pokud možný přínos nepřeváží možné riziko pro plod (viz bod 4.6).
- Ženy ve fertilním věku musí během léčby a minimálně 3 měsíce po poslední intravitreální injekci afliberceptu používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).
- Zkušenosti s léčbou pacientů s ischemickou CRVO a BRVO jsou omezené. U pacientů, kteří jeví klinické známky ireverzibilní ischemické ztráty zrakové funkce, se léčba nedoporučuje.

Pediatrická populace
Upozornění a opatření pro dospělé platí i pro předčasně narozené děti s ROP. Dlouhodobý bezpečnostní profil u předčasně narozených dětí nebyl stanoven.

Populace s omezenými daty
K dispozici jsou pouze omezené zkušenosti s léčbou pacientů s DME v důsledku diabetu mellitu 1. typu nebo u diabetických pacientů s HbA1c nad 12 % nebo s proliferativní diabetickou retinopatií. Přípravek Eylea nebyl hodnocen u pacientů s aktivními systémovými infekcemi nebo u pacientů se souběžnými chorobami oka, jako je odchlípení sítnice nebo makulární díra. Také nejsou žádné zkušenosti s léčbou přípravkem Eylea u diabetických pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Při léčbě takových pacientů má lékař zvážit tento nedostatek informací.

U myopické CNV nejsou k dispozici žádné zkušenosti s přípravkem Eylea v léčbě pacientů jiné než asijské rasy, pacientů, kteří dříve podstoupili léčbu myopické CNV, a pacientů s extrafoveolárními lézemi.

Informace o pomocných látkách
Tento léčivý přípravek obsahuje
- méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě ‚bez sodíku‘.
- 0,003 mg polysorbátu 20 v jedné dávce 0,01 ml nebo 0,015 mg polysorbátu 20 v jedné dávce 0,05 ml, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Podpůrné použití fotodynamické léčby (PDT) s verteporfinem a přípravku Eylea nebylo hodnoceno, proto bezpečnostní profil nebyl stanoven.

Pediatrická populace
Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku
Ženy ve fertilním věku musí během léčby a minimálně 3 měsíce po poslední intravitreální injekci afliberceptu používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Těhotenství
Údaje o podávání afliberceptu těhotným ženám nejsou k dispozici.
Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu (viz bod 5.3).

Ačkoli systémová expozice po očním podání je velmi nízká, nemá být přípravek Eylea používán během těhotenství, pokud přínosy nepřeváží možná rizika pro plod.

Kojení
Na základě velmi omezených údajů získaných u lidí může být aflibercept v nízkých hladinách vylučován do mateřského mléka. Aflibercept je velká proteinová molekula a očekává se, že množství léku, které kojenec absorbuje, je minimální. Účinky afliberceptu na kojeného novorozence/malé dítě nejsou známy.

Jako preventivní opatření se kojení během používání přípravku Eylea nedoporučuje.

Fertilita
Výsledky ze studií na zvířatech s vysokou systémovou expozicí ukazují, že aflibercept může mít nepříznivý vliv na mužskou a ženskou fertilitu (viz bod 5.3). Takovéto účinky se neočekávají po oční aplikaci s velmi nízkou systémovou expozicí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Injekce přípravku Eylea má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, a to v důsledku možného výskytu přechodných poruch zraku souvisejících buď s podáním injekce nebo s očním vyšetřením. Pacienti nemají řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tyto poruchy zraku dostatečně neustoupí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkem 3 102 pacientů představovalo bezpečnostní populaci v osmi studiích fáze III. Z těchto pacientů bylo 2 501 pacientů léčeno doporučenou dávkou 2 mg.

Závažné oční nežádoucí účinky na hodnoceném oku související s injekční procedurou se vyskytly u méně než 1 z 1 900 intravitreálních injekcí přípravku Eylea a zahrnovaly slepotu, endoftalmitidu, odchlípení sítnice, traumatickou kataraktu, kataraktu, krvácení do sklivce, odloučení sklivce a zvýšení nitroočního tlaku (viz bod 4.4).

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky (u minimálně 5 % pacientů léčených přípravkem Eylea) byly konjunktivální krvácení (25 %), retinální krvácení (11 %), snížení zrakové ostrosti (11 %), bolest oka (10 %), katarakta (8 %), zvýšení nitroočního tlaku (8 %), odloučení sklivce (7 %) a sklivcové vločky (7 %).

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Údaje o bezpečnosti popsané níže zahrnují všechny nežádoucí účinky z osmi studií fáze III u indikací vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV s opodstatněným předpokladem příčinné souvislosti s aplikací injekce nebo s léčivým přípravkem samotným.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence jejich výskytu za použití následující konvence:

velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé frekvenční skupině jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Všechny s léčbou související nežádoucí účinky hlášené u pacientů ve studiích fáze III (souhrnné údaje ze studií fáze III u indikací vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV) nebo během sledování po uvedení na trh

Třída orgánového systému	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersensitivity***
Poruchy oka	Velmi časté	Snížení zrakové ostrosti, retinální krvácení, konjunktivální krvácení, bolest oka
	Časté	Trhlina v pigmentovém epitelu sítnice*, odchlípení pigmentového epitelu sítnice, degenerace sítnice, krvácení do sklivce, katarakta, kortikální katarakta, nukleární katarakta, subkapsulární katarakta, eroze rohovky, abraze rohovky, zvýšení nitroočního tlaku, rozmazané vidění, sklivcové vločky, odloučení sklivce, bolest v místě aplikace injekce, pocit cizího tělesa v očích, zvýšené slzení, otok víček, krvácení v místě aplikace injekce, keratitis punctata, konjunktivální hyperemie, okulární hyperemie
	Méně časté	Endoftalmitida**, odchlípení sítnice, trhlina sítnice, iritida, uveitida, iridocyklitida, lentikulární opacita, defekt korneálního epitelu, podráždění v místě aplikace injekce, abnormální citlivost oka, podráždění očního víčka, tyndalizace („flare“) v přední oční komoře, korneální edém
	Vzácné	Slepota, traumatická katarakta, vitritida, hypopyon
	Není známo	Skleritida****

* Stavy, o kterých je známo, že souvisí s vlhkou formou VPMD. Pozorované pouze ve studiích u vlhké formy VPMD.

** Endoftalmitida s pozitivním nebo negativním výsledkem kultivace.

*** Během postmarketingového období, případy hypersenzitivity zahrnovaly vyrážku, svědění, kopřivku a izolované případy závažných anafylaktických/anafylaktoidních reakcí

**** Z hlášení po uvedení na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

V rámci studií fáze III s vlhkou formou VPMD byla pozorována zvýšená incidence konjunktiválního krvácení u pacientů, kteří dostávali antitrombotika. Tato zvýšená incidence byla srovnatelná mezi pacienty, kteří dostávali ranibizumab či přípravek Eylea.

Arteriální tromboembolické příhody (ATE) jsou nežádoucí účinky potenciálně související se systémovou inhibicí VEGF. Po intravitreálním použití inhibitorů VEGF existuje teoretické riziko arteriální tromboembolické příhody, včetně mozkové příhody a infarktu myokardu.

V klinických studiích s přípravkem Eylea byla u pacientů s VPMD, DME, RVO, myopickou CNV a ROP pozorována nízká incidence arteriálních tromboembolických příhod. U všech indikací nebyl pozorován významný rozdíl mezi skupinami léčenými afliberceptem a příslušnými srovnávacími skupinami.

Jako u všech terapeutických proteinů existuje u přípravku Eylea možnost imunogenity.

Pediatrická populace
Bezpečnost přípravku Eylea při léčbě ROP byla hodnocena v 6měsíční studii fáze III, do které bylo zařazeno 75 předčasně narozených dětí, jimž byl ve výchozím stavu podán aflibercept v dávce 0,4 mg. Dlouhodobý bezpečnostní profil u předčasně narozených dětí nebyl stanoven.

Nežádoucí účinky hlášené u více než jednoho pacienta léčeného afliberceptem v dávce 0,4 mg byly odchlípení sítnice, krvácení do sítnice, krvácení do spojivky, krvácení v místě injekce, zvýšení nitroočního tlaku a otok víček.

Nežádoucí účinky stanovené v indikacích u dospělých se považují za relevantní pro předčasně narozené děti s ROP, i když ne všechny byly pozorovány ve zmíněné studii fáze III.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly použity dávky až 4 mg v měsíčních intervalech a objevily se ojedinělé případy předávkování při dávce 8 mg.

Předávkování společně s větším objemem injekce může vést ke zvýšení nitroočního tlaku. Proto má být v případě předávkování monitorován nitrooční tlak a je-li to podle ošetřujícího lékaře nezbytné, má být zahájena odpovídající léčba (viz bod 6.6).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika/antineovaskularizační látky
ATC kód: S01LA05

Aflibercept je rekombinantní fúzní protein skládající se z částí extracelulárních domén humánního VEGF receptoru 1 a 2, fúzovaných na Fc fragment humánního IgG1.

Aflibercept se vyrábí rekombinantní DNA technologií v buňkách K1 ovarií křečíka čínského.

Aflibercept působí jako rozpustný falešný („decoy“) receptor, který váže VEGF-A a PlGF s vyšší afinitou než jejich přirozené receptory a tím může inhibovat vazbu a aktivaci těchto příbuzných receptorů VEGF.

Mechanismus účinku

Vaskulární endoteliální růstový faktor-A (VEGF-A) a placentární růstový faktor (PlGF) jsou zástupci VEGF skupiny angiogenních faktorů, které mohou působit jako silné mitogenní, chemotaktické a

vaskulární permeabilitu ovlivňující faktory pro endoteliální buňky. VEGF působí přes dva tyrosinkinázové receptory; VEGFR-1 a VEGFR-2 nacházející se na povrchu endoteliálních buněk. PlGF se váže pouze na VEGFR-1, který se také nachází na povrchu leukocytů. Nadměrná aktivace těchto receptorů působením VEGF-A může vést k patologické neovaskularizaci a nadměrné cévní permeabilitě. PlGF může v těchto procesech synergicky působit s VEGF-A, a je také známo, že podporuje leukocytární infiltraci a cévní zánět.

Farmakodynamické účinky

Vlhká forma VPMD

Vlhká forma VPMD je charakterizována patologickou choroidální neovaskularizací (CNV). Průsak krve a tekutiny z CNV může způsobit ztluštění nebo edém sítnice a/nebo subretinální/intraretinální hemoragii, které následně vedou ke ztrátě zrakové ostrosti.

U pacientů léčených přípravkem Eylea (jedna injekce měsíčně po dobu tří po sobě jdoucích měsíců s následnou jednou injekcí každé dva měsíce) se snížila centrální tloušťka sítnice [CRT] brzy po zahájení léčby a také se snížila průměrná velikost CNV léze, což odpovídalo výsledkům, které byly pozorovány u ranibizumabu 0,5 mg podávaného každý měsíc.

Ve studii VIEW1 došlo k průměrnému snížení CRT při vyšetření pomocí optické koherentní tomografie (OCT) (-130 mikrometrů v 52. týdnu léčby přípravkem Eylea 2 mg každé dva měsíce a -129 mikrometrů v 52. týdnu léčby ranibizumabem v dávce 0,5 mg každý měsíc). V 52. týdnu došlo také ve studii VIEW2 k průměrnému snížení CRT na OCT (-149 mikrometrů ve skupinách léčených přípravkem Eylea 2 mg podávaným každé dva měsíce a -139 mikrometrů ranibizumabem 0,5 mg podávaným každý měsíc).
Snížení velikosti CNV a snížení CRT byly obecně udržovány v druhém roce studií.

Studie ALTAIR provedená u japonských pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD ukázala podobné výsledky jako studie VIEW s použitím 3 počátečních injekcí přípravku Eylea 2 mg podávaných měsíčně, dále jedné injekce podávané po dalších 2 měsících s následným pokračováním „*treat and extend*“ režimem s různými léčebnými intervaly (jejich 2týdenní nebo 4týdenní úprava) až do maximálního intervalu 16 týdnů podle předem stanovených kritérií. V týdnu 52 došlo k průměrnému poklesu centrální tloušťky sítnice (CRT) na OCT o -134,4 mikrometrů a -126,1 mikrometrů pro skupiny s 2týdenní, respektive 4týdenní úpravou intervalu. Podíl pacientů bez tekutiny na OCT v týdnu 52 byl 68,3% a 69,1% ve skupinách s 2týdenní, respektive se 4týdenní úpravou intervalu. V obou léčebných ramenech byl pokles CRT ve druhém roce studie ALTAIR obecně udržen.

Studie ARIES byla navržená k posouzení non-inferiority přípravku Eylea 2 mg v dávkovacím režimu „treat and extend“ zahájeným ihned po podání 3 úvodních injekcí podávaných měsíčně a jedné další injekce podané po 2 měsících oproti dávkovacímu režimu „treat and extend“ zahájenému po 1 roce léčby. U pacinetů vyžadujících dávkování častější než každých 8 týdnů alespoň jednou v průběhu studie zůstala CRT vyšší, ale průměrné snížení CRT od výchozí hodnoty po hodnotu v týdnu 104 bylo -160,4 mikrometrů, podobně jako u pacinetů léčených v intervalech každých 8 týdnů nebo méně častých.

Makulární edém v důsledku CRVO a BRVO

U CRVO a BRVO dochází k retinální ischemii, která signalizuje uvolnění VEGF, který střídavě destabilizuje těsná spojení a podporuje proliferaci endoteliálních buněk. Zvýšená tvorba VEGF souvisí s rozpadem bariéry mezi krví a sítnicí, zvýšením vaskulární permeability, edémem sítnice a komplikacemi spojenými s neovaskularizací.

U pacientů léčených 6 následnými injekcemi přípravku Eylea 2 mg jednou měsíčně byla pozorována konzistentní, rychlá a silná morfologická odpověď (při měření zlepšení průměrné CRT). V týdnu 24

byla redukce CRT statisticky významně lepší (superior) oproti kontrole ve všech třech studiích (COPERNICUS u CRVO: -457 vs. -145 mikrometrů; GALILEO u CRVO: -449 vs. -169 mikrometrů; VIBRANT u BRVO: -280 vs. -128 mikrometrů).
Tento pokles od výchozího stavu CRT byl udržen do konce každé studie, týdne 100 u studie COPERNICUS, týdne 76 u studie GALILEO a týdne 52 u studie VIBRANT.

Diabetický makulární edém

Diabetický makulární edém je následek diabetické retinopatie a je charakterizovaný zvýšenou cévní permeabilitou a poškozením retinálních kapilár, což může vést ke ztrátě zrakové ostrosti.

U pacientů léčených přípravkem Eylea, z nichž většina byla klasifikována jako pacienti s diabetem typu II, byla brzy po zahájení léčby pozorována rychlá a masivní morfologická odpověď (CRT, stupeň DRSS).

Ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME} bylo statisticky významné větší průměrné snížení CRT od výchozího stavu do týdne 52 pozorováno u pacientů léčených přípravkem Eylea než v kontrolní skupině léčené laserem, -192,4 a -183,1 mikrometrů pro skupiny léčené přípravkem Eylea 2Q8 a -66,2 a -73,3 mikrometrů pro kontrolní skupiny, v uvedeném pořadí. V týdnu 100 bylo udrženo snížení -195,8 a -191,1 mikrometrů pro skupiny Eylea 2Q8 a -85,7 a -83,9 mikrometrů pro kontrolní skupiny ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, v uvedeném pořadí.

Ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME} bylo předem definovaným způsobem hodnoceno zlepšení o ≥ 2 stupně (nebo úrovně) škály DRSS. Skóre DRSS bylo hodnotitelné u 73,7 % pacientů ve studii VIVID^{DME} a u 98,3 % pacientů ve studii VISTA^{DME}. V 52. týdnu došlo ke zlepšení o ≥ 2 stupně (nebo úrovně) škály DRSS u 27,7 % a 29,1 % pacientů ve skupinách léčených přípravkem Eylea 2Q8 a 7,5 % a 14,3 % v kontrolních skupinách. V týdnu 100 byla příslušná procenta 32,6 % a 37,1 % ve skupinách léčených přípravkem Eylea 2Q8 a 8,2 % a 15,6 % v kontrolních skupinách.

Studie VIOLET srovnávala 3 různé dávkovací režimy přípravku Eylea 2 mg v léčbě DME po proběhlém nejméně jednom roce léčby ve fixních intervalech, kdy léčba byla zahájena 5 po sobě jdoucími měsíčními dávkami následovanými dávkováním každé 2 měsíce. V týdnu 52 a v týdnu 100 studie, to je ve druhém a třetím roce léčby, průměrné změny CRT byly klinicky podobné v režimu *„treat and extend“* (2T&E), *„pro re nata“* (2PRN) a 2Q8, což bylo -2,1; 2,2 a -18,8 mikrometrů v týdnu 52 a 2,3; -13,9 a -15,5 mikrometrů v týdnu 100.

Myopická chorioideální neovaskularizace

Myopická chorioideální neovaskularizace (myopická CNV) je častá příčina ztráty zraku u dospělých s patologickou myopií. Vyvíjí se v důsledku mechanismu hojení rány, které následuje po rupturách Bruchovy membrány a představuje nejnebezpečnější zrak ohrožující příhodu u patologické myopie.

U pacientů léčených přípravkem Eylea ve studii MYRROR (jedna injekce podávaná na začátku léčby s dalšími injekcemi podávanými v případě přetrvávání nebo rekurence onemocnění) se CRT snížila brzy po zahájení léčby ve prospěch přípravku Eylea v týdnu 24 (-79 mikrometrů a -4 mikrometry u skupiny léčené přípravkem Eylea 2 mg a kontrolní skupinou, v uvedeném pořadí), a která přetrvávala do týdne 48.
Navíc poklesla průměrná velikost CNV léze.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vlhká forma VPMD

Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích s aktivní kontrolou u pacientů s vlhkou formou VPMD (VIEW1 a VIEW2) s celkem 2412 pacienty léčenými a hodnotitelnými pro účinnost (1817 s přípravkem Eylea).

Věk pacientů se pohyboval od 49 do 99 let s průměrným věkem 76 let. V těchto klinických hodnoceních bylo přibližně 89 % (1 616/1 817) pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Eylea ve věku 65 let nebo starších a přibližně 63 % (1 139/1 817) ve věku 75 let nebo starších. V každé studii byli pacienti náhodně přiřazeni v poměru 1:1:1:1 do 1 ze 4 dávkovacích režimů:

1) přípravek Eylea podávaný v dávce 2 mg každých 8 týdnů po 3 úvodních měsíčních dávkách (Eylea 2Q8);
2) přípravek Eylea podávaný v dávce 2 mg každé 4 týdny (Eylea 2Q4);
3) přípravek Eylea podávaný v dávce 0,5 mg každé 4 týdny (Eylea 0,5Q4);
4) ranibizumab podávaný v dávce 0,5 mg každé 4 týdny (ranibizumab 0,5Q4).

Ve druhém roce studií pokračovali pacienti v léčbě na dávce, do které byli původně randomizováni, ale s upraveným plánem dávkování na základě výsledků vyšetření zraku a anatomických poměrů při protokolem definovaném maximálním intervalu dávkování 12 týdnů.

V obou studiích byl primární cílový ukazatel účinnosti podíl pacientů v souboru podle protokolu, u kterých byl udržen zrak, to znamená ztráta méně než 15 písmen zrakové ostrosti v týdnu 52 oproti výchozímu stavu.

Ve studii VIEW1 byl zrak udržen v týdnu 52 u 95,1 % pacientů ve skupině přípravku Eylea 2Q8 ve srovnání s 94,4 % pacientů ve skupině ranibizumabu 0,5Q4. Ve studii VIEW2 byl zrak udržen v týdnu 52 u 95,6 % pacientů ve skupině přípravku Eylea 2Q8 ve srovnání s 94,4 % pacientů ve skupině ranibizumabu 0,5Q4. V obou studiích přípravek Eylea prokázal, že není horší (non-inferior) a že je klinicky ekvivalentní skupině léčené ranibizumabem 0,5Q4.

Podrobné výsledky kombinované analýzy obou studií jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázku 1 níže.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti v týdnu 52 (primární analýza) a v týdnu 96; kombinovaná data ze studií VIEW1 a VIEW2[B)]

Výsledek účinnosti	**Eylea 2Q8 [E)]** (Eylea 2 mg každých 8 týdnů po 3 úvodních měsíčních dávkách) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab 0,5 mg každé 4 týdny) **(N = 595)**	
	týden 52	týden 96	týden 52	týden 96
Průměrný počet injekcí od výchozího stavu.	7,6	11,2	12,3	16,5
Průměrný počet injekcí od týdne 52 do 96.		4,2		4,7
Podíl pacientů se ztrátou < 15 písmen oproti výchozímu stavu (PPS[A)]).	95,33 %[B)]	92,42 %	94,42 %[B)]	91,60 %
Rozdíl[C)] (95 % CI)[D)].	0,9 % (-1,7; 3,5)[F)]	0,8 % (-2,3; 3,8)[F)]		
Průměrná změna BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS[A)] od výchozího stavu.	8,40	7,62	8,74	7,89
Rozdíl v průměrné změně LS [A)] (písmena ETDRS)[C)] (95 % CI)[D)].	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Podíl pacientů se ziskem ≥ 15 písmen oproti výchozímu stavu.	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Rozdíl[C)] (95 % CI)[D)].	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

[A)] BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlepší korigovaná zraková ostrost.
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.
LS: Průměry nejmenších čtverců (Least Square) odvozené od ANCOVA.
PPS: Per Protocol Set (soubor dle protokolu)

[B)] Soubor pro plnou analýzu (Full Analysis Set - FAS), metoda extrapolace posledních získaných údajů (Last Observation Carried Forward, LOCF) pro všechny analýzy kromě podílu pacientů s udrženou zrakovou ostrostí v týdnu 52, což je soubor dle protokolu (PPS).

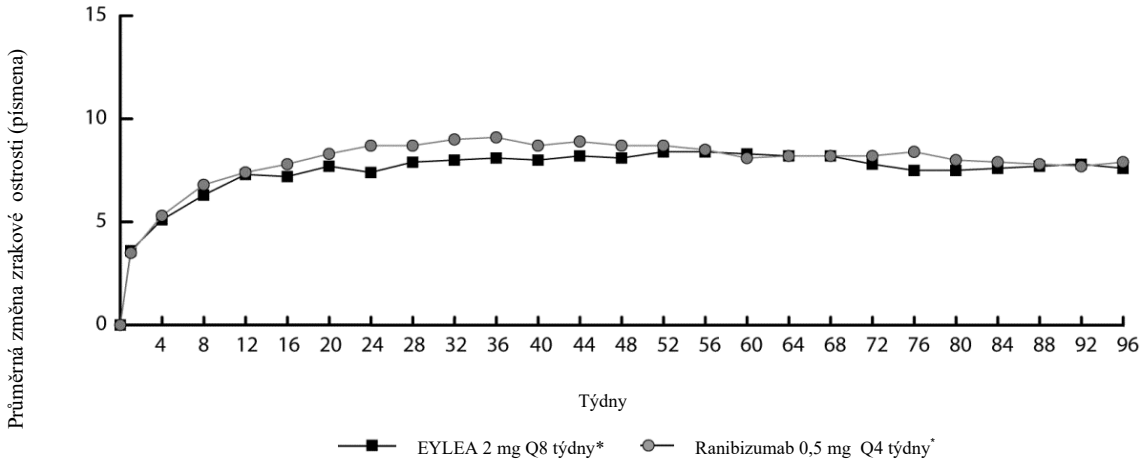
[C)] Rozdíl je hodnota ve skupině přípravku Eylea minus hodnota ve skupině ranibizumabu. Pozitivní hodnoty jsou ve prospěch přípravku Eylea.

[D)] Interval spolehlivosti (Confidence Interval - CI) vypočtený normálním odhadem.

[E)] Po zahájení léčby třemi dávkami po 1 měsíci.

[F)] Interval spolehlivosti ležící zcela nad -10 % ukazuje non-inferioritu přípravku Eylea proti ranibizumabu.

Obrázek 1. Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do týdne 96 pro kombinovaná data ze studií VIEW1 a VIEW2



V kombinované analýze dat ze studií VIEW1 a VIEW2 prokázal přípravek Eylea klinicky významné změny oproti výchozímu stavu v předem specifikovaném sekundárním cílovém ukazateli účinnosti dotazníku Národního očního institutu pro oční funkci (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25) bez klinicky významných rozdílů oproti ranibizumabu. Velikost těchto změn byla podobná jako v publikovaných studiích, které odpovídaly zisku 15 písmen při nejlépe korigované ostrosti zraku (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

V druhém roce studií byla účinnost obecně udržena do posledního hodnocení v týdnu 96, a u 2-4 % pacientů bylo třeba podávat všechny injekce po měsíci a třetině pacientů bylo třeba podat minimálně jednu injekci v jednoměsíčním léčebném intervalu.

Snížení průměrné plochy CNV bylo patrné ve všech skupinách v obou studiích.

Výsledky účinnosti u všech hodnocených podskupin (např. dle věku, pohlaví, rasy, výchozí zrakové ostrosti, typu léze, velikosti léze) v každé studii a v kombinované analýze odpovídaly výsledkům u celkové populace.

ALTAIR byla 96týdenní multicentrická, randomizovaná, otevřená studie u 247 japonských pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD, která byla navržena k posouzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Eylea po dvou různých úpravách intervalu (2týdenní a 4týdenní) „treat and extend“ režimu dávkování.

Všichni pacienti dostávali dávky přípravku Eylea 2 mg měsíčně po dobu 3 měsíců a následovala jedna injekce po dalším 2měsíčním intervalu. V týdnu 16 byli pacienti randomizováni v poměru 1: 1 do dvou léčebných skupin: 1) Eylea v režimu „treat and extend“ s 2týdenní úpravou intervalu a 2) Eylea v režimu „treat and extend“ se 4týdenní úpravou intervalu. O prodloužení nebo zkrácení intervalu léčby bylo rozhodnuto na základě vizuálních a/nebo anatomických kritérií definovaných protokolem s maximálním intervalem léčby 16 týdnů pro obě skupiny.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byla průměrná změna v BCVA od výchozí hodnoty až do týdne 52. Sekundární cílové ukazatele účinnosti představovaly podíl pacientů, kteří neztratili ≥ 15 písmen, a podíl pacientů, kteří získali nejméně 15 písmen BCVA od výchozí hodnoty až do týdne 52.

V týdnu 52 pacienti ve skupině s režimem „treat and extend“ s 2týdenní úpravou intervalu získali průměrně 9,0 písmen od výchozí hodnoty ve srovnání s 8,4 písmeny u pacientů ve skupině se 4týdenní

úpravou intervalu [LS průměrný rozdíl písmen (95% CI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Podíl pacientů, kteří neztratili ≥ 15 písmen ve dvou léčebných skupinách, byl podobný (96,7% ve skupině s 2týdenní úpravou režimu a 95,9% ve skupině se 4týdenní úpravou). Podíl pacientů, kteří získali ≥ 15 písmen v týdnu 52, byl 32,5% ve skupině s 2týdenní úpravou intervalu a 30,9% ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu). Podíl pacientů, u nichž byl interval léčby prodloužený na 12 nebo více týdnů, byl 42,3% ve skupině s 2týdenní úpravou intervalu a 49,6% ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu. Kromě toho ve skupině se 4týdenní úpravou došlo u 40,7% pacientů k prodloužení léčebného intervalu na 16 týdnů. Při poslední návštěvě do týdne 52 mělo 56,8% pacientů ve skupině s 2týdenní a 57,8% pacientů ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu naplánovanou svoji další injekci v intervalu 12 týdnů nebo déle.

Ve druhém roce studie byla účinnost obecně udržena až do posledního hodnocení v týdnu 96 včetně, a to s průměrným ziskem 7,6 písmen od výchozí hodnoty pro skupinu s 2týdenní úpravou a 6,1 písmen pro skupinu se 4týdenní úpravou intervalu. Podíl pacientů, u nichž byl interval léčby prodloužený na 12 týdnů nebo déle, byl 56,9 % ve skupině s 2týdenní úpravou intervalu a 60,2 % ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu. Při poslední návštěvě před týdnem 96 mělo 64,9 % pacientů ve skupině s 2týdenní a 61,2 % pacientů ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu naplánovanou svoji další injekci v intervalu 12 týdnů nebo delším. Během druhého roku léčby pacienti ve skupině s 2týdenní a 4týdenní úpravou intervalu dostali v průměru 3,6, respektive 3,7 injekcí. Během 2letého období léčby dostali pacienti v průměru 10,4 injekcí.

Oční a systémové bezpečnostní profily byly podobné těm, které byly pozorovány v pivotních studiích VIEW1 a VIEW2.

ARIES byla 104týdenní multicentrická, randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie u 269 pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD navržená k posouzení non-inferiority z hlediska účinnosti i bezpečnosti dávkovacího režimu „*treat and extend*“ zahájeného po 3 po sobě jdoucích měsíčních dávkách následovaných prodloužením na 2měsíční léčebný interval oproti dávkovacímu režimu *treat and extend* zahájenému po prvním roce léčby.

Studie ARIES také posuzovala procentuální podíl pacientů, kteří na základě rozhodnutí zkoušejícího vyžadovali léčbu častější než každých 8 týdnů. Z 269 pacientů 62 dostávalo častější dávkování alespoň jednou v průběhu studie.Tito pacienti zůstali ve studii a dostávali léčbu dle nejlepšího klinického úsudku zkoušejícího, ale ne častěji než každé 4 týdny a poté mohly být jejich léčebné intervaly znovu prodlouženy. Průměrný léčebný interval po rozhodnutí léčit častěji byl 6,1 týdnů. BCVA v týdnu 104 byla u pacientů vyžadujících intenzivnější léčbu alespoň jednou v průběhu studie nižší ve srovnání s pacienty, kteří toto nevyžadovali a průměrná změna BCVA na konci studie ve srovnání s výchozí hodnotou byla +2,3 ± 15,6 písmen. Mezi pacienty léčenými častěji si jich 85,5 % udrželo vizus, tj. ztratilo méně než 15 písmen a 19,4 % získalo 15 nebo více písmen. Bezpečnostní profil pacientů léčených častěji než každých 8 týdnů byl srovnatelný s bezpečnostními údaji ze studií VIEW 1 a VIEW 2.

Makulární edém v důsledku CRVO

Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích kontrolovaných předstíranou („sham“) procedurou u pacientů s makulárním edémem v důsledku CRVO (COPERNICUS a GALILEO) s celkem 358 pacienty léčenými a hodnotitelnými pro účinnost (217 na přípravku Eylea). Věk pacientů se pohyboval od 22 do 89 let s průměrným věkem 64 let. V těchto CRVO studiích bylo přibližně 52 % (112/217) pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Eylea ve věku 65 let nebo starších a přibližně 18 % (38/217) ve věku 75 let nebo starších. V obou studiích byli pacienti randomizováni v poměru 3:2 buď do léčby přípravkem Eylea 2 mg podávaného každé 4 týdny (2Q4) nebo do kontrolní skupiny, která dostávala předstírané („sham“) injekce každé 4 týdny s celkovým počtem 6 injekcí.

Po 6 po sobě následujících měsíčních injekcích dostali pacienti léčbu pouze, pokud splnili předem specifikovaná kritéria pro opětovnou léčbu, kromě pacientů v kontrolní skupině ve studii GALILEO,

kteří dále dostávali předstírané injekce (kontrola kontroly) do týdne 52. Od tohoto časového bodu byli všichni pacienti léčeni, pokud byla splněna předem specifikovaná kritéria.

V obou studiích byl primární cílový ukazatel účinnosti podíl pacientů, kteří získali minimálně 15 písmen na BCVA v týdnu 24 ve srovnání s výchozím stavem. Sekundárním cílovým ukazatelem účinnosti byla změna zrakové ostrosti v týdnu 24 ve srovnání s výchozím stavem.

Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ve prospěch přípravku Eylea v obou studiích. Maximálního zlepšení zrakové ostrosti bylo dosaženo v měsíci 3 s následnou stabilizací zrakové ostrosti a CRT až do 6 měsíců. Statisticky významný rozdíl byl udržen až do týdne 52.

Podrobné výsledky z analýzy obou studií jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 2 níže.

Tabulka 3: Parametry účinnosti v týdnu 24, 52 a 76/100 (soubor pro plnou analýzu s LOCF[C)]) ve studiích COPERNICUS a GALILEO

Parametry účinnosti	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 týdnů		**52 týdnů**		**100 týdnů**		**24 týdnů**		**52 týdnů**		**76 týdnů**	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	**Kontrola (N = 73)**	**Eylea 2 mg (N = 114)**	**Kontrola E) (N = 73)**	**Eylea F) 2 mg (N = 114)**	**Kontrola E,F) (N = 73)**	**Eylea 2 mg Q4 (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Eylea 2 mg (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Eylea G) 2 mg (N = 103)**	**Kontrola G) (N = 68)**
Podíl pacientů se ziskem ≥ 15 písmen od výchozího stavu	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vážený rozdíl[A,B)] (95% CI) p-hodnota	44,8 % (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1; 40,3) p = 0,0003		38,3 % (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9 % (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0 % (13,3; 42,6) p = 0,0004	
Průměrná změna v BCVA[C)] měřená podle skóre písmen ETDRS[C)] od výchozího stavu (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Rozdíl v průměru LS [A,C,D)] (95% CI) p-hodnota	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p = ,0070	

A) Rozdíl u přípravku Eylea 2 mg Q4 týdny mínus kontrola

B) Rozdíl a interval spolehlivosti (CI) jsou vypočteny pomocí Cochran-Mantel-Haenszelova (CMH) testu upraveného na region (Amerika vs zbytek světa pro studii COPERNICUS a Evropa vs Asie/Pacifik pro studii GALILEO) a výchozí kategorii BCVA (>20/200 a ≤20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlépe korigovaná zraková ostrost
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje
SD: Standard Deviation - Standardní odchylka
LS: Least Square - Průměry minimálních čtverců odvozených z modelu ANCOVA

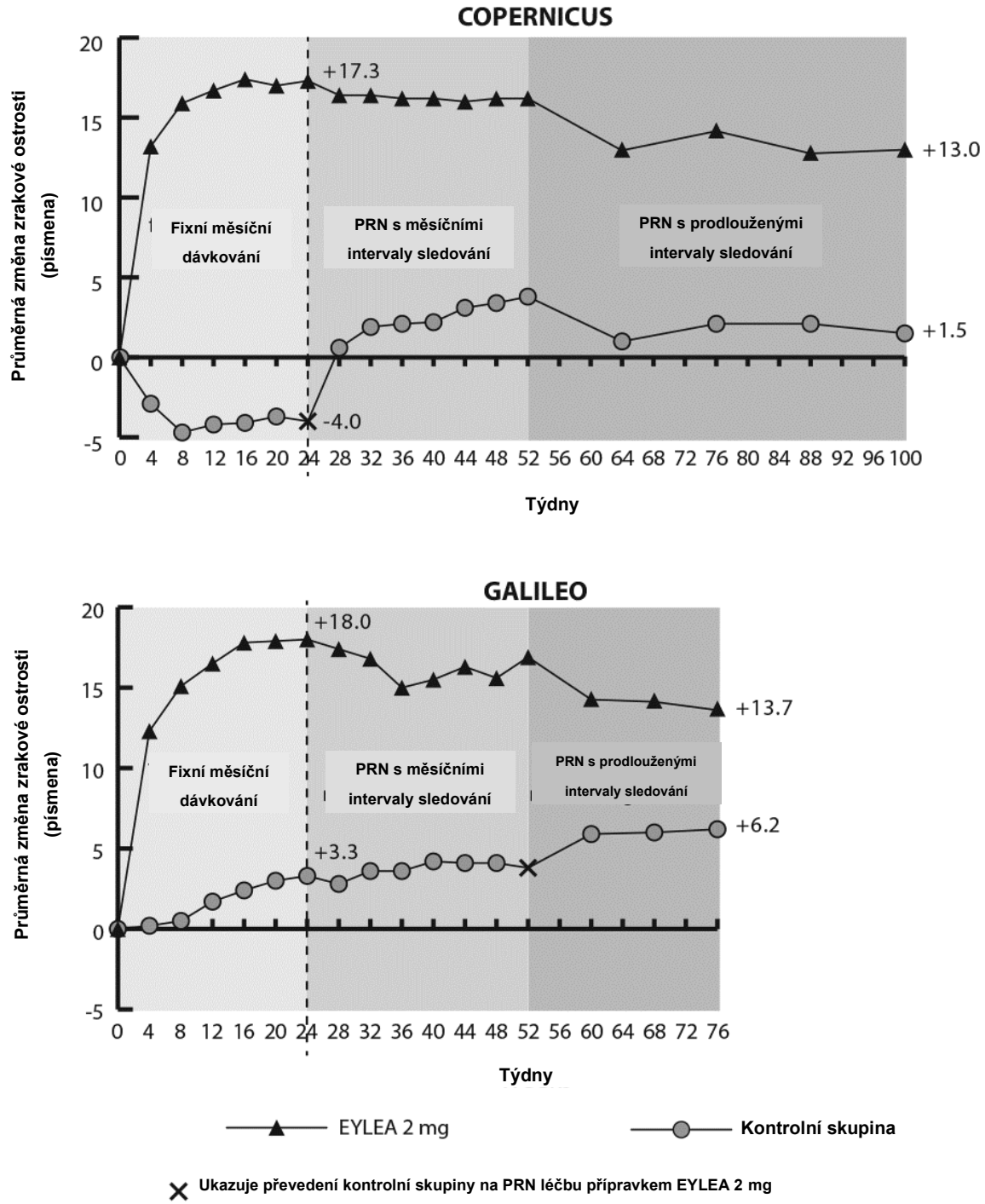
D) LS průměrný rozdíl a interval spolehlivosti na základě modelu ANCOVA s faktory léčebné skupiny, regionu (Amerika vs zbytek světa pro studii COPERNICUS a Evropa vs Asie/Pacifik pro studii GALILEO) a výchozí kategorie BCVA (>20/200 a ≤20/200)

E) Ve studii COPERNICUS dostávala kontrolní skupina pacientů přípravek Eylea podle potřeby každé 4 týdny během týdne 24 až týdne 52; pacienti měli návštěvy každé 4 týdny

F) Ve studii COPERNICUS dostávali jak pacienti v kontrolní skupině tak pacienti ve skupině přípravku Eylea 2 mg přípravek Eylea 2 mg podle potřeby každé 4 týdny od týdne 52 do týdne 96; pacienti měli povinné čtvrtletní návštěvy, ale mohli mít návštěvy každé 4 týdny, podle potřeby

G) Ve studii GALILEO dostávali jak pacienti v kontrolní skupině tak pacienti ve skupině přípravku Eylea 2 mg přípravek Eylea 2 mg podle potřeby každých 8 týdnů od týdne 52 do týdne 68; pacienti měli povinné návštěvy každých 8 týdnů.

Obrázek 2: Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do týdne 76/100 podle léčebné skupiny ve studiích COPERNICUS a GALILEO (soubor pro plnou analýzu)



Ve studii GALILEO mělo 86,4 % (n = 89) pacientů ve skupině přípravku Eylea a 79,4 % (n = 54) pacientů v rameni s předstíranou („sham“) léčbou při vstupu do studie CRVO s perfuzí. V týdnu 24 to bylo 91,8 % (n = 89) ve skupině přípravku Eylea a 85,5 % (n = 47) v rameni s předstíranou („sham“) léčbou. Tyto podíly byly udrženy v týdnu 76 s 84,3 % (n = 75) ve skupině s přípravkem Eylea a 84,0 % (n = 42) v rameni s předstíranou („sham“) léčbou.

Ve studii COPERNICUS mělo 67,5 % (n = 77) pacientů ve skupině přípravku Eylea a 68,5 % (n = 50) pacientů ve skupině s předstíranou („sham“) léčbou při vstupu do studie CRVO s perfuzí. V týdnu 24 to bylo 87,4 % (n = 90) ve skupině přípravku Eylea a 58,6 % (n = 34) ve skupině s předstíranou

(„sham“) léčbou. Tyto podíly byly udrženy v týdnu 100 s 76,8 % (n = 76) ve skupině s přípravkem Eylea a 78 % (n = 39) ve skupině s předstíranou („sham“) léčbou. Pacienti v „sham“ skupině měli od týdne 24 nárok na léčbu přípravkem Eylea.

Příznivý účinek léčby přípravkem Eylea na zrakovou funkci byl u základních podskupin pacientů s perfuzí a bez perfuze obdobný. Léčebné účinky v ostatních hodnotitelných podskupinách (např. podle věku, pohlaví, rasy, výchozí zrakové ostrosti, doby trvání CRVO) v každé studii odpovídaly obecně výsledkům u celkové populace.

V kombinované analýze dat ze studií GALILEO a COPERNICUS prokázal přípravek Eylea klinicky významné změny oproti výchozímu stavu v předem specifikovaném sekundárním cílovém ukazateli účinnosti dotazníku Národního očního institutu pro oční funkci (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25). Velikost těchto změn byla podobná jako v publikovaných studiích, což odpovídalo zisku 15 písmen u nejlépe korigované zrakové ostrosti (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Makulární edém v důsledku BRVO

Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea byla hodnocena v randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované studii u pacientů s makulárním edémem v důsledku BRVO (VIBRANT), který zahrnoval hemiretinální žilní okluzi. Celkem bylo léčeno a hodnoceno z hlediska účinnosti 181 pacientů (91 léčeno přípravkem Eylea). Věk pacientů se pohyboval od 42 do 94 let s průměrným věkem 65 let. Ve studii BRVO bylo přibližně 58 % (53/91) pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Eylea ve věku 65 let nebo starších a přibližně 23 % (21/91) ve věku 75 let nebo starších. V této studii byli pacienti náhodně přiřazeni v poměru 1:1 buď k léčbě přípravkem Eylea 2 mg aplikovaným každých 8 týdnů po 6 úvodních injekcích aplikovaných jednou měsíčně nebo k léčbě fotokoagulací laserem aplikované na počátku léčby (kontrolní skupina léčená laserem). Pacienti v kontrolní skupině léčené laserem mohli být na počátku týdne 12 dodatečně léčeni fotokoagulací laserem (tzv. „rescue laser treatment“) s minimálním intervalem 12 týdnů. Na základě předem specifikovaných kritérií mohli pacienti ve skupině léčené laserem od týdne 24 obdržet záchrannou léčbu přípravkem Eylea 2 mg, podávanou každé 4 týdny po dobu 3 měsíce následovanou léčbou každých 8 týdnů.

Ve studii VIBRANT byl primárním cílovým parametrem poměr pacientů, kteří dosáhli hodnotu alespoň 15 písmen v BCVA v týdnu 24 ve srovnání se stavem na počátku léčby, a skupina léčená přípravkem Eylea byla lepší (superior) než kontrolní skupina léčená laserem.

Sekundární cílový parametr účinnosti ve studii VIBRANT byla změna zrakové ostrosti v týdnu 24 ve srovnání se stavem na počátku léčby, která byla statisticky významná ve prospěch přípravku Eylea. Průběh zlepšení zraku byl rychlý a maxima bylo dosaženo ve 3 měsících s udržením účinku až do 12. měsíce.

67 pacientů ve skupině léčené laserem dostávalo záchrannou léčbu přípravkem Eylea na počátku týdne 24 (aktivní kontrola/ Eylea 2 mg), která vedla od týdne 24 do týdne 52 ke zlepšení zrakové ostrosti asi o 5 písmen.

Podrobné výsledky z analýzy studie VIBRANT jsou v tabulce 4 a na obrázku 3 níže.

Tabulka 4: Parametry účinnosti v týdnu 24 a v týdnu 52 (soubor pro plnou analýzu LOCF) ve studii VIBRANT

Parametry účinnosti	**VIBRANT**			
	24 týdnů		**52 týdnů**	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	**Aktivní kontrola (laser) (N = 90)**	**Eylea 2mg Q8 (N = 91) [D)]**	**Aktivní kontrola (laser)/Eylea 2mg[E)] (N = 90)**
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen oproti výchozímu stavu (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vážený rozdíl [A,B] (%) (95% CI) p-hodnota	26,6 % (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p=0,0296	
Průměrná změna BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS od výchozího stavu (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Rozdíl v průměru LS [A,C] (95% CI) p-hodnota	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035[F)]	

A) Rozdíl u přípravku Eylea 2 mg Q4 týdny minus kontrola laserem

B) Rozdíl a 95% interval spolehlivosti (CI) jsou vypočteny pomocí Mantel-Haenszelova váženého schématu upraveného na region (Severní Amerika vs Japonsko) a výchozí kategorii BCVA (>20/200 a ≤20/200)

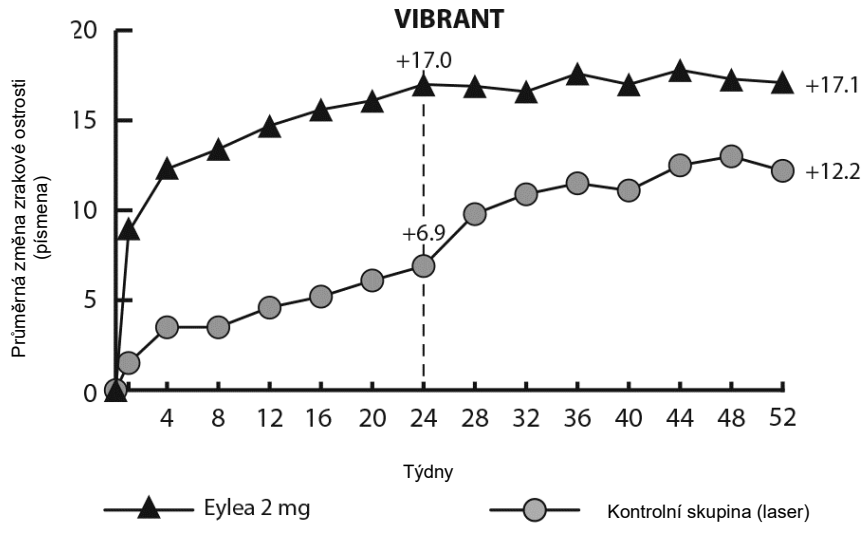
C) Průměrný rozdíl LS a 95% interval spolehlivosti na základě modelu ANCOVA s léčebnou skupinou, výchozí kategorie BCVA (>20/200 a ≤20/200) a regionu (Severní Amerika vs Japonsko) jako fixní účinky a výchozí BCVA jako kovariát

D) Od týdne 24 byl léčebný interval ve skupině s přípravkem Eylea prodloužen pro všechny subjekty ze 4 týdnů na 8 týdnů do týdne 48.

E) Na počátku týdne 24 mohly subjekty ve skupině léčené laserem obdržet záchrannou léčbu přípravkem Eylea, pokud splňovaly alespoň jedno předem specifikované kritérium zařaditelnosti. Celkem 67 subjektů v této skupině obdrželo přípravek Eylea jako záchrannou léčbu. Fixní režim pro přípravek Eylea jako záchrannou léčbu byl tři krát Eylea 2 mg každé 4 týdny následované injekcemi každých 8 týdnů.

F) Nominální p-hodnota

Obrázek 3: Průměrná změna BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS od výchozího stavu do týdne 52 ve studii VIBRANT



Na počátku léčby byl poměr pacientů s perfuzí ve skupině s přípravkem Eylea 60 % a ve skupině léčené laserem 68 %. V týdnu 24 byl tento poměr 80 % a 67 %. Ve skupině s přípravkem Eylea byl poměr pacientů s perfuzí udržován do týdne 52. Ve skupině léčené laserem, kde byli pacienti vhodní pro záchrannou léčbu přípravkem Eylea od týdne 24, se do týdne 52 zvýšil poměr pacientů s perfuzí na 78 %.

Diabetický makulární edém

Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea byla hodnocena ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích s aktivní kontrolou u pacientů s DME (VIVID^{DME} a VISTA^{DME}). Celkem 862 pacientů bylo léčených a hodnotitelných pro účinnost, 576 přípravkem Eylea. Věk pacientů se pohyboval od 23 do 87 let s průměrným věkem 63 let. V DME studiích bylo přibližně 47 % (268/576) pacientů přiřazených k léčbě přípravkem Eylea ve věku 65 let nebo starších a přibližně 9 % (52/576) ve věku 75 let nebo starších. Většina pacientů v obou studiích měla diabetes mellitus II.typu.
V obou studiích byli pacienti náhodně zařazeni v poměru 1:1:1 do 1 ze 3 režimů dávkování:
1) přípravek Eylea podávaný v dávce 2 mg každých 8 týdnů po 5 úvodních měsíčních injekcích (Eylea 2Q8),
2) přípravek Eylea podávaný v dávce 2 mg každé 4 týdny (Eylea 2Q4) a
3) makulární laserová fotokoagulace (aktivní kontrola).
Od 24. týdne byli pacienti, kteří splnili předem specifikovaný práh zrakové ztráty, zařaditelní do dodatečné léčby: pacienti ve skupinách léčených přípravkem Eylea mohli dostat laserovou léčbu a pacienti v kontrolní skupině mohli dostat přípravek Eylea.

V obou studiích byla primárním cílovým ukazatelem účinnosti průměrná změna od výchozího stavu v BCVA v týdnu 52, a obě skupiny přípravku Eylea 2Q8 a Eylea 2Q4 prokázaly statistickou významnost a byly lepší (superior) než kontrolní skupina. Tento přínos byl udržen a přetrvával do týdne 100.

Podrobné výsledky z analýzy studií VIVID^{DME} a VISTA^{DME} jsou uvedeny v tabulce 5 a na obrázku 4 níže.

Tabulka 5: Parametry účinnosti v týdnu 52 a v týdnu 100 (soubor pro plnou analýzu s LOCF[J]) ve studiích VIVID[DME] a VISTA[DME]

Parametry účinnosti	VIVID[DME]						VISTA[DME]					
	52 týdnů			100 týdnů			52 týdnů			100 týdnů		
	Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktivní kontrola (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktivní kontrola (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktivní kontrola (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 [A] (N=151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Aktivní kontrola (laser) (N=154)
Průměrná změna v BCVA měřená podle skóre písmen ETDRS [E] od výchozího stavu	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Rozdíl v průměru LS[B,C,E] (97,5% CI)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen od výchozího stavu	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1%	38,3 %	13,0 %
Upravený rozdíl [D,C,E] (97,5% CI)	24 % (13,5; 34,9)	23 % (12,6; 33,9)		19 % (8,0; 29.9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23 % (13,5; 33,1)	34 % (24,1; 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

[A] Po zahájení léčby 5 injekcemi aplikovanými v měsíčním intervalu (1 injekce měsíčně)

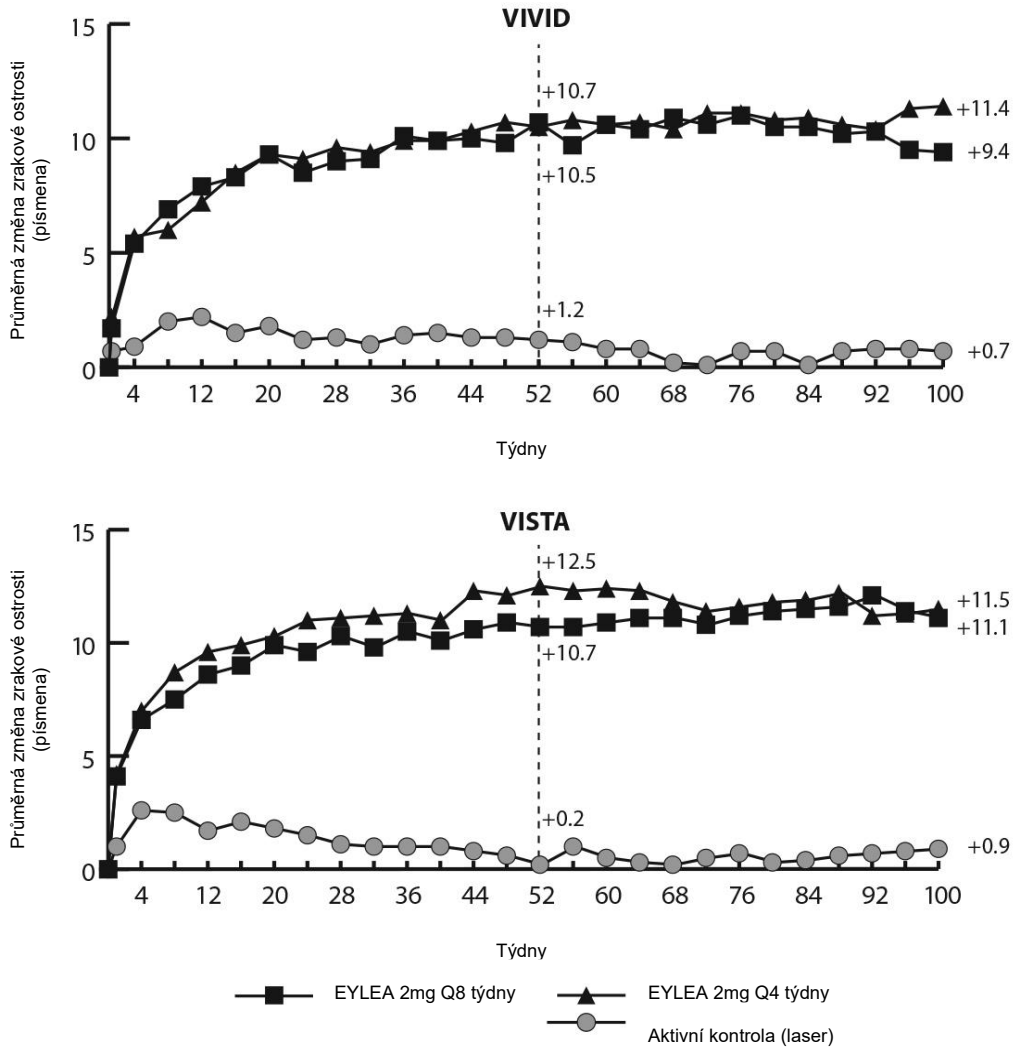
[B] Průměr minimálních čtverců (LS) a CI na základě modelu ANCOVA s výchozím měřením BCVA jako kovariátou a faktorem pro léčebnou skupinu. Kromě toho byl region (Evropa/Austrálie vs. Japonsko) přidán jako faktor pro studii VIVID[DME] a anamnéza infarktu myokardu a/nebo cévní mozkové příhody jako faktor pro studii VISTA[DME].

[C] Rozdíl u přípravku Eylea minus aktivní kontrola (laser)

[D] Rozdíl s intervalem spolehlivosti (CI) a statistickým testem je vypočten pomocí Mantel-Haenszelova váženého schéma upraveného podle regionu (Evropa/Austrálie vs. Japonsko) pro VIVID[DME] a anamnézy IM nebo cévní mozkové příhody pro studii VISTA[DME]

E BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlépe korigovaná zraková ostrost
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje
LS: Least Square Means - Průměry minimálních čtverců odvozených z modelu ANCOVA
CI: Confidence Interval - Interval spolehlivosti

Obrázek 4: Průměrná změna BCVA podle měření skóre písmen ETDRS od výchozího stavu do týdne 100 ve studiích VIVID[DME] a VISTA[DME]



Léčebné účinky u hodnotitelných podskupin (např. věk, pohlaví, rasa, výchozí HbA1c, výchozí zraková ostrost, předchozí anti-VEGF léčba) v každé studii a v kombinované analýze obecně odpovídaly výsledkům u celkové populace.

Ve studiích VIVID[DME] a VISTA[DME] dostávalo 36 (9 %) a 197 (43 %) pacientů předchozí anti-VEGF léčbu, v uvedeném pořadí, s 3měsíční nebo delší dobou bez léčby (wash-out period). Léčebné účinky v podskupině pacientů, kteří měli předchozí léčbu VEGF inhibitorem, byly podobné jako u pacientů, kteří léčbu VEGF inhibitorem neměli.

Pacienti s bilaterálním onemocněním byli zařaditelní do léčby pomocí anti-VEGF na jejich druhém oku, pokud bylo posouzeno lékařem, že je to nutné. Ve studii VISTA[DME] dostalo 217 (70,7 %) pacientů léčených přípravkem Eylea bilaterální injekce přípravku Eylea do týdne 100; ve studii VIVID[DME] dostalo 97 (35,8 %) pacientů léčených přípravkem Eylea různou anti-VEGF léčbu u jejich druhého oka.

Nezávislá srovnávací studie (DRCR.net Protocol T) použila flexibilní dávkovací režim na základě striktních kritérií při měření OCT a kritérií pro opětovnou léčbu zraku. Ve skupině léčené afliberceptem (n = 224) v týdnu 52 bylo v tomto dávkovacím režimu pacientům podáno průměrně 9,2 injekcí, což bylo podobné podané množství dávek jako ve skupině Eylea 2Q8 ve studiích VIVID[DME] a VISTA[DME], zatímco celková účinnost ve skupině léčené afliberceptem ve studii Protocol T byla

srovnatelná se skupinou Eylea 2Q8 ve studiích VIVID^{DME} and VISTA^{DME}. Ve studii Protocol T byl pozorován průměrný zisk 13,3 písmen, přičemž 42 % pacientů získalo nejméně 15 písmen ve srovnání s výchozím stavem. Výsledky týkající se bezpečnosti ukázaly, že celková incidence očních a neočních nežádoucích účinků (včetně ATE) byla srovnatelná napříč všemi léčebnými skupinami ve všech studiích a mezi studiemi.

Studie VIOLET, 100týdenní multicentrická, randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie u pacientů s DME srovnávala 3 různé dávkovací režimy přípravku Eylea 2 mg v léčbě DME po proběhlém nejméně jednom roce léčby ve fixních intervalech, kdy léčba byla zahájena 5 po sobě jdoucími měsíčními dávkami následovanými dávkováním každé 2 měsíce. Studie hodnotila non-inferioritu přípravku Eylea 2 mg dávkovaného podle režimu *treat and extend* (2T&E, kdy intervaly mezi injekcemi byly udržovány na minimu 8 týdnů a postupně prodlužovány na základě anatomických a klinických výsledků) a přípravku Eylea 2 mg dávkovaného dle potřeby (2PRN, kdy pacienti byli sledování každé 4 týdny a dostávali injekci dle potřeby na základě klinických a anatomických výsledků), ve srovnání s přípravkem Eylea 2 mg dávkovaným každých 8 týdnů (2Q8) ve druhém a třetím roce léčby.

Primární ukazatel účinnosti (změna BCVA od výchozí hodnoty do 52. týdne) byl 0,5 ± 6,7 písmen ve skupině 2T&E a 1,7 ± 6,8 písmen ve skupině 2PRN ve srovnání s 0,4 ± 6,7 písmen ve skupině 2Q8, ukázal statistickou non-inferioritu ($p<0,0001$ pro obě srovnání; rozpětí NI 4 písmena). Změny BCVA od výchozí hodnoty do týdne 100 byly konzistentní s výsledky v 52. týdnu: -0,1 ± 9,1 písmen ve skupině 2T&E a 1,8 ± 9,0 písmen ve skupině 2PRN ve srovnání s 0,1 ± 7,2 písmen ve skupině 2Q8. Průměrný počet injekcí v průběhu 100 týdnů byl 12,3; 10,0 a 11,5 pro 2Q8 fix, 2T&E a 2PRN.

Oční a systémový bezpečnostní profil u všech 3 léčebných skupin byl podobný profilu pozorovanému v pivotních studiích VIVID a VISTA.

Ve skupině 2T&E bylo prodloužení a zkrácení intervalů na zvážení lékaře; ve studii bylo doporučeno prodlužování o 2 týdny.

Myopická chorioideální neovaskularizace

Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené studii kontrolované „sham“ ramenem u dosud neléčených (naivních) asijských pacientů s myopickou CNV. Celkem 121 pacientů bylo léčených a hodnotitelných pro účinnost (90 přípravkem Eylea). Věk pacientů se pohyboval od 27 do 83 let s průměrným věkem 58 let. V myopické CNV studii bylo přibližně 36 % (33/91) pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Eylea ve věku 65 let nebo starších a přibližně 10 % (9/91) ve věku 75 let nebo starších.

Pacienti byli náhodně přiřazeni v poměru 3:1 do léčby buď 2 mg přípravku Eylea intravitreálně nebo do léčby předstíranými („sham“) injekcemi podávanými jednou na začátku studie s dalšími injekcemi podávanými měsíčně v případě přetrvávání onemocnění nebo jeho rekurence do týdne 24, kdy byl hodnocen primární cílový ukazatel. V týdnu 24 byli pacienti, kteří byli v úvodu randomizováni do předstírané („sham“) léčby, zařaditelní pro podání první dávky přípravku Eylea. Poté byli pacienti v obou skupinách dále zařaditelní do podání dalších injekcí v případě přetrvávání nebo rekurence onemocnění.

Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ve prospěch přípravku Eylea pro primární cílový ukazatel (změna BCVA) a konfirmační sekundární cílový ukazatel účinnosti (podíl pacientů, kteří získali 15 písmen v BCVA) v týdnu 24 v porovnání s výchozím stavem. Rozdíly v obou cílových ukazatelích byly udrženy do týdne 48.

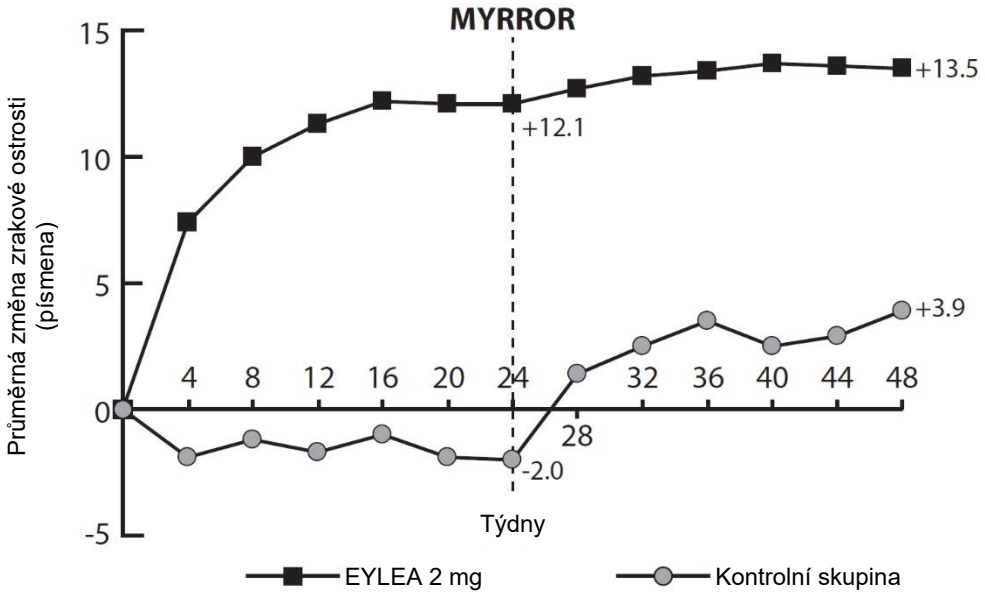
Podrobné výsledky z analýzy studie MYRROR jsou uvedeny v tabulce 6 a na obrázku 5 níže.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti v týdnu 24 (primární analýza) a týdnu 48 ve studii MYRROR (soubor pro plnou analýzu s LOCF[A)])

Výsledky účinnosti	**MYRROR**			
	24 týdnů		**48 týdnů**	
	Eylea 2 mg (N = 90)	**Sham (N = 31)**	**Eylea 2 mg (N = 90)**	**Sham/ Eylea 2 mg (N = 31)**
Průměrná změna v BCVA[B)] měřená podle skóre písmen ETDRS od výchozího stavu (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Rozdíl v průměru LS [C,D,E)] (95 % CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen od výchozího stavu	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Vážený rozdíl [D,F)] (95 % CI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje
B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlépe korigovaná zraková ostrost
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
SD: Standard Deviation - Standardní odchylka
C) LS průměr: Least Square Means - Průměry minimálních čtverců odvozených z modelu ANCOVA
D) CI: Confidence Interval - Interval spolehlivosti
E) Rozdíl průměru minimálních čtverců a 95 % CI na základě modelu ANCOVA s léčebnou skupinou a země (označení země) jako fixní účinky a výchozí BCVA jako kovariátou.
F) Rozdíl a 95 % CI jsou vypočteny pomocí Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) schématu upraveného podle země (označení země)

Obrázek 5: Průměrný změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do týdne 48 podle léčebné skupiny pro studii MYRROR (soubor pro plnou analýzu, LOCF)



Pediatrická populace

Retinopatie nedonošených (ROP)

Účinnost, bezpečnost a snášenlivost přípravku Eylea 0,4 mg při léčbě ROP u předčasně narozených dětí byla hodnocena na základě 6měsíčních údajů z multicentrické, randomizované, 2ramenné, otevřené studie FIREFLEYE s paralelními skupinami, která byla navržena tak, aby hodnotila přípravek Eylea 0,4 mg podávaný intravitreální injekcí ve srovnání s laserovou fotokoagulační terapií (laserem). Pacienti vhodní k zařazení do studie měli dosud neléčenou ROP klasifikovanou podle Mezinárodní klasifikace pro retinopatii nedonošených (International Classification for Retinopathy of Prematurity) alespoň v jednom oku s jedním z následujících nálezů na sítnici:

- ROP zóna I, stadium 1+, 2+, 3 nebo 3+ nebo
- ROP zóna II, stadium 2+ nebo 3+ nebo
- AP-ROP (agresivní posteriorní ROP)

Pacienti vhodní k zařazení do studie měli maximální gestační věk při narození 32 týdnů nebo maximální porodní hmotnost 1 500 g. Pacienti v den léčby vážili > 800 g.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě intravitreálně podaným přípravkem Eylea 0,4 mg nebo k terapii laserem. Všech 113 pacientů léčených na začátku studie (Eylea 0,4 mg n = 75; laser n = 38) bylo zařazeno do hodnocení primární analýzy účinnosti.

Úspěch léčby byl definován jako absence aktivní ROP a výsledných nepříznivých strukturálních změn v obou očích po 24 týdnech od zahájení léčby ve studii. Kritérium úspěšnosti (non inferiorita terapie přípravkem Eylea 0,04 mg oproti konvenční terapii laserem) nebylo statisticky dosaženo, ačkoli úspěšnost léčby byla numericky mírně vyšší u přípravku Eylea 0,4 mg (85,5 %) ve srovnání s laserem (82,1 %) ve 24. týdnu. Avšak dostupné údaje od dětí ve věku 2 roky v prodloužení studie FIREFLEYE NEXT (54 dětí: 36 ve skupině léčené přípravkem Eylea 0,04 mg a 18 ve skupině léčené laserem) mají tendenci potvrdit dlouhodobou účinnost přípravku Eylea 0,4 mg.

Většina pacientů léčených přípravkem Eylea 0,4 mg dostala jednu injekci na léčené oko (78,7 %) a většina byla léčena bilaterálně (94,7 %). Žádný pacient nedostal více než 2 injekce na léčené oko.

Tabulka 7: Výsledky v týdnu 24 (FIREFLEYE)

	Úspěch léčby				
Léčba	Odhadovaná pravděpodobnost odpovědi[1]	90% CI[2]	Porovnání	Léčebný rozdíl[1]	90% CI[2, 3]
Eylea 0,4 mg (n = 75)	85,5 %	(78,0 %; 91,3 %)	Eylea 0,4 mg vs. laser	3,4 %	(-8 %; 16,2 %)
Laser (n = 38)	82,1 %	(70,5 %; 90,8 %)			

Výsledky na základě Bayesovské analýzy s použitím neinformativních předběžných distribucí.
[1] Medián posteriorní distribuce
[2] CI: interval důvěryhodnosti (credible interval)
[3] Kritérium úspěchu: dolní limit 90% CI nad -5 %

Během 24 týdnů studie přešel na jinou léčebnou metodu z důvodu nedostatečné odpovědi nižší podíl pacientů ve skupině s přípravkem Eylea 0,4 mg než ve skupině s laserem (10,7 % oproti 13,2 %). Nepříznivé strukturální výsledky byly hlášeny u podobného podílu pacientů ve skupině s přípravkem Eylea 0,4 mg (6 pacientů; 8 %) ve srovnání s laserem (3 pacienti; 7,9 %).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Eylea u všech podskupin pediatrické populace u vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2). Evropská agentura pro léčivé přípravky navíc rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Eylea u následujících podskupin pediatrické populace s ROP: novorozenci narození v termínu, kojenci, děti a dospívající.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Eylea se podává přímo do sklivce pro dosažení lokálního účinku v oku.

Absorpce/distribuce
Aflibercept je po intravitreálním podání pomalu absorbován z oka do krevního oběhu a je převážně pozorován v systémovém oběhu jako neaktivní stabilní komplex s VEGF; avšak pouze „volný aflibercept“ je schopen vázat endogenní VEGF.

Ve farmakokinetické podstudii u 6 pacientů s neovaskulární vlhkou formou VPMD s častým odběrem vzorků byly maximální plasmatické koncentrace volného afliberceptu (systémová C_{max}) nízké, s průměrnou hodnotou přibližně 0,02 mikrogramů/ml (rozmezí 0 - 0,054) během 1 až 3 dnů po intravitreální injekci dávky 2 mg , a byly nedetekovatelné dva týdny po dávce téměř u všech pacientů. Při intravitreálním podání každé 4 týdny se Aflibercept neakumuluje v plasmě.

Průměrná maximální plazmatická koncentrace volného afliberceptu je přibližně 50 až 500krát nižší než koncentrace afliberceptu nutná pro inhibici biologické aktivity systémového VEGF o 50 % u zvířecích modelů, u kterých byly pozorovány změny krevního tlaku, kdy hladiny cirkulujícího volného afliberceptu dosáhly přibližně 10 mikrogramů/ml a vrátily se k výchozím hodnotám, když hladina poklesla pod přibližně 1 mikrogram/ml. Odhaduje se, že po intravitreální podání dávky 2 mg je maximální plazmatická koncentrace volného afliberceptu u pacientů více než 100krát nižší než koncentrace afliberceptu nutná pro polovinu maximální vazby na systémový VEGF (2,91 mikrogramů/ml) ve studii u zdravých dobrovolníků. Systémové farmakodynamické účinky, jako jsou změny krevního tlaku, jsou proto nepravděpodobné.

Ve farmakokinetických podstudiích u pacientů s CRVO, BRVO, DME nebo myopickou CNV byly průměrné C_{max} volného afliberceptu v plasmě podobné hodnotám v rozmezí 0,03 až 0,05 mikrogramů/ml a individuálním hodnotám nepřesahujícím 0,14 mikrogramů/ml. Poté plazmatické koncentrace volného afliberceptu všeobecně klesly v jednom týdnu pod úroveň nebo blízko hodnotě dolního limitu kvantifikace; nedetekovatelné koncentrace byly dosaženy před dalším podáním po 4 týdnech u všech pacientů.

Eliminace
Protože Eylea je léčivý přípravek na bázi proteinu, nebyly provedeny žádné studie hodnotící metabolismus.

Volný aflibercept se váže na VEGF za tvorby stabilního a inertního komplexu. Jako u jiných velkých proteinů se očekává, že jak volný, tak vázaný aflibercept budou eliminovány proteolytickým katabolismem.

Porucha funkce ledvin
S přípravkem Eylea nebyly provedeny žádné specifické studie u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Farmakokinetická analýza pacientů ve studii VIEW2, z nichž 40 % mělo poruchu funkce ledvin (24 % lehkou, 15 % středně těžkou a 1 % těžkou), neodhalila po intravitreálním podání každých 4 nebo 8 týdnů žádné rozdíly s ohledem na plazmatické koncentrace aktivního léku.

Podobné výsledky byly pozorovány u pacientů s CRVO ve studii GALILEO, u pacientů s DME ve studii VIVID^{DME} a u pacientů s myopickou CNV ve studii MYRROR.

Pediatrická populace
Farmakokinetické vlastnosti afliberceptu byly hodnoceny u předčasně narozených kojenců s ROP v dávce 0,4 mg afliberceptu (na oko). Po aplikaci intravitreální injekce byly koncentrace volného a vázaného afliberceptu vyšší než koncentrace pozorované u dospělých pacientů s vlhkou formou AMD, kteří dostávali 2 mg (do jednoho oka), ale nižší než po *intravenózním* podání maximální tolerované dávky 1 mg/kg u dospělých pacientů. Průměrné koncentrace volného afliberceptu klesly na přibližně 0,13 mikrogramu/ml ve 4. týdnu po podání dávky. Plazmatické koncentrace volného

afliberceptu klesly na hodnoty pod dolní hranicí kvantifikace nebo blízko ní během přibližně 8 týdnů. Průměrné koncentrace upraveného vázaného afliberceptu se zvýšily až na 1,34 mikrogramu/ml ve 4. týdnu a poté klesaly.
Průzkumná analýza farmakokinetiky a farmakodynamiky neprokázala žádný vztah mezi systémovými koncentracemi afliberceptu a farmakodynamickými účinky, jako jsou změny krevního tlaku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích toxicity po opakovaném podávání byly pozorovány pouze při systémových expozicích významně přesahujících maximální expozici u člověka po intravitreálním podání zamýšlené klinické dávky, což svědčí pro malý význam pro klinické použití.

Při systémové expozici přesahující maximální expozici u člověka byly pozorovány eroze a ulcerace respiračního epitelu nosních průduchů u opic léčených afliberceptem aplikovaným intravitreálně. Při dávce, kdy ještě nebylo možné pozorovat nežádoucí účinek látky (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)), 0,5 mg/oko u opic byla systémová expozice volného afliberceptu 42krát vyšší na základě C_{max} a 56krát vyšší na základě AUC při srovnání s odpovídajícími hodnotami pozorovanými u dospělých pacientů a 2krát vyšší na základě C_{max} při srovnání s odpovídajícími hodnotami pozorovanými u předčasně narozených dětí.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící mutagenní nebo karcinogenní potenciál afliberceptu.

Účinek afliberceptu na intrauterinní vývoj byl prokázán ve studiích embryo-fetálního vývoje u březích samic králíků při intravenózním podání (3 až 60 mg/kg) a rovněž při subkutánním podání (0,1 až 1 mg/kg). NOAEL pro matku byla 3 mg/kg nebo 1 mg/kg, v uvedeném pořadí. Vývojová NOAEL nebyla identifikována. Při dávce 0,1 mg/kg byly systémové expozice na základě C_{max} a kumulativní AUC pro volný aflibercept přibližně 17krát, respektive 10krát vyšší ve srovnání s odpovídajícími hodnotami pozorovanými u člověka po intravitreálním podání dávky 2 mg.
Účinky na mužskou a ženskou fertilitu byly hodnoceny v rámci 6měsíční studie u opic při intravenózním podání afliberceptu v dávkách od 3 do 30 mg/kg. Chybějící nebo nepravidelná menstruace spojená se změnami hladin ženských pohlavních hormonů a změny morfologie a motility spermií byly pozorovány při všech úrovních dávek. Na základě C_{max} a AUC pro volný aflibercept pozorovanými při aplikaci intravenózní dávky 3 mg/kg byly systémové expozice asi 4900krát, respektive 1500krát vyšší než expozice pozorované u člověka po dávce 2 mg aplikované intravitreálně. Všechny změny byly reverzibilní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 20
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (na úpravu pH)
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (na úpravu pH)
Chlorid sodný
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním balení, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřený blistr může být uchováván mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin. Po otevření blistru pokračujte za dodržení aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Roztok v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) označené dávkovací čárkou, s pístovou zátkou (elastomerní pryž) a Luer lock adaptérem s víčkem jehly (elastomerní pryž). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,09 ml.
Velikost balení: 1 předplněná injekční stříkačka.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předplněná injekční stříkačka je pouze na jedno použití u jednoho oka. Extrakce více dávek z jedné předplněné injekční stříkačky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.
Neotvírejte sterilní blistr předplněné injekční stříkačky mimo čistou místnost určenou k aplikaci.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg afliberceptu (což odpovídá 0,05 ml) pro dospělé pacienty a 0,4 mg afliberceptu (což odpovídá 0,01 ml) pro předčasně narozené děti. Viz následující body „Použití u dospělé populace“ a „Použití u pediatrické populace“.

Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny jakékoli cizorodé částice a/nebo zabarvení, případně změněn fyzikální vzhled. Pozorujete-li takové změny, léčivý přípravek zlikvidujte.

Pro intravitreální injekci má být použita injekční jehla 30 G x ½ palce.

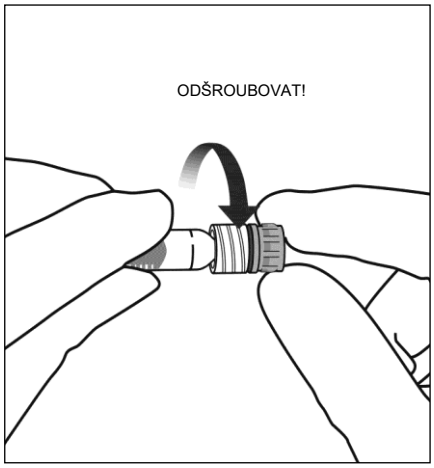
Návod k použití předplněné injekční stříkačky:

<u>Použití u pediatrické populace</u>
Pro přípravu předplněné injekční stříkačky k podání předčasně narozeným dětem postupujte podle níže uvedených kroků 1 a 2, a poté se řiďte návodem k použití, který je součástí balení pediatrického dávkovacího zařízení PICLEO.

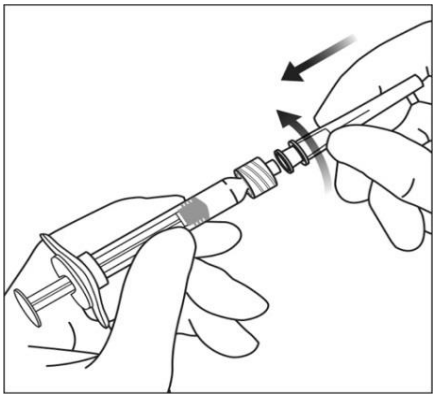
<u>Použití u dospělé populace</u>
Pro přípravu předplněné injekční stříkačky k podání dospělým postupujte podle všech níže uvedených kroků.

1. Až budete připraveni aplikovat přípravek Eylea, otevřete krabičku a vyjměte sterilní blistr. Opatrně otevřete blistr při zajištění sterility jeho obsahu. Nechte stříkačku ve sterilním zásobníku, dokud nejste připraveni k sestavení.
2. Pomocí aseptické techniky vyjměte stříkačku ze sterilního blistru.

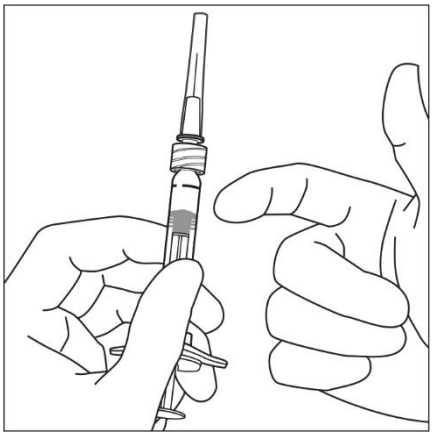
3. K sejmutí víčka stříkačky držte stříkačku jednou rukou a druhou ruku použijte pro uchopení víčka stříkačky pomocí palce a ukazováku. Pamatujte si, prosím: odšroubujte (neodlamujte) víčko stříkačky.



4. Pro zabránění ohrožení sterility přípravku nezatahujte zpět píst.
5. S použitím aseptické techniky pevně nasaďte otáčením injekční jehlu na Luer-lock hrot stříkačky

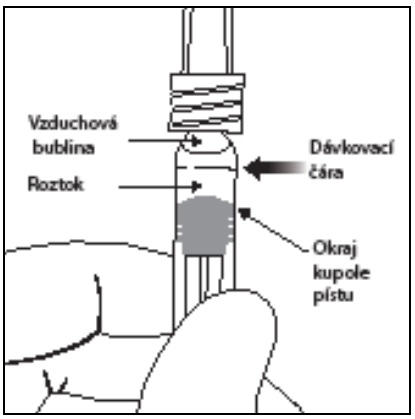


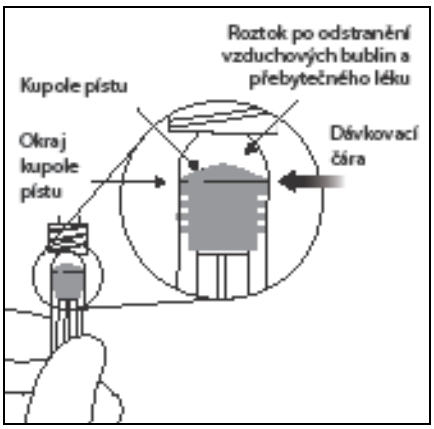
6. Držte stříkačku s jehlou směřující nahoru a zkontrolujte, zda v ní nejsou bubliny. Pokud jsou tam bubliny, jemně poklepejte na stříkačku prstem, až se bubliny dostanou do horní části.



7. Přebytečný objem musí být před aplikací zlikvidován. Odstraňte všechny bubliny a **vytlačte přebytečný léčivý přípravek pomalým stlačením pístu tak, aby byl okraj kupole pístu (nikoliv špička kupole pístu) zarovnán s dávkovací čárkou na stříkačce** (odpovídá 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercептu).

Poznámka: toto přesné nastavení pístu je velmi důležité, protože nesprávné postavení pístu může vést k podání větší nebo menší dávky, než je dávka doporučená.





8. Injekci aplikujte opatrným a stálým tlakem na píst. Jakmile píst dosáhne na dno injekční stříkačky, nevyvíjejte na něj další tlak. **Nepodávejte žádné reziduální množství roztoku pozorované ve stříkačce.**

9. Předplněná stříkačka je pouze na jedno použití. Extrakce více dávek z předplněné injekční stříkačky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/12/797/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopadu 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 13. července 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eylea 40 mg/ml injekční roztok v injekční lahvičce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr injekčního roztoku obsahuje 40 mg aflibercepu*.

Jedna injekční lahvička obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,1 ml odpovídá nejméně 4 mg aflibercepu. To poskytuje využitelné množství pro dodání jedné dávky 0,05 ml obsahujících 2 mg aflibercepu.

*Fuzní protein skládající se z fragmentů extracelulárních domén humánního VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) receptoru 1 a 2 fuzovaných na Fc fragment humánního IgG1 je vyráběn rekombinantní DNA technologií v buňkách K1 ovarií křečíka čínského.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 0,3 mg polysorbátu 20 (E 432).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý a izoosmotický.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Eylea je indikován u dospělých k léčbě

- neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku způsobené makulárním edémem v důsledku okluze retinální žíly (RVO) (větve retinální žíly (BRVO) nebo centrální retinální žíly (CRVO)) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku v důsledku diabetického makulárního edému (DME) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku v důsledku myopické chorioidální neovaskularizace (myopická CNV) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Eylea je určen pouze pro intravitreální injekci.

Přípravek Eylea musí být podáván pouze kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s aplikací intravitreální injekce.

Dávkování

Vlhká forma VPMD

Doporučená dávka přípravku Eylea je 2 mg aflibercepu, což odpovídá 0,05 ml.

Na začátku léčby přípravkem Eylea se podává jedna injekce měsíčně ve třech po sobě jdoucích dávkách. Léčebný interval se pak prodlouží na 2 měsíce.

Na základě posouzení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů lékařem může být léčebný interval udržován na dvou měsících nebo dále prodloužen režimem „*treat and extend*“, kdy dochází k prodlužování intervalů mezi injekcemi o 2 nebo o 4 týdny tak, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen.

Nejsou požadavky na sledování mezi injekcemi. Na základě posouzení lékařem mohou být kontrolní návštěvy častější než je aplikace injekcí.
Léčebné intervaly mezi injekcemi delší než čtyři měsíce nebo kratší než 4 týdny nebyly studovány (viz bod 5.1).

Makulární edém v důsledku RVO (BRVO nebo CRVO)

Doporučená dávka přípravku Eylea je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.
Po první injekci je léčba aplikována jednou měsíčně. Interval mezi dvěma dávkami nemá být kratší než jeden měsíc.

Jestliže výsledky vyšetření zraku a anatomických poměrů naznačují, že pokračující léčba není pro pacienta přínosná, podávání přípravku Eylea má být ukončeno.

Léčba jednou měsíčně pokračuje, dokud nedojde k dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivního onemocnění. Zapotřebí mohou být tři nebo více po sobě následující injekce aplikované jednou měsíčně.

Léčba může pokračovat v režimu „*treat and extend*“ s postupně prodlužujícími se léčebnými intervaly, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, avšak vzhledem k nedostatku údajů není možné určit délku těchto intervalů. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen.

Plán kontrol a léčby má stanovit ošetřující lékař na základě individuální odpovědi pacienta.

Sledování aktivity nemoci může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherentní tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Diabetický makulární edém

Doporučená dávka přípravku Eylea je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml .

Léčba přípravkem Eylea se zahajuje jednou injekcí měsíčně s pěti po sobě jdoucími dávkami s následným podáním jedné injekce po dvou měsících. Kontroly mezi injekcemi nejsou požadovány.

Na základě zhodnocení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů lékařem může být léčebný interval udržován na 2 měsících nebo individualizován, např. režimem „treat and extend“, kdy obvykle dochází k prodlužování léčebných intervalů o 2 týdny tak, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů. O léčebných intervalech delších něž 4 měsíce jsou k dispozici omezené údaje. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen. Léčba s intervaly kratšími než 4 týdny nebyla studována (viz bod 5.1).

Plán kontrol má proto určit ošetřující lékař.

Pokud výsledky vyšetření zraku a anatomických poměrů naznačují, že pokračující léčba není pro pacienta přínosná, podávání přípravku Eylea má být ukončeno.

Myopická chorioideální neovaskularizace

Doporučená dávka přípravku Eylea je jedna intravitreální injekce 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.

Další dávky mohou být podány, pokud výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů ukazují, že onemocnění přetrvává. Rekurence mají být léčeny jako nová manifestace onemocnění.

Plán kontrol má být stanoven ošetřujícím lékařem.

Interval mezi dvěma dávkami nemá být kratší než jeden měsíc.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater a/nebo ledvin
U přípravku Eylea nebyly provedeny žádné specifické studie u pacientů s poškozením funkce jater a/nebo ledvin.

Dostupné údaje nenaznačují potřebu úpravy dávky přípravku Eylea u těchto pacientů (viz bod 5.2).

Starší populace
Nejsou nutná žádná zvláštní opatření. U pacientů s DME ve věku nad 75 let jsou zkušenosti omezené.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea nebyly u dětí a dospívajících stanoveny. Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Eylea u pediatrické populace v indikacích vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV.

Způsob podání

Intravitreální injekce musí být prováděny podle lékařských standardů a příslušných pokynů kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s aplikací intravitreální injekce. Obecně musí být zajištěny odpovídající anestézie a asepse, zahrnující lokální širokospektrý mikrobicidní prostředek (např. jodovaný povidon aplikovaný na kůži kolem oka, oční víčko a povrch oka). Doporučuje se chirurgická dezinfekce rukou, sterilní rukavice, sterilní rouška a sterilní spekulum (nebo ekvivalentní náhrada).

Injekční jehla se zasune 3,5-4,0 mm posteriorně od limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Poté se aplikuje objem injekce 0,05 ml; následující injekci je nutné aplikovat v jiném místě skléry.

Ihned po intravitreálním podání mají být pacienti sledováni s ohledem na zvýšení nitroočního tlaku. Vhodné monitorování může zahrnovat kontrolu prokrvení papily optického nervu nebo tonometrii. Je-li to nutné, má být k dispozici sterilní vybavení pro paracentézu.

Po intravitreální aplikaci mají být pacienti informováni, aby ihned hlásili všechny příznaky, které mohou svědčit pro endoftalmitidu (např. bolest oka, zarudnutí oka, fotofobie, rozmazané vidění).

Každá injekční lahvička může být použita pouze pro léčbu jednoho oka. Extrakce více dávek z jednotlivé injekční lahvičky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.

Injekční lahvička obsahuje množství převyšující doporučenou dávku 2 mg afliberceptu (odpovídá 0,05 ml injekčního roztoku). Extrahovatelný objem injekční lahvičky je množství, které lze z lahvičky vyjmout, ale nepoužije se celé. Pro injekční lahvičku Eylea je extrahovatelný objem nejméně 0,1 ml. Přebytečný objem musí být před injekcí doporučené dávky vytlačen (viz bod 6.6).

Aplikace celého objemu injekční lahvičky může mít za následek předávkování. Pro odstranění vzduchových bublin spolu s přebytečným léčivým přípravkem pomalu stlačte píst tak, abyste zarovnali plochý okraj pístu s čárkou, která na stříkačce označuje 0,05 ml (tj.odpovídající 0,05ml, tj. 2 mg aflibercептu) (viz body 4.9 a 6.6).

Po aplikaci injekce musí být veškerý nespotřebovaný přípravek zlikvidován.

Pro manipulaci s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku aflibercept nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Aktivní oční nebo periokulární infekce nebo podezření na ni.
Aktivní závažný intraokulární zánět.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost
Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, je třeba jasně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku.

Reakce spojené s aplikací intravitreální injekce
Intravitreální injekce, včetně injekcí s přípravkem Eylea, jsou spojovány s endoftalmitidou, nitroočním zánětem, rhegmatogenním odchlípením sítnice, trhlinou sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktou (viz bod 4.8). Při aplikaci přípravku Eylea musí být vždy použity správné aseptické injekční postupy. Navíc mají být pacienti v týdnu, který následuje po aplikaci injekce, sledováni, aby se v případě infekce mohla zahájit včasná léčba. Pacienti mají být poučeni, aby neodkladně hlásili jakékoli příznaky, které mohou svědčit pro endoftalmitidu nebo jakoukoli výše uvedenou příhodu.

Injekční lahvička obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg aflibercептu (odpovídá 0,05 ml). Přebytečný objem musí být před aplikací zlikvidován. (viz bod 4.2 a 6.6).

Během 60 minut po intravitreální aplikaci, včetně injekcí s přípravkem Eylea, bylo pozorováno zvýšení nitroočního tlaku (viz bod 4.8). Zvláštní opatření je nutné u pacientů s nedostatečně kontrolovaným glaukomem (neaplikujte injekci přípravku Eylea, pokud je nitrooční tlak ≥ 30 mmHg). Ve všech případech proto musí být sledovány a vhodně léčeny jak nitrooční tlak, tak perfuze papily optického nervu.

Imunogenita
Vzhledem k tomu, že se jedná o terapeutický protein, existuje při použití přípravku Eylea riziko imunogenity (viz bod 4.8). Pacienti musí být instruováni, aby hlásili jakékoli známky intraokulárního zánětu, např. bolest, fotofobii nebo zarudnutí, které by mohly souviset s hypersenzitivitou.

Systémové účinky
Po injekčním intravitreálním podání inhibitorů VEGF byly zaznamenány systémové nežádoucí účinky, zahrnující krvácení mimo oko a arteriální tromboembolické příhody, a je zde teoretické riziko, že mohly souviset s inhibicí VEGF. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti léčby u pacientů s CRVO, BRVO, DME nebo myopickou CNV s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorních ischemických atak nebo infarktu myokardu během posledních 6 měsíců. Léčbu takových pacientů je třeba provádět s opatrností.

Další
Jako u jiných typů intravitreální anti-VEGF léčby u VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV platí také následující:

- Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Eylea podávaným do obou očí současně nebyla systematicky studována (viz bod 5.1). Současně prováděná bilaterální léčba může vést ke zvýšené systémové expozici, která může zvýšit riziko systémových nežádoucích účinků.
- Souběžné použití jiných anti-VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)
  K dispozici nejsou žádné údaje týkající se souběžného použití přípravku Eylea a jiných anti-VEGF léčivých přípravků (systémových nebo očních).
- Rizikové faktory spojené s vývojem trhliny pigmentového epitelu sítnice po podání anti-VEGF léčby u vlhké formy VPMD zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhlin pigmentového epitelu sítnice je třeba zahajovat léčbu přípravkem Eylea s opatrností.
- Léčba má být vysazena u pacientů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo s výskytem makulárních děr stupně 3 nebo 4.
- Při výskytu retinální trhliny je třeba dávku vynechat a léčba nemá být obnovena, dokud se trhlina adekvátně nezhojí.
- V následujících případech se má dávka vynechat a v léčbě se nemá pokračovat dříve, než je naplánovaná další dávka:
    - při poklesu nejlépe korigované ostrosti zraku (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) o ≥30 písmen oproti předchozímu stanovení ostrosti zraku;
    - při výskytu subretinálního krvácení, zahrnujícího střed fovey nebo když je velikost hemoragie ≥ 50% celkové plochy léze;
- Dávka nemá být podávána během 28 dní před plánovaným očním chirurgickým výkonem a 28 dní po provedeném očním chirurgickém výkonu.
- Přípravek Eylea nemá být používán během těhotenství, pokud možný přínos nepřeváží možné riziko pro plod (viz bod 4.6).
- Ženy ve fertilním věku musí během léčby a minimálně 3 měsíce po poslední intravitreální injekci afliberceptu používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).
- Zkušenosti s léčbou pacientů s ischemickou CRVO a BRVO jsou omezené. U pacientů, kteří jeví klinické známky ireverzibilní ischemické ztráty zrakové funkce, se léčba nedoporučuje.

Populace s omezenými daty
K dispozici jsou pouze omezené zkušenosti s léčbou pacientů s DME v důsledku diabetu mellitu 1. typu nebo u diabetických pacientů s HbA1c nad 12 % nebo s proliferativní diabetickou retinopatií. Přípravek Eylea nebyl hodnocen u pacientů s aktivními systémovými infekcemi nebo u pacientů se souběžnými chorobami oka, jako je odchlípení sítnice nebo makulární díra. Také nejsou žádné zkušenosti s léčbou přípravkem Eylea u diabetických pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Při léčbě takových pacientů má lékař zvážit tento nedostatek informací.

U myopické CNV nejsou k dispozici žádné zkušenosti s přípravkem Eylea v léčbě pacientů jiné než asijské rasy, pacientů, kteří dříve podstoupili léčbu myopické CNV, a pacientů s extrafoveolárními lézemi.

Informace o pomocných látkách
Tento léčivý přípravek obsahuje
- méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě ‚bez sodíku‘.
- 0,015 mg polysorbátu 20 v jedné dávce 0,05 ml, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Podpůrné použití fotodynamické léčby (PDT) s verteporfinem a přípravku Eylea nebylo hodnoceno, proto bezpečnostní profil nebyl stanoven.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku
Ženy ve fertilním věku musí během léčby a minimálně 3 měsíce po poslední intravitreální injekci afliberceptu používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Těhotenství
Údaje o podávání afliberceptu těhotným ženám nejsou k dispozici.
Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu (viz bod 5.3).

Ačkoli systémová expozice po očním podání je velmi nízká, nemá být přípravek Eylea používán během těhotenství, pokud přínosy nepřeváží možná rizika pro plod.

Kojení
Na základě velmi omezených údajů získaných u lidí může být aflibercept v nízkých hladinách vylučován do mateřského mléka. Aflibercept je velká proteinová molekula a očekává se, že množství léku, které kojenec absorbuje, je minimální. Účinky afliberceptu na kojeného novorozence/malé dítě nejsou známy.

Jako preventivní opatření se kojení během používání přípravku Eylea nedoporučuje.

Fertilita
Výsledky ze studií na zvířatech s vysokou systémovou expozicí ukazují, že aflibercept může mít nepříznivý vliv na mužskou a ženskou fertilitu (viz bod 5.3). Takovéto účinky se neočekávají po oční aplikaci s velmi nízkou systémovou expozicí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Injekce přípravku Eylea má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, a to v důsledku možného výskytu přechodných poruch zraku souvisejících buď s podáním injekce nebo s očním vyšetřením. Pacienti nemají řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tyto poruchy zraku dostatečně neustoupí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkem 3 102 pacientů představovalo bezpečnostní populaci v osmi studiích fáze III. Z těchto pacientů bylo 2 501 pacientů léčeno doporučenou dávkou 2 mg.

Závažné oční nežádoucí účinky na hodnoceném oku související s injekční procedurou se vyskytly u méně než 1 z 1 900 intravitreálních injekcí přípravku Eylea a zahrnovaly slepotu, endoftalmitidu, odchlípení sítnice, traumatickou kataraktu, kataraktu, krvácení do sklivce, odloučení sklivce a zvýšení nitroočního tlaku (viz bod 4.4).

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky (u minimálně 5 % pacientů léčených přípravkem Eylea) byly konjunktivální krvácení (25 %), retinální krvácení (11 %), snížení zrakové ostrosti (11 %), bolest oka (10 %), katarakta (8 %), zvýšení nitroočního tlaku (8 %), odloučení sklivce (7 %) a sklivcové vločky (7 %).

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Údaje o bezpečnosti, popsané níže, zahrnují všechny nežádoucí účinky z osmi studií fáze III u indikací vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV s opodstatněným předpokladem příčinné souvislosti s aplikací injekce nebo s léčivým přípravkem samotným.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence jejich výskytu za použití následující konvence:

velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé frekvenční skupině jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Všechny s léčbou související nežádoucí účinky hlášené u pacientů ve studiích fáze III (souhrnné údaje ze studií fáze III u indikací vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV) nebo nebo během sledování po uvedení na trh

Třída orgánového systému	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersensitivity***
Poruchy oka	Velmi časté	Snížení zrakové ostrosti, retinální krvácení, konjunktivální krvácení, bolest oka
	Časté	Trhlina v pigmentovém epitelu sítnice*, odchlípení pigmentového epitelu sítnice, degenerace sítnice, krvácení do sklivce, katarakta, kortikální katarakta, nukleární katarakta, subkapsulární katarakta, eroze rohovky, abraze rohovky, zvýšení nitroočního tlaku, rozmazané vidění, sklivcové vločky, odloučení sklivce, bolest v místě aplikace injekce, pocit cizího tělesa v očích, zvýšené slzení, otok víček, krvácení v místě aplikace injekce, keratitis punctata, konjunktivální hyperemie, okulární hyperemie
	Méně časté	Endoftalmitida**, odchlípení sítnice, trhlina sítnice, iritida, uveitida, iridocyklitida, lentikulární opacita, defekt korneálního epitelu, podráždění v místě aplikace injekce, abnormální citlivost oka, podráždění očního víčka, tyndalizace („flare“) v přední oční komoře, korneální edém
	Vzácné	Slepota, traumatická katarakta, vitritida, hypopyon
	Není známo	Skleritida****

* Stavy, o kterých je známo, že souvisí s vlhkou formou VPMD. Pozorované pouze ve studiích u vlhké formy VPMD.

** Endoftalmitida s pozitivním nebo negativním výsledkem kultivace.

*** Během postmarketingového období, případy hypersenzitivity zahrnovaly vyrážku, svědění, kopřivku a izolované případy závažných anafylaktických/anafylaktoidních reakcí

**** Z hlášení po uvedení na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

V rámci studií fáze III s vlhkou formou VPMD byla pozorována zvýšená incidence konjunktiválního krvácení u pacientů, kteří dostávali antitrombotika. Tato zvýšená incidence byla srovnatelná mezi pacienty, kteří dostávali ranibizumab či přípravek Eylea.

Arteriální tromboembolické příhody (ATEs) jsou nežádoucí účinky potenciálně související se systémovou inhibicí VEGF. Po intravitreálním použití inhibitorů VEGF existuje teoretické riziko arteriální tromboembolické příhody, včetně mozkové příhody a infarktu myokardu.

V klinických studiích s přípravkem Eylea byla u pacientů s VPMD, DME, RVO a myopickou CNV pozorována nízká incidence arteriálních tromboembolických příhod. U všech indikací nebyl pozorován významný rozdíl mezi skupinami léčenými afliberceptem a příslušnými srovnávacími skupinami.

Jako u všech terapeutických proteinů existuje u přípravku Eylea možnost imunogenity.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly použity dávky až 4 mg v měsíčních intervalech a objevily se ojedinělé případy předávkování při dávce 8 mg.

Předávkování společně s větším objemem injekce může vést ke zvýšení nitroočního tlaku. Proto má být v případě předávkování monitorován nitrooční tlak a je-li to podle ošetřujícího lékaře nezbytné, má být zahájena odpovídající léčba (viz bod 6.6).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika/antineovaskularizační látky
ATC kód: S01LA05

Aflibercept je rekombinantní fúzní protein skládající se z částí extracelulárních domén humánního VEGF receptoru 1 a 2, fúzovaných na Fc fragment humánního IgG1.

Aflibercept se vyrábí rekombinantní DNA technologií v buňkách K1 ovarií křečíka čínského.

Aflibercept působí jako rozpustný falešný („decoy“) receptor, který váže VEGF-A a PlGF s vyšší afinitou než jejich přirozené receptory a tím může inhibovat vazbu a aktivaci těchto příbuzných receptorů VEGF.

Mechanismus účinku

Vaskulární endoteliální růstový faktor-A (VEGF-A) a placentární růstový faktor (PlGF) jsou zástupci VEGF skupiny angiogenních faktorů, které mohou působit jako silné mitogenní, chemotaktické a vaskulární permeabilitu ovlivňující faktory pro endoteliální buňky. VEGF působí přes dva tyrosinkinázové receptory; VEGFR-1 a VEGFR-2 nacházející se na povrchu endoteliálních buněk. PlGF se váže pouze na VEGFR-1, který se také nachází na povrchu leukocytů. Nadměrná aktivace těchto receptorů působením VEGF-A může vést k patologické neovaskularizaci a nadměrné cévní permeabilitě. PlGF může v těchto procesech synergicky působit s VEGF-A a je také známo, že podporuje leukocytární infiltraci a cévní zánět.

Farmakodynamické účinky

Vlhká forma VPMD

Vlhká forma VPMD je charakterizována patologickou choroidální neovaskularizací (CNV). Průsak krve a tekutiny z CNV může způsobit ztluštění nebo edém sítnice a/nebo subretinální/intraretinální hemoragii, které následně vedou ke ztrátě zrakové ostrosti.

U pacientů léčených přípravkem Eylea (jedna injekce měsíčně po dobu tří po sobě jdoucích měsíců s následnou jednou injekcí každé dva měsíce) se snížila centrální tloušťka sítnice [CRT] brzy po zahájení léčby a také se snížila průměrná velikost CNV léze, což odpovídalo výsledkům, které byly pozorovány u ranibizumabu 0,5 mg podávaného každý měsíc.

Ve studii VIEW1 došlo k průměrnému snížení CRT při vyšetření pomocí optické koherentní tomografie (OCT) (-130 mikrometrů v 52. týdnu léčby přípravkem Eylea 2 mg každé dva měsíce a -129 mikrometrů v 52. týdnu léčby ranibizumabem v dávce 0,5 mg každý měsíc). V 52. týdnu došlo také ve studii VIEW2 k průměrnému snížení CRT na OCT (-149 mikrometrů ve skupinách léčených přípravkem Eylea 2 mg podávaným každé dva měsíce a -139 mikrometrů ranibizumabem 0,5 mg podávaným každý měsíc).
Snížení velikosti CNV a snížení CRT byly obecně udržovány v druhém roce studií.

Studie ALTAIR provedená u japonských pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMDukázala podobné výsledky jako studie VIEW s použitím 3 počátečních injekcí přípravku Eylea 2 mg podávaných měsíčně, dále jedné injekce podávané po dalších 2 měsících s následným pokračováním „*treat and extend*“ režimem s různými léčebnými intervaly (jejich 2týdenní nebo 4týdenní úprava) až do maximálního intervalu 16 týdnů podle předem stanovených kritérií. V týdnu 52 došlo k průměrnému poklesu centrální tloušťky sítnice (CRT) na OCT o -134,4 mikrometrů a -126,1 mikrometrů pro skupiny s 2týdenní, respektive 4týdenní úpravou intervalu. Podíl pacientů bez tekutiny na OCT v týdnu 52 byl 68,3% a 69,1% ve skupinách s 2týdenní, respektive se 4týdenní úpravou intervalu. V obou léčebných ramenech byl pokles CRT ve druhém roce studie ALTAIR obecně udržen.

Studie ARIES byla navržená k posouzení non-inferiority přípravku Eylea 2 mg v dávkovacím režimu „treat and extend“ zahájeným ihned po podání 3 úvodních injekcí podávaných měsíčně a jedné další injekce podané po 2 měsících oproti dávkovacímu režimu „treat and extend“ zahájenému po 1 roce léčby. U pacinetů vyžadujících dávkování častější než každých 8 týdnů alespoň jednou v průběhu studie zůstala CRT vyšší, ale průměrné snížení CRT od výchozí hodnoty po hodnotu v týdnu 104 bylo -160,4 mikrometrů, podobně jako u pacinetů léčených v intervalech každých 8 týdnů nebo méně častých.

Makulární edém v důsledku CRVO a BRVO

U CRVO a BRVO dochází k retinální ischemii, která signalizuje uvolnění VEGF, který střídavě destabilizuje těsná spojení a podporuje proliferaci endoteliálních buněk. Zvýšená tvorba VEGF souvisí

s rozpadem bariéry mezi krví a sítnicí, zvýšením vaskulární permeability, edémem sítnice a komplikacemi spojenými s neovaskularizací.

U pacientů léčených 6 následnými injekcemi přípravku Eylea 2 mg jednou měsíčně byla pozorována konzistentní, rychlá a silná morfologická odpověď (při měření zlepšení průměrné CRT). V týdnu 24 byla redukce CRT statisticky významně lepší (superior) oproti kontrole ve všech třech studiích (COPERNICUS u CRVO: -457 vs. -145 mikrometrů; GALILEO u CRVO: -449 vs. -169 mikrometrů; VIBRANT u BRVO: -280 vs. -128 mikrometrů).
Tento pokles od výchozího stavu CRT byl udržen do konce každé studie, týdne 100 u studie COPERNICUS, týdne 76 u studie GALILEO a týdne 52 u studie VIBRANT.

Diabetický makulární edém

Diabetický makulární edém je následek diabetické retinopatie a je charakterizovaný zvýšenou cévní permeabilitou a poškozením retinálních kapilár, což může vést ke ztrátě zrakové ostrosti.

U pacientů léčených přípravkem Eylea, z nichž většina byla klasifikována jako pacienti s diabetem typu II, byla brzy po zahájení léčby pozorována rychlá a masivní morfologická odpověď (CRT, stupeň DRSS).

Ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME} bylo statisticky významné větší průměrné snížení CRT od výchozího stavu do týdnu 52 pozorováno u pacientů léčených přípravkem Eylea než v kontrolní skupině léčené laserem, -192,4 a -183,1 mikrometrů pro skupiny léčené přípravkem Eylea 2Q8 a -66,2 a -73,3 mikrometrů pro kontrolní skupiny, v uvedeném pořadí. V týdnu 100 bylo udrženo snížení -195,8 a -191,1 mikrometrů pro skupiny Eylea 2Q8 a -85,7 a -83,9 mikrometrů pro kontrolní skupiny ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, v uvedeném pořadí.

Ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME} bylo předem definovaným způsobem hodnoceno zlepšení o ≥ 2 stupně (nebo úrovně) škály DRSS. Skóre DRSS bylo hodnotitelné u 73,7 % pacientů ve studii VIVID^{DME} a u 98,3 % pacientů ve studii VISTA^{DME}. V 52. týdnu došlo ke zlepšení o ≥ 2 stupně (nebo úrovně) škály DRSS u 27,7 % a 29,1 % pacientů ve skupinách léčených přípravkem Eylea 2Q8 a 7,5 % a 14,3 % v kontrolních skupinách. V týdnu 100 byla příslušná procenta 32,6 % a 37,1 % ve skupinách léčených přípravkem Eylea 2Q8 a 8,2 % a 15,6 % v kontrolních skupinách.

Studie VIOLET srovnávala 3 různé dávkovací režimy přípravku Eylea 2 mg v léčbě DME po proběhlém nejméně jednom roce léčby ve fixních intervalech, kdy léčba byla zahájena 5 po sobě jdoucími měsíčními dávkami následovanými dávkováním každé 2 měsíce. V týdnu 52 a v týdnu 100 studie, to je ve druhém a třetím roce léčby, průměrné změny CRT byly klinicky podobné v režimu *„treat and extend“* (2T&E), *„pro re nata“* (2PRN) a 2Q8, což bylo -2,1; 2,2 a -18,8 mikrometrů v týdnu 52 a 2,3; -13,9 a -15,5 mikrometrů v týdnu 100.

Myopická chorioideální neovaskularizace

Myopická chorioideální neovaskularizace (myopická CNV) je častá příčina ztráty zraku u dospělých s patologickou myopií. Vyvíjí se v důsledku mechanismu hojení rány, které následuje po rupturách Bruchovy membrány a představuje nejnebezpečnější zrak ohrožující příhodu u patologické myopie.

U pacientů léčených přípravkem Eylea ve studii MYRROR (jedna injekce podávaná na začátku léčby s dalšími injekcemi podávanými v případě přetrvávání nebo rekurence onemocnění) se CRT snížila brzy po zahájení léčby ve prospěch přípravku Eylea v týdnu 24 (-79 mikrometrů a -4 mikrometry u skupiny léčené přípravkem Eylea 2 mg a kontrolní skupinou, v uvedeném pořadí), a která přetrvávala do týdne 48.
Navíc poklesla průměrná velikost CNV léze.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vlhká forma VPMD

Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích s aktivní kontrolou u pacientů s vlhkou formou VPMD (VIEW1 a VIEW2) s celkem 2412 pacienty léčenými a hodnotitelnými pro účinnost (1817 s přípravkem Eylea). Věk pacientů se pohyboval od 49 do 99 let s průměrným věkem 76 let. V těchto klinických hodnoceních bylo přibližně 89 % (1 616/1 817) pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Eylea ve věku 65 let nebo starších a přibližně 63 % (1 139/1 817) ve věku 75 let nebo starších. V každé studii byli pacienti náhodně přiřazeni v poměru 1:1:1:1 do 1 ze 4 dávkovacích režimů:

1) přípravek Eylea podávaný v dávce 2 mg každých 8 týdnů po 3 úvodních měsíčních dávkách (Eylea 2Q8);
2) přípravek Eylea podávaný v dávce 2 mg každé 4 týdny (Eylea 2Q4);
3) přípravek Eylea podávaný v dávce 0,5 mg každé 4 týdny (Eylea 0,5Q4);
4) ranibizumab podávaný v dávce 0,5 mg každé 4 týdny (ranibizumab 0,5Q4).

Ve druhém roce studií pokračovali pacienti v léčbě na dávce, do které byli původně randomizováni, ale s upraveným plánem dávkování na základě výsledků vyšetření zraku a anatomických poměrů při protokolem definovaném maximálním intervalu dávkování 12 týdnů.

V obou studiích byl primární cílový ukazatel účinnosti podíl pacientů v souboru podle protokolu, u kterých byl udržen zrak, to znamená ztráta méně než 15 písmen zrakové ostrosti v týdnu 52 oproti výchozímu stavu.

Ve studii VIEW1 byl zrak udržen v týdnu 52 u 95,1 % pacientů ve skupině přípravku Eylea 2Q8 ve srovnání s 94,4 % pacientů ve skupině ranibizumabu 0,5Q4.
Ve studii VIEW2 byl zrak udržen v týdnu 52 u 95,6 % pacientů ve skupině přípravku Eylea 2Q8 ve srovnání s 94,4 % pacientů ve skupině ranibizumabu 0,5Q4. V obou studiích přípravek Eylea prokázal, že není horší (non-inferior) a že je klinicky ekvivalentní skupině léčené ranibizumabem 0,5Q4.

Podrobné výsledky kombinované analýzy obou studií jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázku 1 níže.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti v týdnu 52 (primární analýza) a v týdnu 96; kombinovaná data ze studií VIEW1 a VIEW2[B)]

Výsledek účinnosti	**Eylea 2Q8 [E)]** (Eylea 2 mg každých 8 týdnů po 3 úvodních měsíčních dávkách) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab 0,5 mg každé 4 týdny) **(N = 595)**	
	týden 52	týden 96	týden 52	týden 96
Průměrný počet injekcí od výchozího stavu.	7,6	11,2	12,3	16,5
Průměrný počet injekcí od týdne 52 do 96.		4,1		4,6
Podíl pacientů se ztrátou < 15 písmen oproti výchozímu stavu (PPS[A)]).	95,33 %[B)]	92,42 %	94,42 %[B)]	91,60 %
Rozdíl[C)] (95 % CI)[D)].	0,9 % (-1,7; 3,5)[F)]	0,8 % (-2,3; 3,8)[F)]		
Průměrná změna BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS[A)] od výchozího stavu.	8,40	7,62	8,74	7,89
Rozdíl v průměrné změně LS [A)] (písmena ETDRS)[C)] (95 % CI)[D)].	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Podíl pacientů se ziskem ≥ 15 písmen oproti výchozímu stavu.	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Rozdíl[C)] (95 % CI)[D)].	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

[A)] BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlepší korigovaná zraková ostrost.
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.
LS: Průměry nejmenších čtverců (Least Square) odvozené od ANCOVA.
PPS: Per Protocol Set (soubor dle protokolu)

[B)] Soubor pro plnou analýzu (Full Analysis Set - FAS), metoda extrapolace posledních získaných údajů (Last Observation Carried Forward, LOCF) pro všechny analýzy kromě podílu pacientů s udrženou zrakovou ostrostí v týdnu 52, což je soubor dle protokolu (PPS).

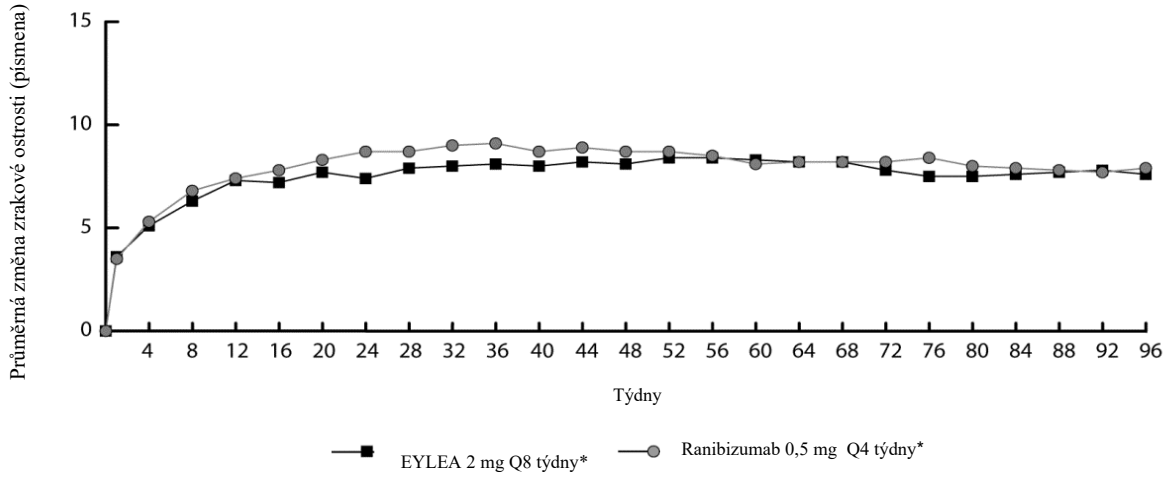
[C)] Rozdíl je hodnota ve skupině přípravku Eylea minus hodnota ve skupině ranibizumabu. Pozitivní hodnoty jsou ve prospěch přípravku Eylea.

[D)] Interval spolehlivosti (Confidence Interval - CI) vypočtený normálním odhadem.

[E)] Po zahájení léčby třemi dávkami po 1 měsíci.

[F)] Interval spolehlivosti ležící zcela nad -10 % ukazuje non-inferioritu přípravku Eylea proti ranibizumabu.

Obrázek 1. Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do týdne 96 pro kombinovaná data ze studií VIEW1 a VIEW2.



V kombinované analýze dat ze studií VIEW1 a VIEW2 prokázal přípravek Eylea klinicky významné změny oproti výchozímu stavu v předem specifikovaném sekundárním cílovém ukazateli účinnosti dotazníku Národního očního institutu pro oční funkci (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25) bez klinicky významných rozdílů oproti ranibizumabu. Velikost těchto změn byla podobná jako v publikovaných studiích, které odpovídaly zisku 15 písmen při nejlépe korigované ostrosti zraku (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

V druhém roce studií byla účinnost obecně udržena do posledního hodnocení v týdnu 96, a u 2-4 % pacientů bylo třeba podávat všechny injekce po měsíci a třetině pacientů bylo třeba podat minimálně jednu injekci v jednoměsíčním léčebném intervalu.

Snížení průměrné plochy CNV bylo patrné ve všech skupinách v obou studiích.

Výsledky účinnosti u všech hodnocených podskupin (např. dle věku, pohlaví, rasy, výchozí zrakové ostrosti, typu léze, velikosti léze) v každé studii a v kombinované analýze odpovídaly výsledkům u celkové populace.

ALTAIR byla 96týdenní multicentrická, randomizovaná, otevřená studie u 247 japonských pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD, která byla navržena k posouzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Eylea po dvou různých úpravách intervalu (2týdenní a 4týdenní) „*treat and extend*“ režimu dávkování.

Všichni pacienti dostávali měsíční dávky přípravku Eylea 2 mg měsíčně po dobu 3 měsíců a následovala jedna injekce po dalším 2měsíčním intervalu. V týdnu 16 byli pacienti randomizováni v poměru 1: 1 do dvou léčebných skupin: 1) Eylea v režimu „*treat and extend*“ s 2týdenní úpravou intervalu a 2) Eylea v režimu „*treat and extend*“ se 4týdenní úpravou intervalu. O prodloužení nebo zkrácení intervalu léčby bylo rozhodnuto na základě vizuálních a/nebo anatomických kritérií definovaných protokolem, s maximálním intervalem léčby 16 týdnů pro obě skupiny.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byla průměrná změna v BCVA od výchozí hodnoty až do týdne 52. Sekundární cílové ukazatele účinnosti představovaly podíl pacientů, kteří neztratili ≥ 15 písmen, a podíl pacientů, kteří získali nejméně 15 písmen BCVA od výchozí hodnoty až do týdne 52.

V týdnu 52 pacienti ve skupině s režimem „treat and extend“ s 2týdenní úpravou intervalu získali průměrně 9,0 písmen od výchozí hodnoty ve srovnání s 8,4 písmeny u pacientů ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu [LS průměrný rozdíl písmen (95% CI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Podíl pacientů,

kteří neztratili ≥ 15 písmen ve dvou léčebných skupinách, byl podobný (96,7% ve skupině s 2týdenní úpravou režimu a 95,9% ve skupině se 4týdenní úpravou). Podíl pacientů, kteří získali ≥ 15 písmen v týdnu 52, byl 32,5% ve skupině s 2týdenní úpravou intervalu a 30,9% ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu). Podíl pacientů, u nichž byl interval léčby prodloužený na 12 nebo více týdnů, byl 42,3% ve skupině s 2týdenní úpravou intervalu a 49,6% ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu. Kromě toho ve skupině se 4týdenní úpravou došlo u 40,7% pacientů k prodloužení léčebného intervalu na 16 týdnů. Při poslední návštěvě do týdne 52 mělo 56,8% pacientů ve skupině s 2týdenní a 57,8% pacientů ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu naplánovanou svoji další injekci v intervalu 12 týdnů nebo déle.

Ve druhém roce studie byla účinnost obecně udržena až do posledního hodnocení v týdnu 96 včetně, a to s průměrným ziskem 7,6 písmen od výchozí hodnoty pro skupinu s 2týdenní úpravou a 6,1 písmen pro skupinu se 4týdenní úpravou intervalu. Podíl pacientů, u nichž byl interval léčby prodloužený na 12 týdnů nebo déle, byl 56,9 % ve skupině s 2týdenní úpravou intervalu a 60,2 % ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu. Při poslední návštěvě před týdnem 96 mělo 64,9 % pacientů ve skupině s 2týdenní a 61,2 % pacientů ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu naplánovanou svoji další injekci v intervalu 12 týdnů nebo delším. Během druhého roku léčby pacienti ve skupině s 2týdenní a 4týdenní úpravou intervalu dostali v průměru 3,6, respektive 3,7 injekcí. Během 2letého období léčby dostali pacienti v průměru 10,4 injekcí.

Oční a systémové bezpečnostní profily byly podobné těm, které byly pozorovány v pivotních studiích VIEW1 a VIEW2.

ARIES byla 104týdenní multicentrická, randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie u 269 pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD navržená k posouzení non-inferiority z hlediska účinnosti i bezpečnosti dávkovacího režimu „*treat and extend*“ zahájeného po 3 po sobě jdoucích měsíčních dávkách následovaných prodloužením na 2měsíční léčebný interval oproti dávkovacímu režimu *treat and extend* zahájenému po prvním roce léčby.

Studie ARIES také posuzovala procentuální podíl pacientů, kteří na základě rozhodnutí zkoušejícího vyžadovali léčbu častější než každých 8 týdnů. Z 269 pacientů 62 dostávalo častější dávkování alespoň jednou v průběhu studie.Tito pacienti zůstali ve studii a dostávali léčbu dle nejlepšího klinického úsudku zkoušejícího, ale ne častěji než každé 4 týdny a poté mohly být jejich léčebné intervaly znovu prodlouženy. Průměrný léčebný interval po rozhodnutí léčit častěji byl 6,1 týdnů. BCVA v týdnu 104 byla u pacientů vyžadujících intenzivnější léčbu alespoň jednou v průběhu studie nižší ve srovnání s pacienty, kteří toto nevyžadovali, a průměrná změna BCVA na konci studie ve srovnání s výchozí hodnotou byla +2,3 ± 15,6 písmen. Mezi pacienty léčenými častěji si jich 85,5 % udrželo vizus, tj. ztratilo méně než 15 písmen a 19,4 % získalo 15 nebo více písmen. Bezpečnostní profil pacientů léčených častěji než každých 8 týdnů byl srovnatelný s bezpečnostními údaji ze studií VIEW 1 a VIEW 2.

Makulární edém v důsledku CRVO

Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích kontrolovaných předstíranou („sham“) procedurou u pacientů s makulárním edémem v důsledku CRVO (COPERNICUS a GALILEO) s celkem 358 pacienty léčenými a hodnotitelnými pro účinnost (217 na přípravku Eylea). Věk pacientů se pohyboval od 22 do 89 let s průměrným věkem 64 let. V těchto CRVO studiích bylo přibližně 52 % (112/217) pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Eylea ve věku 65 let nebo starších a přibližně 18 % (38/217) ve věku 75 let nebo starších. V obou studiích byli pacienti randomizováni v poměru 3:2 buď do léčby přípravkem Eylea 2 mg podávaného každé 4 týdny (2Q4) nebo do kontrolní skupiny, která dostávala předstírané („sham“) injekce každé 4 týdny s celkovým počtem 6 injekcí.

Po 6 po sobě následujících měsíčních injekcích dostali pacienti léčbu pouze, pokud splnili předem specifikovaná kritéria pro opětovnou léčbu, kromě pacientů v kontrolní skupině ve studii GALILEO, kteří dále dostávali předstírané injekce (kontrola kontroly) do týdne 52. Od tohoto časového bodu byli všichni pacienti léčeni, pokud byla splněna předem specifikovaná kritéria.

V obou studiích byl primární cílový ukazatel účinnosti podíl pacientů, kteří získali minimálně 15 písmen na BCVA v týdnu 24 ve srovnání s výchozím stavem. Sekundárním cílovým ukazatelem účinnosti byla změna zrakové ostrosti v týdnu 24 ve srovnání s výchozím stavem.

Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ve prospěch přípravku Eylea v obou studiích. Maximálního zlepšení zrakové ostrosti bylo dosaženo v měsíci 3 s následnou stabilizací zrakové ostrosti a CRT až do 6 měsíců. Statisticky významný rozdíl byl udržen až do týdne 52.

Podrobné výsledky z analýzy obou studií jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 2 níže.

Tabulka 3: Parametry účinnosti v týdnu 24, 52 a 76/100 (soubor pro plnou analýzu s LOCF[C)]) ve studiích COPERNICUS a GALILEO

Parametry účinnosti	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 týdnů		**52 týdnů**		**100 týdnů**		**24 týdnů**		**52 týdnů**		**76 týdnů**	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	**Kontrola (N = 73)**	**Eylea 2 mg (N = 114)**	**Kontrola [E)] (N = 73)**	**Eylea [F)] 2 mg (N = 114)**	**Kontrola [E,F)] (N = 73)**	**Eylea 2 mg Q4 (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Eylea 2 mg (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Eylea [G)] 2 mg (N = 103)**	**Kontrola [G)] (N = 68)**
Podíl pacientů se ziskem ≥ 15 písmen od výchozího stavu	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vážený rozdíl[A,B)] (95% CI) p-hodnota	44,8 % (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1; 40,3) p = 0,0003		38,3 % (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9 % (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0 % (13,3; 42,6) p = 0,0004	
Průměrná změna v BCVA[C)] měřená podle skóre písmen ETDRS[C)] od výchozího stavu (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Rozdíl v průměru LS [A,C,D)] (95% CI) p-hodnota	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p = ,0070	

A) Rozdíl u přípravku Eylea 2 mg Q4 týdny mínus kontrola

B) Rozdíl a interval spolehlivosti (CI) jsou vypočteny pomocí Cochran-Mantel-Haenszelova (CMH) testu upraveného na region (Amerika vs zbytek světa pro studii COPERNICUS a Evropa vs Asie/Pacifik pro studii GALILEO) a výchozí kategorii BCVA (>20/200 a ≤20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlépe korigovaná zraková ostrost
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje
SD: Standard Deviation - Standardní odchylka
LS: Least Square - Průměry minimálních čtverců odvozených z modelu ANCOVA

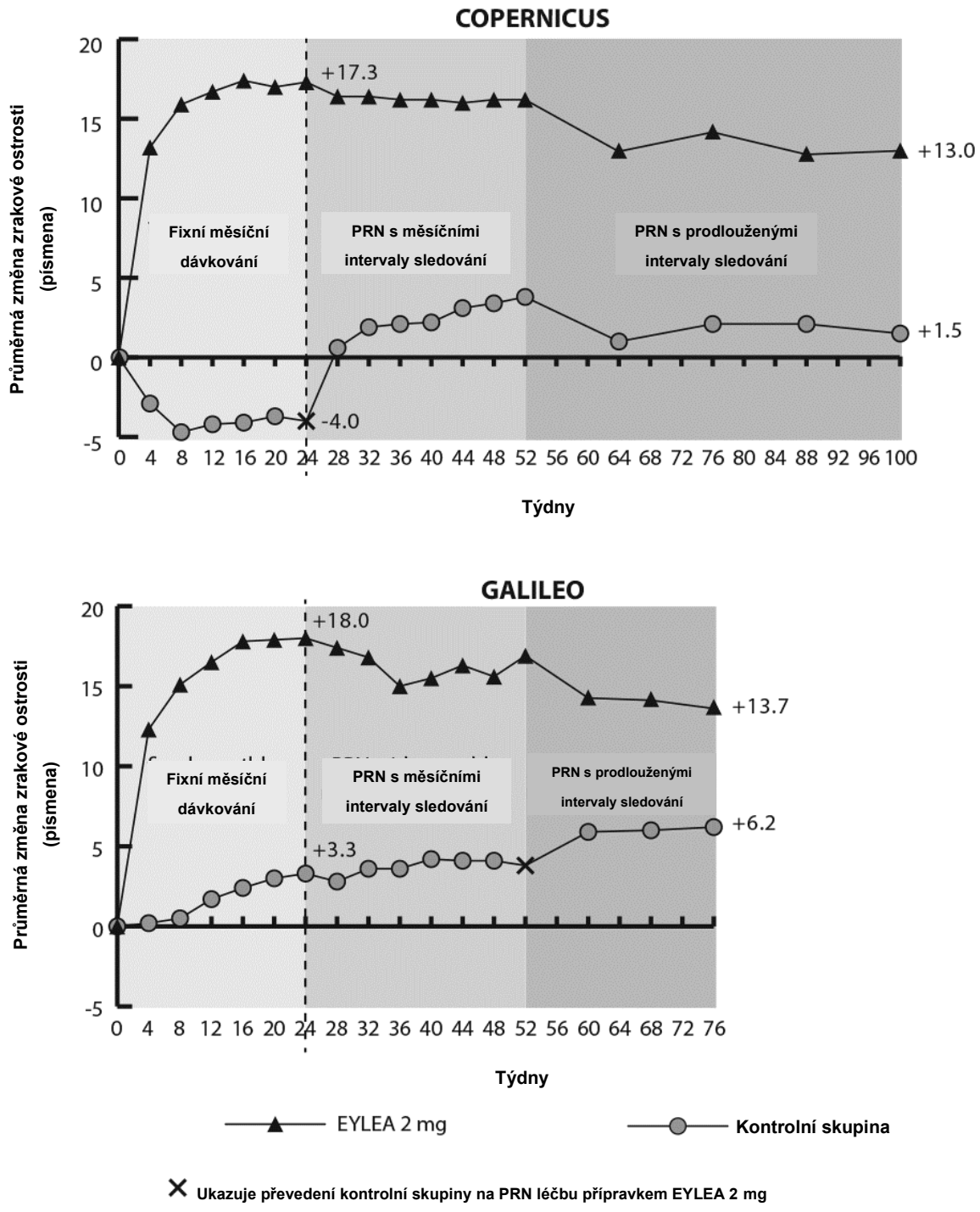
D) LS průměrný rozdíl a interval spolehlivosti na základě modelu ANCOVA s faktory léčebné skupiny, regionu (Amerika vs zbytek světa pro studii COPERNICUS a Evropa vs Asie/Pacifik pro studii GALILEO) a výchozí kategorie BCVA (>20/200 a ≤20/200)

E) Ve studii COPERNICUS dostávala kontrolní skupina pacientů přípravek Eylea podle potřeby každé 4 týdny během týdne 24 až týdne 52; pacienti měli návštěvy každé 4 týdny

F) Ve studii COPERNICUS dostávali jak pacienti v kontrolní skupině tak pacienti ve skupině přípravku Eylea 2 mg přípravek Eylea 2 mg podle potřeby každé 4 týdny od týdne 52 do týdne 96; pacienti měli povinné čtvrtletní návštěvy, ale mohli mít návštěvy každé 4 týdny, podle potřeby

G)Ve studii GALILEO dostávali jak pacienti v kontrolní skupině tak pacienti ve skupině přípravku Eylea 2 mg přípravek Eylea 2 mg podle potřeby každých 8 týdnů od týdne 52 do týdne 68; pacienti měli povinné návštěvy každých 8 týdnů.

Obrázek 2: Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do týdne 76/100 podle léčebné skupiny ve studiích COPERNICUS a GALILEO (soubor pro plnou analýzu)



Ve studii GALILEO mělo 86,4 % (n = 89) pacientů ve skupině přípravku Eylea a 79,4 % (n = 54) pacientů v rameni s předstíranou („sham“) léčbou při vstupu do studie CRVO s perfuzí. V týdnu 24 to bylo 91,8 % (n = 89) ve skupině přípravku Eylea a 85,5 % (n = 47) v rameni s předstíranou („sham“) léčbou. Tyto podíly byly udrženy v týdnu 76 s 84,3 % (n = 75) ve skupině s přípravkem Eylea a 84,0 % (n = 42) v rameni s předstíranou („sham“) léčbou.

Ve studii COPERNICUS mělo 67,5 % (n = 77) pacientů ve skupině přípravku Eylea a 68,5 % (n = 50) pacientů ve skupině s předstíranou („sham“) léčbou při vstupu do studie CRVO s perfuzí. V týdnu 24 to bylo 87,4 % (n = 90) ve skupině přípravku Eylea a 58,6 % (n = 34) ve skupině s předstíranou („sham“) léčbou. Tyto podíly byly udrženy v týdnu 100 s 76,8 % (n = 76) ve skupině s přípravkem Eylea a 78 % (n = 39) ve skupině s předstíranou („sham“) léčbou. Pacienti v „sham“ skupině měli od týdne 24 nárok na léčbu přípravkem Eylea.

Příznivý účinek léčby přípravkem Eylea na zrakovou funkci byl u základních podskupin pacientů s perfuzí a bez perfuze obdobný. Léčebné účinky v ostatních hodnotitelných podskupinách (např. podle věku, pohlaví, rasy, výchozí zrakové ostrosti, doby trvání CRVO) v každé studii odpovídaly obecně výsledkům u celkové populace.

V kombinované analýze dat ze studií GALILEO a COPERNICUS prokázal přípravek Eylea klinicky významné změny oproti výchozímu stavu v předem specifikovaném sekundárním cílovém ukazateli účinnosti dotazníku Národního očního institutu pro oční funkci (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25). Velikost těchto změn byla podobná jako v publikovaných studiích, což odpovídalo zisku 15 písmen u nejlépe korigované zrakové ostrosti (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Makulární edém v důsledku BRVO

Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea byla hodnocena v randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované studii u pacientů s makulárním edémem v důsledku BRVO (VIBRANT), který zahrnoval hemiretinální žilní okluzi. Celkem bylo léčeno a hodnoceno z hlediska účinnosti 181 pacientů (91 léčeno přípravkem Eylea). Věk pacientů se pohyboval od 42 do 94 let s průměrným věkem 65 let. Ve studii BRVO bylo přibližně 58 % (53/91) pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Eylea ve věku 65 let nebo starších a přibližně 23 % (21/91) ve věku 75 let nebo starších. V této studii byli pacienti náhodně přiřazeni v poměru 1:1 buď k léčbě přípravkem Eylea 2 mg aplikovaným každých 8 týdnů po 6 úvodních injekcích aplikovaných jednou měsíčně nebo k léčbě fotokoagulací laserem aplikované na počátku léčby (kontrolní skupina léčená laserem). Pacienti v kontrolní skupině léčené laserem mohli být na počátku týdne 12 dodatečně léčeni fotokoagulací laserem (tzv. „rescue laser treatment“) s minimálním intervalem 12 týdnů. Na základě předem specifikovaných kritérií mohli pacienti ve skupině léčené laserem od týdne 24 obdržet záchrannou léčbu přípravkem Eylea 2 mg, podávanou každé 4 týdny po dobu 3 měsíce následovanou léčbou každých 8 týdnů.

Ve studii VIBRANT byl primárním cílovým parametrem poměr pacientů, kteří dosáhli hodnotu alespoň 15 písmen v BCVA v týdnu 24 ve srovnání se stavem na počátku léčby, a skupina léčená přípravkem Eylea byla lepší (superior) než kontrolní skupina léčená laserem.
Sekundární cílový parametr účinnosti ve studii VIBRANT byla změna zrakové ostrosti v týdnu 24 ve srovnání se stavem na počátku léčby, která byla statisticky významná ve prospěch přípravku Eylea. Průběh zlepšení zraku byl rychlý a maxima bylo dosaženo ve 3 měsících s udržením účinku až do 12. měsíce.
67 pacientů ve skupině léčené laserem dostávalo záchrannou léčbu přípravkem Eylea na počátku týdne 24 (aktivní kontrola/ Eylea 2 mg), která vedla od týdne 24 do týdne 52 ke zlepšení zrakové ostrosti asi o 5 písmen.

Podrobné výsledky z analýzy studie VIBRANT jsou v tabulce 4 a na obrázku 3 níže.

Tabulka 4: Parametry účinnosti v týdnu 24 a v týdnu 52 (soubor pro plnou analýzu LOCF) ve studii VIBRANT

Parametry účinnosti	**VIBRANT**			
	24 týdnů		**52 týdnů**	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	**Aktivní kontrola (laser) (N = 90)**	**Eylea 2mg Q8 (N = 91) D)**	**Aktivní kontrola (laser)/Eylea 2mg E) (N = 90)**
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen oproti výchozímu stavu (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vážený rozdíl A,B (%) (95% CI) p-hodnota	26,6 % (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p=0,0296	
Průměrná změna BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS od výchozího stavu (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Rozdíl v průměru LS A,C (95% CI) p-hodnota	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035F)	

A) Rozdíl u přípravku Eylea 2 mg Q4 týdny minus kontrola laserem

B) Rozdíl a 95% interval spolehlivosti (CI) jsou vypočteny pomocí Mantel-Haenszelova váženého schématu upraveného na region (Severní Amerika vs Japonsko) a výchozí kategorii BCVA (>20/200 a ≤20/200)

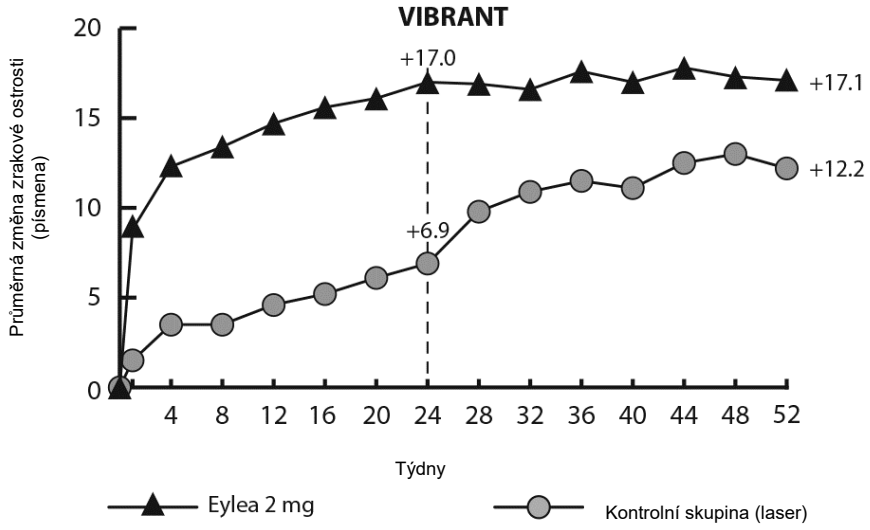
C) Průměrný rozdíl LS a 95% interval spolehlivosti na základě modelu ANCOVA s léčebnou skupinou, výchozí kategorie BCVA (>20/200 a ≤20/200) a regionu (Severní Amerika vs Japonsko) jako fixní účinky a výchozí BCVA jako kovariát

D) Od týdne 24 byl léčebný interval ve skupině s přípravkem Eylea prodloužen pro všechny subjekty ze 4 týdnů na 8 týdnů do týdne 48.

E) Na počátku týdne 24 mohly subjekty ve skupině léčené laserem obdržet záchrannou léčbu přípravkem Eylea, pokud splňovaly alespoň jedno předem specifikované kritérium zařaditelnosti. Celkem 67 subjektů v této skupině obdrželo přípravek Eylea jako záchrannou léčbu. Fixní režim pro přípravek Eylea jako záchrannou léčbu byl tři krát Eylea 2 mg každé 4 týdny následované injekcemi každých 8 týdnů.

F) Nominální p-hodnota

Obrázek 3: Průměrná změna BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS od výchozího stavu do týdne 52 ve studii VIBRANT



Na počátku léčby byl poměr pacientů s perfuzí ve skupině s přípravkem Eylea 60 % a ve skupině léčené laserem 68 %. V týdnu 24 byl tento poměr 80 % a 67 %. Ve skupině s přípravkem Eylea byl poměr pacientů s perfuzí udržován do týdne 52. Ve skupině léčené laserem, kde byli pacienti vhodní pro záchrannou léčbu přípravkem Eylea od týdne 24, se do týdne 52 zvýšil poměr pacientů s perfuzí na 78 %.

Diabetický makulární edém

Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea byla hodnocena ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích s aktivní kontrolou u pacientů s DME (VIVID^{DME} a VISTA^{DME}). Celkem 862 pacientů bylo léčených a hodnotitelných pro účinnost, 576 přípravkem Eylea. Věk pacientů se pohyboval od 23 do 87 let s průměrným věkem 63 let. V DME studiích bylo přibližně 47 % (268/576) pacientů přiřazených k léčbě přípravkem Eylea ve věku 65 let nebo starších a přibližně 9 % (52/576) ve věku 75 let nebo starších. Většina pacientů v obou studiích měla diabetes mellitus II.typu.
V obou studiích byli pacienti náhodně zařazeni v poměru 1:1:1 do 1 ze 3 režimů dávkování:
1) přípravek Eylea podávaný v dávce 2 mg každých 8 týdnů po 5 úvodních měsíčních injekcích (Eylea 2Q8),
2) přípravek Eylea podávaný v dávce 2 mg každé 4 týdny (Eylea 2Q4) a
3) makulární laserová fotokoagulace (aktivní kontrola).
Od 24. týdne byli pacienti, kteří splnili předem specifikovaný práh zrakové ztráty, zařaditelní do dodatečné léčby: pacienti ve skupinách léčených přípravkem Eylea mohli dostat laserovou léčbu a pacienti v kontrolní skupině mohli dostat přípravek Eylea.

V obou studiích byla primárním cílovým ukazatelem účinnosti průměrná změna od výchozího stavu v BCVA v týdnu 52, a obě skupiny přípravku Eylea 2Q8 a Eylea 2Q4 prokázaly statistickou významnost a byly lepší (superior) než kontrolní skupina. Tento přínos byl udržen a přetrvával do týdne 100.

Podrobné výsledky z analýzy studií VIVID^{DME} a VISTA^{DME} jsou uvedeny v tabulce 5 a na obrázku 4 níže.

Tabulka 5: Parametry účinnosti v týdnu 52 a v týdnu 100 (soubor pro plnou analýzu s LOCF[J]) ve studiích VIVID[DME] a VISTA[DME]

Parametry účinnosti	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 týdnů			**100 týdnů**			**52 týdnů**			**100 týdnů**		
	Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 135)	**Eylea 2 mg Q4 (N = 136)**	**Aktivní kontrola (laser) (N = 132)**	**Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 135)**	**Eylea 2 mg Q4 (N = 136)**	**Aktivní kontrola (laser) (N = 132)**	**Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Eylea 2 mg Q4 (N = 154)**	**Aktivní kontrola (laser) (N = 154)**	**Eylea 2 mg Q8 [A] (N=151)**	**Eylea 2 mg Q4 (N=154)**	**Aktivní kontrola (laser) (N=154)**
Průměrná změna v BCVA měřená podle skóre písmen ETDRS [E] od výchozího stavu	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Rozdíl v průměru LS[B,C,E] (97,5% CI)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen od výchozího stavu	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1%	38,3 %	13,0 %
Upravený rozdíl [D,C,E] (97,5% CI)	24 % (13,5; 34,9)	23 % (12,6; 33,9)		19 % (8,0; 29.9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23 % (13,5; 33,1)	34 % (24,1; 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

[A] Po zahájení léčby 5 injekcemi aplikovanými v měsíčním intervalu (1 injekce měsíčně)

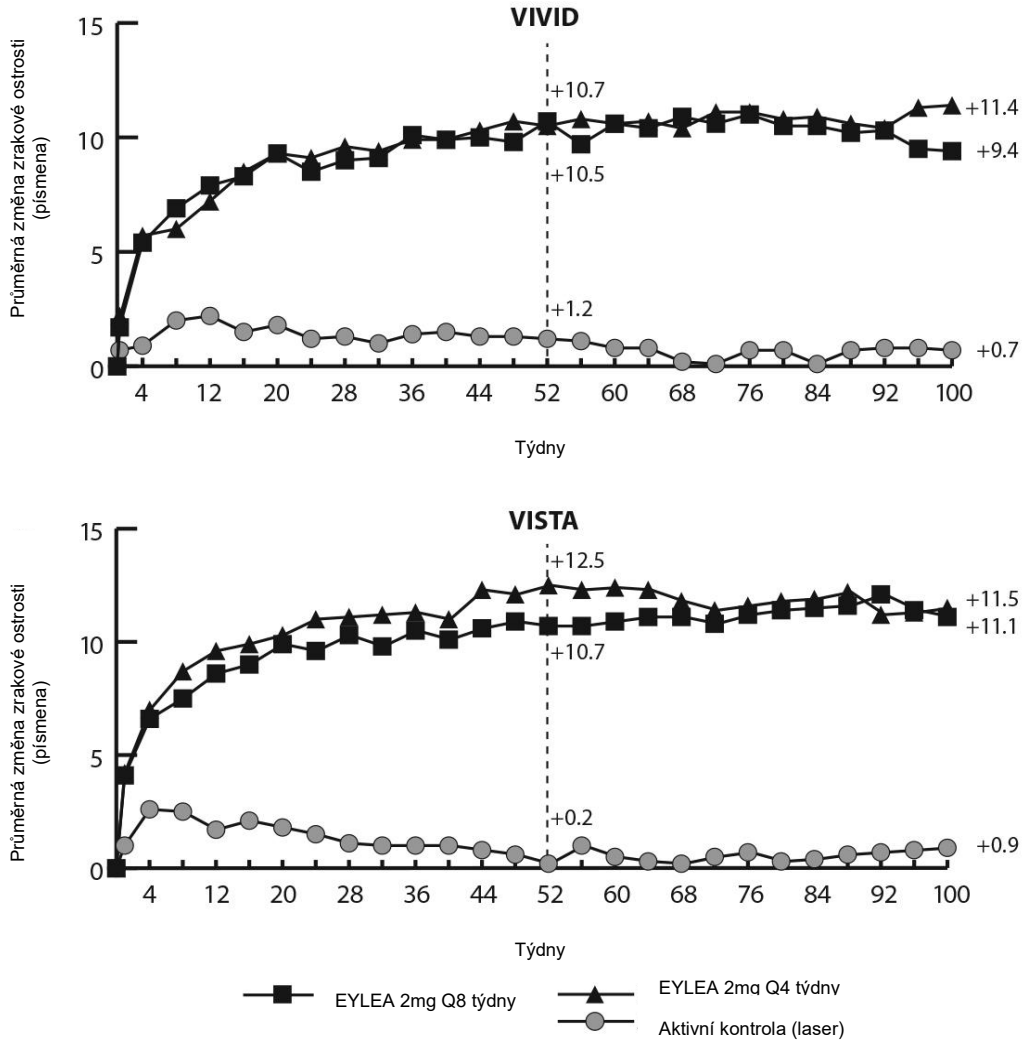
[B] Průměr minimálních čtverců (LS) a CI na základě modelu ANCOVA s výchozím měřením BCVA jako kovariátou a faktorem pro léčebnou skupinu. Kromě toho byl region (Evropa/Austrálie vs. Japonsko) přidán jako faktor pro studii VIVID[DME] a anamnéza infarktu myokardu a/nebo cévní mozkové příhody jako faktor pro studii VISTA[DME].

[C] Rozdíl u přípravku Eylea minus aktivní kontrola (laser)

[D] Rozdíl s intervalem spolehlivosti (CI) a statistickým testem je vypočten pomocí Mantel-Haenszelova váženého schéma upraveného podle regionu (Evropa/Austrálie vs. Japonsko) pro VIVID[DME] a anamnézy IM nebo cévní mozkové příhody pro studii VISTA[DME]

[E] BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlépe korigovaná zraková ostrost
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje
LS: Least Square Means - Průměry minimálních čtverců odvozených z modelu ANCOVA
CI: Confidence Interval - Interval spolehlivosti

Obrázek 4: Průměrná změna BCVA podle měření skóre písmen ETDRS od výchozího stavu do týdne 100 ve studiích VIVID[DME] a VISTA[DME]



Léčebné účinky u hodnotitelných podskupin (např. věk, pohlaví, rasa, výchozí HbA1c, výchozí zraková ostrost, předchozí anti-VEGF léčba) v každé studii a v kombinované analýze obecně odpovídaly výsledkům u celkové populace.

Ve studiích VIVID[DME] a VISTA[DME] dostávalo 36 (9 %) a 197 (43 %) pacientů předchozí anti-VEGF léčbu, v uvedeném pořadí, s 3měsíční nebo delší dobou bez léčby (wash-out period). Léčebné účinky v podskupině pacientů, kteří měli předchozí léčbu VEGF inhibitorem, byly podobné jako u pacientů, kteří léčbu VEGF inhibitorem neměli.

Pacienti s bilaterálním onemocněním byli zařaditelní do léčby pomocí anti-VEGF na jejich druhém oku, pokud bylo posouzeno lékařem, že je to nutné. Ve studii VISTA[DME] dostalo 217 (70,7 %) pacientů léčených přípravkem Eylea bilaterální injekce přípravku Eylea do týdne 100; ve studii VIVID[DME] dostalo 97 (35,8 %) pacientů léčených přípravkem Eylea různou anti-VEGF léčbu u jejich druhého oka.

Nezávislá srovnávací studie (DRCR.net Protocol T) použila flexibilní dávkovací režim na základě striktních kritérií při měření OCT a kritérií pro opětovnou léčbu zraku. Ve skupině léčené afliberceptem (n = 224) v týdnu 52 bylo v tomto dávkovacím režimu pacientům podáno průměrně 9,2 injekcí, což bylo podobné podané množství dávek jako ve skupině Eylea 2Q8 ve studiích VIVID[DME] a VISTA[DME], zatímco celková účinnost ve skupině léčené afliberceptem ve studii Protocol T byla srovnatelná se skupinou Eylea 2Q8 ve studiích VIVID[DME] and VISTA[DME]. Ve studii Protocol T byl pozorován průměrný zisk 13,3 písmen, přičemž

42 % pacientů získalo nejméně 15 písmen ve srovnání s výchozím stavem. Výsledky týkající se bezpečnosti ukázaly, že celková incidence očních a neočních nežádoucích účinků (včetně ATE) byla srovnatelná napříč všemi léčebnými skupinami ve všech studiích a mezi studiemi.

Studie VIOLET, 100týdenní multicentrická, randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie u pacientů s DME srovnávala 3 různé dávkovací režimy přípravku Eylea 2 mg v léčbě DME po proběhlém nejméně jednom roce léčby ve fixních intervalech, kdy léčba byla zahájena 5 po sobě jdoucími měsíčními dávkami následovanými dávkováním každé 2 měsíce. Studie hodnotila non-inferioritu přípravku Eylea 2 mg dávkovaného podle režimu *treat and extend* (2T&E, kdy intervaly mezi injekcemi byly udržovány na minimu 8 týdnů a postupně prodlužovány na základě anatomických a klinických výsledků) a přípravku Eylea 2 mg dávkovaného dle potřeby (2PRN, kdy pacienti byli sledováni každé 4 týdny a dostávali injekci dle potřeby na základě klinických a anatomických výsledků), ve srovnání s přípravkem Eylea 2 mg dávkovaným každých 8 týdnů (2Q8) ve druhém a třetím roce léčby.

Primární ukazatel účinnosti (změna BCVA od výchozí hodnoty do 52. týdne) byl 0,5 ± 6,7 písmen ve skupině 2T&E a 1,7 ± 6,8 písmen ve skupině 2PRN ve srovnání s 0,4 ± 6,7 písmen ve skupině 2Q8, ukázal statistickou non-inferioritu ($p<0,0001$ pro obě srovnání; rozpětí NI 4 písmena). Změny BCVA od výchozí hodnoty do týdne 100 byly konzistentní s výsledky v 52. týdnu: -0,1 ± 9,1 písmen ve skupině 2T&E a 1,8 ± 9,0 písmen ve skupině 2PRN ve srovnání s 0,1 ± 7,2 písmen ve skupině 2Q8. Průměrný počet injekcí v průběhu 100 týdnů byl 12,3; 10,0 a 11,5 pro 2Q8 fix, 2T&E a 2PRN.

Oční a systémový bezpečnostní profil u všech 3 léčebných skupin byl podobný profilu pozorovanému v pivotních studiích VIVID a VISTA.

Ve skupině 2T&E bylo prodloužení a zkrácení intervalů na zvážení lékaře; ve studii bylo doporučeno prodlužování o 2 týdny.

Myopická chorioideální neovaskularizace

Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené studii kontrolované „sham“ ramenem u dosud neléčených (naivních) asijských pacientů s myopickou CNV. Celkem 121 pacientů bylo léčených a hodnotitelných pro účinnost (90 přípravkem Eylea). Věk pacientů se pohyboval od 27 do 83 let s průměrným věkem 58 let. V myopické CNV studii bylo přibližně 36 % (33/91) pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Eylea ve věku 65 let nebo starších a přibližně 10 % (9/91) ve věku 75 let nebo starších.

Pacienti byli náhodně přiřazeni v poměru 3:1 do léčby buď 2 mg přípravku Eylea intravitreálně nebo do léčby předstíranými („sham“) injekcemi podávanými jednou na začátku studie s dalšími injekcemi podávanými měsíčně v případě přetrvávání onemocnění nebo jeho rekurence do týdne 24, kdy byl hodnocen primární cílový ukazatel. V týdnu 24 byli pacienti, kteří byli v úvodu randomizováni do předstírané („sham“) léčby, zařaditelní pro podání první dávky přípravku Eylea. Poté byli pacienti v obou skupinách dále zařaditelní do podání dalších injekcí v případě přetrvávání nebo rekurence onemocnění.

Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ve prospěch přípravku Eylea pro primární cílový ukazatel (změna BCVA) a konfirmační sekundární cílový ukazatel účinnosti (podíl pacientů, kteří získali 15 písmen v BCVA) v týdnu 24 v porovnání s výchozím stavem. Rozdíly v obou cílových ukazatelích byly udrženy do týdne 48.

Podrobné výsledky z analýzy studie MYRROR jsou uvedeny v tabulce 6 a na obrázku 5 níže.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti v týdnu 24 (primární analýza) a týdnu 48 ve studii MYRROR (soubor pro plnou analýzu s LOCF[A)])

Výsledky účinnosti	**MYRROR**			
	24 týdnů		**48 týdnů**	
	Eylea 2 mg (N = 90)	**Sham (N = 31)**	**Eylea 2 mg (N = 90)**	**Sham/ Eylea 2 mg (N = 31)**
Průměrná změna v BCVA[B)] měřená podle skóre písmen ETDRS od výchozího stavu (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Rozdíl v průměru LS [C,D,E)] (95 % CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen od výchozího stavu	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Vážený rozdíl [D,F)] (95 % CI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlépe korigovaná zraková ostrost
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
SD: Standard Deviation - Standardní odchylka

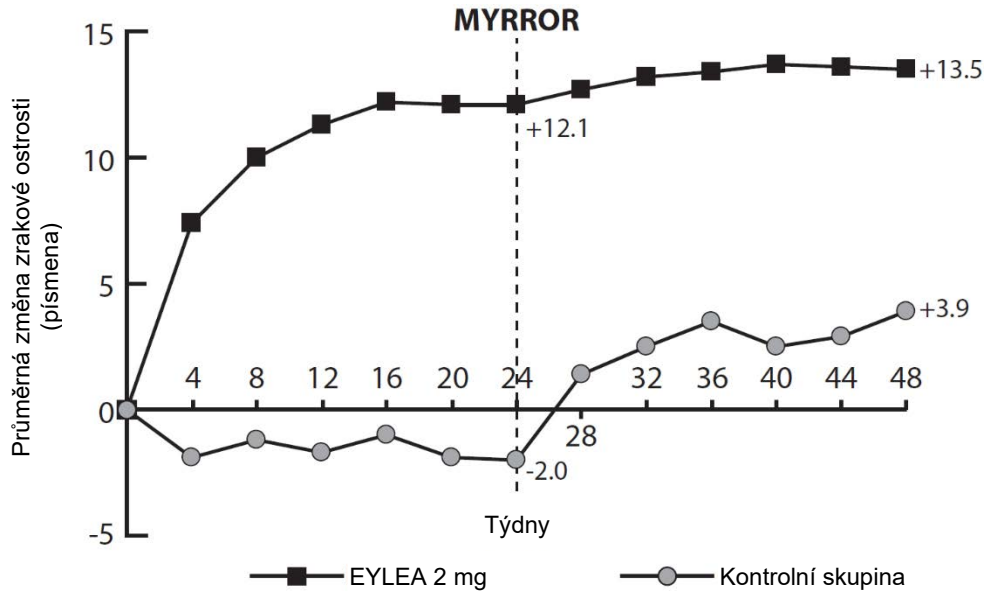
C) LS průměr: Least Square Means - Průměry minimálních čtverců odvozených z modelu ANCOVA

D) CI: Confidence Interval - Interval spolehlivosti

E) Rozdíl průměru minimálních čtverců a 95 % CI na základě modelu ANCOVA s léčebnou skupinou a země (označení země) jako fixní účinky a výchozí BCVA jako kovariátou.

F) Rozdíl a 95 % CI jsou vypočteny pomocí Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) schématu upraveného podle země (označení země)

Obrázek 5: Průměrný změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do týdne 48 podle léčebné skupiny pro studii MYRROR (soubor pro plnou analýzu, LOCF)



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Eylea u všech podskupin pediatrické populace u vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Eylea se podává přímo do sklivce pro dosažení lokálního účinku v oku.

Absorpce/distribuce
Aflibercept je po intravitreálním podání pomalu absorbován z oka do krevního oběhu a je převážně pozorován v systémovém oběhu jako neaktivní, stabilní komplex s VEGF; avšak pouze „volný aflibercept“ je schopen vázat endogenní VEGF.

Ve farmakokinetické podstudii u 6 pacientů s neovaskulární vlhkou formou VPMD s častým odběrem vzorků byly maximální plasmatické koncentrace volného afliberceptu (systémová C_{max}) nízké, s průměrnou hodnotou přibližně 0,02 mikrogramů/ml (rozmezí 0 - 0,054) během 1 až 3 dnů po intravitreální injekci dávky 2 mg, a byly nedetekovatelné dva týdny po dávce téměř u všech pacientů. Při intravitreálním podání každé 4 týdny se Aflibercept neakumuluje v plasmě.

Průměrná maximální plazmatická koncentrace volného afliberceptu je přibližně 50 až 500krát nižší než koncentrace afliberceptu nutná pro inhibici biologické aktivity systémového VEGF o 50 % u zvířecích modelů, u kterých byly pozorovány změny krevního tlaku, kdy hladiny cirkulujícího volného afliberceptu dosáhly přibližně 10 mikrogramů/ml a vrátily se k výchozím hodnotám, když hladina poklesla pod přibližně 1 mikrogram/ml. Odhaduje se, že po intravitreálním podání dávky 2 mg je maximální plazmatická koncentrace volného afliberceptu u pacientů více než 100krát nižší než koncentrace afliberceptu nutná pro polovinu maximální vazby na systémový VEGF (2,91 mikrogramů/ml) ve studii u zdravých dobrovolníků. Systémové farmakodynamické účinky, jako jsou změny krevního tlaku, jsou proto nepravděpodobné.

Ve farmakokinetických podstudiích u pacientů s CRVO, BRVO, DME nebo myopickou CNV byly průměrné C_{max} volného afliberceptu v plasmě podobné hodnotám v rozmezí 0,03 až 0,05 mikrogramů/ml a individuálním hodnotám nepřesahujícím 0,14 mikrogramů/ml. Poté plazmatické koncentrace volného afliberceptu všeobecně klesly v jednom týdnu pod úroveň nebo blízko hodnotě dolního limitu kvantifikace; nedetekovatelné koncentrace byly dosaženy před dalším podáním po 4 týdnech u všech pacientů.

Eliminace
Protože Eylea je léčivý přípravek na bázi proteinu, nebyly provedeny žádné studie hodnotící metabolismus.

Volný aflibercept se váže na VEGF za tvorby stabilního a inertního komplexu. Jako u jiných velkých proteinů se očekává, že jak volný tak vázaný aflibercept budou eliminovány proteolytickým katabolismem.

Porucha funkce ledvin
S přípravkem Eylea nebyly provedeny žádné specifické studie u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Farmakokinetická analýza pacientů ve studii VIEW2, z nichž 40 % mělo poruchu funkce ledvin (24 % lehkou, 15 % středně těžkou a 1 % těžkou), neodhalila po intravitreálním podání každých 4 nebo 8 týdnů žádné rozdíly s ohledem na plazmatické koncentrace aktivního léku.

Podobné výsledky byly pozorovány u pacientů s CRVO ve studii GALILEO, u pacientů s DME ve studii VIVID^{DME} a u pacientů s myopickou CNV ve studii MYRROR.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích toxicity po opakovaném podávání byly pozorovány pouze při systémových expozicích významně přesahujících maximální expozici u člověka po intravitreálním podání zamýšlené klinické dávky, což svědčí pro malý význam pro klinické použití.

Při systémové expozici přesahující maximální expozici u člověka byly pozorovány eroze a ulcerace respiračního epitelu nosních průduchů u opic léčených afliberceptem aplikovaným intravitreálně. Systémová expozice založená na C_{max} a AUC pro volný aflibercept byla asi 200krát, respektive 700krát vyšší při srovnání

s odpovídajícími hodnotami pozorovanými u člověka po intravitreálním podání dávky 2 mg.Při dávce, kdy ještě nebylo možné pozorovat nežádoucí účinek látky (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)), 0,5 mg/oko u opic byla systémová expozice 42krát vyšší na základě C_{max} a 56krát vyšší na základě AUC.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící mutagenní nebo karcinogenní potenciál afliberceptu.

Účinek afliberceptu na intrauterinní vývoj byl prokázán ve studiích embryo-fetálního vývoje u březích samic králíků při intravenózním podání (3 až 60 mg/kg) a rovněž při subkutánním podání (0,1 až 1 mg/kg). NOAEL pro matku byla 3 mg/kg nebo 1 mg/kg, v uvedeném pořadí. Vývojová NOAEL nebyla identifikována. Při dávce 0,1 mg/kg byly systémové expozice na základě C_{max} a kumulativní AUC pro volný aflibercept přibližně 17krát, respektive 10krát vyšší ve srovnání s odpovídajícími hodnotami pozorovanými u člověka po intravitreálním podání dávky 2 mg.

Účinky na mužskou a ženskou fertilitu byly hodnoceny v rámci 6měsíční studie u opic při intravenózním podání afliberceptu v dávkách od 3 do 30 mg/kg. Chybějící nebo nepravidelná menstruace spojená se změnami hladin ženských pohlavních hormonů a změny morfologie a motility spermií byly pozorovány při všech úrovních dávek. Na základě C_{max} a AUC pro volný aflibercept pozorovanými při aplikaci intravenózní dávky 3 mg/kg byly systémové expozice asi 4900krát, respektive 1500krát vyšší než expozice pozorované u člověka po dávce 2 mg aplikované intravitreálně. Všechny změny byly reverzibilní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 20
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (na úpravu pH)
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (na úpravu pH)
Chlorid sodný
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřená lahvička může být uchovávána mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin. Po otevření lahvičky pokračujte za dodržení aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Roztok v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (elastomerní pryž) a 18 G jehlou s filtrem. Jedna lahvička obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,1 ml. Velikost balení: 1 injekční lahvička + 1 jehla s filtrem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvička je pouze na jedno použití u jednoho oka.
Injekční lahvička obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg afliberceptu (odpovídá 0,05 ml). Přebytečný objem musí být před podáním zlikvidován.

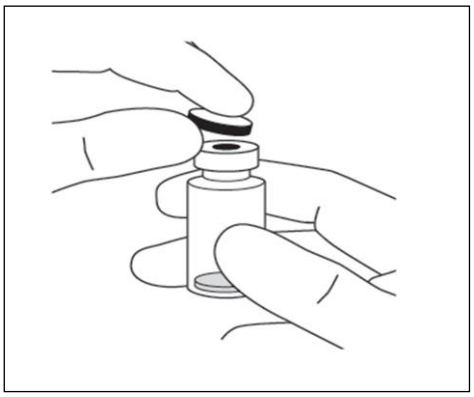
Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny jakékoli cizorodé částice a/nebo zabarvení, případně změněn fyzikální vzhled. Pozorujete-li takové změny, léčivý přípravek zlikvidujte.

Jehla s filtrem
Tupá plnicí jehla (BD Blunt fill Needle) s filtrem, není určena k injekci do kůže.
Tupou plnicí jehlu (BD Blunt fill Needle) s filtrem nesterilizujte v autoklávu.
Jehla s filtrem není pyrogenní. Nepoužívejte ji, pokud je její obal poškozený.
Tupou plnicí jehlu (BD Blunt fill Needle) s filtrem vyhoďte do schválené sběrné nádoby pro ostrý odpad.
Upozornění: Opakované použití jehly s filtrem může vést k infekci nebo k jinému onemocnění / zranění.

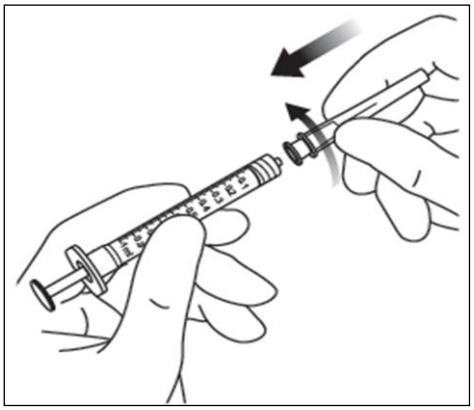
Pro intravitreální injekci má být použita injekční jehla 30 G x ½ palce.

Návod k použití injekční lahvičky:

1. Sejměte plastové víčko a dezinfikujte vnější část pryžové zátky lahvičky.

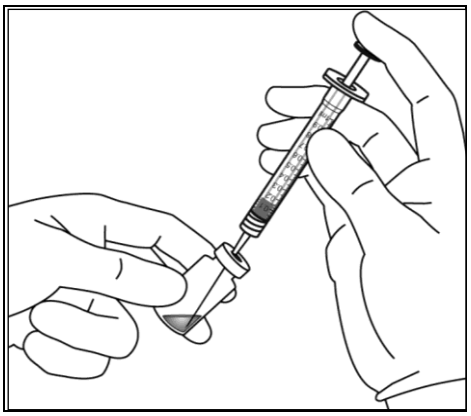


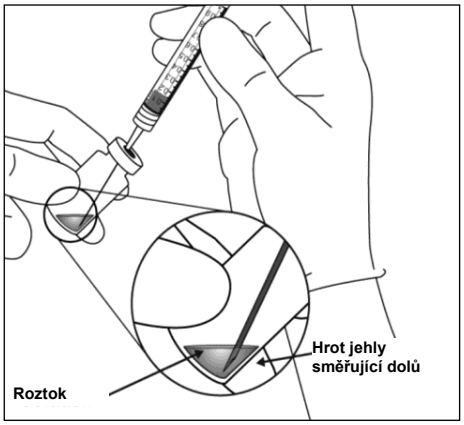
2. Nasaďte 18 G jehlu s filtrem o velikosti 5 mikronů dodávanou v balení ke sterilní stříkačce Luer-lock 1 ml.



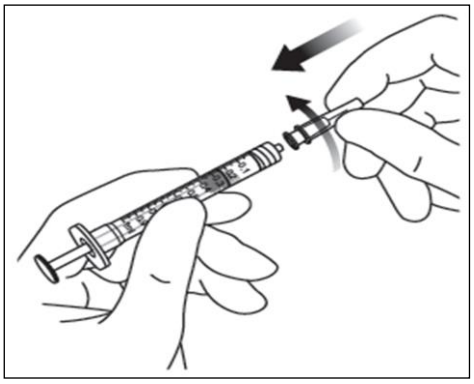
3. Zasuňte jehlu s filtrem do středu zátky lahvičky tak, aby byla jehla zasunuta do lahvičky celá a hrotem se dotýkala dna nebo okraje dna lahvičky.

4. Za použití aseptické techniky natáhněte celý obsah lahvičky s přípravkem Eylea do stříkačky a držte přitom lahvičku ve svislé poloze mírně nakloněnou pro usnadnění úplného nasátí. Abyste zabránily natáhnutí vzduchu, zajistěte, aby byl zkosený hrot jehly s filtrem ponořen v tekutině. Během plnění stříkačky udržujte lahvičku nakloněnou tak, aby byl zkosený hrot jehly ponořený v tekutině.

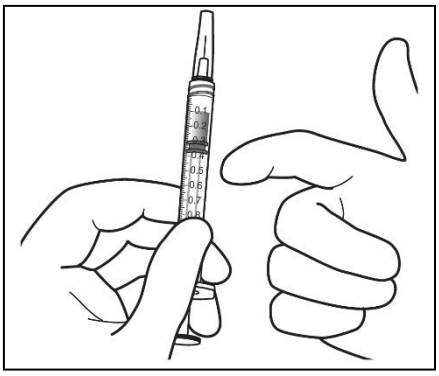




5. Ujistěte se, že píst stříkačky je při vyprazdňování lahvičky vytažen dostatečně daleko tak, aby jehla s filtrem byla úplně vyprázdněna.
6. Sejměte jehlu s filtrem ze stříkačky a správně ji zlikvidujte.
   Pozn.: Jehla s filtrem není určena pro aplikaci do sklivce.
7. Při dodržení aseptické techniky pevně nasaďte otáčením 30 G x ½ palcovou injekční jehlu na Luer-lock hrot stříkačky.

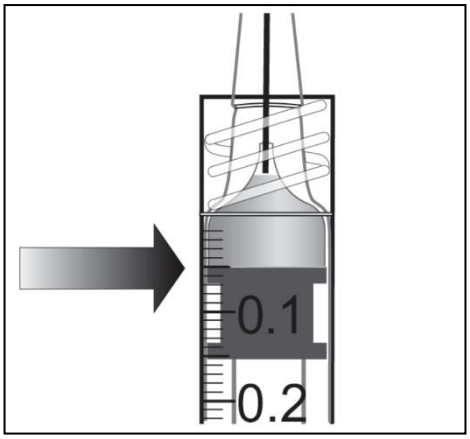


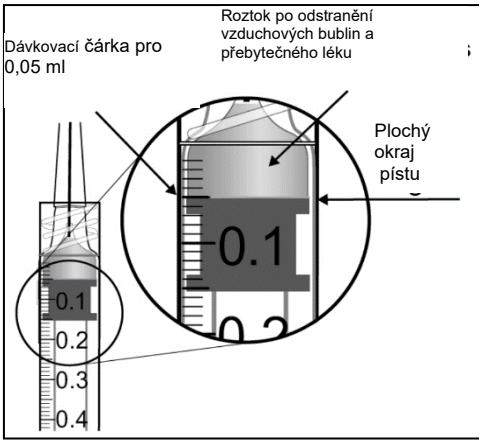
8. Držte stříkačku s jehlou směřující nahoru, zkontrolujte, zda nejsou v injekční stříkačce bubliny. Pokud jsou v ní bubliny, jemně na injekční stříkačku poklepejte prstem, dokud se bubliny nedostanou nahoru.



9. Odstraňte všechny bubliny a vytlačte přebytečný léčivý přípravek pomalým stlačením plunžrového

pístu tak, že plochý okraj pístu bude zarovnán s čárkou, která označuje 0,05 ml na stříkačce.





10. Injekční lahvička je určena pouze pro jedno použití. Extrakce více dávek z jednotlivé injekční lahvičky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/12/797/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopadu 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 13. července 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok
Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr injekčního roztoku obsahuje 114,3 mg afliberceptu*.

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 30,1 mg afliberceptu v 0,263 ml roztoku. To poskytuje využitelné množství pro podání jedné dávky 0,07 ml obsahující 8 mg afliberceptu.

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 21 mg afliberceptu v 0,184 ml roztoku. To poskytuje využitelné množství pro podání jedné dávky 0,07 ml obsahující 8 mg afliberceptu.

*Aflibercept je fúzní protein skládající se z fragmentů extracelulárních domén humánního VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) receptoru 1 a 2 fúzovaných na Fc fragment humánního IgG1 a je vyráběn rekombinantní DNA technologií v buňkách K1 ovarií křečíka čínského.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 0,3 mg polysorbátu 20 (E 432).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)
Čirý až lehce opalizující, bezbarvý až světle žlutý izoosmotický roztok, pH 5,8.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Eylea je indikován u dospělých k léčbě
- neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (nVPMD) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku v důsledku diabetického makulárního edému (DME) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Eylea musí být podáván pouze kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s intravitreálními injekcemi.

Dávkování

Doporučená dávka je 8 mg afliberceptu, což odpovídá 0,07 ml roztoku. Dávkování je v indikacích nVPMD i DME totožné. Dávka 8 mg vyžaduje použití přípravku Eylea 114,3 mg/ml.

Léčba přípravkem Eylea se zahajuje 1 injekcí měsíčně jako 3 po sobě následující dávky. Podle toho, jak lékař vyhodnotí výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, lze interval podávání injekcí prodloužit až na každé 4 měsíce. Následně je možné léčebné intervaly prodlužovat až na 5 měsíců, například uplatněním léčebného režimu *treat-and-extend*, a přitom udržet stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů (viz bod 5.1).

Pokud se výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů zhorší, je třeba léčebný interval odpovídajícím způsobem zkrátit, a to podle uvážení lékaře. Nejkratší interval mezi 2 injekcemi v udržovací fázi jsou 2 měsíce.

Podávání přípravku Eylea v dávce 8 mg měsíčně nebylo studováno při podání více než 3 po sobě jdoucích dávek.

Frekvence kontrolních návštěv má vycházet ze stavu pacienta a uvážení lékaře. Situace, kdy je třeba léčbu ukončit, jsou uvedeny v bodě 4.4.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin nebo jater
Nebyly provedeny žádné specifické studie u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.
Dostupné údaje nenaznačují potřebu úpravy dávky přípravku Eylea u těchto pacientů (viz bod 5.2).

Starší pacienti
Dostupné údaje nenaznačují potřebu úpravy dávky přípravku Eylea u těchto pacientů.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea 114,3 mg/ml u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Použití přípravku Eylea 114,3 mg/ml v indikacích nVPMD a DME u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Eylea je určen pouze pro intravitreální injekci.

Intravitreální injekce musí být prováděny podle lékařských standardů a příslušných pokynů kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s aplikací intravitreální injekce. Obecně musí být zajištěny odpovídající anestezie a asepse, zahrnující lokální širokospektrý mikrobicidní prostředek (např. jodovaný povidon aplikovaný na kůži kolem oka, oční víčko a povrch oka). Doporučuje se chirurgická dezinfekce rukou, sterilní rukavice, sterilní rouška a sterilní spekulum (nebo ekvivalentní náhrada).

Injekční jehla se zavede 3,5 až 4,0 mm posteriorně od limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Poté se aplikuje objem injekce 0,07 ml. Následující injekci je nutné aplikovat v jiném místě skléry.

Ihned po intravitreálním podání mají být pacienti sledováni s ohledem na zvýšení nitroočního tlaku. Vhodné monitorování může zahrnovat kontrolu perfuze papily optického nervu nebo tonometrii. Je-li to nutné, má být k dispozici sterilní vybavení pro paracentézu.

Po intravitreální aplikaci mají být pacienti informováni, aby ihned hlásili všechny příznaky, které mohou svědčit pro endoftalmitidu (např. bolest oka, zarudnutí oka, fotofobie, rozmazané vidění).

Jedna injekční lahvička nebo předplněná injekční stříkačka může být použita pouze pro léčbu jednoho oka. Po aplikaci injekce veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

Pro manipulaci s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Oční nebo periokulární infekce.
- Aktivní závažný intraokulární zánět.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce spojené s aplikací intravitreální injekce

Intravitreální injekce, včetně injekcí s přípravkem Eylea, jsou spojovány s endoftalmitidou, nitroočním zánětem, odchlípením sítnice, trhlinou sítnice a traumatickou kataraktou (viz bod 4.8). Při aplikaci přípravku Eylea musí být vždy použity správné aseptické injekční postupy. Pacienti mají být poučeni, aby neprodleně hlásili jakékoli příznaky naznačující endoftalmitidu nebo kteroukoli z výše uvedených příhod, a mají být odpovídajícím způsobem léčeni.

Zvýšení nitroočního tlaku

Během 60 minut po intravitreální aplikaci, včetně injekcí s přípravkem Eylea, bylo pozorováno přechodné zvýšení nitroočního tlaku (viz bod 4.8). Proto musí být sledován a adekvátně léčen jak nitrooční tlak, tak perfuze papily optického nervu. Zvláštní opatření je nutné u pacientů s nedostatečně kontrolovaným glaukomem (neaplikujte injekci přípravku Eylea, pokud je nitrooční tlak ≥ 30 mmHg).

Imunogenita

Vzhledem k tomu, že se jedná o terapeutický protein, existuje při použití afliberceptu riziko imunogenity (viz bod 5.1). Pacienti mají být instruováni, aby hlásili jakékoli známky nebo příznaky intraokulárního zánětu, např. bolest, fotofobii nebo zarudnutí, které by mohly být klinickými známkami hypersenzitivity.

Systémové účinky

Po intravitreální injekci inhibitorů VEGF byly hlášeny systémové nežádoucí příhody, zahrnující krvácení mimo oko a arteriální tromboembolické příhody, a je zde teoretické riziko, že mohly souviset s inhibicí VEGF (viz bod 4.8).
K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti léčby u pacientů s vlhkou formou VPMD a DME s anamnézou cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak nebo infarktu myokardu během posledních 6 měsíců. Léčbu takových pacientů je třeba provádět s opatrností.

Bilaterální léčba

Bezpečnost a účinnost bilaterální léčby přípravkem Eylea 114,3 mg/ml na jedno oko nebyly studovány (viz bod 5.1). Pokud se léčebný výkon provádí na obou očích současně, může to zvýšit systémovou expozici a vést ke zvýšení rizika systémových nežádoucích příhod.

Souběžné použití jiných anti-VEGF

K dispozici jsou omezené údaje týkající se souběžného použití přípravku Eylea a jiných anti-VEGF léčivých přípravků (systémových nebo očních).

Vysazení léčby

Léčba má být vysazena v následujících případech:
- při poklesu nejlépe korigované zrakové ostrosti (*Best Corrected Visual Acuity*, BCVA) o ≥ 30 písmen oproti předchozímu hodnocení zrakové ostrosti;
- u pacientů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo s výskytem makulárních děr stupně 3 nebo 4;
- při poškození sítnice;
- při výskytu subretinálního krvácení, zahrnujícího střed fovey, nebo když je velikost hemoragie ≥ 50 % celkové plochy léze;
- během 28 dní před plánovaným nitroočním chirurgickým výkonem a 28 dní po provedeném očním chirurgickém výkonu.

Trhlina pigmentového epitelu sítnice

Rizikové faktory spojené s vývojem trhliny pigmentového epitelu sítnice po podání anti-VEGF léčby u vlhké formy VPMD zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhlin pigmentového epitelu sítnice je třeba zahajovat léčbu afliberceptem s opatrností.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě minimálně 4 měsíce po poslední intravitreální injekci přípravku Eylea 114,3 mg/ml používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Populace s omezenými daty

K dispozici jsou pouze omezené zkušenosti s léčbou přípravkem Eylea u diabetických pacientů s HbA1c nad 12 % nebo s proliferativní diabetickou retinopatií.
Přípravek Eylea nebyl hodnocen u pacientů s aktivními systémovými infekcemi nebo u pacientů se souběžnými stavy oka, jako je odchlípení sítnice nebo makulární díra. Také nejsou žádné zkušenosti s léčbou přípravkem Eylea u diabetických pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Při léčbě takových pacientů má lékař zvážit tento nedostatek informací.

Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,021 mg polysorbátu 20 v jedné dávce 0,07 ml, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě minimálně 4 měsíce po poslední intravitreální injekci přípravku Eylea 114,3 mg/ml používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání afliberceptu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).
Přípravek Eylea 114,3 mg/ml nemá být používán během těhotenství, pokud možný přínos nepřeváží možná rizika pro plod.

Kojení

Na základě velmi omezených údajů získaných u člověka může být aflibercept v nízkých hladinách vylučován do mateřského mléka. Aflibercept je velká proteinová molekula a očekává se, že množství léku, které kojené dítě absorbuje, je minimální. Účinky afliberceptu na kojeného novorozence/dítě nejsou známy.

Z preventivních důvodů se kojení během používání přípravku Eylea 114,3 mg/ml nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o fertilitě u člověka nejsou k dispozici. Výsledky studií na zvířatech s vysokou systémovou expozicí naznačují, že aflibercept může snížit samčí a samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Injekce přípravku Eylea má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, a to v důsledku možného výskytu přechodné poruchy zraku související buď s podáním injekce nebo s očním vyšetřením. Pacienti nemají řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tyto poruchy zraku dostatečně neustoupí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Závažnými nežádoucími účinky byly katarakta (8,2 %), retinální krvácení (3,6 %), zvýšení nitroočního tlaku (2,8 %), krvácení do sklivce (1,2 %), subkapsulární katarakta (0,9 %), nukleární katarakta (0,6 %), odchlípení sítnice (0,6 %) a trhlina sítnice (0,5 %).

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Eylea 114,3 mg/ml byly katarakta (8,2 %), snížení zrakové ostrosti (4,4 %), sklivcové vločky (4,0 %), konjunktivální krvácení (3,8 %), odloučení sklivce (3,7 %), retinální krvácení (3,6 %), zvýšení nitroočního tlaku (2,8 %) a bolest oka (2,0 %).

Bezpečnostní profil pozorovaný ve 3 klinických studiích byl srovnatelný u pacientů léčených přípravkem Eylea 114,3 mg/ml (n = 1 217) a Eylea 40 mg/ml (n = 556) a u pacientů s vlhkou formou VPMD a DME.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Celkem 1 217 pacientů léčených přípravkem Eylea 114,3 mg/ml představovalo populaci pro posouzení bezpečnosti ve 3 klinických studiích fáze II/III (CANDELA, PULSAR, PHOTON).
Údaje o bezpečnosti popsané níže zahrnují všechny nežádoucí účinky s opodstatněným předpokladem příčinné souvislosti s aplikací injekce nebo s léčivým přípravkem samotným.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence jejich výskytu za použití následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Všechny s léčbou související nežádoucí účinky hlášené u pacientů s vlhkou formou VPMD nebo DME léčených přípravkem Eylea 114,3 mg/ml ve studiích fáze II/III nebo během sledování po uvedení na trh

Třída orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita*
Poruchy oka	Časté	Katarakta, zvýšení nitroočního tlaku, sklivcové vločky, odchlípení sklivce, krvácení do sklivce, retinální krvácení, snížení zrakové ostrosti, bolest oka, konjunktivální krvácení, keratitis punctata, abraze rohovky
	Méně časté	Odchlípení sítnice, trhlina sítnice, trhlina pigmentového epitelu sítnice, odchlípení pigmentového epitelu sítnice, uveitida, iritida, iridocyklitida, vitritida, kortikální katarakta, nukleární katarakta, subkapsulární katarakta, eroze rohovky, rozmazané vidění, bolest v místě injekce, pocit cizího tělesa v očích, zvýšená tvorba slz, krvácení v místě injekce, hyperemie spojivky, edém očního víčka, oční hyperemie, podráždění v místě injekce
	Vzácné	Edém rohovky, lentikulární opacita, degenerace sítnice, iritace očního víčka
	Není známo	Skleritida**

* Hlášené případy hypersenzitivity zahrnovaly vyrážku, svědění a kopřivku.
** Z hlášení po uvedení na trh

Následující nežádoucí účinky přípravku Eylea 40 mg/ml se považovaly za očekávané i u přípravku Eylea 114,3 mg/ml, ale v klinických studiích s přípravkem Eylea 114,3 mg/ml nebyly hlášeny: abnormální pocit v oku, defekt rohovkového epitelu, záblesk v přední komoře oční, endoftalmitida, slepota, traumatická katarakta, hypopyon, závažné anafylaktické/anafylaktoidní reakce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Skupinové nežádoucí účinky
Arteriální tromboembolické příhody (ATE) jsou nežádoucí účinky potenciálně související se systémovou inhibicí VEGF. Po intravitreálním podání inhibitorů VEGF existuje teoretické riziko ATE, včetně mozkové příhody a infarktu myokardu.
V klinických studiích s afliberceptem byla u pacientů s vlhkou formou VPMD a DME pozorována nízká incidence ATE. U žádné z indikací nebyl pozorován významný rozdíl mezi skupinami léčenými přípravkem Eylea 114,3 mg/ml a srovnávacími skupinami léčenými přípravkem Eylea 40 mg/ml.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Předávkování společně s větším objemem injekce může vést ke zvýšení nitroočního tlaku. Proto má být v případě předávkování monitorován nitrooční tlak, a je-li to podle ošetřujícího lékaře nezbytné, má být zahájena odpovídající léčba (viz body 4.4 a 6.6).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika/antineovaskularizační látky, ATC kód: S01LA05

Aflibercept je rekombinantní fúzní protein skládající se z částí extracelulárních domén humánního VEGF receptoru 1 a 2, fúzovaných na Fc fragment humánního IgG1.

Aflibercept se vyrábí rekombinantní DNA technologií v buňkách K1 ovarií křečíka čínského.

Mechanismus účinku

Vaskulární endoteliální růstový faktor-A (VEGF-A) a placentární růstový faktor (PlGF) jsou zástupci VEGF skupiny angiogenních faktorů, které mohou působit jako silné mitogenní, chemotaktické a vaskulární, permeabilitu ovlivňující faktory pro endoteliální buňky. VEGF působí přes dva tyrosinkinázové receptory, VEGFR-1 a VEGFR-2, nacházející se na povrchu endoteliálních buněk. PlGF se váže pouze na VEGFR-1, který se také nachází na povrchu leukocytů. Nadměrná aktivace těchto receptorů působením VEGF-A může vést k patologické neovaskularizaci a nadměrné cévní permeabilitě. PlGF může působit nezávisle na aktivaci VEGFR-1 a podporovat zánětlivou reakci v sítnici. Je známo, že jeho množství se zvyšuje u patologických stavů, jako je vlhká forma VPMD, diabetická retinopatie (DR), DME a retinální venózní okluze (RVO).

Farmakodynamické účinky

Aflibercept působí jako rozpustný falešný („*decoy*“) receptor, který váže VEGF-A a PlGF s vyšší afinitou než jejich přirozené receptory, a tím může inhibovat vazbu a aktivaci těchto příbuzných receptorů VEGF. Ve studiích se zvířaty může aflibercept zabránit patologické neovaskularizaci a prosakování cév v řadě různých modelů očních onemocnění.

Vlhká forma VPMD

Vlhká forma VPMD je charakterizována patologickou choroidální neovaskularizací (CNV). Prosakování krve a tekutiny z CNV může způsobit edém sítnice a/nebo subretinální/intraretinální hemoragii, což následně vede ke ztrátě zrakové ostrosti.

Farmakodynamické účinky afliberceptu v síle 114,3 mg/ml podávaného každých 12 (8Q12) a každých 16 (8Q16) týdnů byly popsány ve srovnání s afliberceptem v síle 40 mg/ml podávaným každých 8 týdnů (2Q8) pro indikaci vlhké formy VPMD. Tyto účinky se projevují jako změna choroidální neovaskularizace (CNV) od výchozího stavu do týdne 12; změna celkové plochy léze od výchozího stavu do týdne 48, 60 a 96; a změna centrální tloušťky sítnice (CRT).

V souhrnné skupině pacientů léčených v režimu 8Q12 nebo 8Q16 činil pokles velikosti CNV (průměr hodnoty LS, vycházející ze smíšeného modelu opakovaných měření [*mixed model for repeated measurements*, MMRM]) ve 12. týdnu -1,63 mm^2 oproti -1,17 mm^2 u pacientů léčených v režimu 2Q8.

Tabulka 2: Farmakodynamický parametr (soubor pro plnou analýzu) ve studii PULSAR

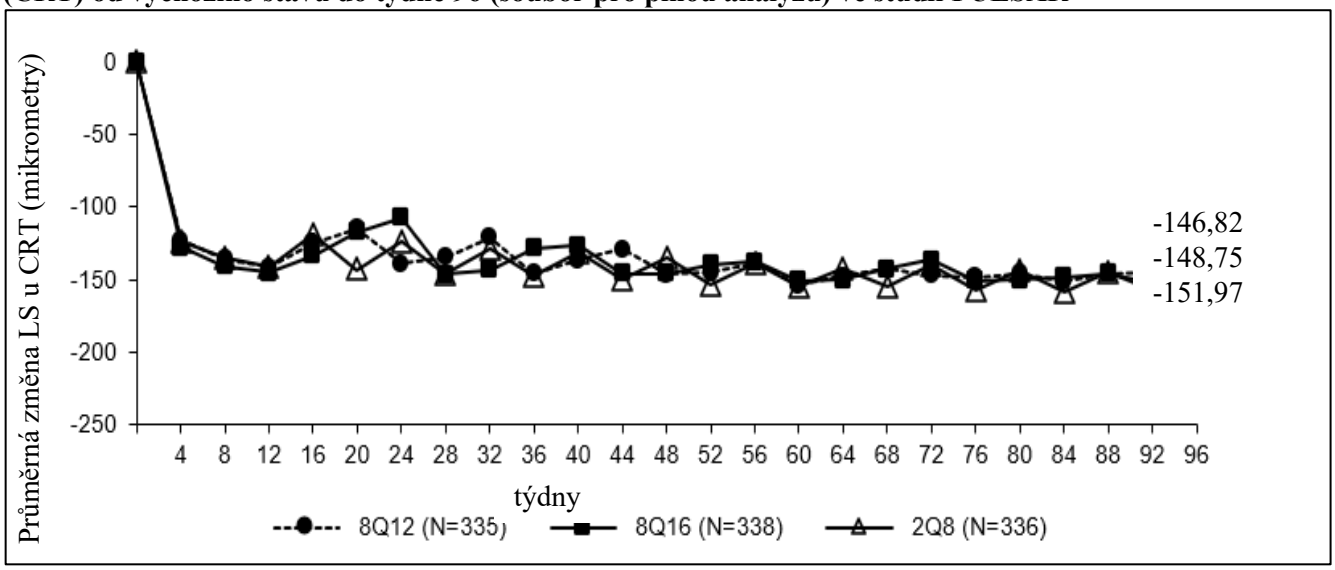
Výsledky účinnosti	Týden	Eylea 8Q12 (n = 335)	Eylea 8Q16 (n = 338)	Eylea 2Q8 (n = 336)
Změna celkové plochy léze od výchozího stavu ($mm^{2)}$				
Průměrná hodnota LS[A]	12	-0,55		-0,30
Zjištěný aritmetický průměr (SD)	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
Průměrná hodnota LS (SE)[A]		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Rozdíl průměrných hodnot LS (95% CI)[A,B]		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Zjištěný aritmetický průměr (SD)	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
Průměrná hodnota LS (SE)[A]		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Rozdíl průměrných hodnot LS (95% CI)[A,B]		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Zjištěný aritmetický průměr (SD)	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
Průměrná hodnota LS (SE)[A]		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Rozdíl průměrných hodnot LS (95% CI)[A,B]		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

[A] Průměrná hodnota LS, CI a p-hodnota vychází z MMRM s hodnotou nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA) naměřené ve výchozím stavu jako kovariátou, léčebnou skupinou jako faktorem, návštěvou a stratifikačními proměnnými použitými k randomizaci (geografický region, kategorie výchozí hodnoty BCVA) jako fixními faktory a také podmínkami interakce mezi výchozí hodnotou BCVA a návštěvou a podmínkami interakce mezi léčbou a návštěvou.

[B] Absolutní rozdíl je skupina Eylea 8Q12, resp. 8Q16 minus skupina 2Q8.

CI: Interval spolehlivosti
LS: Nejmenší čtverce
SD: Standardní odchylka
SE: Standardní chyba

Obrázek 1: Průměrná změna LS (hodnoty nejmenších čtverců) zjištěná u centrální tloušťky sítnice (CRT) od výchozího stavu do týdne 96 (soubor pro plnou analýzu) ve studii PULSAR



DME

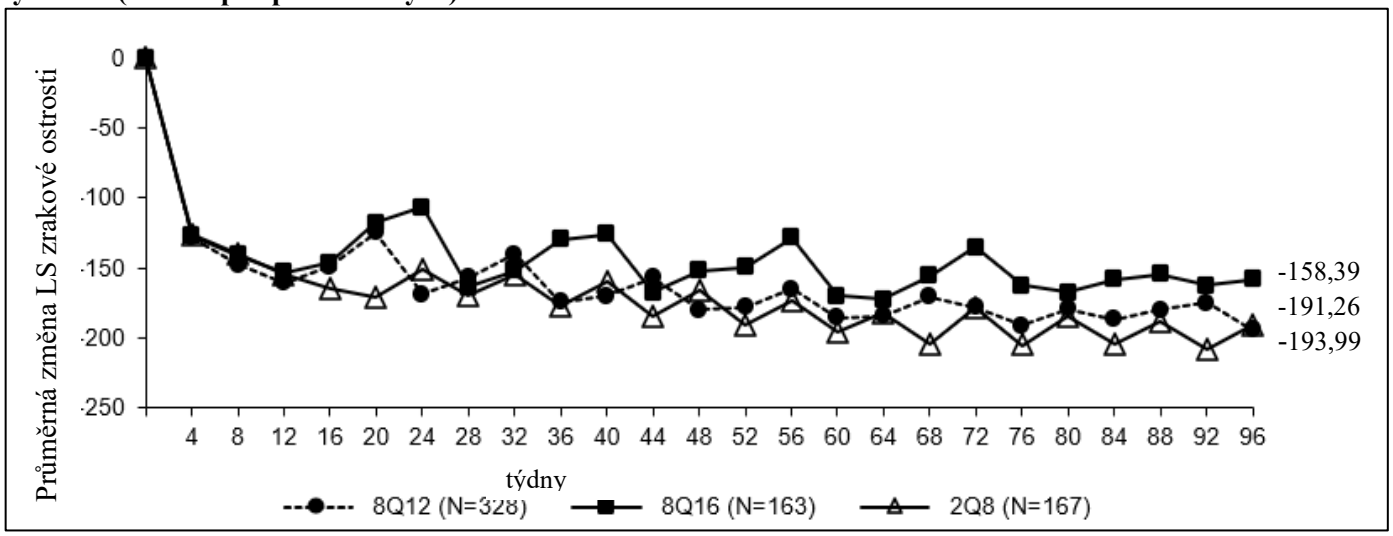
Diabetický makulární edém je charakterizovaný zvýšenou cévní permeabilitou a poškozením retinálních kapilár, což může vést ke ztrátě zrakové ostrosti.
Farmakodynamické účinky afliberceptu v síle 114,3 mg/ml podávaného každých 12 (8Q12) a každých 16 (8Q16) týdnů byly popsány ve srovnání s afliberceptem v síle 40 mg/ml podávaným každých 8 týdnů (2Q8) pro indikaci DME. Tyto účinky se projevují jako změna plochy prosakování od výchozího stavu do týdne 48, 60 a 96.

Tabulka 3: Farmakodynamický parametr (soubor pro plnou analýzu) ve studii PHOTON

Výsledky účinnosti	Týden	Eylea 8Q12 (n = 328)	Eylea 8Q16 (n = 163)	Eylea 2Q8 (n = 167)
Změna plochy prosakování[A] od výchozího stavu (mm^2)				
Zjištěný aritmetický průměr (SD)	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)
	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)

[A] Na základě měření fluorescenční angiografií
SD: Standardní odchylka

Obrázek 2: Průměrná změna LS zjištěná u centrální tloušťky sítnice (CRT) od výchozího stavu do týdne 96 (soubor pro plnou analýzu) ve studii PHOTON



Imunogenita
Po podávání dávek přípravku Eylea 114,3 mg/ml po dobu až 96 týdnů byly protilátky proti přípravku Eylea 114,3 mg/ml zjištěny v 2,5 % až 4,4 % případů u pacientů, kteří se léčili s DME a s vlhkou formou VPMD. Nebyl pozorován žádný důkaz o vlivu protilátek proti léčivu na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vlhká forma VPMD

Cíle studie
Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea 114,3 mg/ml byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojitě maskované, aktivně kontrolované studii (PULSAR) u pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD.

Primárním cílem bylo stanovit, zda u pacientů s vlhkou formou VPMD vede léčba přípravkem Eylea 114,3 mg/ml podávaným v intervalech 12 (8Q12) nebo 16 (8Q16) týdnů k non-inferiorní změně nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA) ve srovnání s přípravkem Eylea 40 mg/ml podávaným každých 8 týdnů. Sekundárními cíli bylo stanovit účinek přípravku Eylea 114,3 mg/ml ve srovnání s přípravkem Eylea 40 mg/ml na anatomické a jiné parametry odpovědi související s vyšetřením zraku a vyhodnotit bezpečnost, imunogenitu a farmakokinetiku afliberceptu.
Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA) od výchozího stavu měřená pomocí písmen ETDRS (*early treatment diabetic retinopathy study*) v týdnu 48. Klíčovými sekundárními cílovými parametry byla změna BCVA od výchozího stavu zaznamenaná v týdnu 60 a podíl pacientů bez intraretinální tekutiny (IRF) a subretinální tekutiny (SRF) v centrálním subpoli

v týdnu 16. Dalšími sekundárními cílovými parametry byl podíl pacientů, u nichž počet přečtených písmen v testu BCVA vzrostl od výchozího stavu o nejméně 15 písmen v týdnu 48, podíl pacientů, kteří v týdnu 48 dosáhli naměřenou hodnotu písmen na optotypu ETDRS alespoň 69 (odpovídá přibližně skóre 20/40 na Snellenově optotypu), a změna celkového skóre vizuálního funkčního dotazníku *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25* (NEI-VFQ-25) od výchozího stavu zaznamenaná v týdnu 48.

Ve studii PULSAR bylo léčeno celkem 1 009 pacientů. Pacienti byli zařazeni do 1 ze 3 paralelních léčebných skupin v poměru 1 : 1 : 1 následovně:
1. Přípravek Eylea 114,3 mg/ml podávaný každých 12 týdnů (8Q12)
2. Přípravek Eylea 114,3 mg/ml podávaný každých 16 týdnů (8Q16)
3. Přípravek Eylea 40 mg/ml podávaný každých 8 týdnů (2Q8)

Všichni pacienti dostávali 3 úvodní injekce přidělené dávky ve 4týdenních intervalech.
Interval skupin s režimem 8Q12 a 8Q16 měl být podle protokolu studie zkrácen, pokud byla splněna obě následující kritéria:
1. ztráta > 5 písmen v testu BCVA od týdne 12 a
2. nárůst centrální tloušťky sítnice (CRT) > 25 mikrometrů nebo nové foveální krvácení nebo nová foveální neovaskularizace od týdne 12.

Od týdne 52 byli kromě toho pacienti ze souboru podle protokolu studie ze skupin s režimem 8Q12 a 8Q16, nezávisle na tom, zda byl u pacientů v 1. roce zachován léčebný interval nebo byl zkrácen, způsobilí k prodloužení intervalu (v přírůstcích po 4 týdnech), pokud byla splněna následující kritéria:
1. ztráta < 5 písmen v testuBCVA od týdne 12 a
2. žádná tekutina v centrálním subpoli na OCT a
3. žádný nový vznik foveálního krvácení ani foveální neovaskularizace.

U pacientů, kteří nesplnili kritéria pro zkrácení nebo prodloužení intervalu, byl dávkovací interval zachován. Minimální interval mezi injekcemi činil ve všech skupinách 8 týdnů.
Pacienti s bilaterálním onemocněním mohli podstupovat léčbu přípravkem Eylea 40 mg/ml nebo jiným anti-VEGF léčivým přípravkem na druhém oku.

Charakteristiky pacientů ve výchozím stavu
Věk pacientů se pohyboval v rozmezí 50 až 96 let, průměrný věk činil 74,5 roku.
Přibližně 92 % (309/335) pacientů randomizovaných do skupiny s režimem 8Q12 a 87 % (295/338) pacientů randomizovaných do skupiny s režimem 8Q16 bylo ve věku 65 let nebo starších a zhruba 51 % (172/335) a 51 % (171/338) pacientů bylo ve věku 75 let nebo starších.

Výsledky
Pacientům ve skupině s režimem 8Q12, 8Q16 a 2Q8, kteří dokončili týden 48, byl podán medián (průměr) počtu injekcí v hodnotě 6,0 (6,1), resp. 5,0 (5,2) a 7,0 (6,9).
V týdnu 48 ve skupině s režimem 8Q12 79,4 % pacientů udrželo interval Q12, zatímco ve skupině s režimem 8Q16 76,6 % pacientů udrželo interval Q16.
Pacientům ve skupině s režimem 8Q12, 8Q16 a 2Q8, kteří dokončili týden 60, byl podán medián (průměr) počtu injekcí v hodnotě 7,0 (7,1), resp. 6,0 (6,2) a 9,0 (8,8).
V týdnu 60 byl 43,1 % pacientů ve skupině s režimem 8Q12 prodloužen léčebný interval na 16 týdnů a 38,5 % pacientů ve skupině s režimem 8Q16 byl prodloužen léčebný interval na 20 týdnů,
Pacientům ve skupině s režimem 8Q12, 8Q16 a 2Q8, kteří dokončili týden 96, byly podány injekce s mediánem (průměrem) počtu injekcí v hodnotě 9,0 (9,7), resp.8,0 (8,2) a 13 (12,8).
V týdnu 96 v souhrnné skupině 8Q12 a 8Q16 71,0 % pacientů dosáhlo léčebných intervalů ≥ 16 týdnů; 46,8 % pacientů dosáhlo léčebných intervalů ≥ 20 týdnů; a 27,8 % pacientů dosáhlo léčebných intervalů 24 týdnů při udržení vizuálních a anatomických výsledků.

Bylo prokázáno, že ve vztahu k primárnímu cílovému parametru účinnosti „průměrná změna BCVA v týdnu 48“ a ve vztahu ke klíčovému sekundárnímu cílovému parametru účinnosti „průměrná změna BCVA v týdnu 60“ byla léčba v režimu 8Q12 a 8Q16 non-inferiorní a klinicky ekvivalentní k léčbě v režimu 2Q8.

Léčebný účinek přípravku Eylea 114,3 mg/ml v průměrné změně BCVA byl udržován až do týdne 96.

Dále bylo prokázáno, že léčba přípravkem Eylea (souhrnné skupiny 8Q12 a 8Q16) byla superiorní k léčbě v režimu 2Q8 i ve vztahu ke klíčovému sekundárnímu cílovému parametru „podíl pacientů bez intraretinální tekutiny (IRF) a bez subretinální tekutiny (SRF) v centrální oblasti sítnice v týdnu 16“ (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ze studie PULSAR

Výsledky účinnosti	**Týden**	**Eylea 8Q12 (n = 335)**	**Eylea 8Q16 (n = 338)**	**Eylea 2Q8 (n = 336)**
Změna BCVA od výchozího stavu, písmena ETDRS[D]				
Zjištěná aritmetický průměr (SD)	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Průměrná hodnota LS (SE)[A]		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Rozdíl průměrných hodnot LS (95% CI)[A,B]		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-hodnota (jednostranný test non-inferiority s hranicí 4 písmen)[A,B]		0,0009	0,0011	
Zjištěný aritmetický průměr (SD)	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
Průměrná hodnota LS (SE)[A]		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Rozdíl průměrných hodnot LS (95% CI)[A,B]		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p-hodnota (jednostranný test non-inferiority s hranicí 4 písmen)[A,B]		0,0002	< 0,0001	
Zjištěný aritmetický průměr (SD)	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
Průměrná hodnota LS (SE)[A]		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Rozdíl průměrných hodnot LS (95% CI)[A,B]		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
Pacienti bez IRF a SRF v centrální oblasti sítnice[D]				
Podíl (LOCF)	16	63,3 %		51,6 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		11,7 % (5,3 %; 18,2 %)		
p-hodnota (jednostranný test superiority)[B,C]		0,0002		
Podíl (LOCF)	48	71,1 %	66,8 %	59,4 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		11,7 % (4,5 %; 18,9 %)	7,5 % (0,1 %; 14,8 %)	
Podíl (LOCF)	60	74,6 %	72,2 %	74,6 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		0,0 % (-6,6 %; 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 %; 4,4 %)	
Podíl (LOCF)	96	69,6 %	63,6 %	66,5 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		3,0 % (-4,1 %; 10,1 %)	-3,0 % (-10,2 %; 4,2 %)	
Pacienti, kteří dosáhli na optotypu ETDRS skóre alespoň 69 písmen (odpovídá přibližně skóre 20/40 na Snellenově optotypu)[D]				
Podíl (LOCF)	48	56,9 %	54,3 %	57,9 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		-0,2 % (-6,6 %; 6,2 %)	-2,2 % (-8,4 %; 4,0 %)	
Podíl (LOCF)	60	56,3 %	54,6 %	58,2 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		-1,1 % (-7,5 %; 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 %; 4,1 %)	
Podíl (LOCF)	96	53,3 %	53,1 %	56,7 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		-2,7 % (-9,4 %; 4,0 %)	-2,4 % (-9,1 %; 4,2 %)	

Výsledky účinnosti	Týden	Eylea 8Q12 (n = 335)	Eylea 8Q16 (n = 338)	Eylea 2Q8 (n = 336)
Pacienti, kteří v testu BCVA přečetli oproti výchozímu stavu alespoň o 15 písmen více[D]				
Podíl (LOCF)	48	20,7 %	21,7 %	22,1 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		-1,7 % (-7,8 %; 4,3 %)	-0,9 % (-7,0 %; 5,1 %)	
Podíl (LOCF)	60	23,7 %	23,1 %	23,3 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		0,1 % (-6,2 %; 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 %; 5,5 %)	
Podíl (LOCF)	96	22,2 %	22,8 %	24,2 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		-2,4 % (8,4 %; 3,6 %)	-2,0 % (-8,0 %; 4,1 %)	
Poslední zamýšlené léčebné intervaly				
Pacienti na léčebném intervalu ≥Q12 [E]				
Podíl (souhrnné skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	87,8 %		n.a.
Podíl		86,6 %	89,0 %	n.a.
Pacienti na léčebném intervalu ≥Q16 [E]				
Podíl (souhrnné skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	71,0 %		n.a.
Podíl		63,6 %	78,4 %	n.a.
Pacienti na léčebném intervalu ≥Q20 [E]				
Podíl (souhrnné skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	46,8 %		n.a.
Podíl		40,5 %	53,1 %	n.a.
Pacienti na léčebném intervalu ≥Q24 [E]				
Podíl (souhrnné skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	27,8 %		n.a.
Podíl		24,7 %	30,8 %	n.a.

[A] Průměrná hodnota LS, CI a p-hodnota vychází z MMRM s hodnotou nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA) naměřené ve výchozím stavu jako kovariátou, léčebnou skupinou jako faktorem,návštěvou a stratifikačními proměnnými použitými k randomizaci (geografický region, kategorie výchozí hodnoty BCVA) jako fixními faktory a také podmínkami interakce mezi výchozí hodnotou BCVA a návštěvou a podmínkami interakce mezi léčbou a návštěvou.

[B] Absolutní rozdíl je skupina Eylea 8Q12, resp. 8Q16 minus skupina 2Q8.

[C] Mantel-Haenszelův vážený léčebný rozdíl s proměnnými stratifikace použitými k randomizaci (geografický region, kategorie výchozí hodnoty BCVA) a CI vypočteným normálním odhadem.

[D] Soubor pro plnou analýzu

[E] Soubor pro bezpečnostní analýzu; pacienti považovaní za kompletní k danému časovému bodu

CI: Interval spolehlivosti

LOCF: Poslední získané údaje

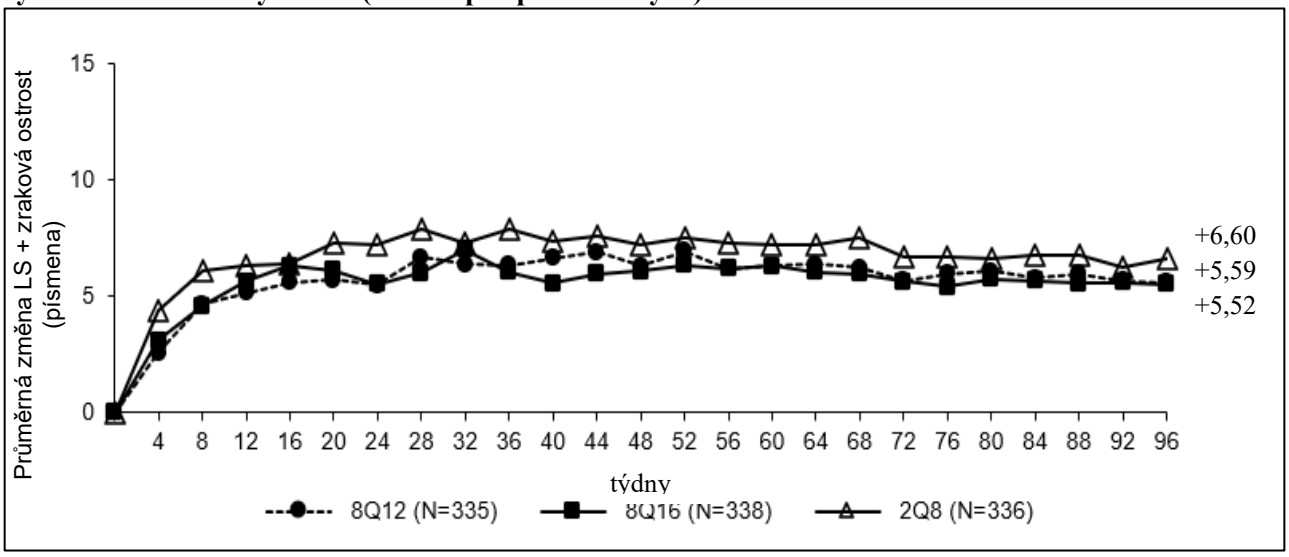
LS: Nejmenší čtverce

SD: Standardní odchylka

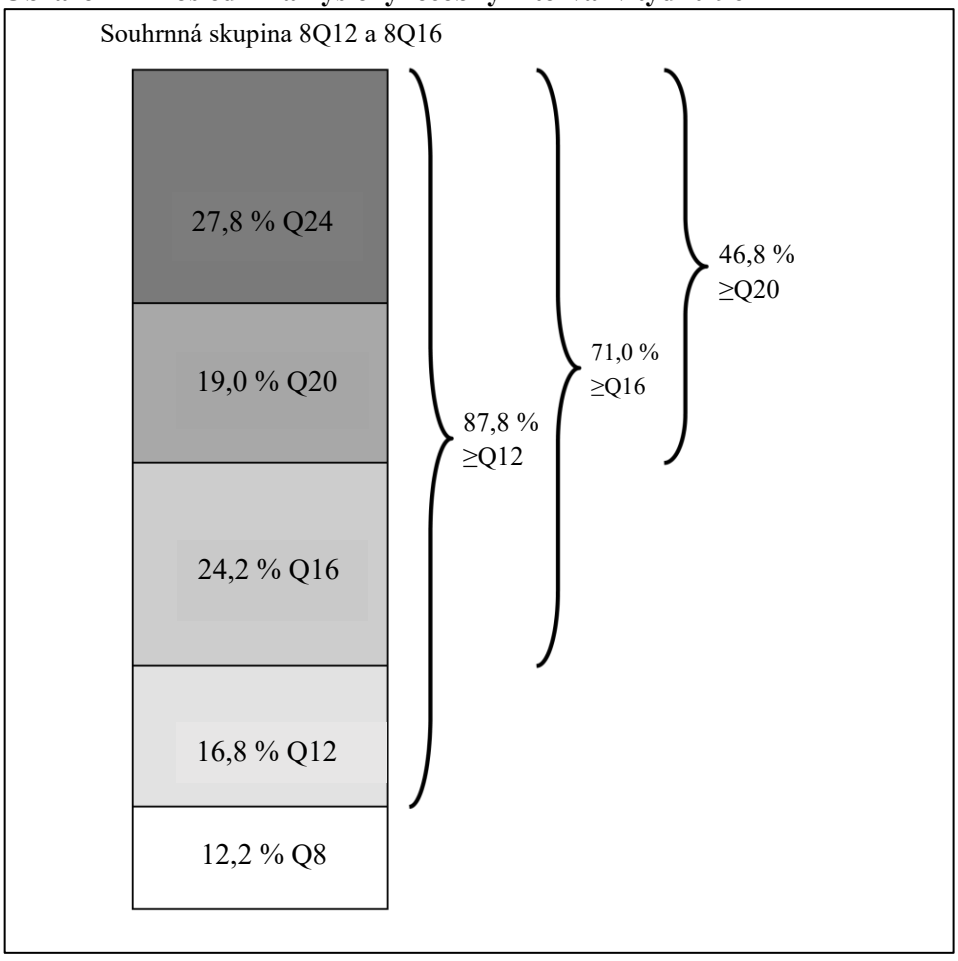
SE: Standardní chyba

Léčebné intervaly byly analyzovány předem stanoveným explorativním způsobem.

Obrázek 3: Průměrná změna LS zjištěná u BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS od výchozího stavu do týdne 96 (soubor pro plnou analýzu) ve studii PULSAR



Obrázek 4: **Poslední zamýšlený léčebný interval v týdnu 96**



Aflibercept ve všech dávkách (8Q12, 8Q16, 2Q8) prokázal oproti výchozímu stavu významné zvýšení předem specifikovaného sekundárního cílového parametru účinnosti dle vizuálního funkčního dotazníku *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25).
Mezi skupinami 8Q12, 8Q16 a 2Q8 nebyly oproti výchozímu stavu v týdnu 48 a v týdnu 96 zjištěny žádné klinicky významné rozdíly změn celkového skóre dotazníku NEI VFQ-25.

Výsledky účinnosti ve vyhodnocených podskupinách podle věku, pohlaví, geografického regionu, etnicity, rasy, výchozí hodnoty BCVA a typu léze odpovídaly výsledkům v celkové populaci.
Účinnost se zpravidla udržela do týdne 96.

DME

Cíle studie
Bezpečnost a účinnost přípravku Eylea 114,3 mg/ml byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojitě maskované, aktivně kontrolované studii (PHOTON) u pacientů s DME.

Primárním cílem bylo stanovit, zda léčba přípravkem Eylea 114,3 mg/ml podávaným v intervalech 12 (8Q12) nebo 16 (8Q16) týdnů vede ve srovnání s přípravkem Eylea 40 mg/ml podávaným každých 8 týdnů k non-inferiorní změně BCVA.
Sekundárními cíli bylo stanovit účinek přípravku Eylea 114,3 mg/ml oproti přípravku Eylea 40 mg/ml na anatomické a jiné parametry odpovědi související s vyšetřením zraku a vyhodnotit bezpečnost, imunogenitu a farmakokinetiku aflibercептu.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA) od výchozího stavu měřená pomocí skóre písmen ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study) v týdnu 48.
Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla změna BCVA od výchozího stavu zaznamenaná v týdnu 60.
Dalšími sekundárními cílovými parametry byl mimo jiné podíl pacientů, u nichž počet přečtených písmen v testu BCVA vzrostl od výchozího stavu o nejméně 15 písmen v týdnu 48, podíl pacientů, kteří v týdnu 48 dosáhli pomocí optotypu ETDRS skóre alespoň 69 písmen (odpovídá přibližně skóre 20/40 na Snellenově optotypu), a změna celkového skóre vizuálního funkčního dotazníku *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25* (NEI-VFQ-25) od výchozího stavu zaznamenaná v týdnu 48.

Ve studii PHOTON bylo léčeno celkem 658 pacientů. Pacienti byli zařazeni do 1 ze 3 paralelních léčebných skupin v poměru 2 : 1 : 1 následovně:
1. Přípravek Eylea 114,3 mg/ml podávaný každých 12 týdnů (8Q12)
2. Přípravek Eylea 114,3 mg/ml podávaný každých 16 týdnů (8Q16)
3. Přípravek Eylea 40 mg/ml podávaný každých 8 týdnů (2Q8)

Všichni pacienti ve skupinách 8Q12 a 8Q16 dostali 3 úvodní injekce a všichni pacienti ve skupině 2Q8 dostali 5 úvodních injekcí ve 4týdenních intervalech.

Podle protokolu studie měl být interval ve skupinách 8Q12 a 8Q16 zkrácen, pokud byla splněna obě následující kritéria:
1. ztráta > 10 písmen v testu BCVA od týdne 12 související s přetrvávající nebo zhoršující se DME a
2. nárůst CRT > 50 mikrometrů od týdne 12.

Od týdne 52 byli kromě toho pacienti ze souboru podle protokolu studie ze skupin s režimem 8Q12 a 8Q16, nezávisle na tom, zda byl u pacientů v 1. roce zachován léčebný interval nebo byl zkrácen, způsobilí k prodloužení intervalu (v přírůstcích po 4 týdnech), pokud byla splněna následující kritéria:
1. ztráta < 5 písmen v testu BCVA od týdne 12 a
2. CRT < 300 mikrometrů stanovená optickou koherenční tomografií se spektrální doménou (SD-OCT) (nebo < 320 mikrometrů, pokud měření zahrnovalo retinální pigmentový epitel (RPE)).

U pacientů, kteří nesplnili kritéria ke zkrácení nebo prodloužení intervalu, byl dávkovací interval zachován.
Minimální interval mezi injekcemi činil ve všech skupinách 8 týdnů.
Pacienti s bilaterálním onemocněním mohli podstupovat léčbu přípravkem Eylea 40 mg/ml na druhém oku.

Charakteristiky pacientů ve výchozím stavu
Věk pacientů se pohyboval v rozmezí 24 až 90 let, průměrný věk činil 62,3 roku.
Přibližně 44 % (143/328) pacientů randomizovaných do skupiny s režimem 8Q12 a 44 % (71/163) pacientů randomizovaných do skupiny s režimem 8Q16 bylo ve věku 65 let nebo starších a zhruba 11 % (36/328) a 14 % (14/163) pacientů bylo ve věku 75 let nebo starších. Podíl pacientů, kteří byli dříve léčeni pro DME, byl mezi léčebnými skupinami vyrovnaný (43,6 % ve skupině 8Q12; 43,6 % ve skupině 8Q16; 44,3 % ve skupině 2Q8).

Výsledky
Pacientům ve skupině s režimem 8Q12, 8Q16 a 2Q8, kteří dokončili týden 48, byl podán medián (průměr) počtu injekcí v hodnotě 6,0 (6,0), resp. 5,0 (5,0) a 8,0 (7,9).
V týdnu 48 ve skupině s režimem 8Q12 91 % pacientů udržovalo dávkovací interval Q12, zatímco ve skupině s režimem 8Q16 89,1 % pacientů udrželo interval Q16.
Pacientům ve skupině s režimem 8Q12, 8Q16 a 2Q8, kteří dokončili týden 60, byl podán medián (průměr) počtu injekcí v hodnotě 7,0 (7,0), resp. 6,0 (6,0) a 10,0 (9,8). V týdnu 60 byl 42,6 % pacientů ve skupině s režimem 8Q12 prodloužen léčebný interval na 16 týdnů a 34,2 % pacientů ve skupině s režimem 8Q16 byl prodloužen léčebný interval na 20 týdnů,
Pacientům ve skupině s režimem 8Q12, 8Q16 a 2Q8, kteří dokončili týden 96, byly podány injekce s mediánem (průměrem) počtu injekcí v hodnotě 9,0 (9,5), resp. 8,0 (7,8) a 14,0 (13,8).
V týdnu 96 v souhrnné skupině 8Q12 a 8Q16 dosáhlo 72,4 % pacientů léčebných intervalů ≥ 16 týdnů; 44,3 % pacientů dosáhlo léčebných intervalů ≥ 20 týdnů; a 26,8 % pacientů dosáhlo léčebných intervalů 24 týdnů při udržení vizuálních a anatomických výsledků.

Bylo prokázáno, že ve vztahu k primárnímu cílovému parametru účinnosti „průměrná změna BCVA v týdnu 48“ a ve vztahu ke klíčovému sekundárnímu cílovému parametru účinnosti „průměrná změna BCVA v týdnu 60“ byla léčba přípravkem Eylea (jak ve skupině 8Q12, tak ve skupině 8Q16) non-inferiorní a klinicky ekvivalentní k léčbě v režimu 2Q8. Léčebný účinek přípravku Eylea 114,3 mg/ml v průměrné změně BCVA byl udržován až do týdne 96.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti ze studie PHOTON

Výsledky účinnosti	**Týden**	**Eylea 8Q12 (n = 328)**	**Eylea 8Q16 (n = 163)**	**Eylea 2Q8 (n = 167)**
Změna BCVA od výchozího stavu, písmena měřená na optotypu ETDRS[D]				
Zjištěný aritmetický průměr (SD)	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
Průměrná hodnota LS (SE)[A]		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Rozdíl průměrných hodnot LS (95% CI)[A,B]		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-hodnota (jednostranný test non-inferiority s hranicí 4 písmen)[A,B]		< 0,0001	0,0031	
Zjištěná aritmetický průměr (SD)	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
Průměrná hodnota LS (SE)[A]		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Rozdíl průměrných hodnot LS (95% CI)[A,B]		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p-hodnota (jednostranný test non-inferiority s hranicí 4 písmen)[A,B]		0,0003	0,0122	
Zjištěný aritmetický průměr (SD)	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
Průměrná hodnota LS (SE)[A]		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Rozdíl průměrných hodnot LS (95% CI)[A,B]		-0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	

Výsledky účinnosti	Týden	Eylea 8Q12 (n = 328)	Eylea 8Q16 (n = 163)	Eylea 2Q8 (n = 167)
Pacienti, kteří dosáhli na optotypu ETDRS skóre alespoň 69 písmen (odpovídá přibližně skóre 20/40 na Snellenově optotypu)[D]				
Podíl (LOCF)	48	65,3 %	62,6 %	63,0 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		2,45 % (-6,47 %; 11,36 %)	-0,67 % (-11,16 %; 9,82 %)	
Podíl (LOCF)	60	64,7 %	62,0 %	60,6 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		4,34 % (-4,72 %; 13,40 %)	1,63 % (-8,91 %; 12,17 %)	
Podíl (LOCF)	96	66.9%	61.3%	63.0%
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		4.01% (-4.99%; 13.01%)	-1.51% (-11.91%; 8.89%)	
Pacienti, kteří v testu BCVA přečetli oproti výchozímu stavu alespoň o 15 písmen více[D]				
Podíl (LOCF)	48	18,7 %	16,6 %	23,0 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		-4,64 % (-12,30 %; 3,02 %)	-7,14 % (-15,45 %; 1,17 %)	
Podíl (LOCF)	60	21,5 %	16,0 %	26,1 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		-5,01 % (-13,04 %; 3,02 %)	-10,78 % (-19,27 %; -2,29 %)	
Podíl (LOCF)	96	24,5 %	19,6 %	26,1 %
Upravený rozdíl podílu (95% CI)[B,C]		-1,88 % (-10,03 %; 6,28 %)	-7,07 % (-15,94 %; 1,80 %)	
Poslední zamýšlené léčebné intervaly				
Pacienti na léčebném intervalu ≥Q12 [E]				
Podíl (souhrnné skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	92,9 %		n.a.
Podíl		91,8 %	95,0 %	n.a.
Pacienti na léčebném intervalu ≥Q16 [E]				
Podíl (souhrnné skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	72,4 %		n.a.
Podíl		64,1 %	87,8 %	n.a.
Pacienti na léčebném intervalu ≥Q20 [E]				
Podíl (souhrnné skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	44,3 %		n.a.
Podíl		43,0 %	46,8 %	n.a.
Pacienti na léčebném intervalu ≥Q24 [E]				
Podíl (souhrnné skupiny 8Q12 a 8Q16)	96	26,8 %		n.a.
Podíl		23,8 %	32,4 %	n.a.

[A] Průměrná hodnota LS, CI a p-hodnota vychází z MMRM s hodnotou nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA) naměřené ve výchozím stavu jako kovariátou, léčebnou skupinou jako faktorem, návštěvou a stratifikačními proměnnými použitými k randomizaci (geografický region, kategorie výchozí hodnoty BCVA) jako fixními faktory a také podmínkami interakce mezi výchozí hodnotou BCVA a návštěvou a podmínkami interakce mezi léčbou a návštěvou.

[B] Absolutní rozdíl je skupina Eylea 8Q12 resp. 8Q16 minus skupina 2Q8.

[C] Mantel-Haenszelův vážený léčebný rozdíl s proměnnými stratifikace použitými k randomizaci (geografický region, kategorie výchozí hodnoty BCVA) a CI vypočteným normálním odhadem.

[D] Soubor pro plnou analýzu

[E] Soubor pro bezpečnostní analýzu; pacienti považovaní za kompletní pro daný časový bod

CI: Interval spolehlivosti

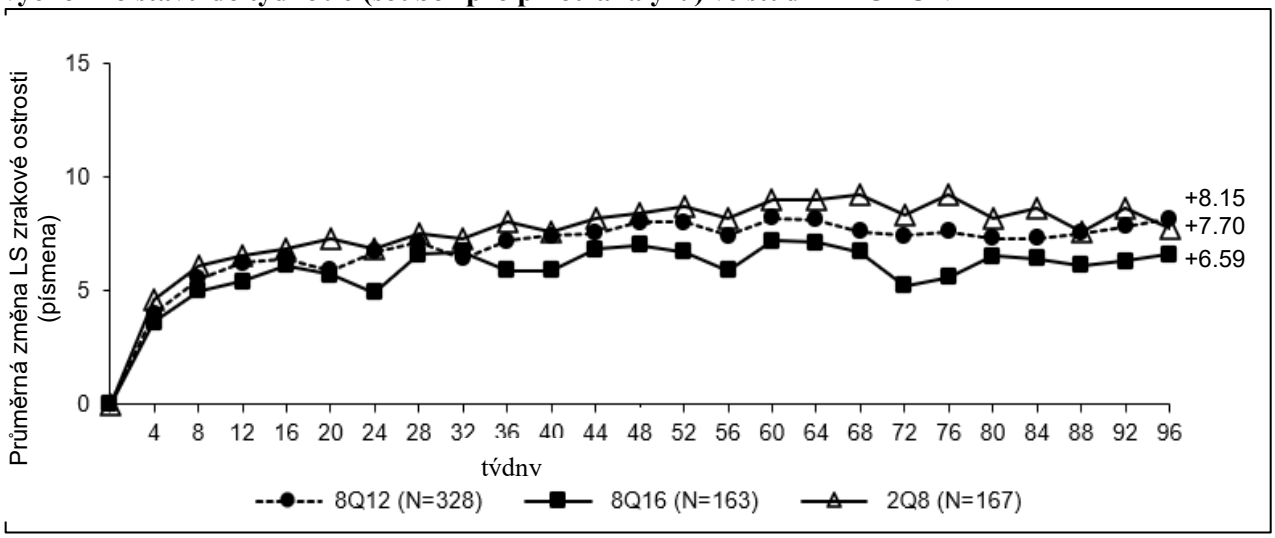
LOCF: Poslední získané údaje

LS: Nejmenší čtverce

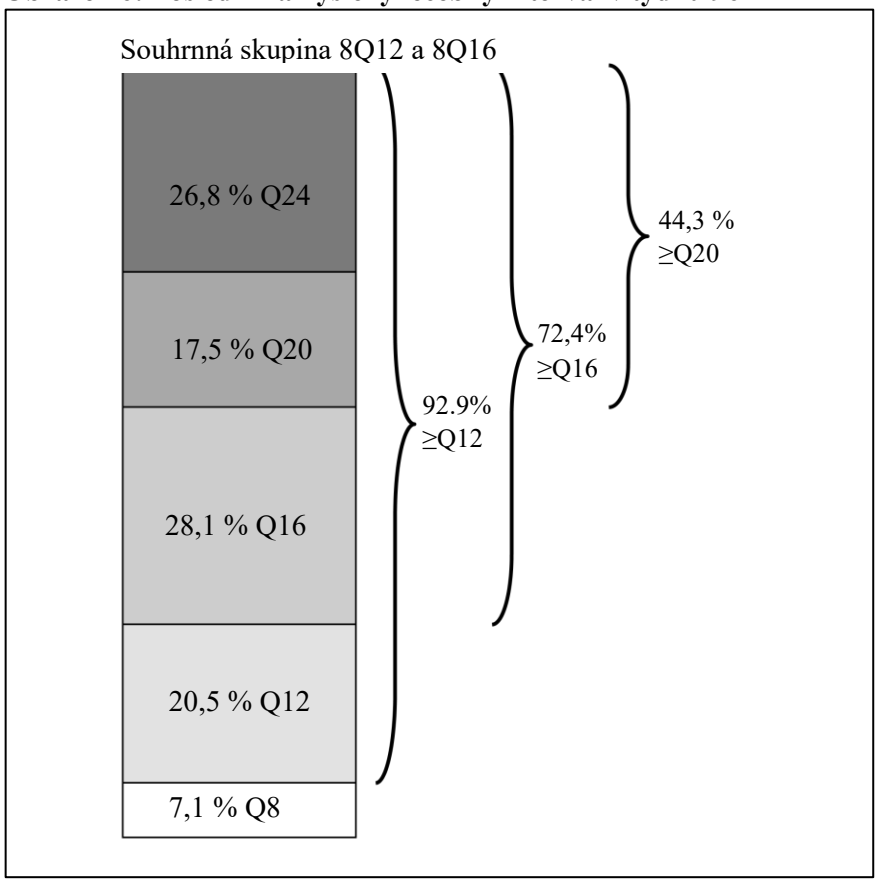
SD: Standardní odchylka
SE: Standardní chyba

Léčebné intervaly byly analyzovány předem stanoveným explorativním způsobem

Obrázek 5: Průměrná změna LS zjištěná u BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS od výchozího stavu do týdne 96 (soubor pro plnou analýzu) ve studii PHOTON



Obrázek 6: Poslední zamýšlený léčebný interval v týdnu 96



Přípravek Eylea ve všech dávkách (8Q12, 8Q16, 2Q8) prokázal oproti výchozímu stavu významné zvýšení předem specifikovaného sekundárního cílového parametru účinnosti dle vizuálního funkčního dotazníku *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire* (NEI VFQ-25).

Mezi skupinami 8Q12, 8Q16 a 2Q8 nebyly oproti výchozímu stavu v týdnu 48 a v týdnu 96 zjištěny žádné klinicky významné rozdíly změn celkového skóre dotazníku NEI VFQ-25.

Výsledky účinnosti ve vyhodnocených podskupinách podle věku, pohlaví, geografického regionu, etnicity, rasy, výchozí hodnoty BCVA a CRT a předchozí léčby DME odpovídaly výsledkům v celkové populaci. Účinnost se zpravidla udržela do týdne 96.

Léčebný účinek v podskupině dříve léčených pacientů byl podobný účinku pozorovanému u pacientů dosud neléčených.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s afliberceptem u všech podskupin pediatrické populace u vlhké formy VPMD a DME (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce/distribuce

Aflibercept je po intravitreálním podání pomalu absorbován z oka do krevního oběhu a je převážně pozorován v systémovém oběhu jako neaktivní, stabilní komplex s VEGF; avšak pouze „volný aflibercept“ je schopen vázat endogenní VEGF.

U kombinované populace s vlhkou formou VPMD a DME byla po jednostranném intravitreálním podání 8 mg afliberceptu průměrná hodnota (SD) C_{max} volného afliberceptu v plazmě 0,25 (0,21) mg/l a medián doby do dosažení maximální plazmatické koncentrace byl 1 den. Kumulace volného afliberceptu v plazmě po 3 úvodních měsíčních dávkách byla minimální. Následně nebyla žádná další kumulace pozorována. Tyto údaje jsou podporovány i populační farmakokinetickou analýzou.

Eliminace

Aflibercept je léčivý přípravek na bázi proteinů. Žádné studie metabolismu nebyly provedeny.

Předpokládá se, že aflibercept je eliminován prostřednictvím cílové dispozice vazbou na volný endogenní VEGF, tak metabolicky proteolýzou. Medián doby do dosažení poslední měřitelné koncentrace volného afliberceptu v plazmě po podání 8 mg intravitreálně činil 3 týdny.

Porucha funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly provedeny žádné zvláštní studie s přípravkem Eylea 114,3 mg/ml.

Systémová expozice afliberceptu u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin byla podobná systémové expozici u pacientů s normální funkcí ledvin. Omezené dostupné údaje u pacientů s lehkou poruchou funkce jater nenaznačují vliv na systémové expozice afliberceptu ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při systémové expozici přesahující maximální expozici u člověka byly pozorovány eroze a ulcerace respiračního epitelu nosních průduchů u opic léčených afliberceptem aplikovaným intravitreálně. Systémová expozice volnému afliberceptu založená na C_{max} a AUC byla asi 26krát a 33krát vyšší při srovnání s odpovídajícími hodnotami u dospělých pacientů po intravitreálním podání dávky 8 mg. Při dávce, kdy ještě nebylo možné pozorovat nežádoucí účinek látky (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), tedy 0,5 mg/oko, byla při srovnání s odpovídajícími hodnotami u dospělých pacientů systémová expozice u opic 3,2krát vyšší na základě C_{max} a 3,8krát vyšší na základě AUC.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící mutagenní nebo karcinogenní potenciál afliberceptu.

Účinek afliberceptu na intrauterinní vývoj byl prokázán ve studiích embryofetálního vývoje u březích samic králíků při intravenózním podání (3 až 60 mg/kg) a rovněž při subkutánním podání (0,1 až 1 mg/kg). NOAEL pro matku byla 3 mg/kg resp. 1 mg/kg. Vývojová NOAEL nebyla identifikována. Při dávce 0,1 mg/kg byla systémová expozice volnému afliberceptu na základě C_{max} a kumulativní AUC přibližně 1,0 a 1,0krát vyšší ve srovnání s odpovídajícími hodnotami u dospělých pacientů po intravitreálním podání dávky 8 mg.

Účinky na mužskou a ženskou fertilitu byly hodnoceny v rámci 6měsíční studie u opic při intravenózním podání afliberceptu v dávkách od 3 do 30 mg/kg. Chybějící nebo nepravidelná menstruace spojená se změnami hladin samičích pohlavních hormonů a změny morfologie a motility spermií byly pozorovány při všech dávkách. Na základě C_{max} a AUC volného afliberceptu pozorovaných při intravenózní aplikaci dávky 3 mg/kg byly systémové expozice asi 377krát, resp. 104krát vyšší než expozice u člověka po dávce 8 mg aplikované intravitreálně. Všechny změny byly reverzibilní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Arginin-hydrochlorid
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Histidin
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Před použitím může být neotevřená lahvička uchovávána mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin.

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v blistru a v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem
Před použitím může být neotevřený blistr uchováván mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok

Injekční lahvička (sklo třídy I) se šedou pryžovou zátkou (chlorbutyl) uzavřená hliníkovým uzávěrem s bílým víčkem a jehla 18G s filtrem 5 mikrometrů.
Jedna injekční lahvička obsahuje 0,263 ml roztoku.
Velikost balení: 1 injekční lahvička a 1 jehla s filtrem.

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) se šedou pístovou zátkou (elastomerová pryž), bílým Luer-Lock adaptérem s šedým krytem (elastomerová pryž) a modrým dávkovacím systémem OcuClick (plast PC/ABS).
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,184 ml roztoku.
Velikost balení: 1 předplněná injekční stříkačka.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

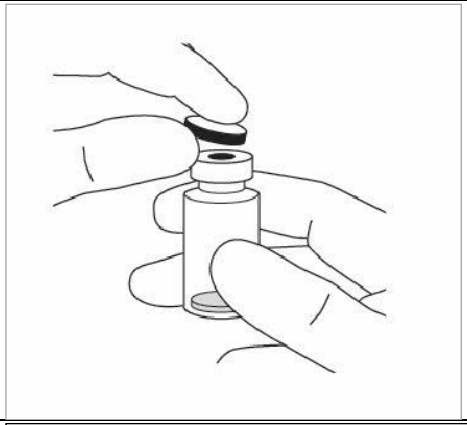
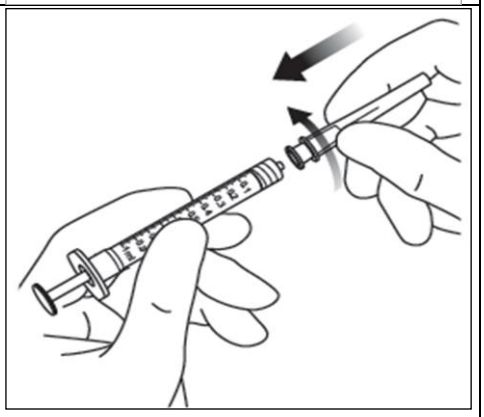
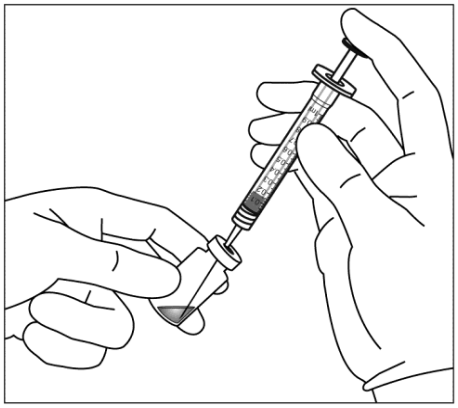
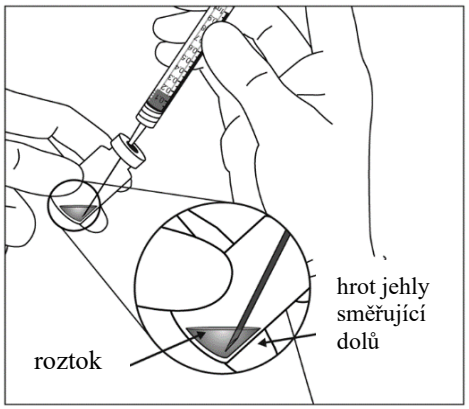
Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok

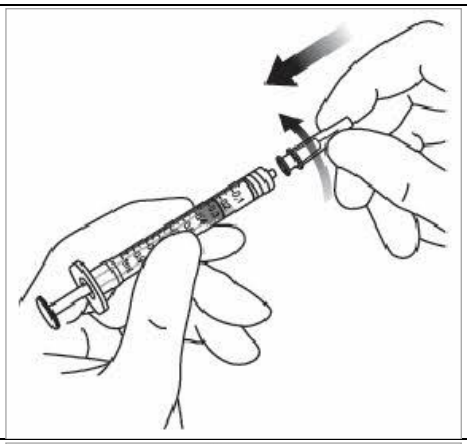
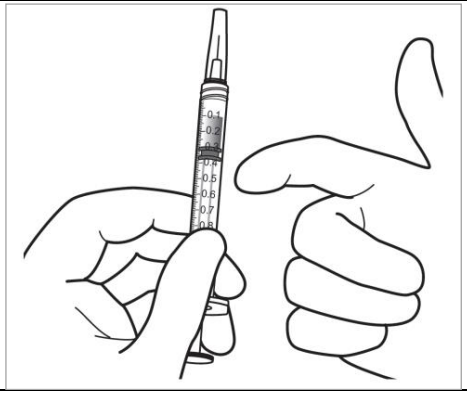
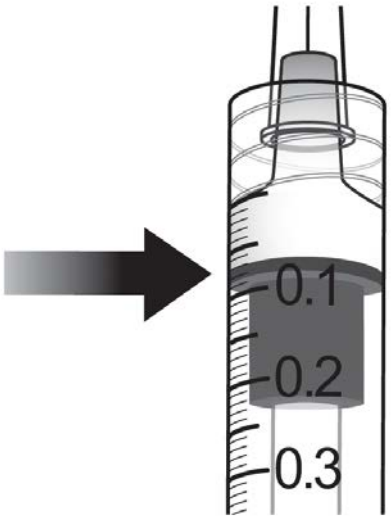
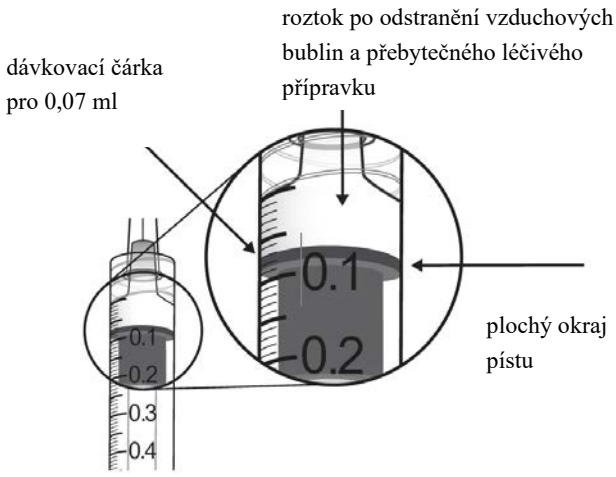
Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití pro jedno oko. Extrakce více dávek z jednotlivé injekční lahvičky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.

Nepoužívejte, pokud jsou obal nebo jeho součásti po datu použitelnosti, jsou poškozené nebo pokud s nimi bylo manipulováno.
Zkontrolujte štítek na injekční lahvičce, abyste se ujistil(a), že máte sílu přípravku Eylea, kterou zamýšlíte použít. Pro dávku 8 mg je nutné použít injekční lahvičku přípravku Eylea 114,3 mg/ml.

Injekční jehla 18 G s filtrem 5 mikrometrů:
Tupá plnicí jehla (BD blunt fill needle) s filtrem, není určena k injekci do kůže.
Tupou plnicí jehlu (BD blunt fill needle) s filtrem nesterilizujte v autoklávu.
Jehla s filtrem není pyrogenní. Nepoužívejte ji, pokud je její obal poškozený.
Tupou plnicí jehlu (BD blunt fill needle) s filtrem vyhoďte do schválené sběrné nádoby pro ostrý odpad.
Upozornění: Opakované použití jehly s filtrem může vést k infekci nebo k jinému onemocnění/zranění.

Intravitreální injekce se má provádět s použitím injekční jehly 30 G × ½ palce (není součástí balení).
Použití menší velikosti jehly (vyšší G), než je doporučená injekční jehla 30 G × ½ palce, může vést ke zvýšení síly pří aplikaci injekce.

1.	Před podáním vizuálně zkontrolujte injekční roztok. **Nepoužívejte** injekční lahvičku, pokud jsou v ní viditelné částice, zákal nebo změna barvy.
2.	Sejměte plastové víčko a dezinfikujte vnější část pryžové zátky lahvičky. 
3.	Proveďte kroky 3-10 za použití aseptické techniky. Nasaďte jehlu s filtrem dodávanou v balení k 1ml sterilní stříkačce Luer-lock. 
4.	Zasuňte jehlu s filtrem do středu zátky injekční lahvičky tak, aby byla jehla zasunuta do injekční lahvičky celá a hrotem se dotýkala dna nebo okraje dna injekční lahvičky.
5.	Natáhněte celý obsah injekční lahvičky s přípravkem Eylea do stříkačky a udržujte přitom lahvičku ve svislé poloze mírně nakloněnou pro usnadnění úplného natažení. Aby se zabránilo natažení vzduchu, zajistěte, aby byl zkosený hrot jehly s filtrem ponořen v tekutině. Během plnění stříkačky udržujte lahvičku nakloněnou tak, aby byl zkosený hrot jehly s filtrem ponořený v tekutině.  
6.	Ujistěte se, že píst stříkačky je při vyprazdňování lahvičky vytažen dostatečně daleko tak, aby jehla s filtrem byla úplně vyprázdněna. Po podání injekce se musí veškerý nepoužitý přípravek zlikvidovat.
7.	Sejměte jehlu s filtrem ze stříkačky a správně ji zlikvidujte. **Pozn.:** Jehla s filtrem **není určena** pro aplikaci do sklivce.

8.	Otáčením pevně nasaďte injekční jehlu 30 G × ½ palce na hrot stříkačky Luer-lock.	
9.	Držte stříkačku s jehlou směřující nahoru, zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce bubliny. Pokud jsou v ní bubliny, jemně na stříkačku poklepejte prstem, dokud se bubliny nedostanou nahoru.	
10.	Odstraňte všechny bubliny a vytlačte přebytečný léčivý přípravek pomalým stlačením pístu tak, že plochý okraj pístu bude zarovnán s čárkou, která označuje **0,07 ml** na stříkačce.	
	 	

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

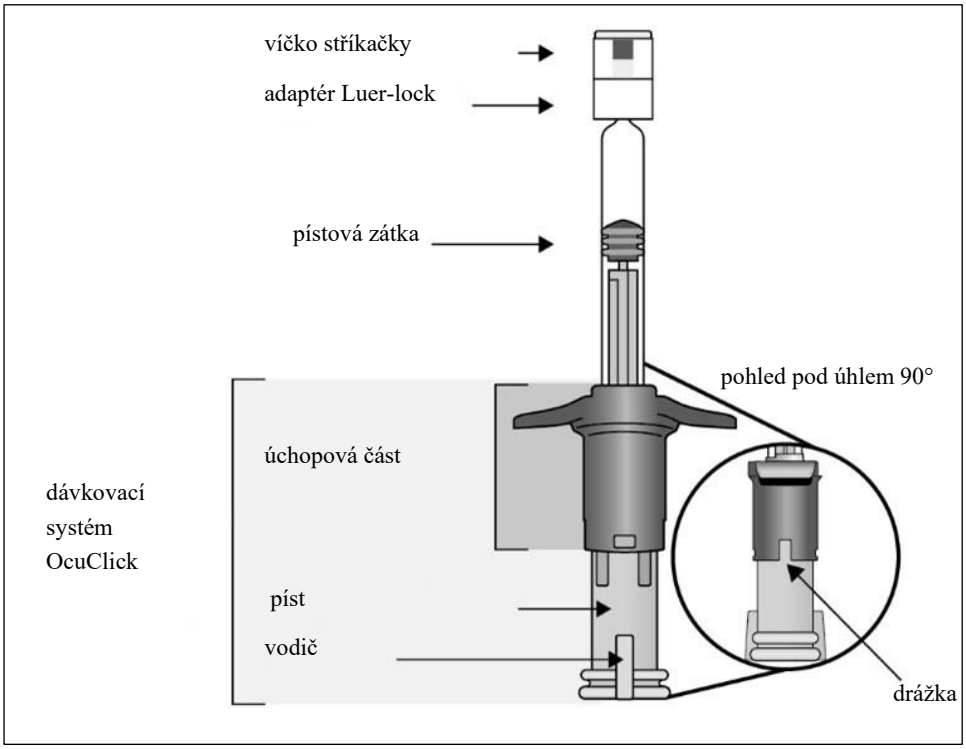
Předplněná injekční stříkačka s dávkovacím systémem OcuClick je určena pouze k jednorázovému použití do jednoho oka. Odběr více dávek z jedné předplněné injekční stříkačky s dávkovacím systémem OcuClick může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.

Nepoužívejte, pokud jsou obal nebo jeho součásti po datu použitelnosti, jsou poškozené nebo pokud s nimi bylo manipulováno.

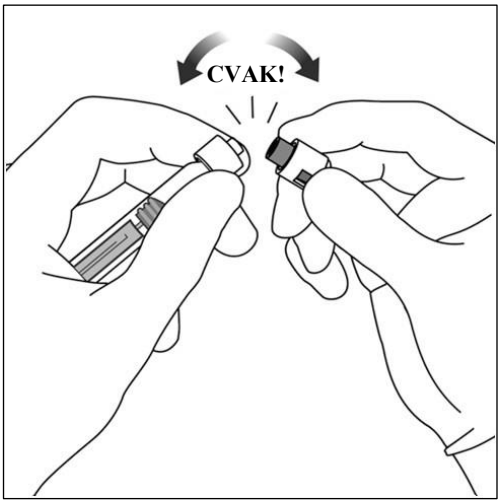
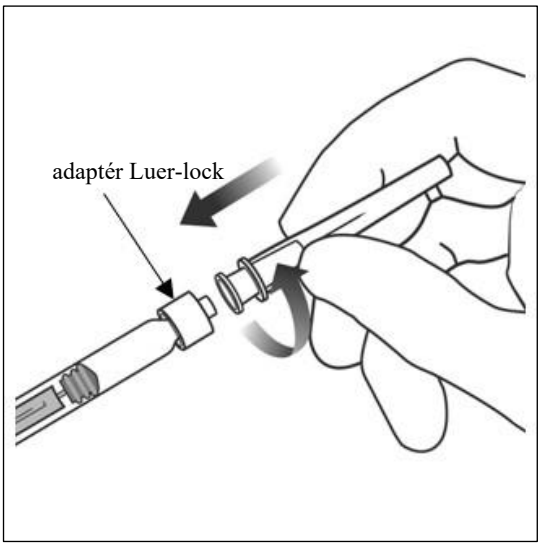
Zkontrolujte štítek na předplněné stříkačce se systémem OcuClick, abyste se ujistil(a), že máte sílu přípravku Eylea, kterou zamýšlíte použít. Pro dávku 8 mg je nutné použít přípravek Eylea 114,3 mg/ml v předplněné injekční stříkačce.

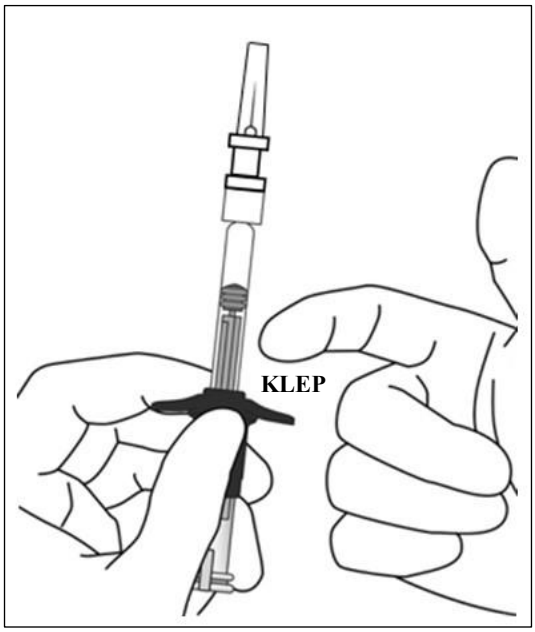
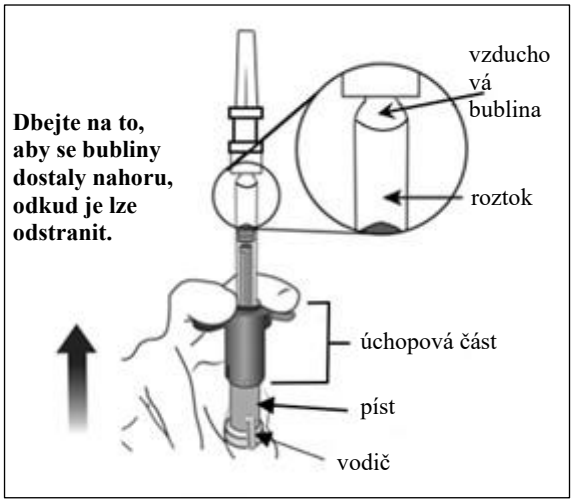
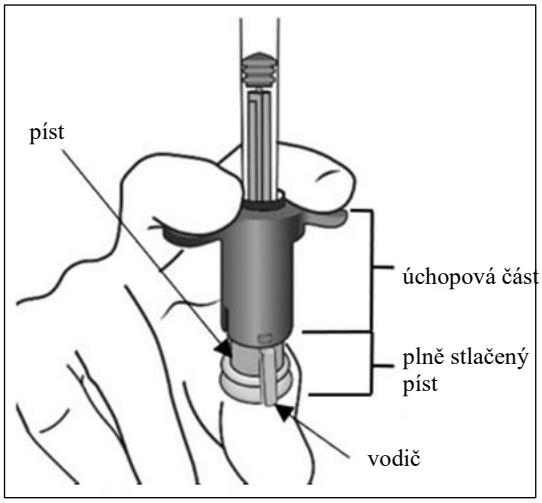
Intravitreální injekce se má podat s použitím injekční jehly 30 G × ½ palce (není součástí balení). Použití jehly o menší velikosti (vyšší G), než je doporučená injekční jehla 30 G × ½ palce, může vést ke zvýšení síly při aplikaci injekce.

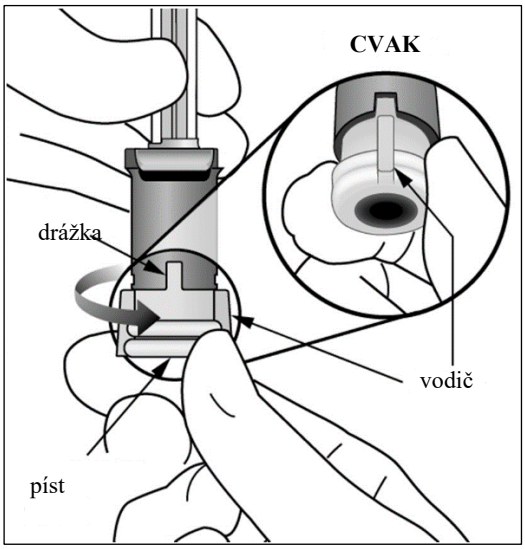
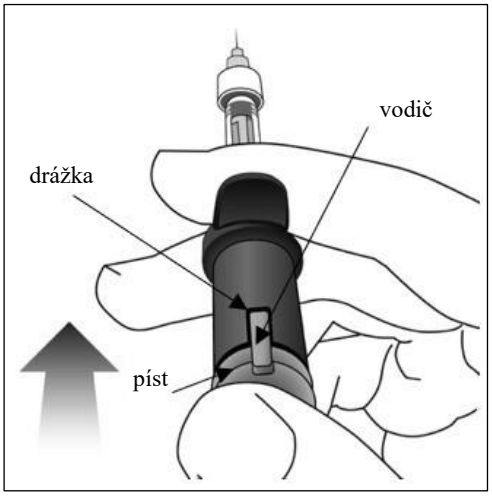
Popis předplněné injekční stříkačky s integrovaným dávkovacím systémem OcuClick



1.	Příprava Je-li vše k podání přípravku Eylea 114,3 mg/ml připraveno, otevřete krabičku a vyjměte sterilní blistr. Blistr otevírejte opatrně, aby nebyla narušena sterilita jeho obsahu. Dokud nebudete připraven(a) nasadit injekční jehlu, ponechte injekční stříkačku na sterilním tácku. S použitím aseptické techniky proveďte kroky 2–9.

2.	Vyjmutí injekční stříkačky Vyjměte injekční stříkačku ze sterilního blistru.
3.	Kontrola injekční stříkačky a injekčního roztoku Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, - pokud jsou v roztoku patrné částice, roztok je zakalený nebo změnil barvu, - pokud je kterákoli část předplněné injekční stříkačky s dávkovacím systémem OcuClick poškozená nebo uvolněná, - pokud je víčko injekční stříkačky odděleno od adaptéru Luer-lock.
4.	Odlomení víčka stříkačky K **odlomení** (nikoli odšroubování) víčka injekční stříkačky podržte stříkačku v jedné ruce a víčko stříkačky palcem a ukazováčkem ruky druhé. **Poznámka:** Netahejte za píst. 
5.	Nasazení jehly Injekční jehlu 30 G × ½ palce nasaďte pevně otáčivým pohybem na hrot injekční stříkačky s adaptérem Luer-lock. 

6.	Odstranění vzduchových bublin Podržte injekční stříkačku jehlou směrem nahoru a zkontrolujte, zda v ní nejsou bubliny. Pokud v ní bubliny vidíte, lehce na injekční stříkačku poklepejte prstem, dokud se všechny nepřesunou nahoru. 
7.	Příprava injekční stříkačky vytlačením vzduchu a přebytečného roztoku Na injekční stříkačce není ryska označující dávku, protože dávka se nastaví mechanicky, jak je vysvětleno v níže uvedených krocích. Příprava injekční stříkačky a nastavení dávky se musí provést podle postupu popsaného v následujících krocích. Odstraňte všechny vzduchové bubliny a vytlačte přebytečný léčivý přípravek tím, že pomalu stlačíte píst (obrázek vlevo dole), dokud se nezastaví, tj. dokud se vodič na pístu nedotkne úchopové části (obrázek vpravo dole).  

8.	Nastavení dávky Otočte koncem pístu o 90 stupňů ve směru nebo proti směru hodinových ručiček, až se vodič na pístu zarovná s drážkou. Uslyšíte cvaknutí. **Poznámka:** Zařízení je nyní připraveno k použití. Netlačte na píst před zavedením do oka. 
9.	Podání injekce Zaveďte jehlu do místa aplikace v oku. Roztok injikujte zatlačením na píst na doraz, tj. dokud nebude vodič zcela zasunut do drážky. Po zasunutí vodiče do drážky nevyvíjejte další tlak. Je normální, pokud v injekční stříkačce zůstane malé množství zbytkového roztoku. 
10.	Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k podání jedné dávky a jednorázovému použití. Po podání injekce použitou injekční stříkačku vyhoďte do nádoby na ostrý odpad.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok
EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopadu 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 13. července 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, New York 12144
USA

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 schválené registrace předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením na trh musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) v každém členském státě předložit národnímu kompetentnímu úřadu ke schválení edukační materiály.
MAH musí v každém členském státě, kde je přípravek Eylea uveden na trh, zajistit, aby ve všech oftamologických klinikách, kde se předpokládá, že může být přípravek Eylea používán, byly k dispozici následující aktualizované materiály, které byly prodiskutovány a schváleny národním kompetentním úřadem:

- Informace pro lékaře
- Videozáznam procedury intravitreálního podání
- Piktogram procedury intravitreálního podání
- Soubor informací pro pacienta (pouze pro dospělou populaci)

Informace pro lékaře mají obsahovat následující nejdůležitější složky:

- Techniky podání intravitreální injekce včetně použití jehly 30 G a úhlu injekce
- Injekční lahvička a předplněná injekční stříkačka jsou pouze na jedno použití
- Potřeba vytlačit přebytečný objem z předplněné injekční stříkačky před aplikací přípravku Eylea, aby se zabránilo předávkování (pouze u dospělé populace)
- Sledování pacienta po podání intravitreální injekce, včetně sledování zrakové ostrosti a zvýšení nitroočního tlaku po injekci
- Hlavní známky a příznaky nežádoucích účinků souvisejících s podáním intravitreální injekce, zahrnující endoftalmitidu, nitrooční zánět, zvýšení nitroočního tlaku, trhlinu v pigmentovém epitelu sítnice a kataraktu
- Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci a těhotné ženy nemají používat přípravek Eylea (pouze u dospělé populace)

Následující klíčové prvky jsou specifické pro indikaci ROP (retinopatie nedonošených):

- Použití pediatrického dávkovacího zařízení je povinné
- Nutnost řádně naplnit pediatrické dávkovací zařízení před injekcí
- Pediatrické dávkovací zařízení je pouze na jednorázové použití

Soubor informací pro pacienta (pro dospělou populaci) má být zajištěn ve formě informační brožury pro pacienta a její audio verze. Informační brožura pro pacienta obsahuje následující nejdůležitější složky (části):

- Příbalová informace pro pacienta
- Kdo může být léčen přípravkem Eylea
- Jak se připravit na léčbu přípravkem Eylea
- Jaké jsou kroky, které následují po podání přípravku Eylea
- Hlavní známky a příznaky závažných nežádoucích účinků, zahrnující endoftalmitidu, nitrooční zánět, zvýšení nitroočního tlaku, trhlinu v pigmentovém epitelu sítnice a kataraktu
- Kdy vyhledat okamžitou pomoc u poskytovatele zdravotní péče

- Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci a těhotné ženy nemají používat přípravek Eylea

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA
Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eylea 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
aflibercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 předplněná stříkačka obsahuje 3,6 mg afliberceptu v 0,09 ml roztoku (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
E 432;
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného;
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného;
chlorid sodný;
sacharóza;
voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 3,6 mg afliberceptu v 0,09 ml roztoku (40 mg/ml).
Balení poskytuje 1 jednorázovou dávku 2 mg/0,05 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravitreální podání.
Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Otevřete sterilní blistr v čisté místnosti určené pro aplikaci.
Přebytečný objem má být před aplikací ze stříkačky vytlačen.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRANČÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/797/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

Pro místní informace naskenujte zde přístup na webovou stránku: https://www.pi.bayer.com/eylea1.
QR kód s odkazem na příbalovou informaci je zahrnut.

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRU
Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eylea 40 mg/ml injekční roztok
aflibercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 předplněná stříkačka obsahuje 3,6 mg afliberceptu v 0,09 ml roztoku (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 3,6 mg afliberceptu v 0,09 ml roztoku (40 mg/ml).
Balení poskytuje 1 jednotlivou dávku 2 mg/0,05 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravitreální podání.
Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Otevřete sterilní blistr v čisté místnosti určené pro aplikaci.
Přebytečný objem má být před aplikací ze stříkačky vytlačen.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRANČÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/797/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK
Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Eylea 40 mg/ml injekce
aflibercept
Intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Extrahovatelný objem 0,09 ml.

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA
Injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eylea 40 mg/ml injekční roztok v injekční lahvičce
aflibercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 lahvička obsahuje 4 mg aflibercептu v 0,1 ml roztoku (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
E 432;
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (na úpravu pH),
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (na úpravu pH),
chlorid sodný,
sacharóza,
voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

1 injekční lahvička obsahuje 4 mg aflibercептu v 0,1 roztoku (40 mg/ml).

18 G jehla s filtrem

Balení poskytuje 1 jednotlivou dávku 2 mg/0,05 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravitreální podání.
Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Přebytečný objem má být před aplikací vytlačen.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRANČÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/797/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

Pro místní informace naskenujte zde přístup na webovou stránku: https://www.pi.bayer.com/eylea2.
QR kód s odkazem na příbalovou informaci je zahrnut.

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINĚČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK
Injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Eylea 40 mg/ml injekce
aflibercept
Intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Extrahovatelný objem 0,1 ml.

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok
aflibercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 injekční lahvička obsahuje 30,1 mg afliberceptu v 0,263 ml roztoku (114,3 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, arginin-hydrochlorid, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.
1 injekční lahvička obsahuje 30,1 mg afliberceptu v 0,263 ml roztoku (114,3 mg/ml)
Jehla 18 G s filtrem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravitreální podání
Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
30,1 mg/0,263 ml
Jednotlivá dávka: 8 mg/0,07 ml
Přebytečný objem má být před podáním injekce vytlačen.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRANČÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/797/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

Pro místní informace naskenujte zde přístup na webovou stránku: https://www.pi.bayer.com/eylea3.
QR kód s odkazem na příbalovou informaci je zahrnut.

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK – INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Eylea 114,3 mg/ml injekce
aflibercept
intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30,1 mg/0,263 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
aflibercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 21 mg aflibercептu v 0,184 ml roztoku (114,3 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, arginin-hydrochlorid, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.
1 předplněná injekční stříkačka s dávkovacím systémem OcuClick

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravitreální podání
Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
21 mg/0,184 ml
Jednotlivá dávka: 8 mg/0,07 ml
Přebytečný objem má být před podáním injekce vytlačen.
Přečtěte si všechny pokyny, aby byla podaná správná dávka.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRANČÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/797/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

Pro místní informace naskenujte zde přístup na webovou stránku: https://www.pi.bayer.com/eylea4.
QR kód s odkazem na příbalovou informaci je zahrnut.

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ODLUPOVACÍ ŠTÍTEK PŘIPEVNĚNÝ NA VNITŘNÍ STRANU VÍČKA KRABIČKY – PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Eylea 114,3 mg/ml

2. POUŽITELNOST

EXP

3. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU – PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
aflibercept

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

21 mg/0,184 ml
Jednotlivá dávka: 8 mg/0,07 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK – PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Eylea 114,3 mg/ml injekce
aflibercept
Intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

21 mg/0,184 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro dospělého pacienta

Eylea 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
aflibercept

DOSPĚLÍ

Informace pro pečovatele o předčasně narozené dítě naleznete na druhé straně této příbalové informace. [platí pro 1 jazyk]

Informace pro pečovatele o předčasně narozené dítě naleznete dále na stránce. [platí pro 2 nebo více jazyků]

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Eylea a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Eylea podán
3. Jak Vám bude přípravek Eylea podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eylea uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Eylea a k čemu se používá

Přípravek Eylea je roztok, který se podává v injekci do oka pro léčbu onemocnění oka u dospělých označených jako

- neovaskulární (vlhká) forma věkem podmíněné makulární degenerace (vlhká forma VPMD),
- porucha zraku způsobená makulárním edémem v důsledku uzávěru (okluze) sítnicové žíly (okluze větve sítnicové žíly (BRVO) nebo centrální sítnicové žíly (CRVO)),
- porucha zraku v důsledku diabetického makulárního edému (DME),
- porucha zraku v důsledku myopické chorioideální neovaskularizace (myopická CNV).

Aflibercept, léčivá látka přípravku Eylea, blokuje aktivitu skupiny faktorů, známých jako vaskulární endoteliální růstový faktor A (VEGF-A) a placentární růstový faktor (PlGF).

Pokud jsou u pacientů s vlhkou formou VPMD a myopickou CNV v nadbytku, podílí se na abnormální tvorbě nových krevních cév v oku. Tyto nové krevní cévy mohou způsobit průsak složek krve do oka a eventuální poškození tkání v oku, které jsou důležité pro zrak.

U pacientů s CRVO dochází k blokádě hlavní cévy, která odvádí krev ze sítnice. Jako odpověď dochází ke zvýšení hladin VEGF, což způsobuje průsak tekutiny do sítnice, a tím zapříčiňuje otok žluté skvrny (makuly, tj. části sítnice zodpovědné za ostré vidění), což se označuje jako makulární otok (edém). Když je žlutá skvrna oteklá, centrální vidění se stává rozmazané.

U pacientů s BRVO je jedna nebo více větví hlavní krevní cévy, která odvádí krev ze sítnice, blokovaná. Hladiny VEGF jsou následkem toho zvýšené, což způsobuje prosakování tekutiny do sítnice, a tím zapříčiňuje makulární edém.

Diabetický makulární edém je otok sítnice, který se vyskytuje u pacientů s cukrovkou v důsledku prosakování tekutiny z cév v oblasti žluté skvrny (makuly). Makula je část sítnice, která je zodpovědná za ostré vidění. Když se vytvoří otok v oblasti makuly, dojde k rozmazání centrálního vidění.

Bylo prokázáno, že přípravek Eylea zastavuje v oku růst nových abnormálních cév, které často krvácejí a uniká z nich tekutina. Přípravek Eylea pomáhá stabilizovat a v mnoha případech zlepšit ztrátu zraku související s vlhkou formou VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopickou CNV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Eylea podán

Přípravek Eylea Vám nebude podán
- Jestliže jste **alergický(á)** na aflibercept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte aktivní infekci v oku nebo kolem oka nebo existuje podezření na ni (okulární nebo periokulární infekce).
- Jestliže máte závažný zánět oka (projevuje se jako bolest nebo zarudnutí).

Upozornění a opatření
Před podáním přípravku se poraďte se svým lékařem
- Pokud máte glaukom (zelený zákal).
- Pokud se u Vás v minulosti objevily záblesky světla nebo pohybující se vločky v zorném poli a jestliže jste začali pozorovat náhlé zvýšení velikosti a počtu vloček.
- Pokud u Vás byl proveden nebo je plánován chirurgický výkon na oku během předchozích nebo následujících čtyř týdnů.
- Pokud máte závažnou formu CRVO nebo BRVO (ischemická CRVO nebo BRVO), léčba přípravkem Eylea se nedoporučuje.

Dále je důležité, abyste věděl(a), že
- bezpečnost a účinnost přípravku Eylea při podávání do obou očí zároveň nebyla hodnocena a tento způsob použití může vést ke zvýšenému riziku vzniku nežádoucích účinků,
- injekce přípravku Eylea může u některých pacientů způsobit zvýšení tlaku v oku (nitrooční tlak) během 60 minut od podání injekce. Toto bude Váš lékař po každé injekci sledovat.
- pokud u Vás dojde k rozvoji infekce nebo zánětu uvnitř oka (endoftalmitida) nebo jiných komplikací, objeví se bolest oka nebo zvýšený nepříjemný pocit v oku, zhoršující se zarudnutí oka, rozmazané nebo zhoršené vidění a zvýšená citlivost na světlo. Je důležité, aby byly tyto příznaky diagnostikovány a léčeny co možná nejdříve,
- Váš lékař zkontroluje, zda máte další rizikové faktory, které by mohly zvýšit riziko trhliny nebo odchlípení jedné z vrstev v zadní části oka (odchlípení sítnice nebo její trhlina a odchlípení pigmentového epitelu sítnice nebo trhliny v něm), v takovém případě musí být přípravek Eylea podáván s opatrností,
- přípravek Eylea nemá být použit během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě,
- ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a minimálně tři měsíce po poslední injekci přípravku Eylea do sklivce používat účinnou antikoncepci.

Systémové použití inhibitorů VEGF, látek podobných těm, které jsou obsaženy v přípravku Eylea, může souviset s rizikem tvorby krevních sraženin, které blokují krevní cévy, což může vést k srdečnímu infarktu nebo mrtvici. Po injekci přípravku Eylea existuje teoretické riziko takových příhod. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti léčby pacientů s CRVO, BRVO, DME a myopickou CNV, kteří prodělali cévní

mozkovou příhodu nebo malou (přechodnou) mozkovou příhodu nebo srdeční záchvat během posledních 6 měsíců. Pokud se Vás jakýkoli z těchto stavů týká, bude přípravek Eylea podáván s opatrností.

K dispozici jsou pouze omezené zkoušenosti s léčbou
- pacientů s DME v důsledku diabetu (cukrovky) 1. typu,
- diabetiků s velmi vysokými průměrnými hladinami krevního cukru (tj. hladinami HbA1c nad 12 %),
- diabetiků s onemocněním oka způsobeným cukrovkou, které se označuje jako proliferativní diabetická retinopatie.

K dispozici nejsou žádné zkušenosti s léčbou
- pacientů s akutními infekcemi,
- pacientů s dalšími onemocněními oka, jako je odchlípení sítnice nebo makulární díra,
- diabetiků s nekontrolovaným vysokým krevním tlakem,
- pacientů jiné než asijské rasy s myopickou CNV,
- pacientů dříve léčených pro myopickou CNV,
- pacientů s poškozením mimo centrální část makuly (extrafoveolární léze) v důsledku myopické CNV.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, zváží Váš lékař tento nedostatek informací během Vaší léčby přípravkem Eylea.

Děti a dospívající
Použití přípravku Eylea u dětí a dospívajících mladších 18 let v jiné indikaci, než je retinopatie nedonošených (ROP), nebylo hodnoceno.

Další léčivé přípravky a Eylea
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
- Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a minimálně tři měsíce po poslední injekci přípravku Eylea do sklivce používat účinnou antikoncepci.

- Nejsou žádné zkušenosti s použitím přípravku Eylea u těhotných žen. Přípravek Eylea nemá být používán během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě. Pokud jste těhotná nebo plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem před léčbou přípravkem Eylea.

- Malé množství přípravku Eylea může přecházet do mateřského mléka. Účinky na kojeného novorozence/malé dítě nejsou známy. Eylea není doporučena během kojení. Pokud jste kojící žena, poraďte se s lékařem před léčbou přípravkem Eylea.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Po aplikaci injekce přípravku Eylea se u Vás mohou dočasně objevit poruchy zraku. Neřiďte vozidla a neobsluhujte stroje, dokud tyto poruchy přetrvávají.

Přípravek Eylea obsahuje
- méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.
- 0,015 mg polysorbátu 20 v jedné dávce 0,05 ml, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak Vám bude přípravek Eylea podáván

Lékař se zkušeností s aplikací injekcí do oka Vám bude podávat přípravek Eylea do oka za aseptických (čistých a sterilních) podmínek.

Doporučená dávka přípravku je 2 mg aflibercepu (0,05 ml).
Přípravek Eylea se podává jako injekce do oka (injekce do sklivce).

Před aplikací injekce Váš lékař použije dezinfekční prostředek pro důkladné očištění oka, aby zabránil infekci. Váš lékař Vám také podá lokální anestetikum pro snížení nebo zabránění bolesti, kterou můžete pociťovat během podávání injekce.

Vlhká forma VPMD

Pacientům s vlhkou formou VPMD bude podána jedna injekce měsíčně ve třech po sobě jdoucích dávkách, následně se podá další injekce za další dva měsíce.

Váš lékař rozhodne, zda léčebný interval mezi injekcemi zůstane každé dva měsíce nebo bude postupně prodloužen ve 2týdenních nebo 4týdenních intervalech, pokud bude Váš stav stabilní. Pokud se Váš stav zhorší, interval mezi injekcemi může být zkrácen.
Jestliže nebudete mít potíže nebo Vám lékař nedá jiné pokyny, není třeba, abyste lékaře mezi podáním injekcí navštěvovali.

Makulární edém v důsledku okluze retinální žíly (BRVO nebo CRVO)

Lékař stanoví léčebný plán, který pro Vás bude nejvhodnější. Léčbu zahájíte sérií injekcí přípravku Eylea podávaných jednou měsíčně.

Interval mezi dvěma injekcemi nemá být kratší než jeden měsíc.

Váš lékař může léčbu přípravkem Eylea ukončit, pokud pokračující léčba pro Vás nemá přínos.

Vaše léčba bude pokračovat injekcemi podávanými jednou měsíčně, dokud nebude Váš stav stabilní. Mohou být zapotřebí tři nebo více injekcí aplikovaných jednou měsíčně.

Váš lékař bude sledovat Vaši odpověď na léčbu a může pokračovat v léčbě postupným prodlužováním intervalu mezi injekcemi, dokud nebude dosažen stabilní stav. Pokud se Váš stav během léčby s prodlouženým léčebným intervalem začne zhoršovat, Váš lékař odpovídajícím způsobem intervaly zkrátí.

Na základě Vaší odpovědi na léčbu Váš lékař rozhodne o plánu následných vyšetření a následné léčbě.

Diabetický makulární edém (DME)

Pacienti s DME budou léčeni jednou injekcí měsíčně po dobu prvních pěti po sobě jdoucích dávek a poté s následným podáváním jedné injekce každé dva měsíce.

Léčebný interval může být udržován na základě vyšetření Vaším lékařem každé dva měsíce nebo přizpůsoben Vašemu zdravotnímu stavu. Váš lékař také rozhodne o plánu následných vyšetření.

Váš lékař může rozhodnout léčbu přípravkem Eylea ukončit, pokud bude zjištěno, že pokračující léčba pro Vás nemá přínos.

Myopická CNV

Pacienti s myopickou CNV budou léčeni jednorázovou injekcí. Další injekce dostanete pouze v případě, že vyšetření provedená Vaším lékařem zjistí, že se Váš stav nezlepšil.

Interval mezi injekcemi nemá být kratší než jeden měsíc.

Pokud Vaše onemocnění vymizí a pak se vrátí, Váš lékař může znovu zahájit léčbu.

Váš lékař rozhodne o plánu kontrolních vyšetření.

Podrobný návod k použití je uveden na konci příbalové informace v části „Jak připravit a podávat přípravek Eylea dospělým“.

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Eylea
Domluvte si novou schůzku pro vyšetření a podání injekce.

Ukončení léčby přípravkem Eylea
Před ukončením léčby se poraďte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mohou se potenciálně objevit **alergické reakce** (přecitlivělost). **Tyto reakce mohou být závažné a může být nutné, abyste ihned kontaktoval(a) Vašeho lékaře.**

Při podávání přípravku Eylea se mohou objevit některé nežádoucí účinky postihující oči, které jsou důsledkem injekčního podání. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být **závažné** a zahrnují **slepotu, těžkou infekci nebo zánět uvnitř oka** (endoftalmitida), **odchlípení, trhlinu nebo krvácení vrstvy citlivé na světlo v zadní části oka** (odchlípení nebo trhlina sítnice), **zakalení čočky** (katarakta)**, krvácení v oku** (krvácení do sklivce)**, odloučení gelové hmoty uvnitř oka od sítnice** (odloučení sklivce) a **zvýšení tlaku uvnitř oka**, viz bod 2. Tyto závažné nežádoucí účinky postihující oči se vyskytly u méně než 1 z každých 1 900 injekcí v klinických studiích.

Jestliže u Vás dojde po podání injekce k náhlému zhoršení zraku nebo k zhoršení bolesti a k zarudnutí oka, **okamžitě kontaktujte svého lékaře**.

Seznam hlášených nežádoucích účinků
Dále je uveden seznam nežádoucích účinků hlášených jako pravděpodobně související s injekčním podáním nebo s léčivým přípravkem samotným. Prosím, nebuďte znepokojeni, žádné z nich se u Vás nemusí objevit. Vždy se poraďte se svým lékařem, pokud budete mít podezření na jakékoli nežádoucí účinky.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):
- zhoršení zraku
- krvácení do zadní části oka (krvácení do sítnice)
- překrvení oka způsobené krvácením z drobných cév ve vnějších vrstvách oka
- bolest oka

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):
- odchlípení nebo trhlina jedné z vrstev v zadní části oka mající za následek záblesky světla s vločkami v zorném poli, což může někdy vést ke ztrátě zraku (trhlina/odchlípení v pigmentovém epitelu sítnice*, odchlípení/trhlina sítnice)
- * Stavy, o kterých je známo, že souvisí s VPMD; pozorované pouze u pacientů s vlhkou formou VPMD.
- degenerace sítnice mající za následek poruchu zraku
- krvácení v oku (krvácení do sklivce)
- určité formy zakalení čočky (katarakta)
- poškození povrchové vrstvy oční koule (rohovky)
- zvýšení nitroočního tlaku
- pohybující se skvrny v zorném poli (vločky)
- odchlípení gelovité hmoty uvnitř oka od sítnice (odchlípení sklivce, mající za následek záblesky světla s vločkami)
- pocit cizího tělesa v oku
- zvýšená tvorba slz
- otok očního víčka
- krvácení v místě vpichu injekce
- zarudnutí oka

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):
- alergické reakce (přecitlivělost)**

** Byly hlášeny alergické reakce, jako jsou vyrážka, svědění, kopřivka a několik případů závažných alergických (anafylaktických/anafylaktoidních) reakcí.
- těžký zánět nebo infekce uvnitř oka (endoftalmitida)
- zánět duhovky nebo jiných částí oka (iritida, uveitida, iridocyklitida, rozptyl světla v přední oční komoře pozorovaný při vyšetření oka)
- abnormální pocity v oku
- podráždění očního víčka
- otok přední vrstvy oční koule (rohovky)

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)
- slepota
- zakalení čočky následkem poranění (traumatická katarakta)
- zánět gelovité hmoty uvnitř oka
- hnis v oku

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
- zánět bílé části oka spojený se zarudnutím a bolestí (skleritida)

V klinických studiích byl u pacientů s vlhkou formou VPMD, kteří užívali přípravky na ředění krve, zaznamenán zvýšený výskyt krvácení z malých krevních cév ve vnější vrstvě oka (krvácení do spojivek). Frekvence výskytu těchto příhod byla mezi pacienty, kteří byli léčeni ranibizumabem, a pacienty, kteří byli léčeni přípravkem Eylea, srovnatelná.

Používání systémových inhibitorů VEGF, látek podobných jako látce v přípravku Eylea, může souviset s rizikem krevních sraženin, které blokují krevní cévy (arteriálních tromboembolických příhod), které mohou vést k srdečnímu infarktu nebo cévní mozkové příhodě. Existuje teoretické riziko takových příhod po podání injekce přípravku Eylea do oka.

Jako u jiných terapeutických proteinů existuje možnost imunitní reakce (tvorba protilátek) u přípravku Eylea.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Eylea uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Neotevřený blistr může být uchováván mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Eylea obsahuje
- Léčivou látkou je: aflibercept. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,09 ml, což odpovídá nejméně 3,6 mg afliberceptu. Jedna předplněná injekční stříkačka poskytuje dávku 2 mg afliberceptu v 0,05 ml.
- Dalšími složkami jsou: polysorbát 20 (E 432), monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (na úpravu pH), heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (na úpravu pH), chlorid sodný, sacharóza, voda pro injekci.

Více informací najdete v bodu 2 „Přípravek Eylea obsahuje polysorbát 20“.

Jak přípravek Eylea vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Eylea je injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce. Roztok je bezbarvý až světle žlutý.
Velikost balení: 1 předplněná injekční stříkačka.

Držitel rozhodnutí o registraci
Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlín
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68
Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél /Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400
Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521
Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroj informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Pro místní informace naskenujte zde přístup na webovou stránku: https://www.pi.bayer.com/eylea1.
QR kód s odkazem na příbalovou informaci je zahrnut.

.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Jak připravit a podávat přípravek Eylea dospělým

Předplněná injekční stříkačka má být použita **pouze na léčbu jednoho oka.**

Neotvírejte sterilní blistr předplněné stříkačky mimo čistou místnost určenou k aplikaci.

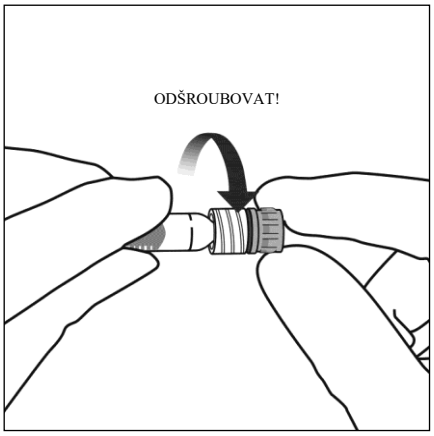
Předplněná stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg afliberceptu (odpovídá 0,05 ml). Přebytečný objem musí být před aplikací zlikvidován.

Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny jakékoli cizorodé částice a/nebo zabarvení, případně změněn fyzikální vzhled. Pozorujete-li takové změny, léčivý přípravek zlikvidujte.

Neotevřený blistr může být uchováván mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin. Po otevření blistru pokračujte za aseptických podmínek. Pro intravitreální injekci má být použita 30 G x ½palcová injekční jehla.

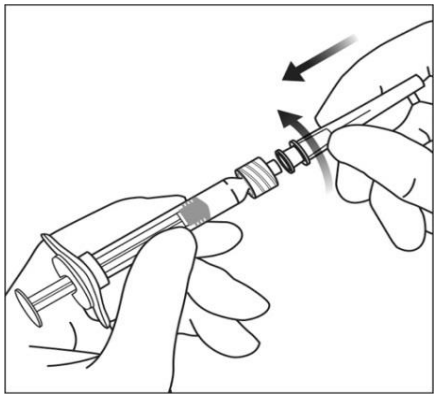
Návod k použití předplněné injekční stříkačky:

1. Až budete připraveni aplikovat přípravek Eylea, otevřete krabičku a vyjměte sterilní blistr. Opatrně otevřete blistr při zajištění sterility jeho obsahu. Nechte stříkačku ve sterilním zásobníku, dokud nejste připraveni k sestavení.
2. Za použití aseptické techniky vyjměte stříkačku ze sterilního blistru.
3. K sejmutí víčka stříkačky, držte stříkačku jednou rukou a druhou rukou uchopte víčko stříkačky pomocí palce a ukazováku. Pamatujte si, prosím: odšroubujte (neodlamujte) víčko stříkačky.

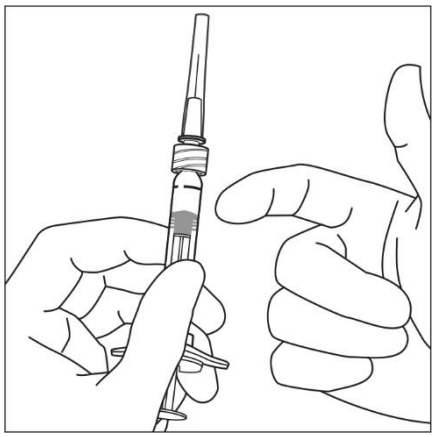


4. Pro zabránění ohrožení sterility přípravku nezatahujte zpět píst.

5. S použitím aseptické techniky pevně nasaďte otáčením injekční jehlu na Luer-lock hrot stříkačky.

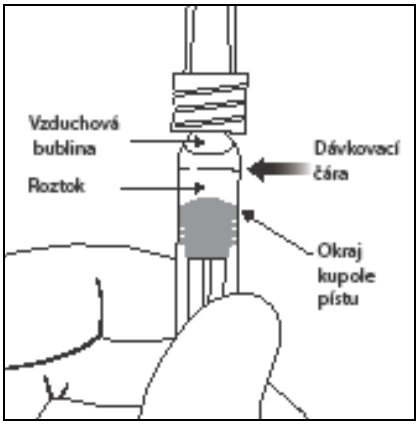


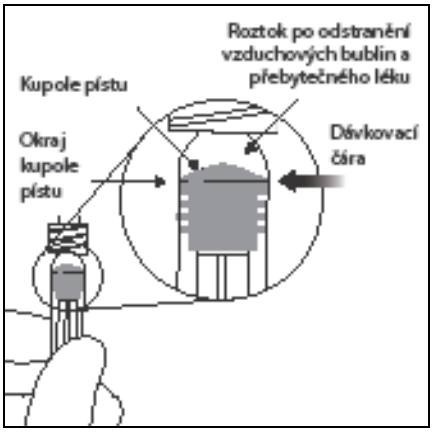
6. Držte stříkačku s jehlou směřující nahoru a zkontrolujte, zda v ní nejsou bubliny. Pokud jsou tam bubliny, jemně poklepejte na stříkačku prstem, až se bubliny dostanou do horní části.



7. Odstraňte všechny bubliny a vytlačte přebytečný léčivý přípravek pomalým stlačením tyče pístu tak, aby byl okraj kupole pístu (nikoliv špička kupole pístu) zarovnána s dávkovací čárkou na stříkačce (odpovídá 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercepu).

   Poznámka: toto přesné postavení pístu je velmi důležité, protože nesprávné postavení pístu může vést k podání větší nebo menší dávky, než je dávka doporučená.





8. Injekci aplikujte opatrným a stálým tlakem na píst. Jakmile píst dosáhne na dno injekční stříkačky, nevyvíjejte na něj další tlak. **Nepodávejte žádné reziduální množství roztoku pozorované ve stříkačce.**

9. Předplněná stříkačka je pouze na jedno použití. Extrakce více dávek z předplněné stříkačky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro pečovatele o předčasně narozené děti

Eylea 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
aflibercept

PŘEDČASNĚ NAROZENÉ DĚTI

Informace pro dospělé naleznete na druhé straně této příbalové informace. [platí pro 1 jazyk]

Informace pro dospělé naleznete na stránce výše. [platí pro 2 nebo více jazyků]

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tento přípravek dítěti podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře svého dítěte.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři dítěte. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Eylea a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude přípravek Eylea dítěti podán
3. Jak bude přípravek Eylea dítěti podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eylea uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Eylea a k čemu se používá

Přípravek Eylea je roztok, který se podává injekcí do oka. Přípravek Eylea patří do skupiny léků označovaných jako látky působící proti neovaskularizaci (tj. novotvorbě cév). Obsahuje léčivou látku označovanou jako aflibercept.

Přípravek Eylea se používá u předčasně narozených dětí k léčbě očního onemocnění zvaného retinopatie nedonošených (ROP). U dětí s ROP dochází k abnormálnímu růstu nových krevních cév v zadní části oka (sítnice), který je vyvolán vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem (VEGF). To může způsobit zhoršení zraku a v závažných případech trvalou slepotu.

Aflibercept, léčivá látka přípravku Eylea, blokuje aktivitu skupiny faktorů, známých jako vaskulární endoteliální růstový faktor A (VEGF-A) a placentární růstový faktor (PlGF).

Bylo prokázáno, že přípravek Eylea zastavuje v oku růst nových abnormálních cév, které často krvácejí a uniká z nich tekutina. Přípravek Eylea pomáhá stabilizovat a v mnoha případech zlepšit ztrátu zraku související s ROP.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude přípravek Eylea dítěti podán

Přípravek Eylea nebude dítěti podán
- Jestliže je **alergické** na aflibercept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- Jestliže má aktivní infekci v oku nebo kolem oka nebo existuje podezření na ni (infekce oka nebo jeho okolí).
- Jestliže má závažný zánět oka (projevuje se jako bolest nebo zarudnutí).

Upozornění a opatření
Před podáním přípravku se poraďte s lékařem svého dítěte
- Pokud byl dítěti proveden nebo je plánován chirurgický výkon na oku během předchozích nebo následujících čtyř týdnů.

Dále je důležité, abyste věděl(a), že

- injekce přípravku Eylea může u některých pacientů způsobit zvýšení tlaku v oku (nitrooční tlak) během 60 minut od podání injekce. Toto bude lékař Vašeho dítěte po každé injekci sledovat.
- pokud u dítěte dojde k rozvoji infekce nebo zánětu uvnitř oka (endoftalmitida) nebo jiných komplikací, u dítěte se může objevit **zarudnutí/podráždění oka, výtok z oka, otok očního víčka** a **zvýšená citlivost na světlo**. Je důležité, aby byly tyto příznaky diagnostikovány a léčeny co možná nejdříve. **Informujte ihned lékaře dítěte, pokud se u dítěte objeví jakékoli uvedené známky nebo příznaky.**
- lékař dítěte zkontroluje, zda má dítě další rizikové faktory, které by mohly zvýšit riziko trhliny nebo odchlípení jedné z vrstev v zadní části oka (odchlípení nebo trhlina sítnice), v takovém případě musí být přípravek Eylea podáván s opatrností.

Systémové použití inhibitorů VEGF, látek podobných těm, které jsou obsaženy v přípravku Eylea, může souviset s rizikem tvorby krevních sraženin, které blokují krevní cévy (arteriální tromboembolické příhody), což může vést k srdečnímu infarktu nebo mrtvici. Po injekci přípravku Eylea do oka existuje teoretické riziko takových příhod.

K dispozici nejsou žádné zkušenosti s léčbou
- pacientů s akutními infekcemi,
- pacientů s dalšími onemocněními oka, jako je odchlípení sítnice nebo makulární díra.

Pokud se Vašeho dítěte cokoli z výše uvedeného týká, zváží lékař dítěte tento nedostatek informací během léčby dítěte přípravkem Eylea.

Další léčivé přípravky a Eylea
Informujte lékaře svého dítěte o všech lécích, které užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Přípravek Eylea obsahuje
- méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.
- 0,003 mg polysorbátu 20 v jedné dávce 0,01 ml, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte lékaře, pokud má Vaše dítě jakékoli alergie.

3. Jak bude přípravek Eylea dítěti podáván

Lékař se zkušeností s aplikací injekcí do oka bude podávat přípravek Eylea do oka dítěte za aseptických (čistých a sterilních) podmínek.

Doporučená dávka přípravku je 0,4 mg afliberceptu (0,01 ml).
Přípravek Eylea se podává jako injekce do oka dítěte (injekce do sklivce).

Před aplikací injekce lékař Vašeho dítěte použije dezinfekční prostředek pro důkladné očištění oka, aby zabránil infekci. Lékař také podá dítěti lokální anestetikum pro snížení nebo zabránění bolesti, kterou dítě může pociťovat během podávání injekce.

Léčba se zahajuje jednou injekcí na jedno oko a může být podána i do druhého oka ve stejný den. Lékař dítěte bude sledovat stav oka (očí) dítěte. V závislosti na tom, jak dítě na léčbu odpovídá, lékař dítěte rozhodne, zda a kdy bude nutná další léčba. Interval léčby mezi 2 dávkami aplikovanými do stejného oka má být nejméně 4 týdny.
Podrobný návod k použití je uveden na konci příbalové informace v části „Jak připravit a podávat přípravek Eylea předčasně narozeným dětem“.

Ukončení léčby přípravkem Eylea
Pokud uvažujete o ukončení léčby dítěte přípravkem Eylea, poraďte se o tom s lékařem dítěte při příští návštěvě. Lékař dítěte Vám poradí a rozhodne, jak dlouho má být dítě přípravkem Eylea léčeno.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U více než jednoho předčasně narozeného dítěte byly hlášeny tyto nežádoucí účinky
- **odchlípení vrstvy v zadní části oka** (odchlípení sítnice)
- **krvácení do zadní části oka** (krvácení do sítnice)
- **krvácení do oka** způsobené krvácením z malých krevních cév ve vnějších vrstvách oka (spojivkové krvácení)
- **krvácení v místě injekce**
- **zvýšení očního tlaku**
- **otok očního víčka**

Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány při léčbě přípravkem Eylea **u dospělých**, jsou uvedeny níže. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout také u předčasně narozených dětí
- **alergické reakce** (přecitlivělost)

Ty mohou být závažné a vyžadují, abyste okamžitě kontaktoval(a) lékaře svého dítěte.

Nežádoucí účinky postihující oči v důsledku injekčního výkonu mohou být **závažné** a zahrnují
- **slepotu**
- závažnou **infekci nebo zánět** uvnitř oka (endoftalmitida)
- **odchlípení nebo trhlinu** vrstvy citlivé na světlo v zadní části oka **nebo krvácení** do ní (odchlípení nebo trhlina sítnice)
- **zakalení čočky** (šedý zákal)
- **krvácení v oku** (krvácení do sklivce)
- **odchlípení gelovité hmoty uvnitř oka od sítnice** (odchlípení sklivce)
- **zvýšení tlaku** uvnitř oka (zvýšení nitroočního tlaku), viz bod 2

Tyto závažné nežádoucí účinky postihující oči se v klinických studiích u dospělých vyskytly u méně než 1 z 1 900 injekcí.

Je důležité závažné nežádoucí účinky, jako je infekce uvnitř oka nebo odchlípení sítnice, co nejdříve zjistit a léčit je.
Okamžitě informujte lékaře dítěte, pokud si po injekci všimnete příznaků v oku dítěte, jako například
- **zarudnutí/podráždění**
- **výtok z oka**
- **otok víčka**
- **zvýšená citlivost na světlo**

Další nežádoucí účinky pozorované u dospělých jsou uvedeny níže.

Seznam hlášených nežádoucích účinků
Dále je uveden seznam nežádoucích účinků hlášených jako pravděpodobně související s injekčním podáním nebo s léčivým přípravkem samotným. Prosím, nebuďte znepokojen(a), žádné z nich se u Vašeho dítěte nemusí objevit. Vždy se poraďte s lékařem dítěte, pokud budete mít podezření na jakékoli nežádoucí účinky.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):
- zhoršení zraku
- krvácení do zadní části oka (krvácení do sítnice)
- krví zalité oko způsobené krvácením z drobných cév ve vnějších vrstvách oka
- bolest oka

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):
- odchlípení nebo trhlina jedné z vrstev v zadní části oka mající za následek záblesky světla s vločkami v zorném poli, což může někdy vést ke ztrátě zraku (trhlina/odchlípení v pigmentovém epitelu sítnice*, odchlípení/trhlina sítnice)

* Stavy, o kterých je známo, že souvisí s VPMD; pozorované pouze u pacientů s vlhkou formou VPMD.
- degenerace sítnice mající za následek poruchu zraku
- krvácení v oku (krvácení do sklivce)
- určité formy zakalení čočky (katarakta)
- poškození povrchové vrstvy oční koule (rohovky)
- zvýšení nitroočního tlaku
- pohybující se skvrny v zorném poli (vločky)
- odchlípení gelovité hmoty uvnitř oka od sítnice (odchlípení sklivce, mající za následek záblesky světla s vločkami)
- pocit cizího tělesa v oku
- zvýšená tvorba slz
- otok očního víčka
- krvácení v místě vpichu injekce
- zarudnutí oka

.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):
- alergické reakce (přecitlivělost)**

** Byly hlášeny alergické reakce, jako jsou vyrážka, svědění (pruritus), kopřivka (urtikarie) a několik případů závažných alergických (anafylaktických/anafylaktoidních) reakcí.
- těžký zánět nebo infekce uvnitř oka (endoftalmitida)
- zánět duhovky nebo jiných částí oka (iritida, uveitida, iridocyklitida, rozptyl světla v přední oční komoře pozorovaný při vyšetření oka)
- abnormální pocity v oku
- podráždění očního víčka
- otok přední vrstvy oční koule (rohovky)

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)
- slepota
- zakalení čočky následkem poranění (traumatická katarakta)
- zánět gelovité hmoty uvnitř oka
- hnis v oku

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
- zánět bílé části oka spojený se zarudnutím a bolestí (skleritida)

Používání systémových inhibitorů VEGF, látek podobných látce v přípravku Eylea, může souviset s rizikem krevních sraženin, které blokují krevní cévy (arteriálních tromboembolických příhod), které mohou vést

k srdečnímu infarktu nebo cévní mozkové příhodě. Existuje teoretické riziko takových příhod po podání injekce přípravku Eylea do oka.

Jako u jiných terapeutických proteinů existuje možnost imunitní reakce (tvorba protilátek) u přípravku Eylea.

Pokud máte jakékoli dotazy ohledně nežádoucích účinků, zeptejte se lékaře svého dítěte.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.
Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Eylea uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Neotevřený blistr může být uchováván mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Eylea obsahuje
- Léčivou látkou je: aflibercept. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,09 ml, což odpovídá nejméně 3,6 mg afliberceptu. Jedna předplněná injekční stříkačka poskytuje dávku 0,4 mg afliberceptu v 0,01 ml.
- Dalšími složkami jsou: polysorbát 20 (E 432), monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (na úpravu pH), heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (na úpravu pH), chlorid sodný, sacharóza, voda pro injekci.

Více informací najdete v bodu 2 „Přípravek Eylea obsahuje polysorbát 20“.

Jak přípravek Eylea vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Eylea je injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce. Roztok je bezbarvý až světle žlutý.
Velikost balení: 1 předplněná injekční stříkačka.

Držitel rozhodnutí o registraci
Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlín
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68
Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél /Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31–23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400
Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521
Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroj informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Pro místní informace naskenujte zde přístup na webovou stránku: https://www.pi.bayer.com/eylea1.
QR kód s odkazem na příbalovou informaci je zahrnut.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Jak připravit a podávat přípravek Eylea předčasně narozeným dětem

Předplněná injekční stříkačka má být použita **pouze na léčbu jednoho oka.** Extrakce více dávek z jedné předplněné injekční stříkačky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.

Neotvírejte sterilní blistr předplněné stříkačky mimo čistou místnost určenou k aplikaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Předplněná stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 0,4 mg afliberceptu (což odpovídá 0,01 ml). K léčbě předčasně narozených dětí musí být pro podání jedné dávky 0,4 mg afliberceptu (což odpovídá 0,01 ml) použito pediatrické dávkovací zařízení PICLEO v kombinaci s předplněnou injekční stříkačkou. Viz bod ***„Návod k použití předplněné injekční stříkačky“***.

Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny jakékoli cizorodé částice a/nebo zabarvení, případně změněn fyzikální vzhled. Pozorujete-li takové změny, léčivý přípravek zlikvidujte.

Neotevřený blistr může být uchováván mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin. Po otevření blistru pokračujte za aseptických podmínek.
Pro intravitreální injekci má být použita 30 G x ½palcová injekční jehla.

Návod k použití předplněné injekční stříkačky:
Při přípravě předplněné injekční stříkačky k podání předčasně narozeným dětem postupujte podle níže uvedených kroků 1 a 2, a poté se řiďte návodem k použití, který je součástí balení pediatrického dávkovacího zařízení PICLEO.

1. Až budete připraven(a) podat přípravek Eylea, otevřete krabičku a vyjměte sterilizovaný blistr. Opatrně otevřete blistr a zajistěte sterilitu jeho obsahu. Uchovávejte stříkačku ve sterilním blistru, dokud nebudete připraven(a) k sestavení.
2. Pomocí aseptické techniky vyjměte stříkačku ze sterilního blistru.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Eylea 40 mg/ml injekční roztok v injekční lahvičce
aflibercept

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Eylea a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Eylea podán
3. Jak Vám bude přípravek Eylea podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eylea uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Eylea a k čemu se používá

Přípravek Eylea je roztok, který se podává v injekci do oka pro léčbu onemocnění oka u dospělých označených jako

- neovaskulární (vlhká) forma věkem podmíněné makulární degenerace (vlhká forma VPMD),
- porucha zraku způsobená makulárním edémem v důsledku uzávěru (okluze) sítnicové žíly (okluze větve sítnicové žíly (BRVO) nebo centrální sítnicové žíly (CRVO)),
- porucha zraku v důsledku diabetického makulárního edému (DME),
- porucha zraku v důsledku myopické chorioideální neovaskularizace (myopická CNV).

Aflibercept, léčivá látka přípravku Eylea, blokuje aktivitu skupiny faktorů, známých jako vaskulární endoteliální růstový faktor A (VEGF-A) a placentární růstový faktor (PlGF).
Pokud jsou u pacientů s vlhkou formou VPMD a myopickou CNV v nadbytku, podílí se na abnormální tvorbě nových krevních cév v oku. Tyto nové krevní cévy mohou způsobit průsak složek krve do oka a eventuální poškození tkání v oku, které jsou důležité pro zrak.

U pacientů s CRVO dochází k blokádě hlavní cévy, která odvádí krev ze sítnice. Jako odpověď dochází ke zvýšení hladin VEGF, což způsobuje průsak tekutiny do sítnice, a tím zapříčiňuje otok žluté skvrny (makuly, tj. části sítnice zodpovědné za ostré vidění), což se označuje jako makulární otok (edém). Když je žlutá skvrna oteklá, centrální vidění se stává rozmazané.

U pacientů s BRVO je jedna nebo více větví hlavní krevní cévy, která odvádí krev ze sítnice, blokovaná. Hladiny VEGF jsou následkem toho zvýšené, což způsobuje prosakování tekutiny do sítnice, a tím zapříčiňuje makulární edém.

Diabetický makulární edém je otok sítnice, který se vyskytuje u pacientů s cukrovkou v důsledku prosakování tekutiny z cév v oblasti žluté skvrny (makuly). Makula je část sítnice, která je zodpovědná za ostré vidění. Když se vytvoří otok v oblasti makuly, dojde k rozmazání centrálního vidění.

Bylo prokázáno, že přípravek Eylea zastavuje v oku růst nových abnormálních cév, které často krvácejí a uniká z nich tekutina. Přípravek Eylea pomáhá stabilizovat a v mnoha případech zlepšit ztrátu zraku související s vlhkou formou VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopickou CNV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Eylea podán

Přípravek Eylea Vám nebude podán
- Jestliže jste alergický(á) na aflibercept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte aktivní infekci v oku nebo kolem oka nebo existuje podezření na ni (okulární nebo periokulární infekce).
- Jestliže máte závažný zánět oka (projevuje se jako bolest nebo zarudnutí).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku se poraďte se svým lékařem:

- Pokud máte glaukom (zelený zákal).
- Pokud se u Vás v minulosti objevily záblesky světla nebo pohybující se vločky v zorném poli a jestliže jste začali pozorovat náhlé zvýšení velikosti a počtu vloček.
- Pokud u Vás byl proveden nebo je plánován chirurgický výkon na oku během předchozích nebo následujících čtyř týdnů.
- Pokud máte závažnou formu CRVO nebo BRVO (ischemická CRVO nebo BRVO), léčba přípravkem Eylea se nedoporučuje.

Dále je důležité, abyste věděl(a), že

- bezpečnost a účinnost přípravku Eylea při podávání do obou očí zároveň nebyla hodnocena a tento způsob použití může vést ke zvýšenému riziku vzniku nežádoucích účinků,
- injekce přípravku Eylea může u některých pacientů způsobit zvýšení tlaku v oku (nitrooční tlak) během 60 minut od podání injekce. Toto bude Váš lékař po každé injekci sledovat.
- pokud u Vás dojde k rozvoji infekce nebo zánětu uvnitř oka (endoftalmitida) nebo jiných komplikací, objeví se bolest oka nebo zvýšený nepříjemný pocit v oku, zhoršující se zarudnutí oka, rozmazané nebo zhoršené vidění a zvýšená citlivost na světlo. Je důležité, aby byly tyto příznaky diagnostikovány a léčeny co možná nejdříve,
- Váš lékař zkontroluje, zda máte další rizikové faktory, které by mohly zvýšit riziko trhliny nebo odchlípení jedné z vrstev v zadní části oka (odchlípení sítnice nebo její trhlina a odchlípení pigmentového epitelu sítnice nebo trhliny v něm), v takovém případě musí být přípravek Eylea podáván s opatrností,
- přípravek Eylea nemá být použit během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě,
- ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a minimálně tři měsíce po poslední injekci přípravku Eylea do sklivce používat účinnou antikoncepci.

Systémové použití inhibitorů VEGF, látek podobných těm, které jsou obsaženy v přípravku Eylea, může souviset s rizikem tvorby krevních sraženin, které blokují krevní cévy, což může vést k srdečnímu infarktu nebo mrtvici. Po injekci přípravku Eylea existuje teoretické riziko takových příhod. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti léčby pacientů s CRVO, BRVO, DME a myopickou CNV, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu nebo malou (přechodnou) mozkovou příhodu nebo srdeční záchvat během posledních 6 měsíců. Pokud se Vás jakýkoli z těchto stavů týká, bude přípravek Eylea podáván s opatrností.

K dispozici jsou pouze omezené zkoušenosti s léčbou
- pacientů s DME v důsledku diabetu (cukrovky) 1. typu,
- diabetiků s velmi vysokými průměrnými hladinami krevního cukru (tj. hladinami HbA1c nad 12 %),
- diabetiků s onemocněním oka způsobeným cukrovkou, které se označuje jako proliferativní diabetická retinopatie.

K dispozici nejsou žádné zkušenosti s léčbou
- pacientů s akutními infekcemi,
- pacientů s dalšími onemocněními oka, jako je odchlípení sítnice nebo makulární díra,
- diabetiků s nekontrolovaným vysokým krevním tlakem,
- pacientů jiné než asijské rasy s myopickou CNV,
- pacientů dříve léčených pro myopickou CNV,
- pacientů s poškozením mimo centrální část makuly (extrafoveolární léze) v důsledku myopické CNV.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, zváží Váš lékař tento nedostatek informací během Vaší léčby přípravkem Eylea.

Děti a dospívající
Použití přípravku Eylea u dětí a dospívajících mladších 18 let nebylo hodnoceno, protože vlhká forma VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopická CNV se vyskytuje hlavně u dospělých. Proto není jeho použití u této věkové skupiny relevantní.

Další léčivé přípravky a Eylea
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
- Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a minimálně tři měsíce po poslední injekci přípravku Eylea do sklivce používat účinnou antikoncepci.

- Nejsou žádné zkušenosti s použitím přípravku Eylea u těhotných žen. Přípravek Eylea nemá být používán během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě. Pokud jste těhotná nebo plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem před léčbou přípravkem Eylea.

- Malé množství přípravku Eylea může přecházet do mateřského mléka. Účinky na kojeného novorozence/malé dítě nejsou známy. Eylea není doporučena během kojení. Pokud jste kojící žena, poraďte se s lékařem před léčbou přípravkem Eylea.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Po aplikaci injekce přípravku Eylea se u Vás mohou dočasně objevit poruchy zraku. Neřiďte vozidla a neobsluhujte stroje, dokud tyto poruchy přetrvávají.

Přípravek Eylea obsahuje
- méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je ‚bez sodíku'.
- 0,015 mg polysorbátu 20 v jedné dávce 0,05 ml, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak Vám bude přípravek Eylea podáván

Lékař se zkušeností s aplikací injekcí do oka Vám bude podávat přípravek Eylea do oka za aseptických (čistých a sterilních) podmínek.

Doporučená dávka přípravku je 2 mg afliberceptu (0,05 ml).
Přípravek Eylea se podává jako injekce do oka (injekce do sklivce).

Před aplikací injekce Váš lékař použije dezinfekční prostředek pro důkladné očištění oka, aby zabránil infekci. Váš lékař Vám také podá lokální anestetikum pro snížení nebo zabránění bolesti, kterou můžete pociťovat během podávání injekce.

Vlhká forma VPMD

Pacientům s vlhkou formou VPMD bude podána jedna injekce měsíčně ve třech po sobě jdoucích dávkách, následně se podá další injekce za další dva měsíce.

Váš lékař rozhodne, zda léčebný interval mezi injekcemi zůstane každé dva měsíce nebo bude postupně prodloužen ve 2týdenních nebo 4týdenních intervalech, pokud bude Váš stav stabilní. Pokud se Váš stav zhorší, interval mezi injekcemi může být zkrácen.

Jestliže nebudete mít potíže nebo Vám lékař nedá jiné pokyny, není třeba, abyste lékaře mezi podáním injekcí navštěvovali.

Makulární edém v důsledku okluze retinální žíly (BRVO nebo CRVO)

Lékař stanoví léčebný plán, který pro Vás bude nejvhodnější. Léčbu zahájíte sérií injekcí přípravku Eylea podávaných jednou měsíčně.

Interval mezi dvěma injekcemi nemá být kratší než jeden měsíc.

Váš lékař může léčbu přípravkem Eylea ukončit, pokud pokračující léčba pro Vás nemá přínos.

Vaše léčba bude pokračovat injekcemi podávanými jednou měsíčně, dokud nebude Váš stav stabilní. Mohou být zapotřebí tři nebo více injekcí aplikovaných jednou měsíčně.

Váš lékař bude sledovat Vaši odpověď na léčbu a může pokračovat v léčbě postupným prodlužováním intervalu mezi injekcemi, dokud nebude dosažen stabilní stav. Pokud se Váš stav během léčby s prodlouženým léčebným intervalem začne zhoršovat, Váš lékař odpovídajícím způsobem intervaly zkrátí.

Na základě Vaší odpovědi na léčbu Váš lékař rozhodne o plánu následných vyšetření a následné léčbě.

Diabetický makulární edém (DME)

Pacienti s DME budou léčeni jednou injekcí měsíčně po dobu prvních pěti po sobě jdoucích dávek a poté s následným podáváním jedné injekce každé dva měsíce.

Léčebný interval může být udržován na základě vyšetření Vaším lékařem každé dva měsíce nebo přizpůsoben Vašemu zdravotnímu stavu. Váš lékař také rozhodne o plánu následných vyšetření.

Váš lékař může rozhodnout léčbu přípravkem Eylea ukončit, pokud bude zjištěno, že pokračující léčba pro Vás nemá přínos.

Myopická CNV

Pacienti s myopickou CNV budou léčeni jedinou injekcí. Další injekce dostanete pouze v případě, že vyšetření provedená Vaším lékařem zjistí, že se Vaše onemocnění nezlepšilo.

Interval mezi injekcemi nemá být kratší než jeden měsíc.

Pokud Vaše onemocnění vymizí a pak se vrátí, Váš lékař může znovu zahájit léčbu.

Váš lékař rozhodne o plánu kontrolních vyšetření.

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Eylea
Domluvte si novou schůzku pro vyšetření a podání injekce.

Ukončení léčby přípravkem Eylea
Před ukončením léčby se poraďte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mohou se potenciálně objevit **alergické reakce** (přecitlivělost). **Tyto reakce mohou být závažné a může být nutné, abyste ihned kontaktoval(a) Vašeho lékaře.**

Při podávání přípravku Eylea se mohou objevit některé nežádoucí účinky postihující oči, které jsou důsledkem injekčního podání. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být **závažné** a zahrnují **slepotu, těžkou infekci nebo zánět uvnitř oka** (endoftalmitida)**, odchlípení, trhlinu nebo krvácení vrstvy citlivé na světlo v zadní části oka** (odchlípení nebo trhlina sítnice), **zakalení čočky** (katarakta)**, krvácení v oku** (krvácení do sklivce)**, odloučení gelové hmoty uvnitř oka od sítnice** (odloučení sklivce) a **zvýšení tlaku uvnitř oka,** viz bod 2. Tyto závažné nežádoucí účinky postihující oči se vyskytly u méně než 1 z každých 1 900 injekcí v klinických studiích.

Jestliže u Vás dojde po podání injekce k náhlému zhoršení zraku nebo k zhoršení bolesti a k zarudnutí oka, **okamžitě kontaktujte svého lékaře**.

Seznam hlášených nežádoucích účinků
Dále je uveden seznam nežádoucích účinků hlášených jako pravděpodobně související s injekčním podáním nebo s léčivým přípravkem samotným. Prosím, nebuďte znepokojeni, žádné z nich se u Vás nemusí objevit. Vždy se poraďte se svým lékařem, pokud budete mít podezření na jakékoli nežádoucí účinky.

Velmi časté nežádoucí účinky *(mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):*
- zhoršení zraku
- krvácení do zadní části oka (krvácení do sítnice)
- překrvení oka, způsobené krvácením z drobných cév ve vnějších vrstvách oka
- bolest oka

Časté nežádoucí účinky *(mohou postihnout až 1 z 10 osob):*
- odchlípení nebo trhlina jedné z vrstev v zadní části oka mající za následek záblesky světla s vločkami v zorném poli, což může někdy vést ke ztrátě zraku (trhlina/odchlípení v pigmentovém epitelu sítnice*, odchlípení/trhlina sítnice)
- degenerace sítnice (mající za následek poruchu zraku)
- krvácení v oku (krvácení do sklivce)
- určité formy zakalení čočky (katarakta)
- poškození povrchové vrstvy oční koule (rohovky)
- zvýšení nitroočního tlaku
- pohybující se skvrny v zorném poli (vločky)
- odchlípení gelovité hmoty uvnitř oka od sítnice (odchlípení sklivce, mající za následek záblesky světla s vločkami)
- pocit cizího tělesa v oku
- zvýšená tvorba slz
- otok očního víčka
- krvácení v místě vpichu injekce

- zarudnutí oka

*) Stavy, o kterých je známo, že souvisí s VPMD; pozorované pouze u pacientů s vlhkou formou VPMD.

Méně časté nežádoucí účinky *(mohou postihnout až 1 ze 100 osob):*
- alergické reakce (přecitlivělost)**
- těžký zánět nebo infekce uvnitř oka (endoftalmitida)
- zánět duhovky nebo jiných částí oka (iritida, uveitida, iridocyklitida, rozptyl světla v přední oční komoře pozorovaný při vyšetření oka)
- abnormální pocity v oku
- podráždění očního víčka
- otok přední vrstvy oční koule (rohovky)

** Byly hlášeny alergické reakce, jako jsou vyrážka, svědění (pruritus), kopřivka (urtikarie) a několik případů závažných alergických (anafylaktických/anafylaktoidních) reakcí.

Vzácné nežádoucí účinky *(mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)*
- slepota
- zakalení čočky následkem poranění (traumatická katarakta)
- zánět gelovité hmoty uvnitř oka
- hnis v oku

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
- zánět bílé části oka spojený se zarudnutím a bolestí (skleritida)

V klinických studiích byl u pacientů s vlhkou formou VPMD, kteří užívali přípravky na ředění krve, zaznamenán zvýšený výskyt krvácení z malých krevních cév ve vnější vrstvě oka (krvácení do spojivek). Frekvence výskytu těchto příhod byla mezi pacienty, kteří byli léčeni ranibizumabem, a pacienty, kteří byli léčeni přípravkem Eylea, srovnatelná.

Používání systémových inhibitorů VEGF, látek podobných jako látce v přípravku Eylea, může souviset s rizikem krevních sraženin, které blokují krevní cévy (arteriálních tromboembolických příhod), které mohou vést k srdečnímu infarktu nebo cévní mozkové příhodě. Existuje teoretické riziko takových příhod po podání injekce přípravku Eylea do oka.

Jako u jiných terapeutických proteinů existuje možnost imunitní reakce (tvorba protilátek) u přípravku Eylea.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři . Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Eylea uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Neotevřená injekční lahvička může být uchovávána mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu.

- Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Eylea obsahuje
- Léčivou látkou je: aflibercept. Jedna injekční lahvička obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,1 ml, což odpovídá nejméně 4 mg aflibercептu. Jedna injekční lahvička poskytuje dávku 2 mg aflibercептu v 0,05 ml.
- Dalšími složkami jsou: polysorbát 20 (E 432), monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (na úpravu pH), heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (na úpravu pH), chlorid sodný, sacharóza, voda pro injekci.

Více informací najdete v bodu 2 „Přípravek Eylea obsahuje polysorbát 20“.

Jak přípravek Eylea vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Eylea je injekční roztok (injekce) v injekční lahvičce. Roztok je bezbarvý až světle žlutý.
Velikost balení: 1 injekční lahvička + 1 jehla s filtrem.

Držitel rozhodnutí o registraci
Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80
Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111
Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000
Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48
Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65
Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00
España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
Ireland
Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-216 3300
Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00
Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1
Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63
Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68
Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél /Tel: +32-(0)2-535 63 11
Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100
Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05
Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31–23-799 1000
Norge
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00
Österreich
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460
Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00
Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00
România
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00
Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400
Slovenská republika
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11
Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521
Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroj informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Pro místní informace naskenujte zde přístup na webovou stránku: https://www.pi.bayer.com/eylea2.
QR kód s odkazem na příbalovou informaci je zahrnut.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Injekční lahvička má být použita pouze na **léčbu jednoho oka**.

Injekční lahvička obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg afliberceptu (odpovídá 0,05 ml). Přebytečný objem musí být před aplikací zlikvidován.

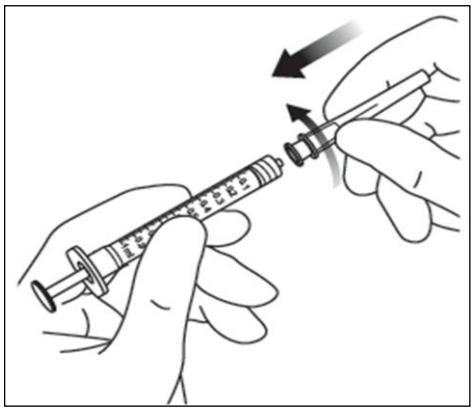
Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny jakékoli cizorodé částice a/nebo zabarvení, případně změněn fyzikální vzhled. Pozorujete-li takové změny, léčivý přípravek zlikvidujte.

Neotevřená lahvička může být uchovávána mimo chladničku při teplotě do 25°C po dobu až 24 hodin. Po otevření lahvičky pokračujte za aseptických podmínek.
Pro intravitreální injekci má být použita 30 G x ½ palcová injekční jehla.

Návod k použití injekční lahvičky:

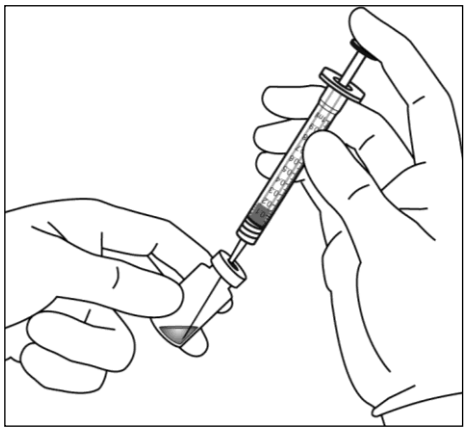
1. Sejměte plastové víčko a dezinfikujte vnější část pryžové zátky lahvičky.

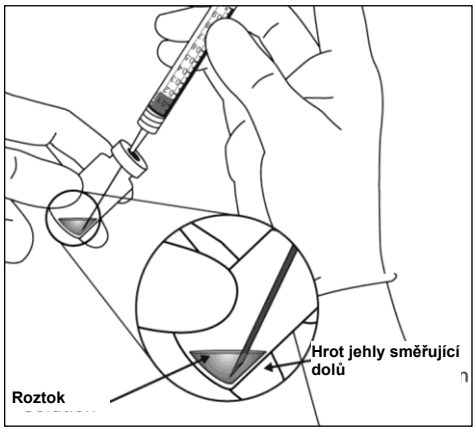
2. Nasaďte 18 G jehlu s filtrem o velikosti 5 mikrometrů dodávanou v balení ke sterilní stříkačce Luer-lock 1ml.



3. Zasuňte jehlu s filtrem do středu zátky lahvičky tak, aby byla jehla zasunuta do lahvičky celá a hrotem se dotýkala dna nebo okraje dna lahvičky.

4. Za použití aseptické techniky natáhněte celý obsah lahvičky s přípravkem Eylea do stříkačky a držte přitom lahvičku ve svislé poloze mírně nakloněnou pro usnadnění úplného nasátí. Abyste zabránily natáhnutí vzduchu, zajistěte, aby byl zkosený hrot jehly s filtrem ponořen v tekutině. Během plnění stříkačky udržujte lahvičku nakloněnou tak, aby byl zkosený hrot jehly ponořený v tekutině.

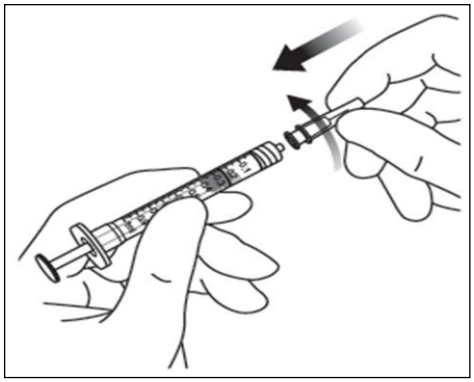




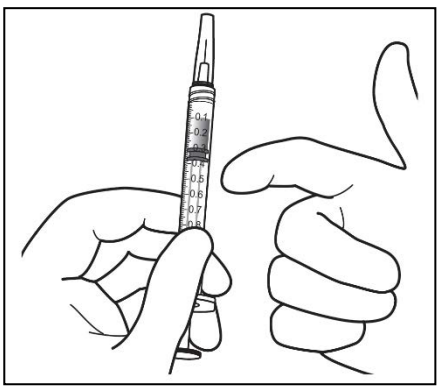
5. Ujistěte se, že píst stříkačky je při vyprazdňování lahvičky vytažen dostatečně daleko tak, aby jehla s filtrem byla úplně vyprázdněna.

6. Sejměte jehlu s filtrem ze stříkačky a správně ji zlikvidujte.
Pozn.: Jehla s filtrem není určena pro aplikaci do sklivce.

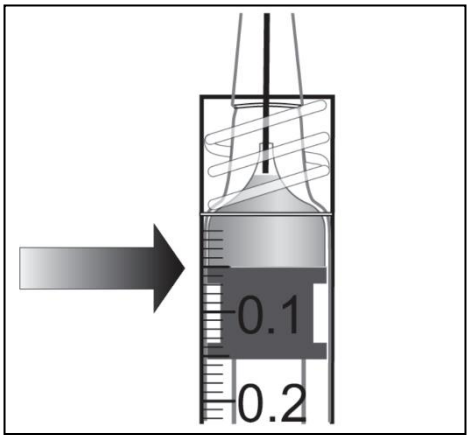
7. Při dodržení aseptické techniky pevně nasaďte otáčením 30 G x ½ palcovou injekční jehlu na Luer-lock hrot stříkačky.

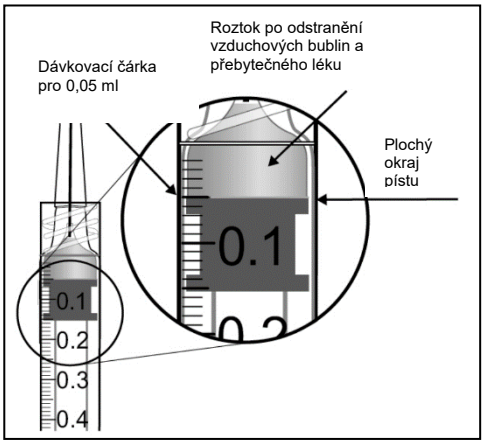


8. Držte stříkačku s jehlou směřující nahoru, zkontrolujte, zda nejsou v stříkačce bubliny. Pokud jsou v ní bubliny, jemně na stříkačku poklepejte prstem, dokud se bubliny nedostanou nahoru.



9. Odstraňte všechny bubliny a vytlačte přebytečný léčivý přípravek pomalým stlačením plunžrového pístu tak, že plochý okraj pístu bude zarovnán s čárkou, která označuje 0,05 ml na stříkačce.





10. Injekční lahvička je určena pouze pro jednou použití. Extrakce více dávek z jednotlivé injekční lahvičky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.

    Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok
aflibercept

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Eylea a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Eylea podán
3. Jak Vám bude přípravek Eylea podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eylea uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Eylea a k čemu se používá

Co je přípravek Eylea
Přípravek Eylea obsahuje léčivou látku aflibercept. Patří do skupiny léčivých přípravků, které se nazývají antineovaskularizační látky (látky zabraňující abnormální tvorbě cév).

Lékař Vám bude podávat přípravek Eylea v injekci do oka k léčbě poruch oka u dospělých označených jako:
- vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace (vlhká forma VPMD),
- porucha zraku v důsledku diabetického makulárního edému (DME).

Tyto poruchy postihují žlutou skvrnu sítnice. Žlutá skvrna je centrální část membrány citlivé na světlo, nacházející se v zadní části oka. Je důležitá pro jasné vidění.
Vlhká forma VPMD vzniká při abnormální tvorbě nových krevních cév a jejich růstu pod žlutou skvrnou. Z těchto abnormálních krevních cév může do oka prosakovat tekutina nebo krev. Prosakující cévy, které způsobují otok žluté skvrny, způsobují také DME. Obě poruchy mohou ovlivnit Váš zrak.

Jak přípravek Eylea funguje
Přípravek Eylea zastavuje v oku růst nových abnormálních cév. Přípravek Eylea pomáhá stabilizovat a v mnoha případech zlepšit zrak.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Eylea podán

Přípravek Eylea nedostanete
- jestliže jste alergický(á) na aflibercept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte infekci v oku nebo kolem oka.
- jestliže pociťujete bolest nebo zarudnutí v oku (závažný zánět oka).

Upozornění a opatření
Před podáním přípravku Eylea, seporaďte se svým lékařem:
- Pokud máte glaukom (zelený zákal) – onemocnění oka způsobené vysokým tlakem v oku.
- Pokud se u Vás v minulosti objevily záblesky světla nebo pohybující se tmavé skvrnky v zorném poli a jestliže jste začal(a) pozorovat náhlé zvýšení jejich velikosti a počtu.
- Pokud u Vás byl během posledních 4 týdnů proveden chirurgický výkon na oku nebo je takový výkon plánován na dobu následujících 4 týdnů.

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví následující stavy:
- zarudlé oko
- bolest oka
- zhoršující se nepříjemné pocity
- rozmazané nebo zhoršené vidění
- zvýšená citlivost na světlo

Může se jednat o příznaky zánětu nebo infekce a je možné, že Vám lékař Vám přestane přípravek Eylea podávat.

Dále je důležité, abyste věděl(a), že:
- bezpečnost a účinnost přípravku Eylea při současném podávání do obou očí nebyly hodnoceny a tento způsob použití může zvýšit riziko vzniku nežádoucích účinků.
- injekce přípravku Eylea mohou u některých pacientů způsobit zvýšení tlaku v oku během 60 minut od podání injekce. Toto bude lékař po každé injekci sledovat.
- lékař zkontroluje, zda se u Vás nevyskytují další rizikové faktory, které by mohly zvýšit riziko trhliny nebo odchlípení jedné z vrstev v zadní části oka. V takových případech Vám lékař bude přípravek Eylea podávat s opatrností.
- ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a nejméně 4 týdny po poslední injekci přípravku Eylea používat účinnou antikoncepci.

Podání látek podobných těm, které jsou obsaženy v přípravku Eylea, může souviset s rizikem tvorby krevních sraženin blokujících krevní cévy, které mohou vést k srdečnímu infarktu nebo cévní mozkové příhodě. To by se teoreticky mohlo stát také po injekci přípravku Eylea do oka. Pokud jste prodělal(a) cévní mozkovou příhodu, malou mozkovou příhodu nebo srdeční záchvat během posledních 6 měsíců, bude Vám lékař přípravek Eylea podávat s opatrností.

Děti a dospívající
Použití přípravku Eylea u dětí a dospívajících mladších 18 let nebylo hodnoceno, protože uvedená onemocnění se vyskytují hlavně u dospělých. Proto není jeho použití u této věkové skupiny relevantní.

Další léčivé přípravky a přípravek Eylea
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
- Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a minimálně 4 měsíce po poslední injekci přípravku Eylea používat účinnou antikoncepci.
- S používáním přípravku Eylea u těhotných žen existují omezené zkušenosti.. Ženám nemá být přípravek Eylea podáván během těhotenství, pokud potenciální přínos pro ženu nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě.
- Malé množství přípravku Eylea může přecházet do mateřského mléka. Účinky na kojeného novorozence/dítě nejsou známy. Eylea není doporučena v období kojení. Pokud jste kojící žena, poraďte se s lékařem před léčbou přípravkem Eylea.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, než Vám bude tento přípravek podán.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Po podání přípravku Eylea, se u Vás mohou dočasně objevit problémy s viděním. Neřiďte vozidla ani neobsluhujte stroje, dokud tyto poruchy přetrvávají.

Eylea obsahuje polysorbát 20
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,021 mg polysorbátu 20 v jedné dávce 0,07 ml, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak Vám bude přípravek Eylea podáván

Doporučená dávka je 8 mg aflibercептu na jednu injekci.

- Během prvních 3 měsíců dostanete každý měsíc 1 injekci.
- Potom můžete dostávat injekce až každých 5 měsíců. Lékař rozhodne o frekvenci podávání podle stavu oka.

Způsob podání
Lékař Vám podá injekci přípravku Eylea do oka (injekce do sklivce).

Před podáním injekce Lékař použije dezinfekční prostředek pro důkladné očištění oka, aby zabránil infekci. Lékař Vám také podá oční kapky (místní anestetikum) k znecitlivění oka za účelem snížení nebo zabránění bolesti během podávání injekce.

Pokud vynecháte dávku přípravku Eylea
Domluvte si co nejdříve novou schůzku s lékařem.

Před ukončením léčby přípravkem Eylea
Před ukončením léčby se poraďte s lékařem. Ukončení léčby může zvýšit riziko ztráty zraku a Váš zrak se může zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.
Nežádoucí účinky injekce přípravku Eylea jsou způsobeny buď samotným lékem nebo podáním injekce a většinou postihují oko.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.
Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících stavů, okamžitě kontaktujte svého lékaře:
- častý nežádoucí účinek, který může postihnout až 1 z 10 osob
  - zakalení čočky (šedý zákal)
  - krvácení v zadní části oka (krvácení v sítnici)
  - zvýšení tlaku v oku
  - krvácení uvnitř oka (krvácení do sklivce)

- méně častý nežádoucí účinek, který může postihnout až 1 ze 100 osob
  - některé formy zákalu čočky (subkapsulární/nukleární katarakta)
  - odchlípení, trhlina nebo krvácení vrstvy v zadní části oka citlivé na světlo, jejichž důsledkem jsou záblesky světla se sklivcovými vločkami, někdy vedoucí ke ztrátě zraku (odchlípení nebo trhlina sítnice)

Další možné nežádoucí účinky
Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):
- alergické reakce
- pohybující se skvrny v zorném poli (sklivcové vločky)
- odchlípení gelovité hmoty uvnitř oka od sítnice (odchlípení sklivce)
- snížená zraková ostrost
- bolest oka
- krvácení v oku (krvácení spojivky)
- poškození průhledné vrstvy očního bulbu před duhovkou (narušení povrchu rohovky)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):
- odchlípení nebo natržení jedné z vrstev v zadní části oka, což má za následek záblesky světla s pohybujícími se skvrnami, které někdy přechází ve ztrátu zraku (trhlina/odchlípení pigmentového epitelu sítnice)
- zánět duhovky, jiných částí oka nebo gelovité hmoty uvnitř oka (záněty živnatky, duhovky a řasnatého tělesa, sklivce)
- některé formy zákalu čočky (kortikální katarakta)
- poškození přední vrstvy očního bulbu (mechanické poškození rohovky)
- rozmazané vidění
- bolest oka v místě injekce
- pocit cizího tělesa v oku
- zvýšená tvorba slz
- krvácení v místě injekce
- zarudnutí oka
- otok očního víčka
- zarudnutí oka (překrvení oka)
- podráždění v místě injekce

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):
- otok přední vrstvy očního bulbu (otok rohovky)
- zakalení čočky
- degenerace membrány citlivé na světlo v zadní části oka (degenerace sítnice)
- podráždění očních víček

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
- zánět bílé části oka spojený se zarudnutím a bolestí (skleritida)

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky, které však nebyly v klinických studiích hlášeny:
- abnormální pocit v oku
- zakalení čočky, zakalení čočky v důsledku poranění
- poškození povrchu čiré přední části oka (defekt epitelu rohovky)
- zánět jiných částí oka (záblesky světla v přední oční komoře)
- závažný zánět nebo infekce uvnitř oka
- slepota
- zakalení čočky po poranění (traumatická katarakta)
- hnis v oku
- závažné alergické reakce

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Eylea uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Neotevřená lahvička může být uchovávána mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Eylea obsahuje
- Léčivou látkou je aflibercept. Jeden ml roztoku obsahuje 114,3 mg afliberceptu. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,263 ml roztoku. To poskytuje jednu dávku 0,07 ml obsahující 8 mg afliberceptu.
- Dalšími složkami jsou: sacharóza, arginin-hydrochlorid, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, voda pro injekci.

Více informací najdete v bodu 2 „Přípravek Eylea obsahuje polysorbát 20“.

Jak přípravek Eylea vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Eylea je injekční roztok (injekce). Roztok je bezbarvý až světle žlutý.
Velikost balení: 1 injekční lahvička + 1 jehla s filtrem.

Držitel rozhodnutí o registraci
Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlín
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23 – 799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroj informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

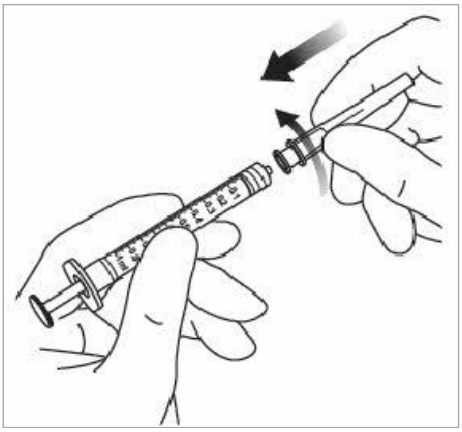
Pro místní informace naskenujte zde přístup na webovou stránku: https://www.pi.bayer.com/eylea3.
QR kód s odkazem na příbalovou informaci je zahrnut.

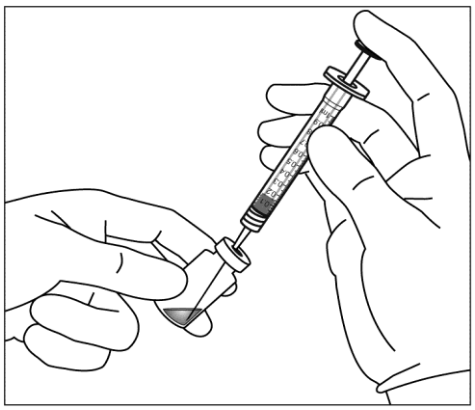
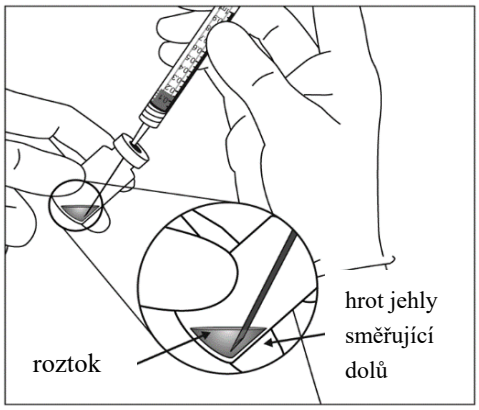
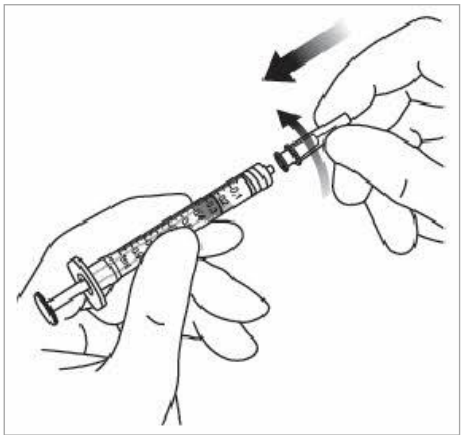
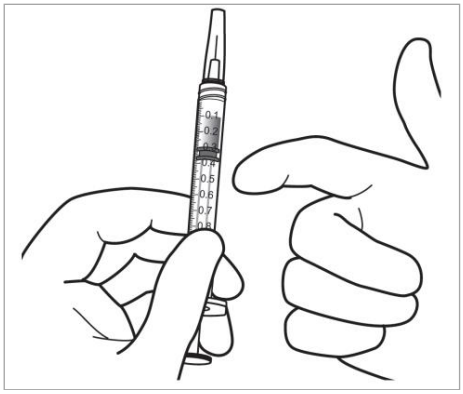
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

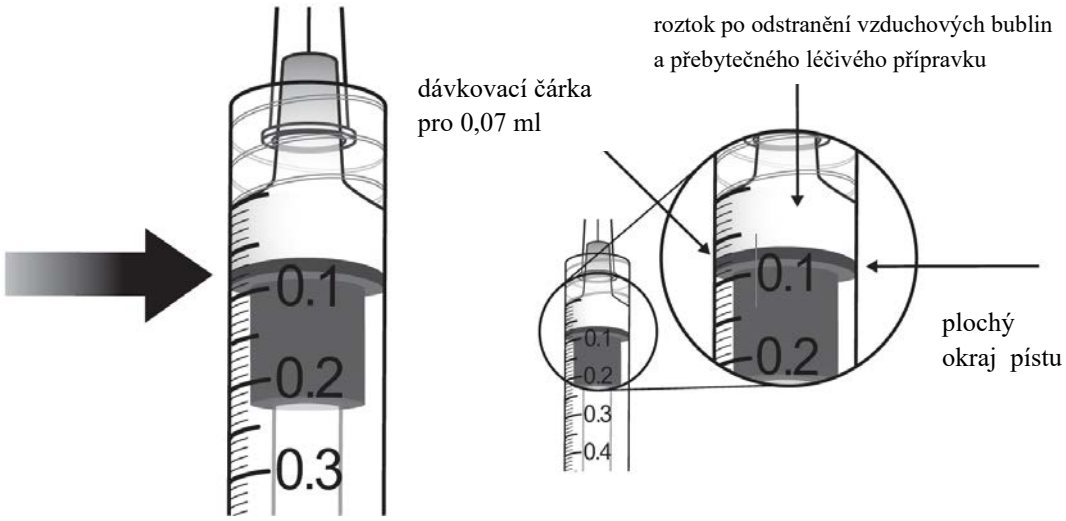
Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití pro jedno oko. Extrakce více dávek z jednotlivé injekční lahvičky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.

Nepoužívejte, pokud jsou obal nebo jeho součásti po datu použitelnosti, jsou poškozené nebo pokud s nimi bylo manipulováno.
Zkontrolujte štítek na injekční lahvičce, abyste se ujistili, že máte sílu přípravku Eylea, kterou zamýšlíte použít. K podání dávky 8 mg je třeba použít injekční lahvičku přípravku Eylea 114,3 mg/ml.

Intravitreální injekce se má provádět za použití injekční jehly 30 G × ½ palce (není součástí balení).
Použití menší velikosti jehly (vyšší G), než je doporučená injekční jehla 30 G × ½ palce, může vést ke zvýšení síly pří aplikaci injekce.

1.	Před podáním vizuálně zkontrolujte injekční roztok. **Nepoužívejte** injekční lahvičku, pokud jsou v ní viditelné částice, zákal nebo změna barvy.
2.	Sejměte plastové víčko a dezinfikujte vnější část pryžové zátky injekční lahvičky.
3.	Proveďte kroky 3-10 za použití aseptické techniky. Nasaďte jehlu s filtrem dodávanou v balení k 1ml sterilní stříkačce Luer-lock. 
4.	Zasuňte jehlu s filtrem do středu zátky injekční lahvičky tak, aby byla jehla zasunuta do injekční lahvičky celá a hrotem se dotýkala dna nebo okraje dna injekční lahvičky.
5.	Natáhněte celý obsah injekční lahvičky s přípravkem Eylea do stříkačky a udržujte přitom lahvičku ve svislé poloze mírně nakloněnou pro usnadnění úplného natažení. Aby se zabránilo natažení vzduchu, zajistěte, aby byl zkosený hrot jehly s filtrem ponořen v tekutině.

	Během plnění stříkačky udržujte lahvičku nakloněnou tak, aby byl zkosený hrot jehly ponořený v tekutině.
	 
6.	Ujistěte se, že píst stříkačky je při vyprazdňování lahvičky vytažen dostatečně daleko tak, aby jehla s filtrem byla úplně vyprázdněna. Po podání injekce se musí veškerý nepoužitý přípravek zlikvidovat.
7.	Sejměte jehlu s filtrem ze stříkačky a správně ji zlikvidujte. **Pozn.:** Jehla s filtrem **není určena** pro aplikaci do sklivce.
8.	Otáčením pevně nasaďte injekční jehlu 30 G × ½ palce na hrot stříkačky Luer-lock. 
9.	Držte stříkačku s jehlou směřující nahoru, zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce bubliny. Pokud jsou v ní bubliny, jemně na stříkačku poklepejte prstem, dokud se bubliny nedostanou nahoru. 

10.	Odstraňte všechny bubliny a vytlačte přebytečný léčivý přípravek pomalým stlačením pístu tak, že plochý okraj pístu bude zarovnán s čárkou, která označuje **0,07 ml** na stříkačce.
	

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
aflibercept

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Eylea a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Eylea podán
3. Jak Vám bude přípravek Eylea podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eylea uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Eylea a k čemu se používá

Co je přípravek Eylea
Přípravek Eylea obsahuje léčivou látku aflibercept. Patří do skupiny léčivých přípravků, které se nazývají antineovaskularizační látky (látky zabraňující abnormální tvorbě cév).

Lékař Vám bude podávat přípravek Eylea v injekci do oka k léčbě poruch oka u dospělých označených jako:
- vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace (vlhká forma VPMD),
- porucha zraku v důsledku diabetického makulárního edému (DME).

Tyto poruchy postihují žlutou skvrnu sítnice. Žlutá skvrna je centrální část membrány citlivé na světlo, nacházející se v zadní části oka. Je důležitá pro jasné vidění.
Vlhká forma VPMD vzniká při abnormální tvorbě nových krevních cév a jejich růstu pod žlutou skvrnou. Z těchto abnormálních krevních cév může do oka prosakovat tekutina nebo krev. Prosakující cévy, které způsobují otok žluté skvrny, způsobují také DME. Obě poruchy mohou ovlivnit zrak.

Jak přípravek Eylea funguje
Přípravek Eylea zastavuje v oku růst nových abnormálních cév. Přípravek Eylea pomáhá stabilizovat a v mnoha případech zlepšit zrak.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Eylea podán

Přípravek Eylea nedostanete
- jestliže jste alergický(á) na aflibercept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte infekci v oku nebo kolem oka.
- jestliže pociťujete bolest nebo zarudnutí v oku (závažný zánět oka).

Upozornění a opatření
Před podáním přípravku Eylea se poraďte se svým lékařem:
- Pokud máte glaukom (zelený zákal) – onemocnění oka způsobené vysokým tlakem v oku.
- Pokud se u Vás v minulosti objevily záblesky světla nebo pohybující se tmavé skvrnky v zorném poli a jestliže jste začal(a) pozorovat náhlé zvýšení jejich velikosti a počtu.
- Pokud u Vás byl během posledních 4 týdnů proveden chirurgický výkon na oku nebo je takový výkon plánován na dobu následujících 4 týdnů.

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví následující stavy:
- zarudlé oko
- bolest oka
- zhoršující se nepříjemné pocity
- rozmazané nebo zhoršené vidění
- zvýšená citlivost na světlo

Může se jednat o příznaky zánětu nebo infekce a je možné, že Vám lékař přestane přípravek Eylea podávat.

Dále je důležité, abyste věděl(a), že:
- bezpečnost a účinnost přípravku Eylea při současném podávání do obou očí nebyly hodnoceny a tento způsob použití může zvýšit riziko vzniku nežádoucích účinků.
- injekce přípravku Eylea mohou u některých pacientů způsobit zvýšení tlaku v oku během 60 minut od podání injekce. Toto bude lékař po každé injekci sledovat.
- lékař zkontroluje, zda se u Vás nevyskytují další rizikové faktory, které by mohly zvýšit riziko trhliny nebo odchlípení jedné z vrstev v zadní části oka. V takových případech Vám lékař bude přípravek Eylea podávat s opatrností.
- ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a nejméně 4 týdny po poslední injekci přípravku Eylea používat účinnou antikoncepci.

Podání látek podobných těm, které jsou obsaženy v přípravku Eylea, může souviset s rizikem tvorby krevních sraženin blokujících krevní cévy, které mohou vést k srdečnímu infarktu nebo cévní mozkové příhodě. To by se teoreticky mohlo stát také po injekci přípravku Eylea do oka. Pokud jste prodělal(a) cévní mozkovou příhodu, malou mozkovou příhodu nebo srdeční záchvat během posledních 6 měsíců, bude Vám lékař přípravek Eylea podávat s opatrností.

Děti a dospívající
Použití přípravku Eylea u dětí a dospívajících mladších 18 let nebylo hodnoceno, protože uvedená onemocnění se vyskytují hlavně u dospělých. Proto není jeho použití u této věkové skupiny relevantní.

Další léčivé přípravky a přípravek Eylea
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
- Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a minimálně 4 měsíce po poslední injekci přípravku Eylea používat účinnou antikoncepci.
- S používáním přípravku Eylea u těhotných žen existují omezené zkušenosti. Ženám nemá být přípravek Eylea podáván během těhotenství, pokud potenciální přínos pro ženu nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě.
- Malé množství přípravku Eylea může přecházet do mateřského mléka. Účinky na kojeného novorozence/dítě nejsou známy. Eylea není doporučena v období kojení.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, než Vám bude tento přípravek podán.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Po podání přípravku Eylea, se u Vás mohou dočasně objevit problémy s viděním. Neřiďte vozidla ani neobsluhujte stroje, dokud tyto poruchy přetrvávají.

Eylea obsahuje polysorbát 20
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,021 mg polysorbátu 20 v jedné dávce 0,07 ml, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie,

3. Jak Vám bude přípravek Eylea podáván

Doporučená dávka je 8 mg aflibercептu na jednu injekci.

- Během prvních 3 měsíců dostanete každý měsíc 1 injekci.
- Potom můžete dostávat injekce až každých 5 měsíců. Lékař rozhodne o frekvenci podávání podle stavu oka.

Způsob podání
Lékař Vám podá injekci přípravku Eylea do oka (injekce do sklivce).

Před podáním injekce Lékař použije dezinfekční prostředek pro důkladné očištění oka, aby zabránil infekci. Lékař Vám také podá oční kapky (místní anestetikum) k znecitlivění oka za účelem snížení nebo zabránění bolesti během podávání injekce.

Pokud vynecháte dávku přípravku Eylea
Domluvte si co nejdříve novou schůzku s lékařem.

Před ukončením léčby přípravkem Eylea
Před ukončením léčby se poraďte s lékařem. Ukončení léčby může zvýšit riziko ztráty zraku a zrak se může zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.
Nežádoucí účinky injekce přípravku Eylea jsou způsobeny buď samotným lékem nebo podáním injekce a většinou postihují oko.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.
Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících stavů, okamžitě kontaktujte svého lékaře:
- častý nežádoucí účinek, který může postihnout až 1 z 10 osob
  - zakalení čočky (šedý zákal)
  - krvácení v zadní části oka (krvácení v sítnici)
  - zvýšení tlaku v oku
  - krvácení uvnitř oka (krvácení do sklivce)

- méně častý nežádoucí účinek, který může postihnout až 1 ze 100 osob
  - některé formy zákalu čočky (subkapsulární/nukleární katarakta)
  - odchlípení, trhlina nebo krvácení vrstvy v zadní části oka citlivé na světlo, jejichž důsledkem jsou záblesky světla se sklivcovými vločkami, někdy vedoucí ke ztrátě zraku (odchlípení nebo trhlina sítnice)

Další možné nežádoucí účinky
Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):
- alergické reakce
- pohybující se skvrny v zorném poli (sklivcové vločky)
- odchlípení gelovité hmoty uvnitř oka od sítnice (odchlípení sklivce)
- snížená zraková ostrost
- bolest oka
- krvácení v oku (krvácení spojivky)
- poškození průhledné vrstvy očního bulbu před duhovkou (narušení povrchu rohovky)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):
- odchlípení nebo natržení jedné z vrstev v zadní části oka, což má za následek záblesky světla s pohybujícími se skvrnami, které někdy přechází ve ztrátu zraku (trhlina/odchlípení pigmentového epitelu sítnice)
- zánět duhovky, jiných částí oka nebo gelovité hmoty uvnitř oka (záněty živnatky, duhovky a řasnatého tělesa, sklivce)
- některé formy zákalu čočky (kortikální katarakta)
- poškození přední vrstvy očního bulbu (mechanické poškození rohovky)
- rozmazané vidění
- bolest oka v místě injekce
- pocit cizího tělesa v oku
- zvýšená tvorba slz
- krvácení v místě injekce
- zarudnutí oka
- otok očního víčka
- zarudnutí oka (překrvení oka)
- podráždění v místě injekce

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):
- otok přední vrstvy očního bulbu (otok rohovky)
- zakalení čočky
- degenerace membrány citlivé na světlo v zadní části oka (degenerace sítnice)
- podráždění očních víček

Není známo (četnost se nedá z dostupných údajů určit)
- zánět bílé části oka spojený se zarudnutím a bolestí (skleritida)

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky, které však nebyly v klinických studiích hlášeny:
- abnormální pocit v oku
- zakalení čočky, zakalení čočky v důsledku poranění
- poškození povrchu čiré přední části oka (defekt epitelu rohovky)
- zánět jiných částí oka (záblesky světla v přední oční komoře)
- závažný zánět nebo infekce uvnitř oka
- slepota
- zakalení čočky po poranění (traumatická katarakta)
- hnis v oku
- závažné alergické reakce

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Eylea uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v blistru a v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Před použitím může být neotevřený blistr uchováván mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Eylea obsahuje
- Léčivou látkou je aflibercept. Jeden ml roztoku obsahuje 114,3 mg afliberceptu. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,184 ml roztoku. To poskytuje jednorázovou dávku 0,07 ml obsahující 8 mg afliberceptu.
- Dalšími složkami jsou: sacharóza, arginin-hydrochlorid, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20, voda pro injekci.

Více informací najdete v bodu 2 „Přípravek Eylea obsahuje polysorbát 20“.

Jak přípravek Eylea vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Eylea 114,3 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je injekční roztok (injekce). Roztok je bezbarvý až světle žlutý.
Velikost balení: 1 předplněná injekční stříkačka.

Držitel rozhodnutí o registraci
Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlín
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23 – 799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroj informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Pro místní informace naskenujte zde přístup na webovou stránku: https://www.pi.bayer.com/eylea4.
QR kód s odkazem na příbalovou informaci je zahrnut.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

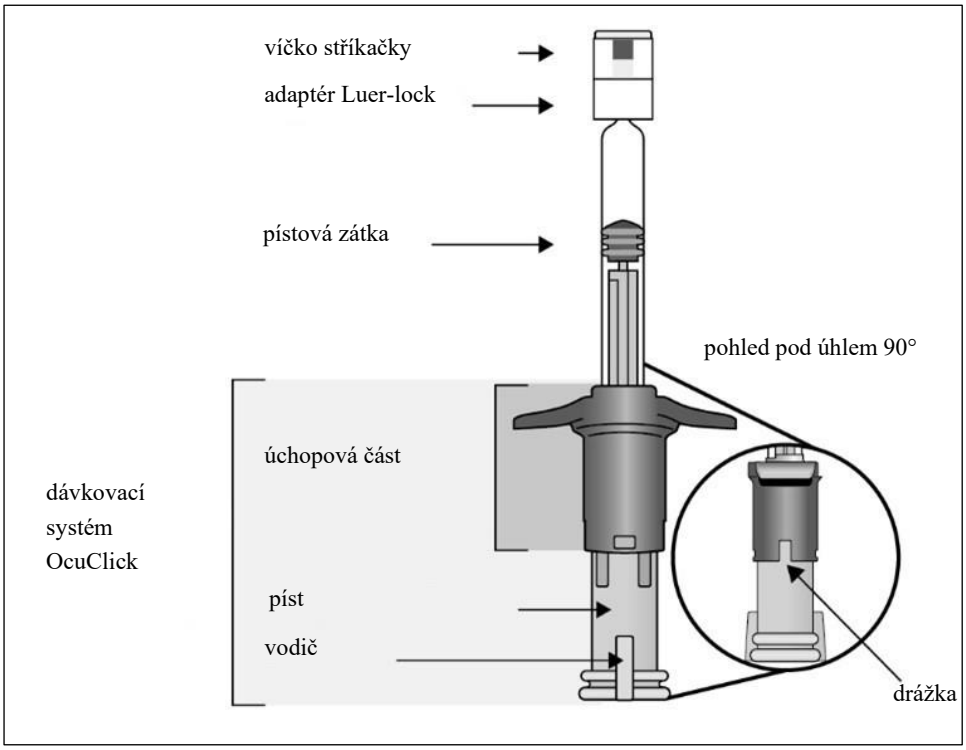
Předplněná injekční stříkačka s dávkovacím systémem OcuClick je určena pouze na jednorázové použití do jednoho oka. Odběr více dávek z jedné předplněné injekční stříkačky s dávkovacím systémem OcuClick může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.

Nepoužívejte, pokud jsou obal nebo jeho součásti po datu použitelnosti, jsou poškozené nebo pokud s nimi bylo manipulováno.

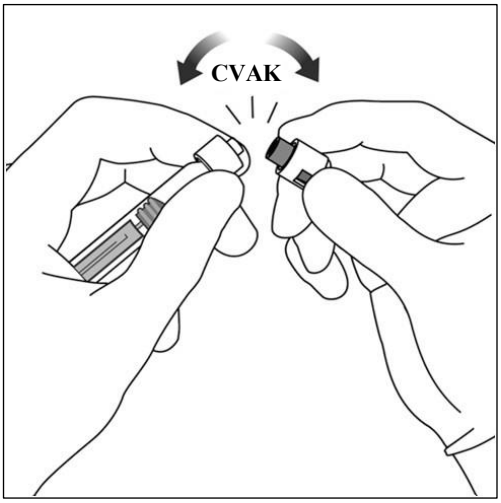
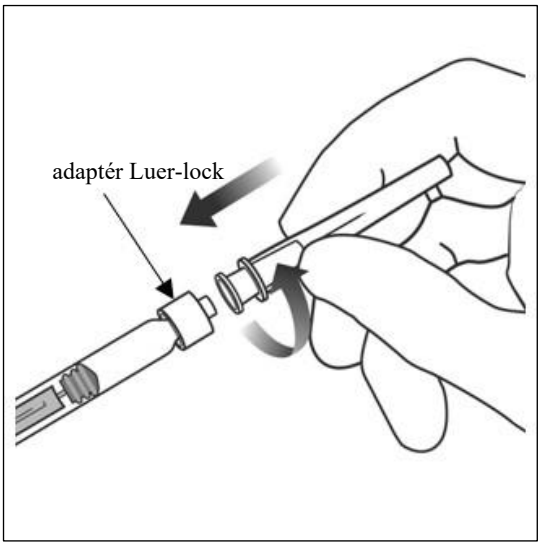
Zkontrolujte štítek na předplněné stříkačce se systémem OcuClick, abyste se ujistil(a), že máte sílu přípravku Eylea, kterou zamýšlíte použít. Pro dávku 8 mg je nutné použít přípravek Eylea 114,3 mg/ml v předplněné injekční stříkačce.

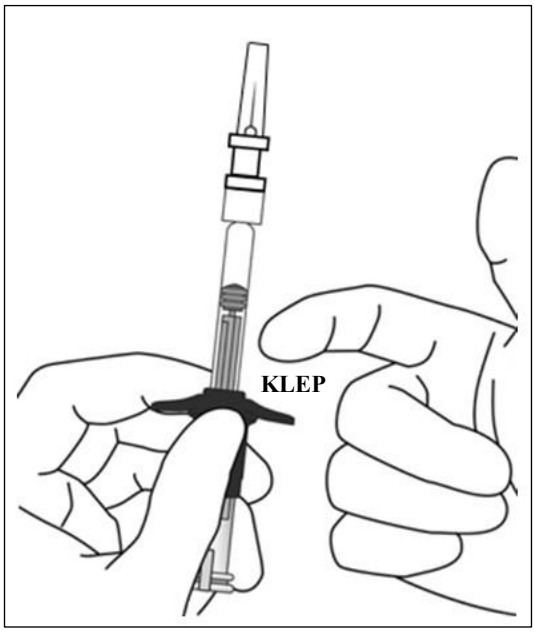
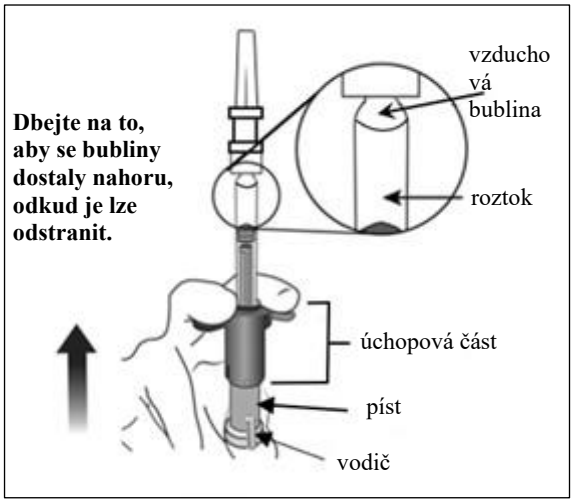
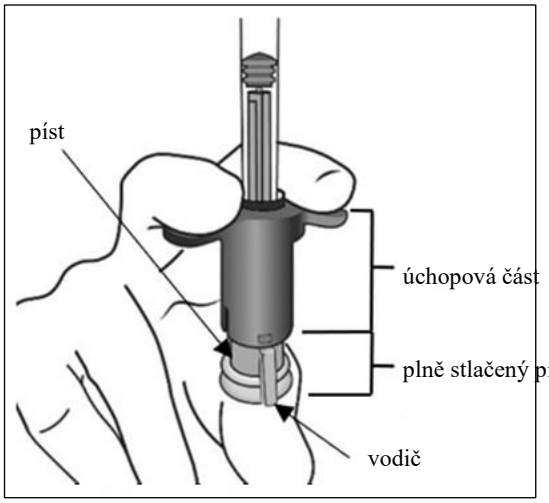
Intravitreální injekce se má podat s použitím injekční jehly 30 G × ½ palce (není součástí balení). Použití jehly o menší velikosti (vyšší G), než je doporučená injekční jehla 30 G × ½ palce, může vést ke zvýšení síly při aplikaci injekce.

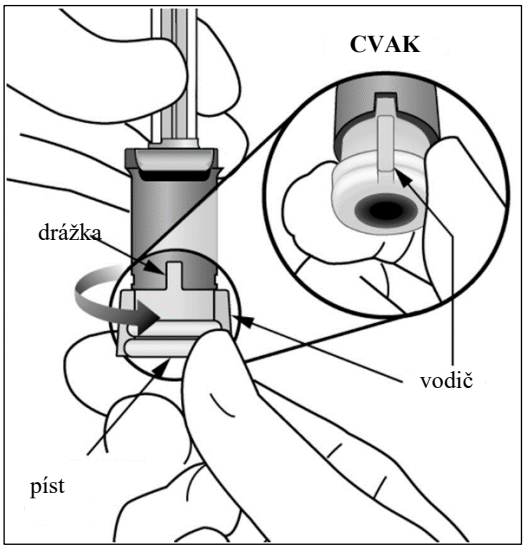
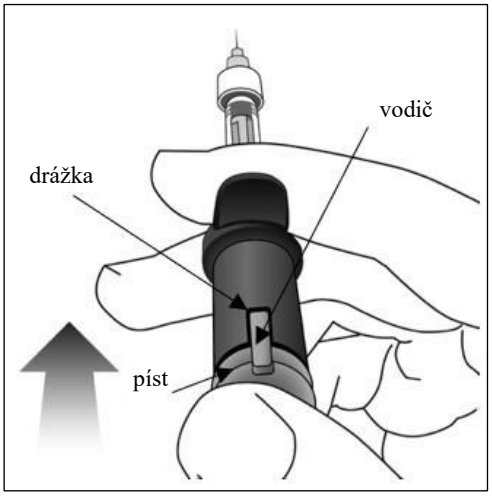
Popis předplněné injekční stříkačky s integrovaným dávkovacím systémem OcuClick



1.	Příprava Je-li vše k podání přípravku Eylea 114,3 mg/ml připraveno, otevřete krabičku a vyjměte sterilní blistr. Blistr otevírejte opatrně, aby nebyla narušena sterilita jeho obsahu. Dokud nebudete připraven(a) nasadit injekční jehlu, ponechte injekční stříkačku na sterilním tácku. S použitím aseptické techniky proveďte kroky 2–9.
2.	Vyjmutí injekční stříkačky Vyjměte injekční stříkačku ze sterilního blistru.

3.	Kontrola injekční stříkačky a injekčního roztoku Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, - pokud jsou v roztoku patrné částice, roztok je zakalený nebo změnil barvu, - pokud je kterákoli část předplněné injekční stříkačky s dávkovacím systémem OcuClick poškozená nebo uvolněná, - pokud je víčko injekční stříkačky odděleno od adaptéru Luer-lock.
4.	Odlomení víčka stříkačky K **odlomení** (nikoli odšroubování) víčka injekční stříkačky podržte stříkačku v jedné ruce a víčko stříkačky palcem a ukazováčkem ruky druhé. **Poznámka:** Netahejte za píst. 
5.	Nasazení jehly Injekční jehlu 30 G × ½ palce nasaďte pevně otáčivým pohybem na hrot injekční stříkačky s adaptérem Luer-lock. 

6.	Odstranění vzduchových bublin Podržte injekční stříkačku jehlou směrem nahoru a zkontrolujte, zda v ní nejsou bubliny. Pokud v ní bubliny vidíte, lehce na injekční stříkačku poklepejte prstem, dokud se všechny nepřesunou nahoru. 
7.	Příprava injekční stříkačky vytlačením vzduchu a přebytečného roztoku Na injekční stříkačce není ryska označující dávku, protože dávka se nastaví mechanicky, jak je vysvětleno v níže uvedených krocích. Příprava injekční stříkačky a nastavení dávky se musí provést podle postupu popsaného v následujících krocích. Odstraňte všechny vzduchové bubliny a vytlačte přebytečný léčivý přípravek tím, že pomalu stlačíte píst (obrázek vlevo dole), dokud se nezastaví, tj. dokud se vodič na pístu nedotkne úchopové části (obrázek vpravo dole).  

8.	Nastavení dávky Otočte koncem pístu o 90 stupňů ve směru nebo proti směru hodinových ručiček, až se vodič na pístu zarovná s drážkou. Uslyšíte cvaknutí. **Poznámka:** Zařízení je nyní připraveno k použití. Netlačte na píst před zavedením do oka. 
9.	Podání injekce Zaveďte jehlu do místa aplikace v oku. Roztok injikujte zatlačením na píst na doraz, tj. dokud nebude vodič zcela zasunut do drážky. Po zasunutí vodiče do drážky nevyvíjejte další tlak. Je normální, pokud v injekční stříkačce zůstane malé množství zbytkového roztoku. 
10.	Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k podání jedné dávky a jednorázovému použití. Po podání injekce použitou injekční stříkačku vyhoďte do nádoby na ostrý odpad.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.