

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eyluxvi 40 mg/ml injekční roztok v injekční lahvičce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr injekčního roztoku obsahuje 40 mg afliberceptu*.

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

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 0,3 mg polysorbátu 20.

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 Eyluxvi 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 choroidální neovaskularizace (myopická CNV) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Eyluxvi je určen pouze k intravitreální injekci.

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

Dávkování

Vlhká forma VPMD

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

Na začátku léčby přípravkem Eyluxvi 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 Eyluxvi 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 Eyluxvi 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 následujících 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 Eyluxvi je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.

Léčba přípravkem Eyluxvi se zahajuje jednou injekcí měsíčně s pěti po sobě jdoucími dávkami s následným podáváním jedné injekce každé dva měsíce.

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 Eyluxvi má být ukončeno.

Myopická choroidální neovaskularizace

Doporučená dávka přípravku Eyluxvi 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 afliberceptu nebyly provedeny žádné specifické studie u pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin.

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost afliberceptu nebyly u dětí a dospívajících stanoveny. Neexistuje žádné relevantní použití afliberceptu 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 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, použití sterilních rukavic, sterilní roušky a sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady).

Injekční jehla se zavede 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 injekce o objemu 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).

Jedna injekční lahvička může být použita pouze k léčbě jednoho oka. Extrakce více dávek z jedné 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 injekční lahvičky vyjmout, ale nepoužije se celé. Jedna injekční lahvička přípravku Eyluxvi obsahuje 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. K odstranění vzduchových bublin spolu s přebytečným léčivým přípravkem pomalu stlačte píst tak, abyste zarovnali plochý okraj pístu se značkou, která na stříkačce označuje 0,05 ml (odpovídající 0,05 ml, tj. 2 mg afliberceptu) (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 má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce spojené s aplikací intravitreální injekce

Intravitreální injekce, včetně injekcí s afliberceptem, jsou spojovány s endoftalmitidou, nitroočním zánětem, rhegmatogenním odchlípením sítnice, trhlinou sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktou (viz bod 4.8). Při aplikaci přípravku Eyluxvi 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 kteroukoli z výše uvedených příhod.

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

Během 60 minut po intravitreální aplikaci, včetně injekcí s afliberceptem, bylo pozorováno zvýšení nitroočního tlaku (viz bod 4.8). Zvláštní opatření je nutné u pacientů s nedostatečně kontrolovaným glaukomem (neaplikujte injekci přípravku Eyluxvi, 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 Eyluxvi 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 afliberceptem podávaným do obou očí současně nebyly systematicky studovány (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 afliberceptu 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 trhliny pigmentového epitelu sítnice je třeba zahajovat léčbu afliberceptem 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 ostroty zraku (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) o ≥ 30 písmen oproti předchozímu stanovení ostroty 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.
- Aflibercept 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. Aflibercept 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 afliberceptem 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 afliberceptem 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 o objemu 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 afliberceptu 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 Eyluxvi 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 kojené dítě absorbuje, je minimální. Účinky afliberceptu na kojeného novorozence/malé dítě nejsou známy.

Z preventivních důvodů se kojení v období používání přípravku Eyluxvi 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 s afliberceptem 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 s afliberceptem a zahrnovaly slepotu, endoftalmitidu, odchlípení sítnice, traumatickou kataraktu, kataraktu, krvácení do sklivce, odchlípení sklivce a zvýšení nitroočního tlaku (viz bod 4.4).

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky (u minimálně 5 % pacientů léčených afliberceptem) 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ 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 v rámci sledování po uvedení na trh

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita***
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, odchlípení 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 aflibercept.

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 afliberceptem 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 afliberceptu 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

Eyluxvi je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

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 ovaríí křeččíka 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 ztlustění nebo edém sítnice a/nebo subretinální/intraretinální hemoragii, které následně vedou ke ztrátě zrakové ostrosti.

U pacientů léčených afliberceptem (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 v dávce 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 afliberceptem 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 afliberceptem v dávce 2 mg podávaným každé dva měsíce a -139 mikrometrů ve skupinách léčených ranibizumabem v dávce 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 s afliberceptem v dávce 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 navržena k posouzení non-inferiority afliberceptu v dávce 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 pacientů 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 pacientů léčených v intervalech každých 8 týdnů nebo méně často.

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 afliberceptu v dávce 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 afliberceptem, z nichž většina byla klasifikována jako pacienti s diabetem 2. typu, 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 afliberceptem než v kontrolní skupině léčené laserem, -192,4 a -183,1 mikrometrů pro skupiny léčené afliberceptem 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 s afliberceptem 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 ≥ 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 ≥ 2 stupně (nebo úrovně) škály DRSS u 27,7 % a 29,1 % pacientů ve skupinách léčených afliberceptem 2Q8 a 7,5 % a 14,3 % v kontrolních skupinách. V týdnu 100 byla příslušná procenta 32,6 % a 37,1 % ve skupinách léčených afliberceptem 2Q8 a 8,2 % a 15,6 % v kontrolních skupinách.

Studie VIOLET srovnávala 3 různé dávkovací režimy afliberceptu v dávce 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 choroidální neovaskularizace

Myopická choroidální 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 afliberceptem 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 afliberceptu v týdnu 24 (-79 mikrometrů a -4 mikrometry u skupiny léčené afliberceptem 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 afliberceptu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích s aktivní kontrolou u pacientů s vlhkou formou VPMD (VIEW1 a VIEW2) s celkem 2 412 pacienty léčenými a hodnotitelnými pro účinnost (1 817 s afliberceptem). 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 afliberceptem 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) aflibercept podávaný v dávce 2 mg každých 8 týdnů po 3 úvodních měsíčních dávkách (aflibercept 2Q8);

- 2) aflibercept podávaný v dávce 2 mg každé 4 týdny (aflibercept 2Q4);
- 3) aflibercept podávaný v dávce 0,5 mg každé 4 týdny (aflibercept 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 s afliberceptem 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 s afliberceptem 2Q8 ve srovnání s 94,4 % pacientů ve skupině ranibizumabu 0,5Q4. V obou studiích aflibercept 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)}

Výsledky účinnosti	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (aflibercept 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 udržanou zrakovou ostrostí v týdnu 52, což je soubor dle protokolu (PPS).

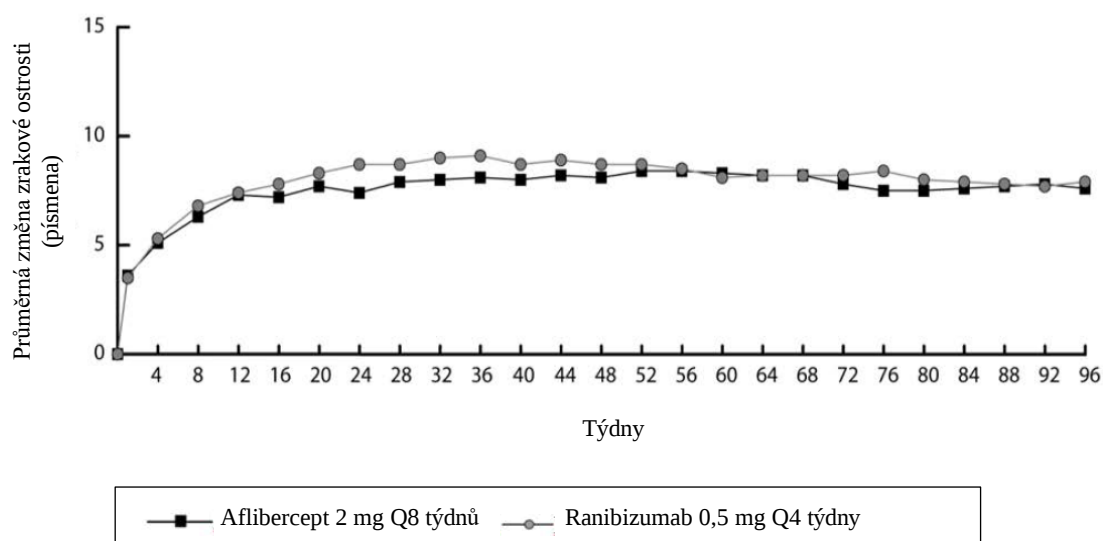
^{C)} Rozdíl je hodnota ve skupině s afliberceptem minus hodnota ve skupině s ranibizumabem. Pozitivní hodnoty jsou ve prospěch afliberceptu.

^{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 afliberceptu 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 aflibercept 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 afliberceptu po dvou různých úpravách intervalu (2týdenní a 4týdenní) „*treat and extend*“ režimu dávkování.

Všichni pacienti dostávali dávky afliberceptu 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) aflibercept v režimu „*treat and extend*“ s 2týdenní úpravou intervalu a 2) aflibercept 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.

Studie 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, jejichž stav na základě rozhodnutí zkoušejícího vyžadoval léčbu častější než každých 8 týdnů. Z 269 pacientů 62 dostávalo dávku častěji 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, jejichž stav toto nevyžadoval, a průměrná změna BCVA na konci studie ve srovnání s výchozí hodnotou byla $+2,3 \pm 15,6$ 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 afliberceptu 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 z hlediska účinnosti (217 na afliberceptu). 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 afliberceptem 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 k léčbě afliberceptem v dávce 2 mg podávaným 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 afliberceptu 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 COPENICUS a GALILEO

Parametry účinnosti	COPENICUS						GALILEO					
	24 týdnů		52 týdnů		100 týdnů		24 týdnů		52 týdnů		76 týdnů	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontrola (N = 73)	Aflibercept 2 mg (N = 114)	Kontrola ^{E)} (N = 73)	Aflibercept ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontrola ^{E,F)} (N = 73)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrola (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontrola (N = 68)	Aflibercept ^{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 = 0,0070	

^{A)} Rozdíl u afliberceptu 2 mg Q4 týdny minus kontrola

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

^{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 - Směrodatná odchylka

LS: Least Square - Průměry nejmenších čtverců odvozených z modelu ANCOVA

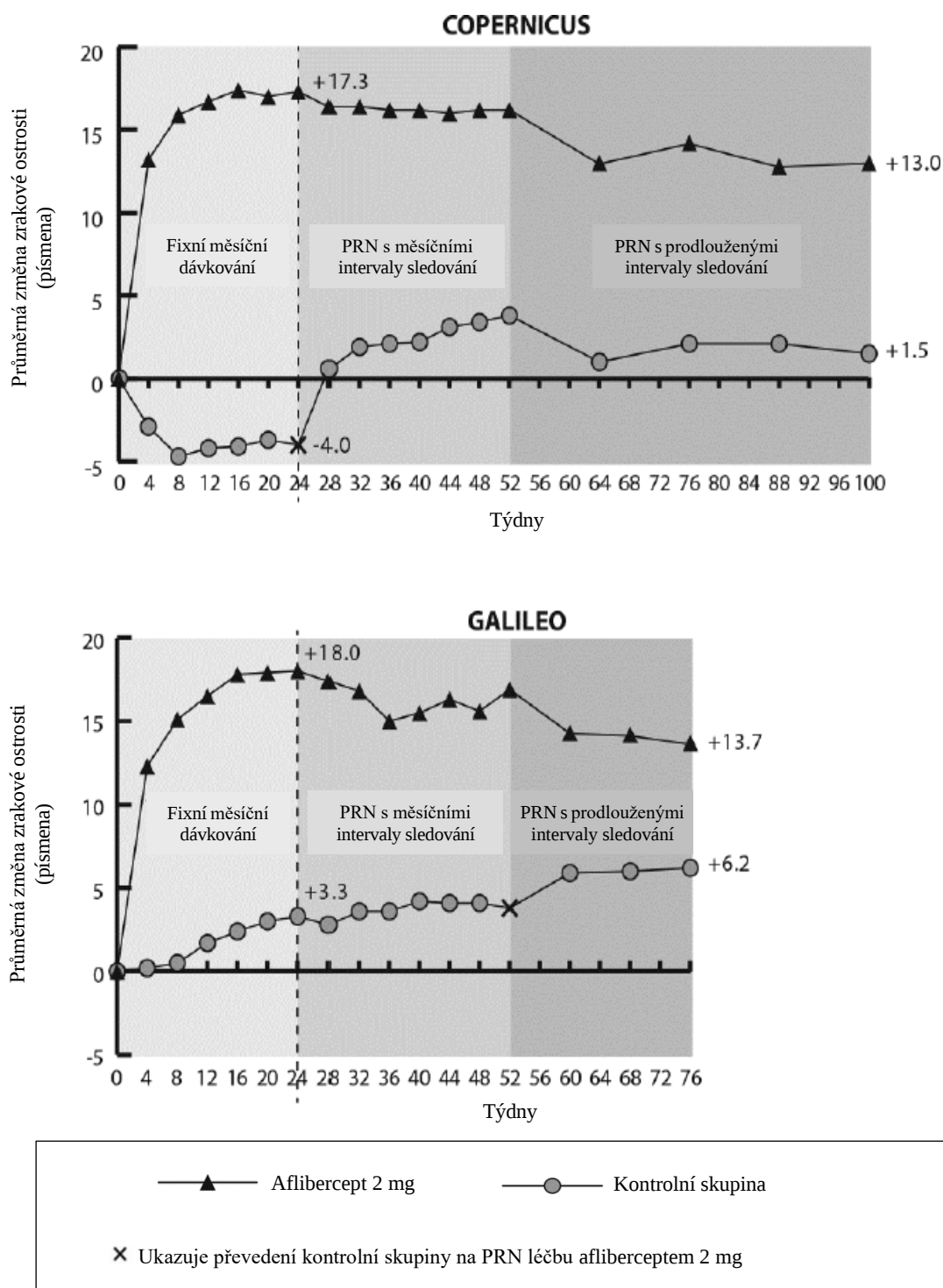
^{D)} LS průměrný rozdíl a interval spolehlivosti na základě modelu ANCOVA s faktory léčebné skupiny, regionu (Amerika vs zbytek světa pro studii COPENICUS a Evropa vs Asie/Pacifik pro studii GALILEO) a výchozí kategorie BCVA ($>20/200$ a $\leq 20/200$)

^{E)} Ve studii COPENICUS dostávala kontrolní skupina pacientů aflibercept podle potřeby každé 4 týdny během týdne 24 až týdne 52; pacienti měli návštěvy každé 4 týdny.

^{F)} Ve studii COPENICUS dostávali jak pacienti v kontrolní skupině, tak pacienti ve skupině s 2 mg afliberceptu 2 mg afliberceptu 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 s 2 mg afliberceptu 2 mg afliberceptu 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 COPENICUS a GALILEO (soubor pro plnou analýzu)



Ve studii GALILEO mělo 86,4 % (n = 89) pacientů ve skupině s afliberceptem 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 s afliberceptem 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 afliberceptem a 84,0 % (n = 42) v rameni s předstíranou („sham“) léčbou.

Ve studii COPENICUS mělo 67,5 % (n = 77) pacientů ve skupině s afliberceptem a 68,5 % (n = 50) pacientů v rameni s předstíranou („sham“) léčbou při vstupu do studie CRVO s perfuzí. V týdnu 24

to bylo 87,4 % (n = 90) ve skupině s afliberceptem 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 afliberceptem a 78 % (n = 39) ve skupině s předstíranou („sham“) léčbou. Pacienti v „sham“ skupině byli způsobilí k léčbě afliberceptem od týdne 24 nárok.

Příznivý účinek léčby afliberceptem 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 aflibercept 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 afliberceptu byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojité 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 afliberceptem). 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 afliberceptem 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 afliberceptem v dávce 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 afliberceptem v dávce 2 mg, podávanou každé 4 týdny po dobu 3 měsíců následovanou léčbou každých 8 týdnů.

Ve studii VIBRANT byl primárním cílovým parametrem poměr pacientů, kteří dosáhli hodnoty alespoň 15 písmen v BCVA v týdnu 24 ve srovnání se stavem na počátku léčby, a skupina léčená afliberceptem 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 afliberceptu. Průběh zlepšení zraku byl rychlý a maxima bylo dosaženo ve 3 měsících s udržením účinku až do 12. měsíce.

Ve skupině léčené laserem dostávalo 67 pacientů záchrannou léčbu afliberceptem na počátku týdne 24 (aktivní kontrola/aflibercept 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	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Aktivní kontrola (laser) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktivní kontrola (laser)/aflibercept 2 mg ^{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 afliberceptu v dávce 2 mg Q4 týdnů 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 $\leq 20/200$)

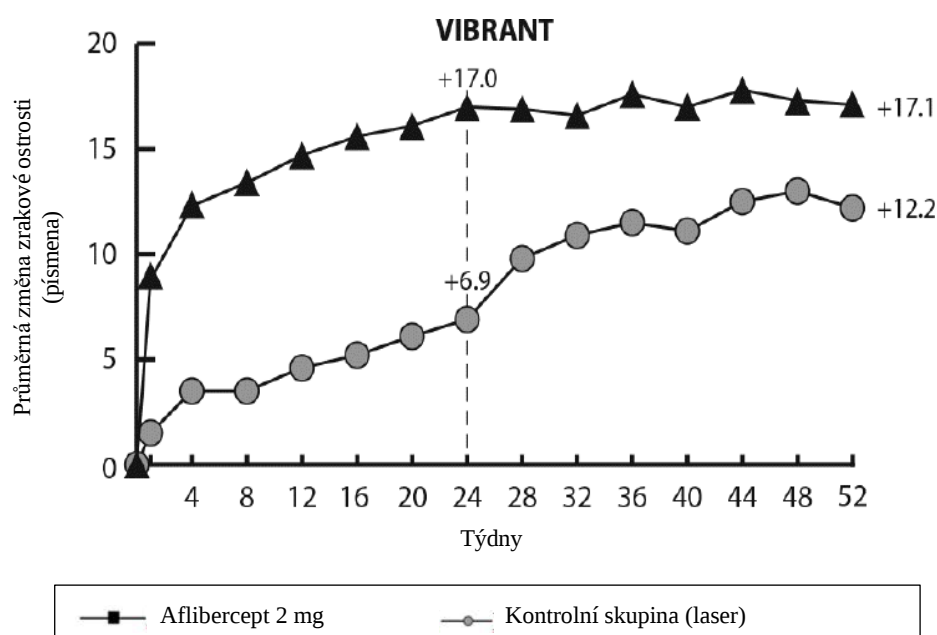
^{C)} Průměrný rozdíl LS a 95 % interval spolehlivosti na základě modelu ANCOVA s léčebnou skupinou, výchozí kategorie BCVA ($>20/200$ a $\leq 20/200$) a regionu (Severní Amerika vs Japonsko) jako fixní účinky a výchozí BCVA jako kovariát.

^{D)} Od týdne 24 byl léčebný interval ve skupině s afliberceptem 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 afliberceptem, pokud splňovaly alespoň jedno předem specifikované kritérium způsobilosti. Celkem 67 subjektů v této skupině obdrželo aflibercept jako záchrannou léčbu. Fixní režim pro aflibercept jako záchrannou léčbu byl třikrát aflibercept v dávce 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 perfúzí ve skupině s afliberceptem 60 % a ve skupině léčené laserem 68 %. V týdnu 24 byl tento poměr 80 % a 67 %. Ve skupině s afliberceptem byl poměr pacientů s perfúzí udržován do týdne 52. Ve skupině léčené laserem, kde byli pacienti způsobilí pro záchrannou léčbu afliberceptem od týdne 24, se do týdne 52 zvýšil poměr pacientů s perfúzí na 78 %.

Diabetický makulární edém

Bezpečnost a účinnost afliberceptu byly hodnoceny 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 afliberceptem. 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 afliberceptem 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 2. typu.

V obou studiích byli pacienti náhodně zařazeni v poměru 1:1:1 do 1 ze 3 režimů dávkování:

- 1) aflibercept podávaný v dávce 2 mg každých 8 týdnů po 5 úvodních měsíčních injekcích (aflibercept 2Q8),
- 2) aflibercept podávaný v dávce 2 mg každé 4 týdny (aflibercept 2Q4) a
- 3) makulární laserová fotokoagulace (aktivní kontrola).

Od 24. týdne byli pacienti, kteří splnili předem specifikovaný práh zrakové ztráty, způsobilí k dodatečné léčbě: pacienti ve skupinách léčených afliberceptem mohli dostat laserovou léčbu a pacienti v kontrolní skupině mohli dostat aflibercept.

V obou studiích byla primárním cílovým ukazatelem účinnosti průměrná změna od výchozího stavu v BCVA v týdnu 52, a obě skupiny afliberceptu 2Q8 a afliberceptu 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 LOCF¹⁾) ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME}

Parametry účinnosti	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 týdnů			100 týdnů			52 týdnů			100 týdnů		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A	Aflibercept 2 mg Q4	Aktivní kontrola (laser)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A	Aflibercept 2 mg Q4	Aktivní kontrola (laser)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A	Aflibercept 2 mg Q4	Aktivní kontrola (laser)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A	Aflibercept 2 mg Q4	Aktivní kontrola (laser)
	(N = 135)	(N = 136)	(N = 132)	(N = 135)	(N = 136)	(N = 132)	(N = 151)	(N = 154)	(N = 154)	(N = 151)	(N = 154)	(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 (6,3; 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)		19,0 % (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 nejmenších 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 afliberceptu minus aktivní kontrola (laser)

^D Rozdíl s intervalem spolehlivosti (CI) a statistickým testem je vypočten pomocí Mantel-Haenszelova váženého schématu 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

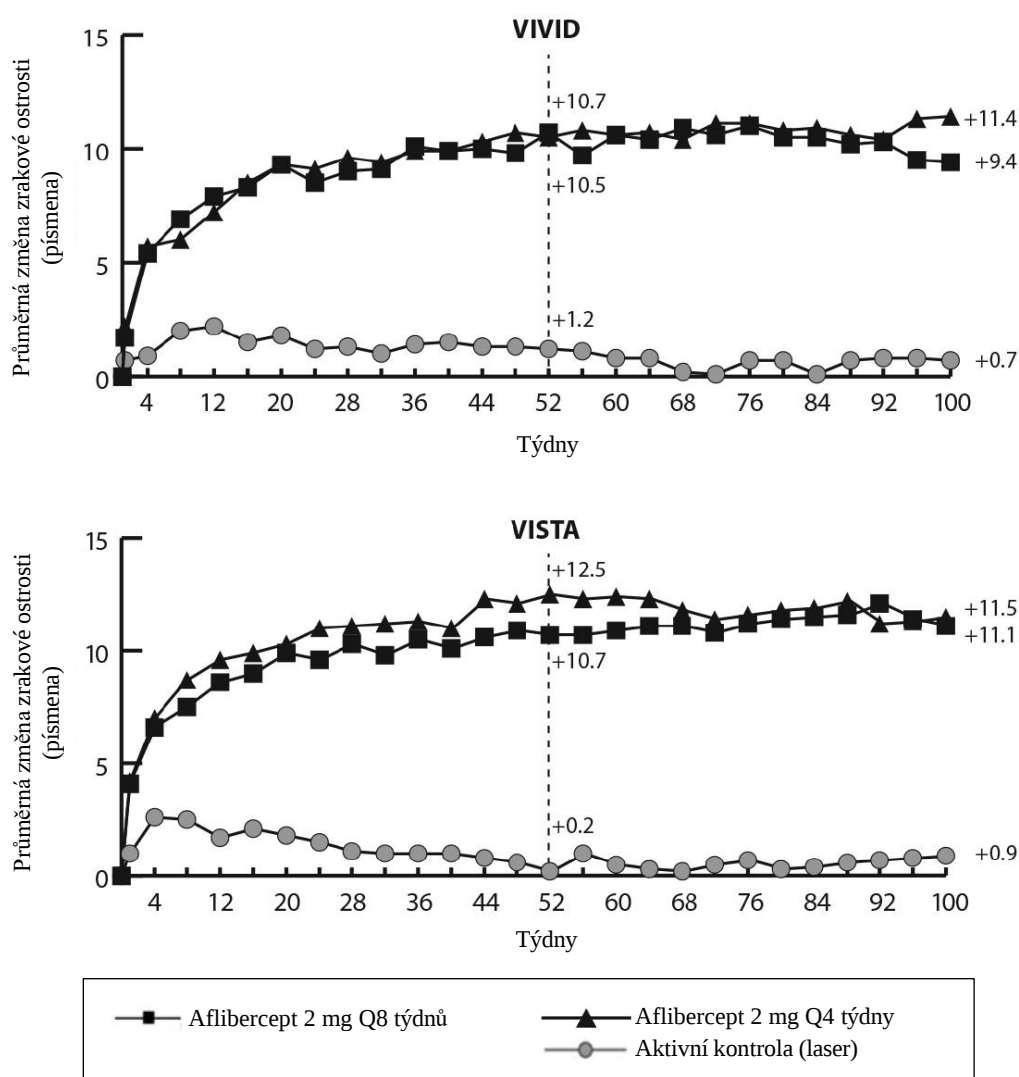
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje

LS: Least Square Means - Průměry nejmenších 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 způsobilí k léčbě 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 afliberceptem bilaterální injekce afliberceptu do týdne 100; ve studii VIVID^{DME} dostalo 97 (35,8 %) pacientů léčených afliberceptem 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 s afliberceptem 2Q8 ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, zatímco celková účinnost ve skupině léčené afliberceptem ve studii Protocol T byla srovnatelná se skupinou s afliberceptem 2Q8 ve studiích VIVID^{DME} a 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 afliberceptu v dávce 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 afliberceptu v dávce 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 afliberceptu v dávce 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 afliberceptem v dávce 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 $0,5 \pm 6,7$ písmen ve skupině 2T&E a $1,7 \pm 6,8$ písmen ve skupině 2PRN ve srovnání s $0,4 \pm 6,7$ 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: $-0,1 \pm 9,1$ písmen ve skupině 2T&E a $1,8 \pm 9,0$ písmen ve skupině 2PRN ve srovnání s $0,1 \pm 7,2$ 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 choroidální neovaskularizace

Bezpečnost a účinnost afliberceptu byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené studii kontrolované „sham“ ramenem u dosud neléčených (naivních) asijských pacientů s myopickou CNV. Celkem 121 pacientů bylo léčených a hodnotitelných pro účinnost (90 léčeno afliberceptem). 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 afliberceptem 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 afliberceptu 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, způsobilí k podání první dávky afliberceptu. Poté byli pacienti v obou skupinách dále způsobilí k podání dalších injekcí v případě přetrvávání nebo rekurence onemocnění.

Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ve prospěch afliberceptu 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	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Sham (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Sham/ aflibercept 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 - Směrodatná odchylka

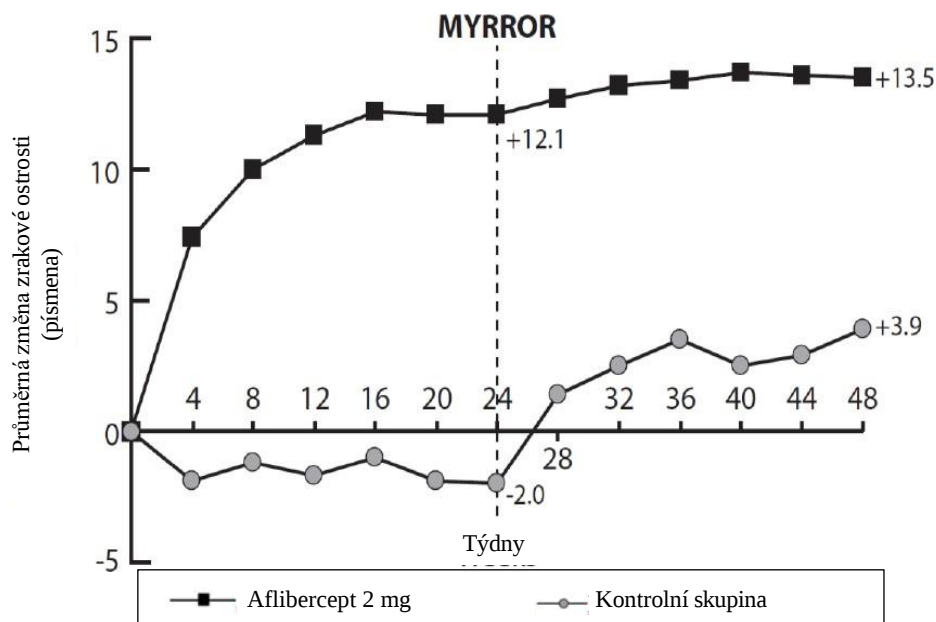
^{C)} LS průměr: Least Square Means - Průměry nejmenších čtverců odvozených z modelu ANCOVA

^{D)} CI: Confidence Interval - Interval spolehlivosti

^{E)} Rozdíl průměru nejmenších 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: Průměrná 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 referenčním léčivým přípravkem obsahujícím aflibercept 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

Aflibercept 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 vlnkou formou VPMD s častým odběrem vzorků byly maximální plazmatické 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 nekumuluje v plazmě.

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 aflibercept 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 afliberceptem 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 4 900krát, respektive 1 500krát vyšší než expozice pozorované u člověka po dávce 2 mg aplikované intravitreálně. Všechny změny byly reverzibilní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Sacharóza
Polysorbát 20
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
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

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, 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 (butylová pryž) a jehlou 18 G s filtrem. Jedna injekční lahvička obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,1 ml. Velikost balení: 1 injekční lahvička + 1 jehla s filtrem.

Eyluxvi se dodává v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku a 1 sterilní jehlu s filtrem velikosti 5 mikronů (18 G × 1 ½ palce).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvička je pouze k jednorázovému 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 s filtrem (Blunt fill Needle), není určena k injekci do kůže.

Tupou plnicí jehlu s filtrem nesterilizujte v autoklávu.

Jehla s filtrem není pyrogenní. Nepoužívejte ji, pokud je její obal poškozený.

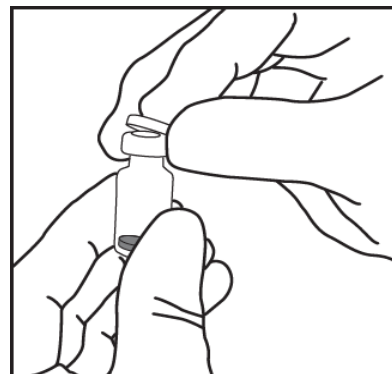
Tupou plnicí jehlu s filtrem vyhod'te do schválené sběrné nádoby pro ostrý odpad.

Upozornění: Opakované použití jehly s filtrem může vést k infekci nebo k jinému onemocnění / zranění.

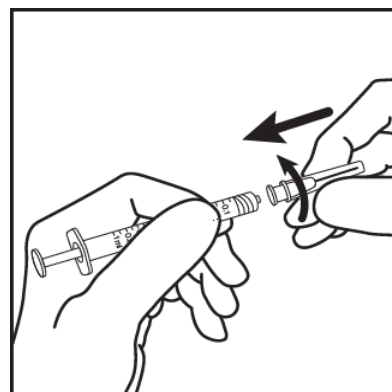
K intravitreální injekci má být použita injekční jehla 30 G × ½ palce.

Návod k použití injekční lahvičky:

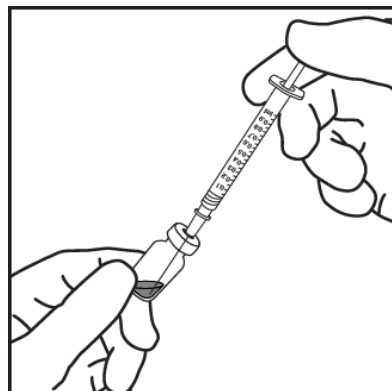
1. Sejměte plastové víčko a dezinfikujte vnější část pryžové zátky lahvičky.



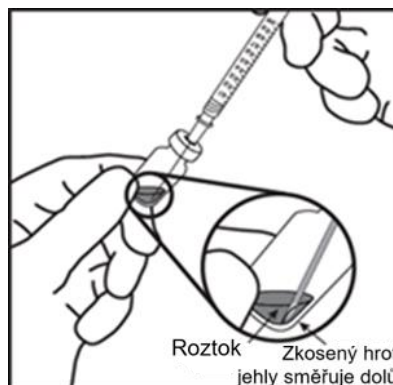
2. Nasad'te jehlu 18 G s filtrem o velikosti 5 mikronů dodávanou v balení k sterilní 1ml stříkačce Luer-lock.



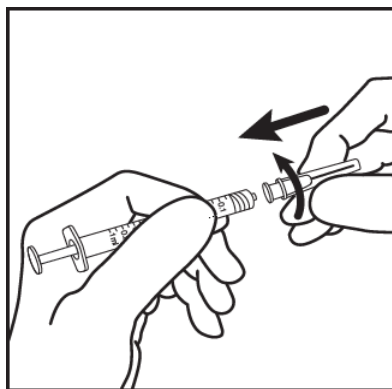
3. Zaveďte jehlu s filtrem do středu zátky lahvičky tak, aby byla jehla zavedena do lahvičky celá a hrotem se dotýkala dna nebo okraje dna lahvičky.



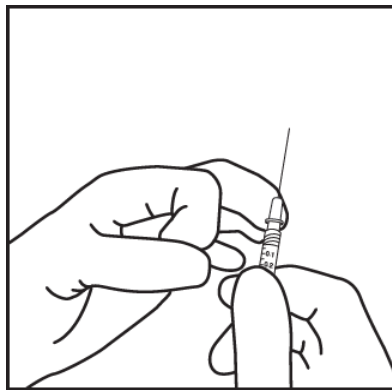
4. Za použití aseptické techniky natáhněte celý obsah lahvičky s přípravkem Eyluxvi do stříkačky a držte přitom lahvičku ve svislé poloze mírně nakloněnou k usnadnění úplného nasátí. Abyste zabránili natáhnutí vzduchu, zajistěte, aby byl zkosený hrot jehly s filtrem ponořen v tekutině. Během plnění stříkačky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



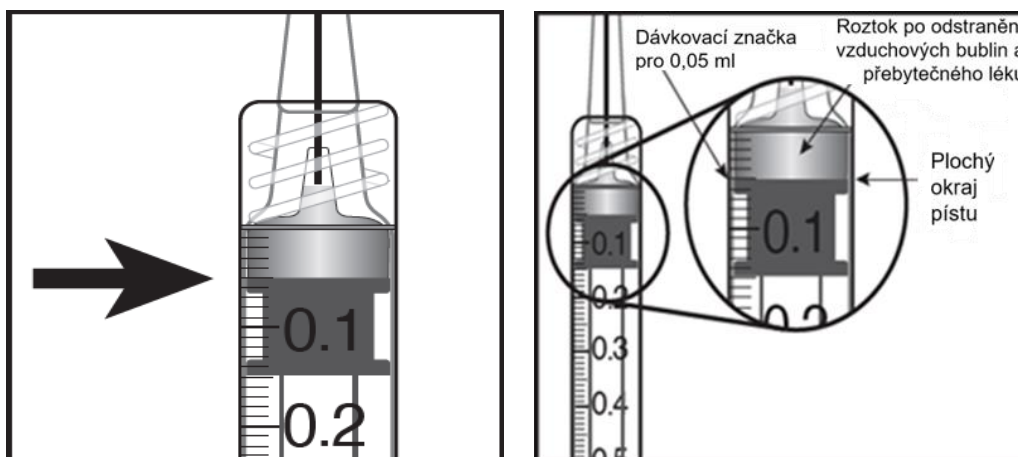
5. Ujistěte se, že píst stříkačky je při vyprazdňování lahvičky vytažen dostatečně daleko tak, aby jehla s filtrem byla úplně vyprázdněna.
6. Sejměte jehlu s filtrem ze stříkačky a správně ji zlikvidujte.
Pozn.: Jehla s filtrem není určena k intravitální aplikaci.
7. Při dodržení aseptické techniky pevně nasad'te otáčením injekční jehlu 30 G $\times$ ½ palce 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 pístu tak, že plochý okraj pístu bude zarovnan se značkou, která označuje 0,05 ml na stříkačce.



10. Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Extrakce více dávek z jedné 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

Biolitec Pharma Limited Zweigniederlassung Jena
Otto-Schott-Str. 15
07745 Jena
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1972/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

STgen Bio Co. Ltd.
45, Jisikgiban-ro
Yeonsu-gu, Incheon,
Korejská republika

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Northern Ireland
BT63 5UA
Spojené království

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 významného 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**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) souhlasil s poskytnutím edukačních materiálů k přípravku Eyluxvi pro použití v EU. Před uvedením přípravku na trh a v průběhu jeho životního cyklu musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) v každém členském státě předložit příslušnému národnímu orgánu ke schválení edukační materiály. MAH musí v každém členském státě, kde je přípravek Eyluxvi uveden na trh, zajistit, aby ve všech oftamologických klinikách, kde se předpokládá, že může být přípravek Eyluxvi používán, byly k dispozici následující aktualizované materiály, které byly prodiskutovány a schváleny příslušným národním orgánem:

- Informace pro lékaře
- Videozáznam procedury intravitreálního podání
- Piktogram procedury intravitreálního podání
- Soubor informací pro pacienta

Informace pro lékaře mají obsahovat následující nejdůležitější složky:

- Techniky podání intravitreální injekce včetně použití jehly 30 G a úhlu injekce
- Potvrzení, že injekční lahvička je pouze na jedno použití
- Potřeba vytlačit přebytečný objem z předplněné injekční stříkačky před aplikací přípravku Eyluxvi, aby se zabránilo předávkování
- 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 Eyluxvi

Soubor informací pro pacienta 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 Eyluxvi
- Jak se připravit na léčbu přípravkem Eyluxvi
- Jaké jsou kroky, které následují po podání přípravku Eyluxvi
- 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 Eyluxvi

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA**

Injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eyluxvi 40 mg/ml injekční roztok v injekční lahvičce

aflibercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, sacharóza, polysorbát 20, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

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

jehla 18 G s filtrem

Jednorázová dávka 2 mg/0,05 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravitreální podání.

Pouze k jednorázovému 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 injekční lahvičku v krabici, 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**

Biolitec Pharma Limited Zweigniederlassung Jena
Otto-Schott-Str. 15
07745 Jena
Německo

12. REGISTRANČÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1972/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****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

Eyluxvi 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

4 mg/0,1 mL

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Eyluxvi 40 mg/ml injekční roztok v injekční lahvičce aflibercept

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

1. Co je přípravek Eyluxvi a k čemu se používá

Přípravek Eyluxvi 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 choroidální neovaskularizace (myopická CNV).

Aflibercept, léčivá látka přípravku Eyluxvi, 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 bloádě hlavní cévy, která odvádí krev ze sítnice. V důsledku toho 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, blokována. 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 aflibercept zastavuje v oku růst nových abnormálních cév, které často krvácejí a uniká z nich tekutina. Aflibercept 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 Eyluxvi podán

Přípravek Eyluxvi 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 Eyluxvi 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 Eyluxvi se nedoporučuje.

Dále je důležité, abyste věděl(a), že

- bezpečnost a účinnost afliberceptu při podávání do obou očí zároveň nebyly hodnoceny a tento způsob použití může vést ke zvýšenému riziku vzniku nežádoucích účinků,
- injekce přípravku Eyluxvi může u některých pacientů způsobit zvýšení tlaku v oku (nitrooční tlak) během 60 minut od podání injekce. Toto bude 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,
- 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 Eyluxvi podáván s opatrností,
- přípravek Eyluxvi 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 Eyluxvi do sklivce používat účinnou antikoncepci.

Systémové použití inhibitorů VEGF, látek podobných těm, které jsou obsaženy v přípravku Eyluxvi, může souviset s rizikem tvorby krevních sraženin, které blokují krevní cévy, což může vést k srdečnímu infarktu nebo mrtvici. Po injekci přípravku Eyluxvi 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 Eyluxvi podáván s opatrností.

K dispozici jsou pouze omezené zkušenosti 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 lékař tento nedostatek informací během léčby přípravkem Eyluxvi.

Děti a dospívající

Použití afliberceptu 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 Eyluxvi

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 Eyluxvi do sklivce používat účinnou antikoncepci.
- Nejsou žádné zkušenosti s použitím afliberceptu u těhotných žen. Přípravek Eyluxvi 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 Eyluxvi.
- Malé množství přípravku Eyluxvi může přecházet do lidského mateřského mléka. Účinky na kojeného novorozence/malé dítě nejsou známy. Přípravek Eyluxvi není doporučen během kojení. Pokud kojíte, poraďte se s lékařem před léčbou přípravkem Eyluxvi.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po aplikaci injekce přípravku Eyluxvi se u Vás mohou dočasně objevit poruchy zraku. Neříd'te vozidla a neobsluhujte stroje, dokud tyto poruchy přetrvávají.

Přípravek Eyluxvi 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 o objemu, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak Vám bude přípravek Eyluxvi podáván

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

Doporučená dávka přípravku je 2 mg afliberceptu (0,05 ml).

Přípravek Eyluxvi se podává jako injekce do oka (injekce do sklivce).

Před aplikací injekce lékař použije dezinfekční prostředek k důkladnému očištění oka, aby zabránil infekci. Lékař Vám také podá lokální anestetikum ke 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.

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 Eyluxvi podávaných jednou měsíčně.

Interval mezi dvěma injekcemi nemá být kratší než jeden měsíc.

Lékař může léčbu přípravkem Eyluxvi ukončit, pokud pokračující léčba pro Vás nemá přínos.

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

Lékař bude sledovat 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, lékař odpovídajícím způsobem intervaly zkrátí.

Na základě odpovědi na léčbu 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 lékařem každé dva měsíce nebo přizpůsoben Vašemu zdravotnímu stavu. Lékař také rozhodne o plánu následných vyšetření.

Lékař může rozhodnout léčbu přípravkem Eyluxvi 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 lékařem zjistí, že se onemocnění nezlepšilo.

Interval mezi injekcemi nemá být kratší než jeden měsíc.

Pokud onemocnění vymizí a pak se vrátí, lékař může znovu zahájit léčbu. Lékař rozhodne o plánu kontrolních vyšetření.

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Eyluxvi

Domluvte si novou schůzku pro vyšetření a podání injekce.

Ukončení léčby přípravkem Eyluxvi

Před ukončením léčby se poraďte s lékařem.

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.

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

Při podávání přípravku Eyluxvi 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** (endofthalmitida), **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

* Stav, 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 afliberceptem, srovnatelná.

Používání systémových inhibitorů VEGF, látek podobných látce obsažené v přípravku Eyluxvi, 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 Eyluxvi do oka.

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

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 Eyluxvi 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 injekční lahvičku v krabičce, 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 Eyluxvi obsahuje

- Léčivou látkou je: aflibercept. Jedna injekční lahvička obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,1 ml, což odpovídá nejméně 4 mg afliberceptu. Jedna injekční lahvička poskytuje dávku 2 mg afliberceptu v 0,05 ml.
- Dalšími složkami jsou: histidin, sacharóza, polysorbát 20, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a voda pro injekci.

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

Jak přípravek Eyluxvi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Eyluxvi 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

Biolitec Pharma Limited Zweigniederlassung Jena
Otto-Schott-Str. 15
07745 Jena
Německo

Výrobce

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Northern Ireland
BT63 5UA
Spojené království

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

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>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Injekční lahvička má být použita pouze k **léčbě jednoho oka**.

Injekční lahvička obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg afliberceptu (odpovídá 0,05 ml). Přebytkový objem musí být před aplikací zlikvidován.

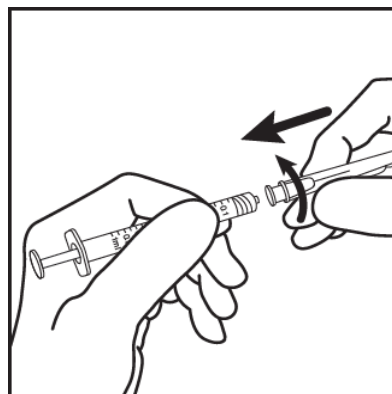
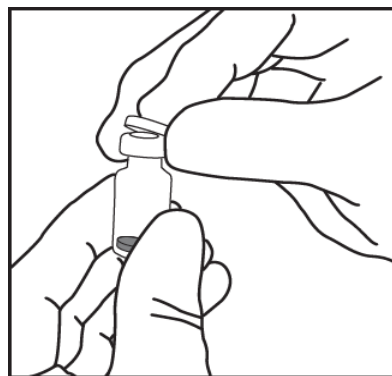
Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny jakékoli cizorodé částice a/nebo zabarvení, případně změněn fyzikální vzhled. Pozorujete-li takové změny, léčivý přípravek zlikvidujte.

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

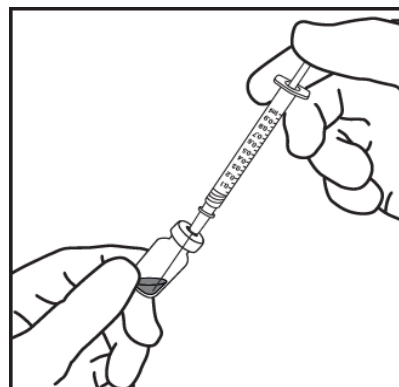
K intravitreální injekci má být použita injekční jehla 30 G × ½ palce.

Návod k použití injekční lahvičky:

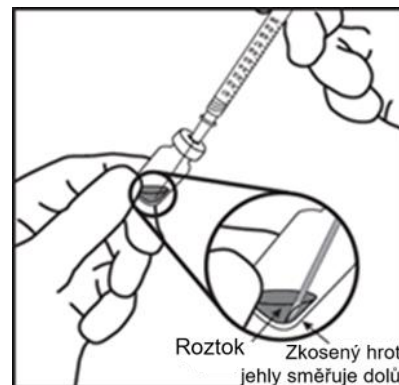
1. Sejměte plastové víčko a dezinfikujte vnější část pryžové zátky injekční lahvičky.
2. Nasad'te jehlu 18 G s filtrem o velikosti 5 mikronů dodávanou v balení k 1ml sterilní stříkačce Luer-lock.



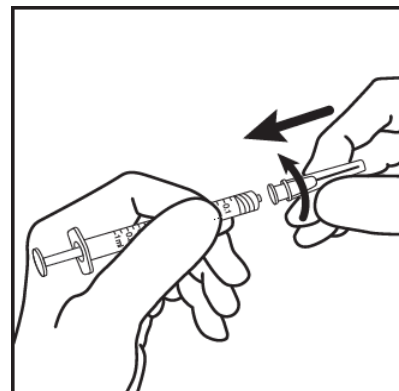
3. Zaved'te jehlu s filtrem do středu zátky lahvičky tak, aby byla jehla zavedena do lahvičky celá a hrotem se dotýkala dna nebo okraje dna lahvičky.



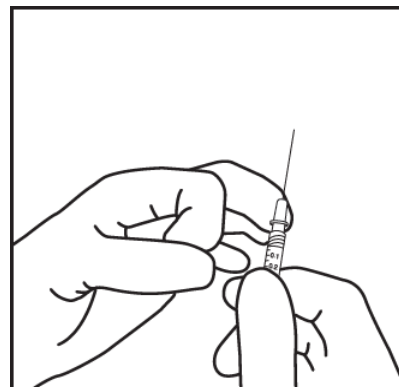
4. Za použití aseptické techniky natáhněte celý obsah lahvičky s přípravkem Eyluxvi do stříkačky a držte přitom lahvičku ve svislé poloze mírně nakloněnou k usnadnění úplného nasátí. Abyste zabránili natáhnutí vzduchu, zajistěte, aby byl zkosený hrot jehly s filtrem ponořen v tekutině. Během plnění stříkačky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



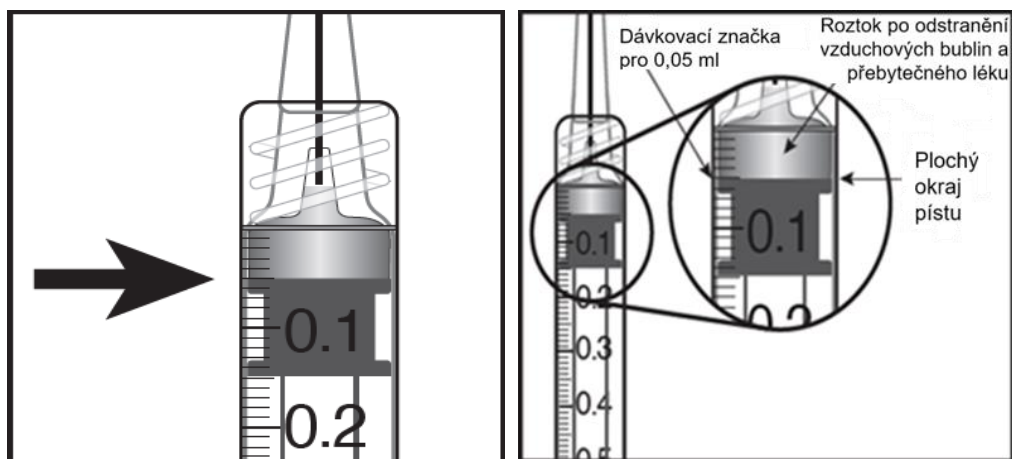
5. Ujistěte se, že píst stříkačky je při vyprazdňování lahvičky vytažen dostatečně daleko tak, aby jehla s filtrem byla úplně vyprázdněna.
6. Sejměte jehlu s filtrem ze stříkačky a správně ji zlikvidujte. Pozn.: Jehla s filtrem není určena k intravitreální aplikaci.
7. Při dodržení aseptické techniky pevně nasad'te otáčením injekční jehlu 30 G $\times$ ½ palce 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 pístu tak, že plochý okraj pístu bude zarovnan se značkou, která označuje 0,05 ml na stříkačce.



10. Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Extrakce více dávek z jedné injekční lahvičky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.