

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Eylea 40 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 40 mg afibbercepta*.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži raspoloživi volumen od najmanje 0,09 ml, što odgovara najmanje 3,6 mg afibbercepta. To osigurava iskoristivu količinu za primjenu jedne doze od 0,05 ml koja sadrži 2 mg afibbercepta odraslim bolesnicima ili jedne doze od 0,01 ml koja sadrži 0,4 mg afibbercepta nedonoščadi.

*Fuzijski protein koji se sastoji od dijelova izvanstaničnih domena 1 i 2 receptora ljudskog vaskularnog endoteljnog čimbenika rasta VEGF (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) spojenih na Fc dio ljudskog IgG1, a proizvodi se u K1 stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary, CHO*) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Otopina je bistra, bezbojna do blijedožuta izoosmotska otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Eylea indiciran je u odraslih osoba za liječenje

- neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (AMD) (vidjeti dio 5.1),
- oštećenja funkcije vida zbog makularnog edema kao posljedice okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene (BRVO) ili centralne retinalne vene (CRVO)) (vidjeti dio 5.1),
- oštećenja vida zbog dijabetičkog makularnog edema (DME) (vidjeti dio 5.1).
- oštećenja vida zbog neovaskularizacije žilnice kod kratkovidnosti (miopijski CNV) (vidjeti dio 5.1)

Lijek Eylea indiciran je u nedonoščadi za liječenje

- retinopatije nedonoščadi (engl. *retinopathy of prematurity*, ROP) u zoni I (stadij 1+, 2+, 3 ili 3+), zoni II (stadij 2+ ili 3+) ili agresivnog stražnjeg ROP-a (engl. *aggressive posterior ROP*, AP-ROP)

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Eylea je namijenjen samo za intravitrealnu injekciju.

Lijek Eylea smiju primjenjivati samo ospozobljeni liječnici s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Vlažni AMD

Preporučena doza lijeka Eylea je 2 mg afibercepta, što odgovara 0,05 ml.

Liječenje lijekom Eylea počinje jednom injekcijom mjesечно u tri uzastopne doze. Razmak između doza se potom produljuje s jednog na dva mjeseca.

Nakon toga, na temelju lječničke procjene vizualnih i/ili anatomske ishoda, razmak između doza može i nadalje ostati dva mjeseca ili se dodatno produljiti, koristeći režim doziranja „lječi i produlji“ (*engl. treat and extend*) u kojem se produljuje razmak između primjene injekcija za 2 ili 4 tjedna, kako bi se održali stabilni vizualni i/ili anatomske ishodi. Ako se vizualni i/ili anatomske ishodi pogoršaju, razmake između doza treba skratiti sukladno tome.

Nema zahtjeva za praćenjem između injekcija. Na temelju lječničke procjene, raspored kontrolnih pregleda može biti češći od dolaska radi primjene injekcije.

Razdoblja između injekcija dulja od četiri mjeseca ili kraće od četiri tjedna nisu ispitivana (vidjeti dio 5.1).

Makularni edem kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene (BRVO) ili centralne retinalne vene (CRVO))

Preporučena doza lijeka Eylea je 2 mg afibercepta, što odgovara 0,05 ml.

Nakon prve injekcije, lijek se primjenjuje jedanput na mjesec. Interval između dvije doze ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Ako vizualni i anatomske ishodi ukazuju da bolesnik nema koristi od nastavka liječenja, liječenje lijekom Eylea treba prekinuti.

Liječenje se nastavlja u mjesечnim intervalima sve dok se ne postigne maksimalna oština vida i/ili dok nema znakova aktivnosti bolesti. Možda će biti potrebne 3 ili više uzastopne mjesечne injekcije.

Liječenje se tada može nastaviti režimom „lječi i produlji“, s postupnim produljenjem intervala liječenja kako bi se održali stabilni vizualni i/ili anatomske ishodi; međutim podaci na temelju kojih se može zaključiti o duljini tih intervala nisu dostatni. Ako se vizualni i/ili anatomske ishodi pogoršaju, intervale liječenja treba skratiti sukladno tome.

Nadležni lječnik treba odrediti praćenje i režim liječenja na temelju pojedinačnog odgovora bolesnika.

Praćenje aktivnosti bolesti može uključivati klinički pregled, testiranje funkcionalnosti ili tehnike oslikavanja (npr. optičku koherentnu tomografiju ili fluorescentnu angiografiju).

Dijabetički makularni edem

Preporučena doza lijeka Eylea je 2 mg afibercepta, što odgovara 0,05 ml.

Liječenje lijekom Eylea započinje jednom injekcijom mjesечно za pet uzastopnih doza, nakon čega slijedi jedna injekcija svaka dva mjeseca.

Na temelju lječničke procjene vizualnih i/ili anatomske ishoda, interval liječenja može se održavati na 2 mjeseca ili individualizirati, na primjer režimom „lječi i produlji“ u kojem se obično produljuju intervali liječenja u koracima od 2 tjedna kako bi se održali stabilni vizualni i/ili anatomske ishodi. Postoje ograničeni podaci za intervale liječenja dulje od 4 mjeseca. Ako se vizualni i/ili anatomske ishodi pogoršaju, intervale liječenja treba skratiti sukladno tome. Intervalli liječenja kraći od 4 tjedna između injekcija nisu ispitivani (vidjeti dio 5.1).

Raspored kontrolnih pregleda treba odrediti nadležni liječnik.

Ako vizualni i anatomska ishodi ukazuju da bolesnik nema koristi od nastavka liječenja, liječenje lijekom Eylea treba prekinuti.

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti

Preporučena doza lijeka Eylea je jedna intravitrealna injekcija 2 mg afibercepta, što odgovara 0,05 ml.

Mogu se primijeniti dodatne doze ako vidni i/ili anatomska ishodi pokazuju da je bolest i dalje prisutna. Recidive treba liječiti kao novu manifestaciju bolesti.

Raspored kontrolnih pregleda treba odrediti nadležni liječnik.

Vremenski razmak između dvije doze ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Retinopatija nedonoščadi (ROP)

Preporučena doza lijeka Eylea je jedna intravitrealna injekcija od 0,4 mg afibercepta, što odgovara 0,01 ml.

Liječenje ROP-a započinje jednom injekcijom po oku koja se može dati i obostrano istog dana. Ukupno se mogu primijeniti do 2 injekcije po oku unutar 6 mjeseci od početka liječenja ako postoje znakovi aktivnosti bolesti. Vremenski razmak između 2 doze injicirane u isto oko treba iznositi najmanje 4 tjedna.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega

Nisu provedena posebna ispitivanja lijeka Eylea u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega.

Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze lijeka Eylea u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici

Nisu potrebna posebna razmatranja. Iskustvo u bolesnika s DME-om starijih od 75 godina je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea u djece i adolescenata mlađih od 18 godina za druge indikacije osim ROP-a nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4). Nema relevantne primjene lijeka Eylea u pedijatrijskoj populaciji u indikacijama vlažnog AMD-a, CRVO-a, BRVO-a, DME-a i miopijskog CNV-a.

Način primjene

Intravitrealne injekcije smije davati osposobljeni liječnik s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija, prema medicinskim standardima i važećim smjernicama. Općenito je potrebno osigurati odgovarajuću anesteziju i asepsu, uključujući topikalni mikrobicid širokog spektra (npr. povidon, jodirani primijenjen na kožu periokularno, vjeđe i površinu oka). Preporučuje se kirurška dezinfekcija ruku, sterilne rukavice, sterilni prekrivač i sterilni okularni spekulum (ili ekvivalent).

Neposredno nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg povišenja intraokularnog tlaka. Odgovarajući nadzor može se sastojati od provjere perfuzije glave vidnog živca ili tonometrije. Sterilna oprema za paracentezu treba biti dostupna za slučaj potrebe.

Nakon intravitrealne injekcije odrasle bolesnike treba uputiti da odmah prijave sve simptome koji ukazuju na endoftalmitis (npr. bol u oku, crvenilo oka, fotofobija, zamagljen vid).

Zdravstveni radnici moraju nadzirati bolesnike s ROP-om zbog mogućih znakova koji upućuju na endoftalmitis (npr. crvenilo/nadražaj oka, iscijedak iz oka, oticanje vjeđa, fotofobija).

Roditeljima i njegovateljima također treba dati uputu da promatraju i odmah prijave pojavu bilo kakvih znakova koji upućuju na endoftalmitis.

Jedna napunjena štrcaljka smije se uporabiti za liječenje samo jednog oka. Ekstrakcija višekratnih doza iz napunjene štrcaljke može povećati rizik od kontaminacije te posljedične infekcije.

Odrasli

Napunjena štrcaljka sadrži više od preporučene doze od 2 mg afibercepta (što odgovara 0,05 ml otopine za injekciju). Raspoloživi volumen je volumen koji se može istisnuti iz štrcaljke i ne smije se iskoristiti u cijelosti. Za napunjenu štrcaljku lijeka Eylea raspoloživi volumen je najmanje 0,09 ml.

Suvišni volumen mora se istisnuti prije injiciranja preporučene doze (vidjeti dio 6.6).

Injeciranje cjelokupnog volumena napunjene štrcaljke može dovesti do predoziranja. Da biste istisnuli mjeđuhuriće zraka zajedno sa suviškom lijekom, polako potisnite klip tako da se **baza kupole klipa (ne vrh kupole) poravna s oznakom doze na štrcaljki** (što odgovara 0,05 ml, tj. 2 mg afibercepta) (vidjeti dijelove 4.9 i 6.6).

Iglu za injekciju treba uvesti 3,5 do 4,0 mm posteriorno u odnosu na limbus u vitrealnu šupljinu, pri čemu treba izbjegavati horizontalni meridijan i ciljati prema središtu očne jabučice. Potom se ubrizgava volumen injekcije od 0,05 ml; za sljedeće injekcije treba odabrati drugo mjesto na bjeloočnicama.

Nakon primjene injekcije, neprimijenjeni lijek mora se zbrinuti.

Pedijatrijska populacija

Za liječenje nedonoščadi mora se upotrijebiti pedijatrijski uređaj za doziranje PICLEO u kombinaciji s napunjrenom štrcaljkom za primjenu jedne doze od 0,4 mg afibercepta (što odgovara 0,01 ml otopine za injekciju) (vidjeti dio 6.6).

Iglu za injekciju treba uvesti u oko 1,0 do 2,0 mm od limbusa s time da igla treba biti usmjerena prema vidnom živcu.

Nakon primjene injekcije, neprimijenjeni lijek mora se zbrinuti.

Za rukovanje lijekom prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar afibercept ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna očna ili periokularna infekcija ili sumnja na takvu infekciju.

Aktivna teška intraokularna upala.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s intravitrealnim injekcijama

Intravitrealne injekcije, uključujući injekcije lijeka Eylea, povezane su s endoftalmitisom, intraokularnom upalom, regmatogenim odignućem mrežnice, razderotinom mrežnice i jatrogenom traumatskom kataraktom (vidjeti dio 4.8). Kod primjenjivanja lijeka Eylea uvijek se moraju koristiti

ispravne aseptičke tehnike davanja injekcije. Dodatno, bolesnike treba pratiti u tjednu nakon primanja injekcije kako bi se u slučaju infekcije omogućilo rano liječenje.

Odrasle bolesnike treba uputiti da bez odgađanja prijave sve simptome koji bi mogli ukazivati na endoftalmitis ili na bilo koji od gore navedenih događaja.

Zdravstveni radnici moraju nadzirati bolesnike s ROP-om zbog mogućih znakova koji upućuju na endoftalmitis (npr. crvenilo/nadražaj oka, iscijedak iz oka, oticanje vjeđa, fotofobija).

Roditeljima i njegovateljima također treba dati uputu da promatraju i bez odgađanja prijave pojavu bilo kakvih znakova koji upućuju na endoftalmitis.

Napunjena štrcaljka sadrži više od 2 mg afibercepta (što odgovara 0,05 ml), što je preporučena doza za odrasle bolesnike. Suvišni volumen mora se istisnuti prije primjene (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6).

Napunjena štrcaljka sadrži više od 0,4 mg afibercepta (što odgovara 0,01 ml), što je preporučena doza za nedonoščad (vidjeti dio 6.6). Napunjena štrcaljka mora se upotrijebiti u kombinaciji s pedijatrijskim uređajem za doziranje PICLEO kako se ne bi ubrizgao volumen veći od preporučenog, koji bi mogao izazvati povišeni intraokularni tlak (vidjeti dijelove 4.9 i 6.6).

Povećanje intraokularnog tlaka opaženo je unutar 60 minuta od primjene intravitrealne injekcije, uključujući injekcije lijeka Eylea (vidjeti dio 4.8). Potrebne su posebne mjere opreza u bolesnika sa slabo kontroliranim glaukom (ne injicirajte lijek Eylea dok je intraokularni tlak \geq 30 mmHg). Stoga je u svim slučajevima potrebno pratiti i intraokularni tlak i perfuziju glave optičkog živca i primjereno ih liječiti.

Imunogenost

Budući da se radi o terapijskom proteinu, postoji mogućnost imunogenosti lijeka Eylea (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba dati uputu da prijave svaki znak ili simptom intraokularne upale, npr. bol, fotofobiju ili crvenilo, što mogu biti klinički znakovi koji se mogu pripisati preosjetljivosti.

Sistemski učinci

Nakon intravitrealne injekcije inhibitora VEGF-a zabilježeni su sistemski štetni događaji uključujući krvarenja izvan oka i arterijsku tromboemboliju, a teoretski postoji rizik da bi oni mogli biti povezani s inhibicijom VEGF-a. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti liječenja bolesnika s CRVO-om, BRVO-om, DME-om ili miopijskim CNV-om koji su u prethodnih 6 mjeseci pretrpjeli moždani udar ili tranzitornu ishemiju ataku ili infarkt miokarda. Potreban je oprez kod liječenja takvih bolesnika.

Ostalo

Kao i za ostale anti-VEGF lijekove za intravitrealnu primjenu za AMD, CRVO, BRVO, DME i miopijski CNV vrijedi sljedeće:

- Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Eylea istodobno u oba oka nije sustavno ispitana (vidjeti dio 5.1). Ako se lijek istodobno primjenjuje u oba oka, to može dovesti do povišenog sistemskog izlaganja, što može povisiti rizik od nastanka sistemskih štetnih događaja.
- Istodobna primjena ostalih anti-VEGF (vaskularni endotelni faktor rasta) lijekova Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni lijeka Eylea s drugim anti-VEGF lijekovima (sistemske ili okularne).
- Čimbenici rizika povezani s nastankom razderotine pigmentnog epitela mrežnice nakon anti-VEGF terapije zbog vlažnog AMD-a, uključuju veliko i/ili visoko odignuće pigmentnog epitela mrežnice. Kad se započinje terapija lijekom Eylea, potreban je oprez kod bolesnika s ovim čimbenicima rizika za nastanak razderotine pigmentnog epitela mrežnice.
- Liječenje treba obustaviti u bolesnika s regmatogenim odignućem mrežnice ili makularnim rupama 3. ili 4. stupnja.
- U slučaju pukotine mrežnice ne smije se primijeniti doza i ne smije se nastaviti s liječenjem sve dok se pukotina adekvatno ne zatvorí.
- Doza se ne smije primijeniti i ne smije se nastaviti s liječenjem prije sljedećeg planiranog liječenja u slučaju:
 - slabljenja najbolje korigirane oštchine vida (BCVA) za \geq 30 slova u usporedbi sa zadnjim nalazom oštchine vida;

- subretinalnog krvarenja koje zahvaća sredinu foveje ili, ako je veličina krvarenja $\geq 50\%$, od ukupne površine lezije.
- Doza se ne smije dati unutar 28 dana prije ili nakon provedene ili planirane intraokularne operacije.
- Eylea se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako moguća korist nadmašuje mogući rizik za plod (vidjeti dio 4.6.).
- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 3 mjeseca nakon zadnje intravitrealne injekcije aflibercepta (vidjeti dio 4.6.).
- Iskustva u bolesnika s ishemijskim CRVO-om i BRVO-om su ograničena. U bolesnika koji pokazuju kliničke znakove ireverzibilnog ishemijskog gubitka funkcije vida liječenje se ne preporučuje.

Pedijatrijska populacija

Upozorenja i mjere opreza za odrasle vrijede i za nedonoščad s ROP-om. Profil dugoročne sigurnosti u nedonoščadi nije ustanovljen.

Populacije s ograničenim podacima

Postoji samo ograničeno iskustvo s liječenjem osoba s DME-om zbog šećerne bolesti tipa I ili osoba sa šećernom bolešću i HbA1c iznad 12% ili proliferativnom dijabetičkom retinopatijom.

Lijek Eylea nije ispitana u bolesnika s aktivnim sistemskim infekcijama ili u bolesnika s istovremeno prisutnim očnim stanjima kao što su odignute mrežnice ili makularna rupa. Ne postoji ni iskustvo s liječenjem lijekom Eylea bolesnika sa šećernom bolešću i nekontroliranom hipertenzijom. Liječnik treba uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kod liječenja takvih bolesnika.

Kod miopijskog CNV-a nema iskustva s lijekom Eylea u liječenju bolesnika koji nisu azijatskog podrijetla, bolesnika koji su već bili liječeni zbog miopijskog CNV-a i bolesnika s ekstrafovealnim lezijama.

Informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Dodatna primjena fotodinamske terapije (PDT) verteporfinom uz lijek Eylea nije ispitana pa stoga sigurnosni profil nije ustanovljen.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 3 mjeseca nakon zadnje intravitrealne injekcije aflibercepta (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aflibercepta u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su embrio-fetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Iako je sistemska izloženost nakon primjene u oko vrlo niska, Eylea se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za plod.

Dojenje

Na temelju vrlo ograničenih podataka u ljudi, afibbercept se može izlučiti u majčino mlijeko u niskim razinama. Afibbercept je velika proteinska molekula te se očekuje da će količina lijeka koju dojenče apsorbira biti minimalna. Učinci afibbercepta na dojenu novorođenčad/dojenčad nisu poznati.

Kao mjera opreza, dojenje se ne preporučuje tijekom primjene lijeka Eylea.

Plodnost

Rezultati ispitivanja na životinjama kod visoke sistemske izloženosti pokazuju da afibbercept može narušiti plodnost mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3). Takvi se učinci ne očekuju nakon primjene u oko, kod koje je sistemska izloženost vrlo niska.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Injectacija lijeka Eylea malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućeg privremenog poremećaja vida povezanog s injekcijom ili pregledom oka. Bolesnici ne bi smjeli upravljati vozilima i raditi sa strojevima dok im se dovoljno ne oporavi funkcija vida.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno je 3102 bolesnika činilo populaciju za ispitivanje sigurnosti u osam ispitivanja faze III. Od njih je 2501 bolesnik bio liječen preporučenom dozom od 2 mg.

Ozbiljne očne nuspojave u ispitivanom oku povezane s postupkom davanja injekcije pojavile su se u manje od 1 na 1900 intravitrealnih injekcija lijeka Eylea, a uključivale su sljepoču, endoftalmitis, odignuće mrežnice, traumatsku kataraktu, kataraktu, krvarenje u staklovini, odignuće staklovine i povećanje intraokularnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

Najčešće opažene nuspojave (u najmanje 5% bolesnika liječenih lijekom Eylea) bile su krvarenje spojnica (25%), retinalno krvarenje (11%), smanjena oština vida (11%), bol u oku (10%), katarakta (8%), povećanje intraokularnog tlaka (8%), odignuće staklovine (7%) i zamućenja u vidnom polju (7%).

Tablični popis nuspojava

Niže opisani podaci o sigurnosti primjene uključuju sve nuspojave iz osam ispitivanja faze III u indikacijama vlažnog AMD-a, CRVO-a, BRVO-a, DME-a i miopijskog CNV-a s razumno mogućnošću da su uzročno-posljeđeno povezane s postupkom davanja injekcije ili lijekom.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ bolesnika).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Sve nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja zabilježene u bolesnika u ispitivanjima faze III (objedinjeni podaci iz ispitivanja faze III u indikacijama vlažnog AMD-a, CRVO-a, BRVO-a, DME-a i miopijskog CNV-a) ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost***	
Poremećaji oka	smanjena oština vida, retinalno krvarenje, krvarenje u spojnicu, bol u oku	razderotina pigmentnog epitela mrežnice*, odignuće pigmentnog epitela mrežnice, degeneracija mrežnice, krvarenje u staklovinu, katarakta, kortikalna katarakta, nuklearna katarakta, supkapsularna katarakta, erozija rožnice, abrazija rožnice, povišen intraokularni tlak, zamagljen vid, zamućenja u vidnom polju, odvajanje staklovine, bol na mjestu injekcije, osjećaj stranog tijela u oku, pojačana lakrimacija, edem vjeđe, krvarenje na mjestu injekcije, točkasti keratitis, hiperemija spojnica, hiperemija oka.	endoftalmitis**, odignuće mrežnice, razderotina mrežnice, iritis, uveitis, iridociklitis, opaciteti leće, defekt epitela rožnice, irritacija mjesta injekcije, poremećen osjet u oku, irritacija vjeđe, rasplamsavanje upale prednje očne komore, edem rožnice.	sljepoća, traumatska katarakta, vitritis, hipopion.

* Stanja za koja se zna da su povezana s vlažnim AMD-om. Opaženo samo u ispitivanjima vlažnog AMD-a.

** Endoftalmitis s pozitivnom i s negativnom kulturom

*** Tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, izvješća o preosjetljivosti uključivala su osip, pruritus, urtikariju te izolirane slučajevе teških anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija.

Opis odabranih nuspojava

U ispitivanjima faze III kod vlažnog AMD, postojala je povećana incidencija krvarenja u spojnicu u bolesnika koji su primali antitrombotičke lijekove. Ova povećana incidencija bila je slična u bolesnika liječenih ranibizumabom i onih liječenih lijekom Eylea.

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE) su štetni događaji koji mogu biti povezani sa sistemskom VEGF inhibicijom. Postoji teoretski rizik od arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar i infarkt miokarda, a nakon intravitrealne primjene VEGF inhibitora.

Opažena je niska stopa incidencije arterijskih tromboembolijskih događaja u kliničkim ispitivanjima s lijekom Eylea u bolesnika s AMD-om, DME-om, RVO-om, miopijskim CNV-om i ROP-om. U svim

indikacijama nije opažena značajna razlika između skupina liječenih afiberceptom i odgovarajućih skupina liječenih komparatorom.

Kao i sa svim terapijskim proteinima, postoji mogućnost imunogenosti lijeka Eylea.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka Eylea za liječenje ROP-a procijenjena je u 6-mjesečnom ispitivanju faze III u koje je bilo uključeno 75 nedonoščadi liječenih na početku afiberceptom u dozi od 0,4 mg. Profil dugoročne sigurnosti u nedonoščadi nije ustanovljen.

Nuspojave zabilježene u više od jednog bolesnika liječenog afiberceptom u dozi od 0,4 mg bile su odignuće mrežnice, retinalno krvarenje, krvarenje u spojnicu, krvarenje na mjestu injekcije, povišen intraokularni tlak i edem vjeđa.

Smatra se da nuspojave ustanovljene za indikacije za odrasle vrijede i za nedonoščad s ROP-om, iako nisu sve opažene u ispitivanju faze III.

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze do 4 mg u mjesecnim intervalima, a u izoliranim slučajevima došlo je do predoziranja s dozom od 8 mg.

Predoziranje većim volumenom injekcije može povećati intraokularni tlak. Stoga, u slučaju predoziranja treba pratiti intraokularni tlak te ako nadležni liječnik procijeni da je to potrebno, započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 6.6).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici / Lijekovi za liječenje neovaskularizacije
ATK oznaka: S01LA05

Aflibercept je rekombinantni fuzijski protein koji se sastoji od dijelova izvanstaničnih domena 1 i 2 ljudskog VEGF receptora spojenih na Fc dio ljudskog IgG1.

Aflibercept se proizvodi u K1 stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Aflibercept djeluje kao topljivi lažni receptor koji veže VEGF-A i PlGF većim afinitetom nego njihovi prirodni receptori pa tako može inhibirati vezanje i aktivaciju ovih srodnih VEGF receptora.

Mehanizam djelovanja

Vaskularni endotelni čimbenik rasta-A (VEGF-A) i placentni čimbenik rasta (PlGF) članovi su VEGF obitelji angiogenih čimbenika koji mogu djelovati kao jaki mitogeni i kemotaktični čimbenici i čimbenici vaskularne permeabilnosti za endotelne stanice. VEGF djeluje putem dvije receptorske tirozin kinaze: VEGFR-1 i VEGFR-2, koje se nalaze na površini endotelnih stanica. PlGF se veže samo za VEGFR-1, koji se također nalazi na površini leukocita. Pretjerana aktivacija ovih receptora

koju uzrokuje VEGF-A može dovesti do patološke neovaskularizacije i pojačane vaskularne permeabilnosti. PIGF može sinergistički djelovati s VEGF-A u ovim procesima, a zna se i da potiče infiltraciju leukocitima i upalu krvnih žila.

Farmakodinamički učinci

Vlažni AMD

Značajka vlažnog AMD je patološka neovaskularizacija žilnice. Curenje krvi i tekućine iz patološke neovaskularizacije žilnice može prouzročiti zadebljanje ili edem mrežnice i/ili subretinalno/intraretinalno krvarenje, dovodeći do gubitka oštine vida.

U bolesnika liječenih lijekom Eylea (jedna injekcija mjesечно tijekom tri uzastopna mjeseca, nakon čega slijedi jedna injekcija svaka 2 mjeseca), centralna debљina mrežnice [engl. *central retinal thickness*, CRT] smanjila se ubrzo nakon početka liječenja, a srednja vrijednost veličine patološke neovaskularizacije žilnice bila je smanjena, što je u skladu s rezultatima opaženima uz primjenu ranibizumaba u dozi od 0,5 mg svakog mjeseca.

U ispitivanju VIEW1 opažene su srednje vrijednosti smanjenja CRT-a na optičkoj koherentnoj tomografiji (OCT) (-130 mikrometara u 52. tjednu u ispitnoj skupini koja je primala lijek Eylea u dozi od 2 mg svaka dva mjeseca i -129 mikrometara u ispitnoj skupini koja je primala ranibizumab u dozi od 0,5 mg svakog mjeseca). Također, u 52. tjednu ispitivanja VIEW2 opažene su srednje vrijednosti smanjenja CRT-a na OCT-u (-149 mikrometara u ispitnoj skupini koja je primala lijek Eylea u dozi od 2 mg svaka dva mjeseca i -139 mikrometara u ispitnoj skupini koja je primala ranibizumab u dozi od 0,5 mg svakog mjeseca). Smanjenje veličine patološke neovaskularizacije žilnice i smanjenje CRT-a općenito su bili održani u drugoj godini kliničkih ispitivanja.

Ispitivanje ALTAIR provedeno je u japanskih, prethodno neliječenih bolesnika s vlažnim AMD-om te je pokazalo slične ishode kao i VIEW ispitivanja uz primjenu 3 inicijalne Eylea injekcije od 2 mg, po jednu svaki mjesec, potom jedna injekcija nakon sljedeća 2 mjeseca te nastavljeno režimom doziranja „liječi i produlji“ s promjenjivim intervalima liječenja (uz 2-tjedne ili 4-tjedne prilagodbe) do intervala od najviše 16 tjedana između injekcija prema unaprijed određenim kriterijima. U 52. tjednu, srednje vrijednosti smanjenja CRT-a na OCT-u bile su -134,4 mikrometara za skupinu s 2-tjednom prilagodbom i -126,1 mikrometara za skupinu s 4-tjednom prilagodbom. Udio bolesnika bez tekućine na OCT-u u 52. tjednu bio je 68,3% u skupini s 2-tjednom prilagodbom te 69,1% u skupini s 4-tjednom prilagodbom. Smanjenje CRT-a se općenito zadržalo u obje liječene skupine u drugoj godini ispitivanja ALTAIR.

Ispitivanje ARIES istraživalo je neinferiornost režima doziranja „liječi i produlji“ lijekom Eylea od 2 mg započetog odmah nakon primjene 3 početne injekcije jednom mjesечно i jedne dodatne injekcije nakon 2 mjeseca, a u odnosu na režim doziranja „liječi i produlji“ započet nakon godinu dana liječenja.

Kod bolesnika kojima je bilo potrebno učestalije doziranje od svakih 8 tjedana barem jednom tijekom ispitivanja, CRT je ostao viši, ali je srednje smanjenje CRT vrijednosti od početka do 104. tjedna iznosilo -160,4 mikrometra, slično kao kod bolesnika liječenih svakih 8 tjedana ili u rjeđim intervalima.

Makularni edem kao posljedica CRVO i BRVO

Kod CRVO i BRVO, nastupa ishemija mrežnice što signalizira oslobođanje VEGF-a, koji destabilizira čvrste spojeve i potiče proliferaciju endotelnih stanica. Regulacija naviše VEGF-a povezana je s raspadom barijere između krvi i mrežnice, povećanom vaskularnom permeabilnošću, edemom mrežnice i komplikacijama neovaskularizacije.

U bolesnika liječenih sa šest uzastopnih mjesечnih injekcija lijeka Eylea 2 mg zabilježen je dosljedan, brz i robustan morfološki odgovor (mjeren kao poboljšanje srednjeg CRT-a). U 24. tjednu smanjenje CRT-a bilo je statistički superiorno u odnosu na kontrolne skupine u sva tri ispitivanja

(COPERNICUS u CRVO: -457 naspram -145 mikrometara; GALILEO u CRVO: -449 naspram -169 mikrometara; VIBRANT u BRVO: -280 naspram -128 mikrometara). To smanjenje od početne vrijednosti CRT-a zadržano je do kraja svakog ispitivanja, 100. tjedna u ispitivanju COPERNICUS, 76. tjedna u ispitivanju GALILEO te 52. tjedna u ispitivanju VIBRANT.

Dijabetički makularni edem

Dijabetički makularni edem posljedica je dijabetičke retinopatije i obilježen je povećanom vaskularnom permeabilnošću i oštećenjem kapilara mrežnice, što može dovesti do gubitka oštirine vida.

U bolesnika liječenih lijekom Eylea, od kojih je većina imala šećernu bolest tipa II, ubrzo je nakon početka liječenja opažen brz i robustan morfološki odgovor (vrijednosti CRT-a, DRSS-a).

U ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, opažena je statistički značajno veća srednja vrijednost smanjenja CRT-a u odnosu na početne vrijednosti u bolesnika liječenih lijekom Eylea u odnosu na kontrolnu skupinu s laserom, -192,4 mikrometra i -183,1 mikrometar u 52. tjednu u skupinama liječenima lijekom Eylea primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana, odnosno -66,2 mikrometra i -73,3 mikrometra u kontrolnim skupinama. U 100. tjednu, smanjenje je bilo održano uz vrijednost od -195,8 mikrometara odnosno -191,1 mikrometar u skupinama liječenim lijekom Eylea primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana i -85,7 mikrometara odnosno -83,9 mikrometara u kontrolnim skupinama u ispitivanjima VIVID^{DME} odnosno VISTA^{DME}.

U ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, procijenjeno je poboljšanje od ≥ 2 koraka u DRSS-u na unaprijed definirani način. Rezultat DRSS-a mogao se ocijeniti u 73,7% bolesnika u ispitivanju VIVID^{DME} i 98,3% bolesnika u ispitivanju VISTA^{DME}. U 52. tjednu, 27,7% odnosno 29,1% ispitanika u skupinama liječenim lijekom Eylea primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana te 7,5% odnosno 14,3% ispitanika u kontrolnim skupinama imalo je poboljšanje od ≥ 2 koraka u DRSS-u. U 100. tjednu, odgovarajući postotci iznosili su 32,6% odnosno 37,1% u skupinama liječenim lijekom Eylea primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana te 8,2% odnosno 15,6% u kontrolnim skupinama.

Ispitivanje VIOLET uspoređivalo je tri različita režima doziranja lijeka Eylea od 2 mg u liječenju DME-a nakon najmanje jedne godine liječenja u fiksnim intervalima, kada je liječenje započeto s 5 uzastopnih mjesecnih doza nakon kojih su slijedile doze svaka 2 mjeseca. U 52. i 100. tjednu ispitivanja, odnosno drugoj i trećoj godini liječenja, srednje vrijednosti promjene CRT-a bile su klinički slične u režimu doziranja „liječi i produlji“ (2T&E), u režimu liječenja po potrebi (2PRN) i u režimu doziranja 2 mg svakih 8 tjedana (2Q8), odnosno -2,1, 2,2 i -18,8 mikrometara u 52. tjednu te 2,3, -13,9 i -15,5 mikrometara u 100. tjednu.

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti (engl. *myopic choroidal neovascularisation - myopic CNV*) često je uzrok gubitka vida u odraslih s patološkom kratkovidnošću. Odvija se kao mehanizam zacijeljivanja ozljede nakon rupture Bruchove membrane i predstavlja događaj koji najviše ugrožava vid kod patološke kratkovidnosti.

U bolesnika liječenih lijekom Eylea u ispitivanju MYRROR (jedna injekcija dana na početku terapije, a dodatne injekcije dane u slučaju trajanja ili recidiva bolesti), CRT se smanjio ubrzo nakon početka liječenja, u korist lijeka Eylea u 24. tjednu (-79 mikrometara za skupinu liječenu lijekom Eylea 2 mg i -4 mikrometra za kontrolnu skupinu), što je zadržano kroz 48. tjedan. Dodatno, prosječna veličina CNV lezije bila je smanjena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Vlažni AMD

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea bile su procijenjene u dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja s aktivnom kontrolom u bolesnika s vlažnim AMD-om (VIEW1 i VIEW2) s ukupno 2412 liječenih bolesnika (1817 lijekom Eylea) u kojih se mogla procijeniti djelotvornost. Bolesnici su bili u dobi od 49 do 99 godina, uz prosječnu dob od 76 godina. U ovim kliničkim ispitivanjima, približno 89% (1616/1817) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je liječena lijekom Eylea bili su u dobi od 65 ili više godina, a približno 63% (1139/1817) bilo je u dobi od 75 ili više godina. U svakom od ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1:1 u skupine koje su primale 1 od 4 sljedeća režima doziranja:

- 1) Eylea primjenjena u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 3 početne mjesecne doze (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea primjenjena u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea primjenjena u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna (Eylea 0,5Q4); i
- 4) ranibizumab primjenjen u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna (ranibizumab 0,5Q4).

U drugoj godini ispitivanja bolesnici su nastavili primati dozu koja im je bila nasumično dodijeljena na početku, ali prema prilagođenom rasporedu doziranja određenom prema vizualnim i anatomskim ishodima uz maksimalni interval doziranja od 12 tjedana definiran planom ispitivanja.

U oba ispitivanja, primarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika liječenih prema protokolu u kojih se zadržao vid, tj. gubitak manje od 15 slova oštchine vida u 52. tjednu od početne vrijednosti.

U ispitivanju VIEW1, u 52. tjednu, 95,1% bolesnika u skupini liječenoj lijekom Eylea u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana zadržalo je vid u usporedbi s 94,4% bolesnika u skupini s ranibizumabom u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna. U ispitivanju VIEW2, u 52. tjednu, 95,6% bolesnika u skupini liječenoj lijekom Eylea u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana zadržalo je vid u usporedbi s 94,4% bolesnika u skupini liječenoj ranibizumabom u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna. U oba ispitivanja, pokazalo se da lijek Eylea nije inferioran i da je klinički ekvivalentan ranibizumabu u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna.

Detaljni rezultati kombinirane analize oba ispitivanja prikazani su u Tablici 2 i Slici 1 ispod.

Tablica 2: Ishodi djelotvornosti u 52. tjednu (primarna analiza) i 96. tjednu; kombinirani podaci iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2^{B)}

Ishod djelotvornosti	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg svakih 8 tjedana nakon 3 početne mjesecne doze) (N = 607)	Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg svaka 4 tjedna) (N = 595)		
	52. tјedan	96. tјedan	52. tјedan	96. tјedan
Prosječni broj injekcija od početka	7,6	11,2	12,3	16,5
Prosječni broj injekcija od 52. do 96. tјedna		4,2		4,7
Udio bolesnika s gubitkom od < 15 slova od početne vrijednosti (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Razlika ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Srednja vrijednost promjene BCVA mjereno pomoću ETDRS ^{A)} slovnog rezultata u odnosu na početnu vrijednost	8,40	7,62	8,74	7,89
Razlika u LS ^{A)} srednja vrijednost promjene (ETDRS slova) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Razlika ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: Najbolje korigirana oštrina vida

ETDRS (= *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*): Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije

LS (= *Least Square*): Najmanji kvadrat prosjeka dobiven iz ANCOVA-e

PPS: prema protokolu (engl. *Per Protocol Set*).

^{B)} Potpuni skup podataka za analizu (FAS = *Full Analysis Set*), Zadnje mjerjenje preneseno dalje (LOCF = *Last Observation Carried Forward*) za sve analize osim udjela bolesnika s održanom oštrinom vida u 52. tјednu, što je bio skup bolesnika liječenih prema protokolu

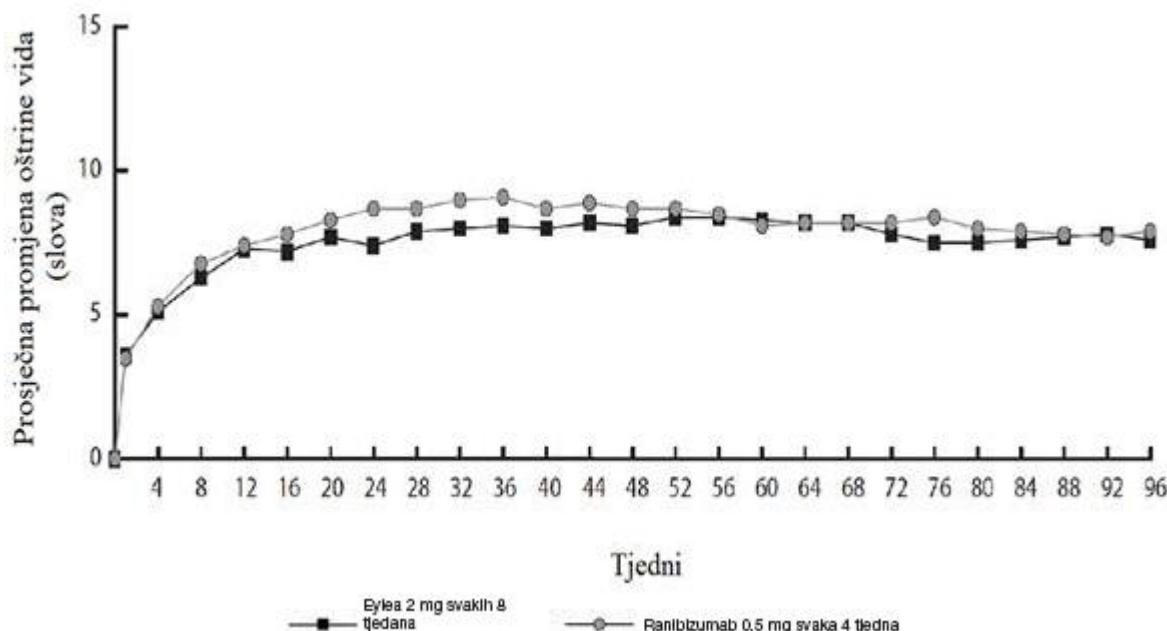
^{C)} Razlika je vrijednost u skupini liječenoj lijekom Eylea minus vrijednost u skupini liječenoj ranibizumabom. Pozitivna razlika govori u prilog lijeku Eylea.

^{D)} Interval pouzdanosti (CI) izračunat normalnom aproksimacijom.

^{E)} Nakon početka liječenja uz tri mjesecne doze

^{F)} Interval pouzdanosti koji je potpuno iznad -10% pokazuje da Eylea nije inferiorna ranibizumabu

Slika 1. Prosječna promjena oštine vida od početne vrijednosti do 96. tjedna za kombinirane podatke iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2



U analizi kombiniranih podataka iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2, Eylea je pokazala klinički značajne promjene u odnosu na početne vrijednosti u unaprijed određenom sekundarnom ishodu djelotvornosti prema Upitniku za ocjenu funkcije vida Nacionalnog instituta za oči (*engl. National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ-25*), bez klinički značajnih razlika u odnosu na ranibizumab. Opseg tih promjena bio je sličan onome u objavljenim ispitivanjima, a odgovarao je povećanju za 15 slova kod najbolje korigirane oštine vida (BCVA).

U drugoj godini ispitivanja, djelotvornost se općenito održavala kroz zadnju procjenu u 96. tjednu, i za 2-4% bolesnika bile su potrebne sve injekcije na mjesечноj osnovi, dok je za trećinu bolesnika bila potrebna najmanje jedna injekcija s intervalom liječenja od samo jednog mjeseca.

Smanjenja srednje vrijednosti veličine područja patološke neovaskularizacije žilnice bila su očita u svim doznim skupinama u oba ispitivanja.

Rezultati ispitivanja djelotvornosti u svim podskupinama koje su se mogle procijeniti (npr. po dobi, spolu, rasi, početnoj oštini vida, vrsti lezije, veličini lezije) u svakom od ispitivanja i u kombiniranoj analizi bili su u skladu s rezultatima u ukupnoj populaciji.

ALTAIR je bilo multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje u 247 japanskih, prethodno neliječenih bolesnika s vlažnim AMD-om koje je trajalo 96 tjedana, dizajnirano tako da se procijeni djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Eylea koristeći dva različita intervala prilagodbe (2-tjedni i 4-tjedni) te „liječi i prodluži“ režim doziranja.

Svi bolesnici su primili mjesecne doze lijeka Eylea od 2 mg tijekom 3 mjeseca, te potom jednu injekciju nakon sljedeća 2 mjeseca. U 16. tjednu, bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 u dvije liječene skupine: 1) Eylea „liječi i prodluži“ režim s 2-tjednim intervalom prilagodbe i 2) Eylea „liječi i prodluži“ režim s 4-tjednim intervalom prilagodbe. Za prodljenje ili skraćenje intervala liječenja odlučilo se na temelju vizualnih i/ili anatomske kriterije, definiranih protokolom, s intervalom liječenja od najviše 16 tjedana za obje skupine.

Primarni ishod djelotvornosti bio je srednja vrijednost promjene u BCVA u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. Sekundarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika koji nisu izgubili ≥ 15 slova te udio bolesnika s povećanjem od najmanje 15 slova BCVA-e u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost.

U 52. tjednu, u bolesnika u skupini s „lijeći i produlji“ režimom s 2-tjednim intervalom prilagodbe došlo je do povećanja srednje vrijednosti od 9,0 slova u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s 8,4 slova u skupini s 4-tjednim intervalom prilagodbe [srednja vrijednost promjena u slovima dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Udio bolesnika koji nisu izgubili ≥ 15 slova u dvije liječene skupine bio je sličan (96,7% u skupini s 2-tjednom te 95,9% u skupini s 4-tjednom prilagodbom). Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova u 52. tjednu bio je 32,5% u skupini s 2-tjednom prilagodbom te 30,9% u skupini s 4-tjednom prilagodbom. Udio bolesnika koji su produljili intervale liječenja do 12 ili više tjedana bio je 42,3% u skupini s 2-tjednom prilagodbom i 49,6% u skupini s 4-tjednom prilagodbom. Nadalje, u skupini s 4-tjednom prilagodbom za 40,7% bolesnika intervali su produljeni na 16 tjedana. Na zadnjem pregledu do 52. tjedna, 56,8% bolesnika u skupini s 2-tjednom prilagodbom i 57,8% bolesnika u skupini s 4-tjednom prilagodbom, imali su zakazanu sljedeću injekciju u intervalima od 12 ili više tjedana.

U drugoj godini ispitivanja, djelotvornost je općenito održana do 96. tjedna, uključujući posljednju procjenu u tom tjednu, s prosječnim poboljšanjem od 7,6 slova u odnosu na početnu vrijednost u skupini s 2-tjednim intervalom prilagodbe i 6,1 slova u skupini s 4-tjednim intervalom prilagodbe. Udio bolesnika koji su produljili svoj interval liječenja na 12 tjedana ili više bio je 56,9% u skupini s 2 tjedna prilagodbe i 60,2% u skupini s 4 tjedna prilagodbe. U posljednjem posjetu prije 96. tjedna, 64,9% bolesnika u skupini s 2-tjednim i 61,2% u skupini s 4-tjednim intervalima prilagodbe imali su planiranu sljedeću injekciju u razmaku od 12 tjedana ili nakon toga. Tijekom druge godine liječenja, bolesnici u 2-tjednom intervalu prilagodbe primili su prosječno 3,6 injekcija, a 4-tjednom intervalu prilagodbe 3,7 injekcija. Tijekom 2 godine liječenja bolesnici su primili u prosjeku 10,4 injekcija.

Okularni i sistemski sigurnosni profili bili su slični onima opaženim u pivotalnim ispitivanjima VIEW1 i VIEW2.

Ispitivanje ARIES bilo je multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom, u 269 prethodno neliječenih bolesnika s vlažnim AMD-om koje je trajalo 104 tjedna, dizajnirano za procjenu neinferiornosti u djelotvornosti, kao i sigurnosti režima doziranja „lijeći i produlji“ započetog nakon 3 uzastopne mjesecne doze nakon čega slijedi produljenje na dvomjesečni interval liječenja u odnosu na režim doziranja „lijeći i produlji“ koji se započinje nakon prve godine liječenja. Ispitivanje ARIES također je istraživalo postotak bolesnika kojima je bilo potrebno učestalije liječenje od svakih 8 tjedana na temelju odluke ispitivača. Od 269 bolesnika, 62 bolesnika su primila dozu češće barem jednom tijekom ispitivanja. Ti su bolesnici ostali u ispitivanju i primali su liječenje prema najboljoj kliničkoj prosudbi ispivača, ali ne češće od svaka 4 tjedna, a njihovi su se intervali liječenja nakon toga mogli ponovno produljiti. Prosječni interval liječenja nakon odluke o češćem liječenju bio je 6,1 tjedan. BCVA u 104. tjednu bila je niža kod bolesnika kojima je bilo potrebno intenzivnije liječenje barem jednom tijekom ispitivanja u usporedbi s bolesnicima kojima nije, a srednja vrijednost promjene u BCVA od početka do kraja ispitivanja iznosila je $+2,3 \pm 15,6$ slova. Među bolesnicima koji su se češće liječili, 85,5% zadržalo je vid, tj. izgubilo manje od 15 slova, a 19,4% dobilo je 15 ili više slova. Sigurnosni profil u bolesnika liječenih češće od svakih 8 tjedana bio je usporediv s podacima o sigurnosti iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2.

Makularni edem kao posljedica CRVO

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea bile su procijenjene u dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebo postupkom u bolesnika s makularnim edemom kao posljedicom CRVO (COPERNICUS i GALILEO), s ukupno 358 liječenih bolesnika (217 lijekom Eylea) u kojih se mogla procijeniti djelotvornost. Bolesnici su bili u dobi od 22 do 89 godina, uz prosječnu dob od 64 godine. U CRVO ispitivanjima, približno 52% (112/217) bolesnika randomizirano u skupinu koja je liječena lijekom Eylea bilo je u dobi od 65 ili više godina, a približno 18% (38/217) bilo je u dobi od 75 ili više godina. U oba su ispitivanja bolesnici randomizacijom bili

podijeljeni u omjeru 3:2 u skupinu koja je primala 2 mg lijeka Eylea svaka 4 tjedna (2Q4) ili kontrolnu skupinu koja je primala placebo injekcije svaka 4 tjedna do ukupno 6 injekcija.

Nakon 6 uzastopnih mjesecnih injekcija, bolesnici su primili liječenje samo ako su zadovoljili unaprijed definirane kriterije za ponavljanje liječenja, osim bolesnika u kontrolnoj skupini u ispitivanju GALILEO koji su nastavili primati placebo (kontrola kontrole) do 52. tjedna. Nakon te vremenske točke, bolesnici su liječeni ako su bili zadovoljeni unaprijed definirani kriteriji.

U oba ispitivanja, primarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika s povećanjem od najmanje 15 slova kod najbolje korigirane oštine vida (BCVA) u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću. Sekundarna varijabla djelotvornosti bila je promjena u oštini vida u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću.

Razlika između terapijskih skupina bila je statistički značajna u korist lijeka Eylea u oba ispitivanja. Maksimalno poboljšanje oštine vida postignuto je nakon 3 mjeseca s kasnijom stabilizacijom oštine vida i CRT-a do 6. mjeseca. Statistički značajna razlika održala se do 52. tjedna.

Detaljni rezultati analize u ta dva ispitivanja prikazani su u Tablici 3 i Slici 2 niže.

Tablica 3: Ishodi djelotvornosti u 24. tjednu, 52. tjednu i 76./100. tjednu (analiza svih podataka uz zadnje mjerjenje preneseno dalje [LOCF]^C) u ispitivanjima COPERNICUS i GALILEO

Ishodi djelotvornosti	COPERNICUS						GALILEO					
	24. tjedan		52. tjedan		100. tjedan		24. tjedan		52. tjedan		76. tjedan	
	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 114)	Kontrola (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontrola ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontrola ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 103)	Kontrola (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontrola (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontrola ^{G)} (N = 68)
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Ponderirana razlika ^{A,B,E)} (95% CI)	44,8% (33,0; 56,6)	 p-vrijednost	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
Srednja vrijednost promjene u BCVA ^{C)} od početne vrijednosti mjereno pomoću ETDRS ^{C)} ljestvice za slova (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)	
Razlika u LS srednjoj vrijednosti ^{A,C,D,E)} (95% CI)	21,7 (17,4; 26,0)	 p-vrijednost	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)} Razlika je Eylea 2 mg svaka 4 tjedna minus kontrola

^{B)} Razlika i interval pouzdanosti (CI) izračunati su pomoću Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa prilagođenog za regiju (Amerika naspram ostatka svijeta u ispitivanju COPERNICUS i Europa naspram Azija/Pacifik u ispitivanju GALILEO) i početnu BCVA kategoriju ($> 20/200$ i $\leq 20/200$)

^{C)} BCVA: najbolje korigirana oštrina vida

ETDRS: Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije

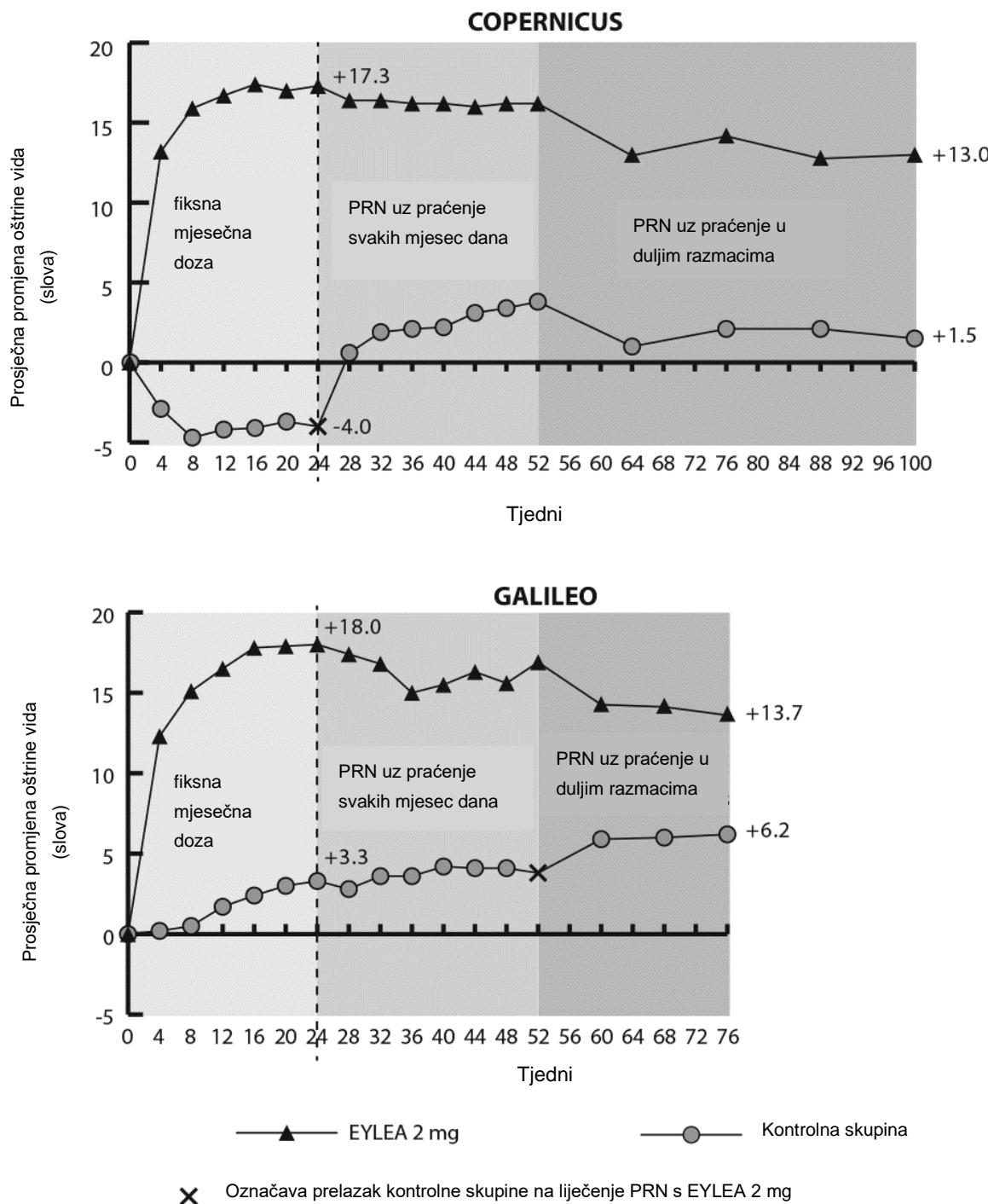
LOCF: Zadnje mjerjenje preneseno dalje

SD: Standardna devijacija

LS: Najmanji kvadrat prosjeka izведен iz ANCOVA-e

- D) LS prosječne razlike i raspona pouzdanosti na temelju ANCOVA modela s čimbenicima terapijske skupine, regijom (Amerika naspram ostatka svijeta u ispitivanju COPERNICUS i Europa naspram Azija/Pacifik u ispitivanju GALILEO) i početnom BCVA kategorijom ($> 20/200$ i $\leq 20/200$)
- E) U ispitivanju COPERNICUS, bolesnici u kontrolnoj skupini mogli su primiti lijek Eylea prema potrebi učestalošću od čak svaka 4 tjedna u razdoblju od 24. do 52. tjedna; bolesnici su dolazili na kontrolne pregledе svaka 4 tjedna.
- F) U ispitivanju COPERNICUS, i kontrolna skupina i bolesnici liječeni s lijekom Eylea od 2 mg primali su lijek Eylea od 2 mg na temelju potrebe učestalošću od čak svaka 4 tjedna počevši od 52. do 96. tjedna; bolesnici su dolazili na obavezne kontrolne pregledе jednom kvartalno, ali su u slučaju potrebe mogli imati češće kontrolne pregledе čak svaka 4 tjedna.
- G) U ispitivanju GALILEO, i kontrolna skupina i bolesnici liječeni s Eylea od 2 mg primali su lijek Eylea od 2 mg na temelju potrebe svakih 8 tjedana počevši od 52. do 68. tjedna; bolesnici su dolazili na obavezne kontrolne pregledе svakih 8 tjedana.

Slika 2: Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do 76./100. tjedna u oštrini vida po terapijskim skupinama u ispitivanju COPERNICUS i ispitivanju GALILEO (analiza svih podataka)



U ispitivanju GALILEO 86,4% ispitanih (n = 89) u skupini s lijekom Eylea i 79,4% ispitanih (n=54) u skupini s placebo postupkom imali su perfuziju CRVO na početku liječenja. U 24. tjednu, to je iznosilo 91,8% (n=89) u skupini s lijekom Eylea i 85,5% (n=47) u skupini s placebo postupkom. Ovi udjeli održani su do 76. tjedna, s 84,3% (n=75) u skupini s lijekom Eylea i 84,0% (n=42) u skupini s placebo postupkom.

U ispitivanju COPERNICUS 67,5% ispitanika (n = 77) u skupini s lijekom Eylea i 68,5% ispitanika (n=50) u skupini s placebo postupkom imali su perfuziju CRVO na početku liječenja. U 24. tjednu, to je iznosilo 87,4% (n=90) u skupini s lijekom Eylea i 58,6% (n=34) u skupini s placebo postupkom. Ovi udjeli održani su do 100. tjedna, s 76,8% (n=76) u skupini s lijekom Eylea i 78% (n=39) u skupini s placebo postupkom. Bolesnici u skupini s placebo postupkom bili su pogodni za primanje lijeka Eylea od 24. tjedna.

Koristan učinak lijeka Eylea na funkciju vida bio je sličan u početnim podskupinama bolesnika sa i bez perfuzije. Učinci liječenja u svih procijenjenih podskupina (npr. po dobi, spolu, rasi, početnoj oštrini vida, trajanju CRVO) u svakom su ispitivanju općenito bili sukladni rezultatima ukupne populacije ispitanika.

U kombiniranoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja GALILEO i COPERNICUS, Eylea je pokazala klinički značajne promjene u odnosu na početne vrijednosti u unaprijed određenom sekundarnom ishodu učinkovitosti prema Upitniku funkcije vida Nacionalnog zavoda za oči (engl. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ-25*). Opseg tih promjena bio je sličan onome u objavljenim ispitivanjima, a odgovarao je povećanju za 15 slova kod najbolje korigirane oštchine vida (BCVA).

Makularni edem kao posljedica BRVO-a

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea procijenjene su u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom u bolesnika s makularnim edemom kao posljedicom BRVO-a (VIBRANT), što je uključivalo hemi-retinalnu vensku okluziju. Liječen je ukupno 181 bolesnik u kojeg je procijenjena djelotvornost (91 bolesnik liječen lijekom Eylea). Bolesnici su bili u dobi između 42 do 94 godine, uz srednju dob od 65 godina. U BRVO ispitivanju, približno 58% (53/91) bolesnika randomizirano na liječenje lijekom Eylea bilo je u dobi od 65 ili više godina, i približno 23% (21/91) bilo je u dobi od 75 ili više godina. U tom ispitivanju bolesnici su nasumično u omjeru 1:1 primali ili lijek Eylea 2 mg svakih 8 tjedana nakon 6 početnih mjesecnih injekcija ili je na početku primijenjena laserska fotokoagulacija (kontrolna skupina s laserom). Bolesnici u kontrolnoj skupini s laserom mogli su primiti dodatnu lasersku fotokoagulaciju (zvanu „spasonosno lasersko liječenje“) s početkom u 12. tjednu, s najmanjim intervalom od 12 tjedana. Na temelju prethodno definiranih kriterija, bolesnici u skupini s laserom mogli su primiti spasonosno liječenje lijekom Eylea 2 mg od 24. tjedna, primijenjeno svaka 4 tjedna tijekom 3 mjeseca, a nakon toga svakih 8 tjedana.

U ispitivanju VIBRANT primarni je ishod djelotvornosti bio udio bolesnika koji su dobili najmanje 15 slova prema BCVA mjereno u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, a skupina koja je primala lijek Eylea bila je superiorna prema kontrolnoj skupini liječenoj primjenom lasera.

Sekundarni ishod djelotvornosti bila je promjena u oštrini vida u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću te je bila statistički značajna u korist lijeka Eylea u ispitivanju VIBRANT. Poboljšanje vida bilo je brzo, s vršnjim poboljšanjem u 3. mjesecu i održavanjem tog učinka do 12. mjeseca.U skupini s laserom 67 bolesnika primilo je spasonosno liječenje lijekom Eylea početkom 24. tjedna (aktivna kontrola/skupina s lijekom Eylea 2 mg), što je rezultiralo poboljšanjem oštchine vida za otprilike 5 slova od 24. do 52. tjedna.

Detaljni rezultati analize ispitivanja VIBRANT prikazani su u Tablici 4 i Slici 3 ispod.

Tablica 4: Ishodi djelotvornosti u 24. tjednu i 52. tjednu (analiza svih podataka uz LOCF) u ispitivanju VIBRANT

Ishodi djelotvornosti	VIBRANT			
	24. tjedan		52. tjedan	
	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 91)	Aktivna kontrola (laser) (N = 90)	Eylea 2 mg svakih 8 tjedana (N = 91) ^{D)}	Aktivna kontrola (laser) / Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Ponderirana razlika ^{A,B)} (%) (95% CI) p-vrijednost	26,6% (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Srednja vrijednost promjene u BCVA od početne vrijednosti mjereno pomoću ETDRS ljestvice za slova (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Razlika u LS srednjoj vrijednosti ^{A,C)} (95% CI) p-vrijednost	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p < 0,0035 ^{F)}	

^{A)} Razlika je Eylea 2 mg svaka 4 tjedna minus laserska kontrola

^{B)} Razlika i 95% interval pouzdanosti (CI) izračunati su pomoću Mantel-Haenszel sheme ponderiranja prilagođenoj za regiju (Sjeverna Amerika naspram Japana) i početne BCVA kategorije ($> 20/200$ i $\leq 20/200$)

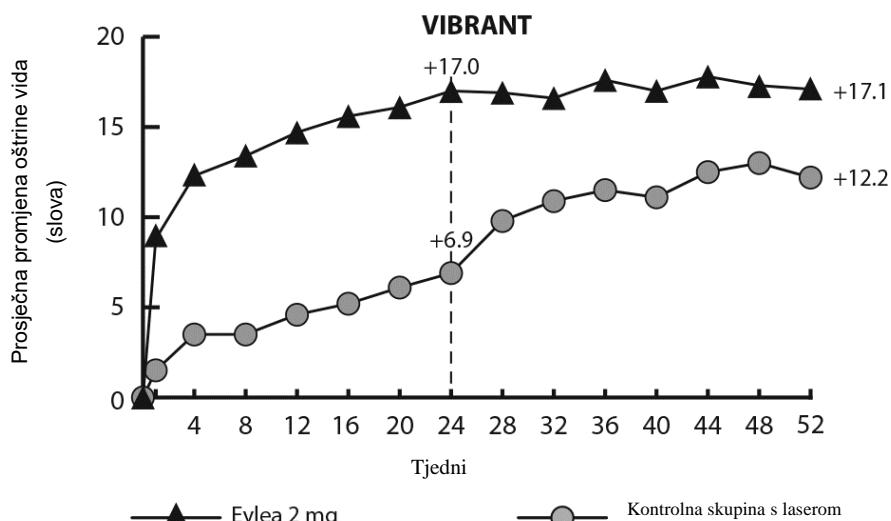
^{C)} LS prosječne razlike i 95% interval pouzdanosti na temelju ANCOVA modela s čimbenicima liječene skupine, početnom BCVA kategorijom ($> 20/200$ i $\leq 20/200$) i regijom (Sjeverna Amerika naspram Japana) kao fiksnim učincima te početnom BCVA kao kovarijatom.

^{D)} Od 24. tjedna nadalje interval liječenja u skupini liječenoj lijekom Eylea produljen je za sve ispitanike s 4 tjedna na 8 tjedana do 48. tjedna

^{E)} S početkom u 24. tjednu ispitanci u skupini liječenoj laserom mogli su primiti spasonosno liječenje lijekom Eylea, ako su ispunili bar jedan od prethodno određenih kriterija podobnosti. Ukupno je 67 ispitnika u ovoj skupini primilo spasonosno liječenje lijekom Eylea. Utvrđeni režim za primjenu Eylea spasonosnog liječenja bio je tri puta 2 mg lijeka Eylea svaka 4 tjedna nakon kojih su slijedile injekcije svakih 8 tjedana.

^{F)} Nominalna p-vrijednost

Slika 3: Srednja vrijednost promjene u BCVA od početne vrijednosti mjereno pomoću ETDRS ljestvice za slova do 52. tjedna u ispitivanju VIBRANT.



Na početku je udio bolesnika s perfuzijom u skupini liječenoj lijekom Eylea i skupini liječenoj laserom bio 60%, odnosno 68%. U 24. tjednu ti su udjeli bili 80%, odnosno 67%. U skupini liječenoj lijekom Eylea udio bolesnika s perfuzijom zadržan je do 52. tjedna. U skupini liječenoj laserom, u kojoj su bolesnici bili pogodni za spasonosno liječenje lijekom Eylea od 24. tjedna, udio bolesnika s perfuzijom porastao je do 78% do 52. tjedna.

Dijabetički makularni edem

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea bile su procijenjene u dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja s aktivnom kontrolom u bolesnika s DME (VIVID^{DME} i VISTA^{DME}). U ukupno 862 liječena bolesnika mogla se procijeniti djelotvornost, a njih 576 liječeno je lijekom Eylea. Bolesnici su bili u dobi od 23 do 87 godina, uz prosječnu dob od 63 godine. U DME ispitivanjima, približno 47% (268/576) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je liječena lijekom Eylea bili su u dobi od 65 godina ili više, a približno 9% (52/576) bilo je u dobi od 75 ili više godina. Većina bolesnika u oba ispitivanja imala je šećernu bolest tipa II.

U oba ispitivanja bolesnici su bili nasumično raspodijeljeni u omjeru 1:1:1 na 1 od 3 režima doziranja:
 1) Eylea primjenjena u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesечно (Eylea 2Q8);
 2) Eylea primjenjena u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna (Eylea 2Q4); i
 3) laserska fotoagulacija makule (aktivna kontrola).

Počevši od 24. tjedna, bolesnici koji su zadovoljili prethodno određeni prag za gubitak vida bili su pogodni za primanje dodatnog liječenja: bolesnici u skupinama koje su primale lijek Eylea mogli su dobiti lasersko liječenje, a bolesnici u kontrolnoj skupini mogli su dobiti lijek Eylea.

U oba je ispitivanja primarni ishod djelotvornosti bio srednja vrijednost promjene BCVA u odnosu na početnu vrijednost mjereno u 52. tjednu i obje skupine, Eylea primijenjena u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesečno i Eylea primijenjena u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna, pokazale su statističku značajnost i bile su superiorne u odnosu na kontrolnu skupinu. To se poboljšanje održalo sve do 100. tjedna.

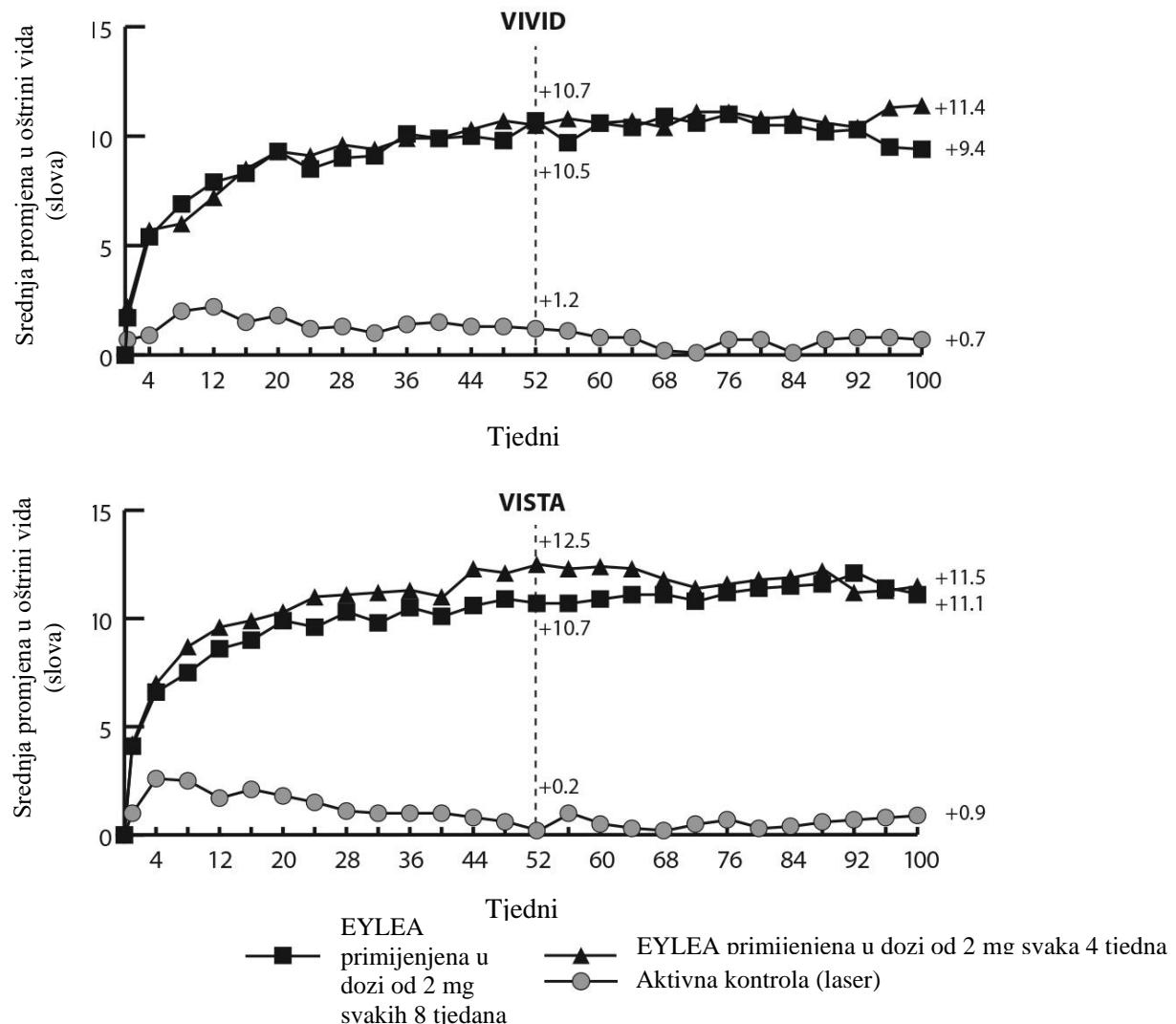
Detaljni rezultati analize u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME} prikazani su u Tablici 5 i Slici 4 ispod.

Tablica 5: Ishodi djelotvornosti u 52. i 100. tjednu (analiza svih podataka s LOCF) u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}

Ishodi djelotvornosti	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 tjedna			100 tjedana			52 tjedna			100 tjedana		
	Eylea 2 mg svakih 8 tjedana ^A (N = 135)	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 136)	Aktivna kontrola (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg svakih 8 tjedana ^A (N = 135)	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 136)	Aktivna kontrola (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg svakih 8 tjedana ^A (N = 151)	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 154)	Aktivna kontrola (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg svakih 8 tjedana ^A (N = 151)	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 154)	Aktivna kontrola (laser) (N = 154)
Srednja vrijednost promjene BCVA mjereno pomoću ETDRSE slovnog rezultata u odnosu na početnu vrijednost	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Razlika u LS srednjoj vrijednosti ^{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; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Prilagođena razlika ^{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 Nakon početka liječenja s 5 mjesecnih injekcija
- ^B LS srednja vrijednost i CI temelje se na modelu ANCOVA s početnim mjeranjem BCVA kao kovarijata i čimbenikom u terapijskoj skupini. Osim toga, regija (Europa/Australija naspram Japana) je bila uključena kao čimbenik u VIVID^{DME}, a MI i/ili CVA u povijesti bolesti kao čimbenik u VISTA^{DME}.
- ^C Razlika je skupina liječena lijekom Eylea minus skupina s aktivnom kontrolom (laser)
- ^D Razlika s intervalom pouzdanosti (CI) i statistički test izračunata je pomoću Mantel-Haenszel sheme ponderiranja prilagođene prema regiji (Europa/Australija naspram Japana) u VIVID^{DME} i prema MI ili CVA u povijesti bolesti u VISTA^{DME}
- ^E BCVA: najbolje korigirana oštrina vida (*engl. Best Corrected Visual Acuity*)
ETDRS: Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije (*engl. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
LOCF: zadnje mjerenje preneseno dalje (*engl. Last Observation Carried Forward*)
LS: Najmanji kvadrat (*engl. Least square*) prosjeka izведен iz ANCOVA
CI: interval pouzdanosti (*engl. Confidence interval*)

Slika 4: Srednja vrijednost promjene BCVA mjereno pomoću ETDRS slovnog rezultata u 100. tjednu u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}



Učinci liječenja u podskupinama koje su se mogle procijeniti (npr., dob, spol, rasa, početni HbA1c, početna oštrina vida, prethodna terapija anti-VEGF-om) u svakom od ispitivanja i u kombiniranoj analizi bili su općenito sukladni rezultatima za cjelokupnu populaciju.

U ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, 36 (9%) odnosno 197 (43%) bolesnika prethodno je primalo anti-VEGF terapiju, uz razdoblje ispiranja lijeka iz organizma od 3 mjeseca ili dulje. Učinci liječenja u podskupinama bolesnika koji su prethodno bili liječeni inhibitorom VEGF-a bili su slični onima opaženima u bolesnika koji nikad nisu primali inhibitor VEGF-a.

Bolesnici s bilateralnom bolešću bili su pogodni za primanje anti-VEGF terapije za drugo oko, ako je liječnik procijenio da je to potrebno. U ispitivanju VISTA^{DME}, 217 (70,7%) bolesnika liječenih lijekom Eylea bilateralno je primalo injekcije lijeka Eylea do 100. tjedna; u ispitivanju VIVID^{DME}, 97 (35,8%) bolesnika liječenih lijekom Eylea primalo je različito anti-VEGF liječenje za drugo oko.

U neovisnom usporednom ispitivanju (*DRCR.net Protocol T*) koristio se fleksibilni režim doziranja

koji se temeljio na strogim OCT i vizualnim kriterijima za ponovno liječenje. U skupini koja je liječena afliberceptom (n=224) u 52. tjednu, ovaj režim liječenja rezultirao je u prosječnoj primjeni 9,2 injekcije u bolesnika, što je slično primjenjenom broju doza kada je lijek Eylea primijenjen u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesечно u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, dok je ukupna djelotvornost u skupini liječenoj afliberceptom u Protokolu T bila usporediva s lijekom Eylea primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesечно u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}. U Protokolu T zabilježeno je prosječno povećanje od 13,3 slova, s 42% bolesnika kojima se povećao broj vidljivih slova za najmanje 15 od početne vrijednosti. Sigurnosni ishodi pokazali su da je ukupna incidencija okularnih i neokularnih štetnih događaja (uključujući arterijske tromboembolijske događaje) bila usporediva u svim terapijskim skupinama u svakom ispitivanju te među ispitivanjima.

Ispitivanje VIOLET, 100-tjedno multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom u bolesnika s DME-om, uspoređivalo je tri različita režima doziranja lijekom Eylea od 2 mg u liječenju DME-a nakon najmanje jedne godine liječenja u fiksnim intervalima, kada je liječenje započeto s 5 uzastopnih mjesecnih doza nakon kojih su slijedile doze svaka 2 mjeseca. Ispitivanje je ocjenjivalo neinferiornost lijeka Eylea od 2 mg u režimu doziranja „liječi i produlji“ (režim 2T&E, kod kojeg su intervali injekcija zadržani na minimalno 8 tjedana i postupno povećavani na temelju kliničkih i anatomske ishoda) te lijeka Eylea od 2 mg doziranog prema potrebi (režim *pro re nata*, 2PRN kada su bolesnici promatrani svaka 4 tjedna i primili su injekciju kada je bilo potrebno prema kliničkim i anatomskim ishodima), u usporedbi s lijekom Eylea od 2 mg koji je doziran svakih 8 tjedana (režim 2Q8), u drugoj i trećoj godini liječenja.

Primarni ishod djelotvornosti (promjena u BCVA od početne do vrijednosti u 52. tjednu) bio je $0,5 \pm 6,7$ slova u skupini koja je liječena režimom doziranja „liječi i podulji“ i $1,7 \pm 6,8$ slova u skupini koja je liječena režimom doziranja prema potrebi, u usporedbi s $0,4 \pm 6,7$ slova u skupini koja je primala lijek svakih 8 tjedana, postižući statističku neinferiornost ($p<0,0001$ za obje usporedbe; NI granica 4 slova). Promjene u BCVA od početne do vrijednosti u 100. tjednu bile su dosljedne rezultatima iz 52. tjedna: $-0,1 \pm 9,1$ slova u skupini koja je liječena režimom „liječi i podulji“ i $1,8 \pm 9,0$ slova u skupini koja je liječena režimom doziranja prema potrebi, a u usporedbi s $0,1 \pm 7,2$ slova u skupini koja je primala lijek svakih 8 tjedana. Srednji broj injekcija tijekom 100 tjedana bio je 12,3 kada se lijek primao svakih 8 tjedana, 10,0 u režimu doziranja „liječi i podulji“ te 11,5 kod primjene prema potrebi.

Okularni i sistemski profili sigurnosti u sve 3 liječene skupine bili su slični onima zamijećenim u pivotalnim ispitivanjima VIVID i VISTA.

U skupini koja je liječena režimom doziranja „liječi i podulji“, produljenja i skraćivanja razdoblja između injekcija temeljila su se na procjeni ispitivača; produljenja u koracima od 2 tjedna bila su preporučena u ispitivanju.

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea bile su procijenjene u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom placebo postupkom u liječenju bolesnika azijatskog podrijetla s miopijskim CNV-om koji prethodno nisu bili liječeni. Ukupno 121 bolesnik se liječio i bio pogodan za procjenu djelotvornosti (90 lijekom Eylea). Bolesnici su bili u dobi od 27 do 83 godine, uz prosječnu dob od 58 godina. U miopijskim CNV ispitivanju, približno 36% (33/91) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je liječena s lijekom Eylea bilo je u dobi od 65 ili više godina, a približno 10% (9/91) bilo je u dobi od 75 ili više godina.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3:1 u skupinu koja je primila 2 mg lijeka Eylea intravitrealno ili skupinu s placebo postupkom koja je primila placebo injekcije jednom na početku ispitivanja, a potom dodatne injekcije svakog mjeseca u slučaju trajanja ili recidiva bolesti do 24. tjedna, kada je procijenjen primarni ishod. U 24. tjednu, bolesnici prvobitno randomizirani u skupinu s placebo postupkom bili su pogodni za davanje prve doze lijeka Eylea. Nakon toga su bolesnici u obje skupine bili pogodni za dodatne injekcije u slučaju trajanja ili recidiva bolesti.

Razlika između terapijskih skupina bila je statistički značajna u korist lijeka Eylea u primarnom ishodu (promjena BCVA-a) i konfirmatornom sekundarnom ishodu djelotvornosti (udio bolesnika u kojih se BCVA povećao za 15 slova) u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću. Razlika u oba ishoda održala se do 48. tjedna.

Detaljni rezultati analize u ispitivanju MYRROR prikazani su u Tablici 6 i Slici 5 u nastavku.

Tablica 6: Ishodi djelotvornosti u 24. tjednu (primarna analiza) i 48. tjednu ispitivanja MYRROR (potpuni skup podataka za analizu s LOCF^{A)})

Ishodi djelotvornosti	MYRROR			
	24 tjedna		48 tjedana	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Placebo postupak (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Placebo postupak/ Eylea 2 mg (N = 31)
Srednja vrijednost promjene BCVA ^B mjereno pomoću ETDRS broja slova od početne vrijednosti (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Razlika u LS srednjoj vrijednosti C, D, E) (95% CI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Ponderirana razlika D, F) (95% CI)	29,2% (14,4, 44,0)		21,0% (1,9, 40,1)	

A) LOCF (=Last Observation Carried Forward): zadnje mjerjenje preneseno dalje

B) BCVA (= Best corrected visual acuity): najbolje korigirana oštRNA vida

ETDRS: (= Early Treatment Diabetic Retinopathy Study): Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije
SD: standardna devijacija

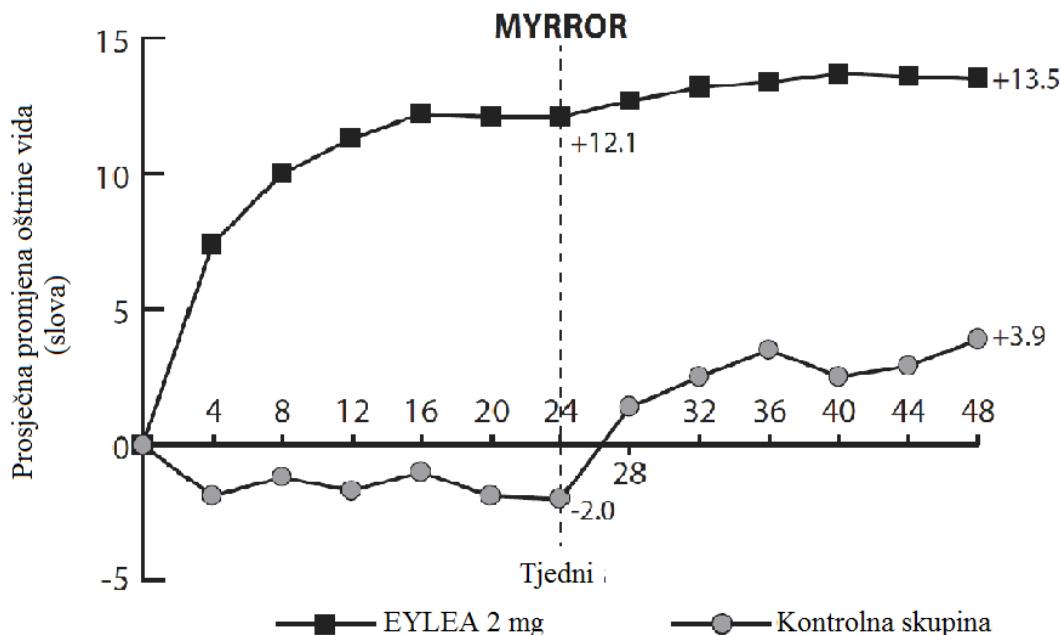
C) LS (= Least Square) srednja vrijednost: srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata iz ANCOVA modela

D) CI: Interval pouzdanosti

E) Razlika LS srednje vrijednosti i 95% CI na temelju ANCOVA modela u kojem su terapijska skupina i zemlja (oznake zemalja) bile fiksni učinci, a početni BCVA kovarijanca.

F) Razlika i 95% CI izračunati su pomoću Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa prilagođenog za zemlju (oznaku zemlje)

Slika 5: Srednja vrijednost promjene oštine vida od početka do 48. tjedna po terapijskoj skupini u ispitivanju MYRROR (potpuni skup podataka za analizu, LOCF)



Pedijatrijska populacija

Retinopatija nedonoščadi (ROP)

Djelotvornost, sigurnost i podnošljivost lijeka Eylea u dozi od 0,4 mg za liječenje ROP-a u nedonoščadi procijenjene su na temelju 6-mjesečnih podataka iz multicentričnog, randomiziranog, otvorenog ispitivanja s dvije usporedne skupine pod nazivom FIREFLYE, koje je ustrojeno tako da se lijek Eylea u dozi od 0,4 mg primijenjen kao intravitrealna injekcija ocijeni u usporedbi s laserskom fotoagulacijskom terapijom (laser). Pogodni bolesnici prethodno nisu bili liječeni i imali su ROP kategoriziran prema Međunarodnoj klasifikaciji retinopatije nedonoščadi u barem jednom oku, uz jedan od sljedećih nalaza na mrežnici:

- ROP u zoni I stadija 1+, 2+, 3 ili 3+, ili
- ROP u zoni II stadija 2+ ili 3+, ili
- AP-ROP (agresivni stražnji ROP)

Najveća gestacijska dob pogodnih bolesnika pri porođaju bila je 32 tjedna, a najveća porođajna težina 1500 g. Bolesnici su na dan liječenja imali tjelesnu težinu ≥ 800 g.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je intravitrealno primila lijek Eylea u dozi od 0,4 mg i skupinu liječenu laserskom terapijom. Svi 113 bolesnika liječenih na početku ispitivanja (Eylea 0,4 mg n=75; laser n=38) procijenjeno je u primarnoj analizi djelotvornosti.

Terapijski uspjeh bio je definiran kao odsutnost aktivnog ROP-a i nepovoljnih strukturnih ishoda u oba oka 24 tjedna nakon početka ispitivanog liječenja.

Kriterij uspjeha (neinferiornost terapije lijekom Eylea u dozi od 0,4 mg u odnosu na konvencionalnu lasersku terapiju) statistički nije ispunjen, iako je uspjeh liječenja bio brojčano nešto veći s lijekom Eylea u dozi od 0,4 mg (85,5%) u usporedbi s laserom (82,1%) nakon 24 tjedna. Međutim, dostupni

podaci o dojenčadi u dobi od 2 godine u produžetku ispitivanja FIREFLEYE NEXT (54 dojenčadi: 36 u skupini liječenoj lijekom Eylea u dozi od 0,4 mg i 18 u skupini liječenoj laserom) ukazuju na potvrdu dugotrajne djelotvornosti lijeka Eylea u dozi od 0,4 mg.

Većina bolesnika liječenih lijekom Eylea u dozi od 0,4 mg primila je jednu injekciju po oku (78,7%) i liječena su im oba oka (94,7%). Nijedan bolesnik nije primio više od 2 injekcije po oku.

Tablica 7: Ishodi u 24. tjednu (FIREFLEYE)

	Terapijski uspjeh		Usporedba	Terapijska razlika ¹	90% CI ^{2, 3}
Terapija	Procijenjena vjerojatnost odgovora ¹	90% CI ²			
Eylea 0,4 mg (N=75)	85,5%	(78,0%; 91,3%)	Eylea 0,4 mg naspram laser	3,4%	(-8%; 16,2%)
Laser (N=38)	82,1%	(70,5%; 90,8%)			

Rezultati na temelju Bayesove analize u kojoj su se upotrebljavale neinformativne prethodne distribucije.

¹ Medijan posteriorne distribucije

² CI: interval pouzdanosti

³ Kriterij uspjeha: donja granica 90%-tnog CI iznad -5%

Tijekom 24 tjedna ispitivanja, donji postotak bolesnika u skupini liječenoj lijekom Eylea u dozi od 0,4 mg prebačen je na drugi način liječenja zbog izostanka terapijskog odgovora u usporedbi sa skupinom liječenom laserom (10,7% naspram 13,2%).

Nepovoljni strukturni ishodi zabilježeni su u sličnom postotku bolesnika u skupini liječenoj lijekom Eylea u dozi od 0,4 mg (6 bolesnika, 8%) i skupini liječenoj laserom (3 bolesnika, 7,9%).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Eylea u svim podskupinama pedijatrijske populacije za vlažni AMD, CRVO, BRVO, DME i populacijama s miopijskim CNV (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni). Nadalje, Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Eylea u sljedećim podskupinama pedijatrijske populacije za ROP: novorođenčad rođena u terminu, dojenčad, djeca i adolescenti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Eylea se primjenjuje izravno u staklovinu kako bi mogla djelovati lokalno u oku.

Apsorpcija / Distribucija

Aflibercept se nakon intravitrealne primjene polako apsorbira iz oka u sistemski krvotok i u sistemskom se krvotoku pretežno nalazi kao inaktivni, stabilni kompleks s VEGF-om; međutim, samo se "slobodni aflibercept" može vezati za endogeni VEGF.

U farmakokinetičkom podispitivanju u 6 bolesnika s neovaskularnim vlažnim AMD-om i čestim uzimanjem uzoraka, najveća koncentracija slobodnog aflibercepta (sistemska C_{max}) u plazmi bila je niska i srednja vrijednost je iznosila oko 0,02 mikrograma/ml (raspon od 0 do 0,054) unutar 1 do 3 dana nakon intravitrealne injekcije 2 mg, a dva tjedna nakon primjene doze nije se mogla otkriti gotovo niti u jednog bolesnika. Aflibercept se ne nakuplja u plazmi kad se primjenjuje intravitrealno svaka 4 tjedna.

Srednje vrijednosti najveće koncentracije slobodnog aflibercepta u plazmi približno su 50 do 500 puta niže od koncentracije aflibercepta potrebne da inhibira biološku aktivnost sistemskog VEGF-a za 50%

na životinjskim modelima, u kojih su bile opažene promjene krvnog tlaka nakon što su razine slobodnog afibercepta u krvotoku postigle vrijednost od približno 10 mikrograma/ml i vratile se na početne vrijednosti nakon što su razine pale ispod približno 1 mikrogram/ml. Procjenjuje se da je nakon intravitrealne primjene 2 mg bolesnicima, srednja vrijednost najveće koncentracije slobodnog afibercepta u plazmi više nego 100 puta niže od koncentracije afibercepta potrebne da upola maksimalno veže sistemski VEGF (2,91 mikrograma/ml) u ispitivanju u zdravih dobrovoljaca. Stoga nije vjerojatno da će nastati sistemski farmakodinamički učinci poput promjena krvnog tlaka.

U farmakokinetičkim podispitivanjima u bolesnika s CRVO-om, BRVO-om, DME-om ili miopijskim CNV-om, srednje vrijednosti C_{max} slobodnog afibercepta u plazmi su bile slične vrijednostima raspona od 0,03 do 0,05 mikrograma/ml i individualne vrijednosti nisu prelazile 0,14 mikrograma/ml. Nakon toga, koncentracije slobodnog afibercepta u plazmi su obično unutar tjedan dana pale do vrijednosti koje su bile blizu ili niže od donje granice kvantifikacije; koncentracije koje nije moguće odrediti dostignute su prije iduće primjene nakon 4 tjedna u svih bolesnika.

Eliminacija

Budući da je lijek Eylea proteinsko terapijsko sredstvo, nisu provedena ispitivanja njegovog metabolizma.

Slobodni afibercept veže VEGF s kojim stvara stabilan, inertni kompleks. Kao i drugi veliki proteini, očekuje se da će i slobodni i vezani afibercept biti eliminiran proteolitičkim katabolizmom.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna ispitivanja lijeka Eylea u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetička analiza u bolesnika u ispitivanju VIEW2, od kojih je 40% imalo oštećenje funkcije bubrega (24% blago, 15% umjereni i 1% teško), pokazala je da nema razlika s obzirom na koncentracije djelatnog lijeka u plazmi nakon intravitrealne primjene svakih 4 ili 8 tjedana.

Slični su rezultati bili opaženi u bolesnika s CRVO u ispitivanju GALILEO, u bolesnika s DME u ispitivanju VIVID^{DME} i u bolesnika s miopijskim CNV u ispitivanju MYRROR.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička svojstva afibercepta procijenjena su u nedonoščadi s ROP-om pri dozi afibercepta od 0,4 mg (po oku). Nakon intravitrealne injekcije, koncentracije slobodnog i vezanog afibercepta bile su više od onih opaženih kod odraslih bolesnika s vlažnim AMD-om koji su primili 2 mg (u jedno oko), ali niže nego nakon intravenske primjene najviše podnošljive doze od 1 mg/kg u odraslih bolesnika. Srednja vrijednost koncentracija slobodnog afibercepta snizila se na približno 0,13 mikrograma/ml u 4. tjednu nakon primjene doze. Koncentracije slobodnog afibercepta u plazmi snizile su se na vrijednosti ispod ili blizu donje granice kvantifikacije unutar približno 8 tjedana. Srednja vrijednost koncentracije prilagođenog vezanog afibercepta povisila se do 1,34 mikrograma/ml u 4. tjednu i nakon toga se snizila.

Eksplorativna farmakokinetička/farmakodinamička analiza pokazala je da nema odnosa između sistemskih koncentracija afibercepta i farmakodinamičkih učinaka, kao što je promjena krvnog tlaka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze opaženi su učinci pri sistemskoj izloženosti koja se smatra znatno većom od najveće izloženosti ljudi nakon intravitrealne primjene u planiranoj kliničkoj dozi, čime se pokazalo da to nema važnosti u kliničkoj primjeni.

Erozije i ulceracije respiratornog epitela nosnih školjki opažene su u majmuna liječenih intravitrealno primijenjenim afiberceptom u kojih je sistemska izloženost bila veća od maksimalne izloženosti u ljudi. Pri najvećoj dozi kod koje nisu opažene nuspojave (NOAEL) od 0,5 mg/oko u majmuna, sistemska izloženost slobodnom afiberceptu na temelju C_{max} bila je 42 puta veća, a na temelju AUC 56 puta veća u usporedbi s odgovarajućim vrijednostima opaženim u odraslih bolesnika te dvaput veća na temelju C_{max} u usporedbi s odgovarajućim vrijednostima opaženima u nedonoščadi.

Nisu provedena ispitivanja mutagenosti i kancerogenosti afibercepta.

Učinak afibercepta na intrauterini razvoj pokazan je u ispitivanjima utjecaja na embriofetalni razvoj u skotnih ženki kunića kod intravenske (3 do 60 mg/kg) kao i suputane (0,1 do 1 mg/kg) primjene. NOAEL za skotne ženke bila je doza od 3 mg/kg odnosno 1 mg/kg. Razvojni NOAEL nije bio utvrđen. Pri dozi od 0,1 mg/kg, sistemska izloženost na temelju C_{max} slobodnog afibercepta bila je 17 puta, a kumulativnog AUC slobodnog afibercepta 10 puta veća kad se usporedila s tim vrijednostima opaženima u ljudi nakon intravitrealne doze od 2 mg.

Učinci na plodnost u mužjaka i ženki procijenjeni su u sklopu šestomjesečnog ispitivanja na majmunima koji su dobivali intravenski primijenjen afibercept u rasponu doza od 3 do 30 mg/kg. Izostanak ili nepravilni menstrualni ciklusi povezani s promjenama razina ženskih spolnih hormona i promjene u morfologiji i pokretljivosti spermija bili su opaženi pri svim razinama doza. Na temelju C_{max} odnosno AUC slobodnog afibercepta opaženih pri intravenskoj dozi od 3 mg/kg, sistemska izloženost bila je približno 4900 odnosno 1500 puta viša od izloženosti opažene u ljudi nakon intravitrealne doze od 2 mg. Sve su promjene bile reverzibilne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 20 (E 432)
natrijev dihidrogenfosfat hidrat (za podešavanje pH)
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (za podešavanje pH)
natrijev klorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvoreni blister može se čuvati van hladnjaka na temperaturi ispod 25°C do 24 sata. Nakon otvaranja blistera, postupak treba nastaviti u aseptičkim uvjetima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) označenoj doznom oznakom, s čepom klipa (elastomerna guma) i Luer lock nastavkom sa zatvaračem vrha (elastomerna guma). Jedna napunjena štrcaljka sadrži raspoloživi volumen od najmanje 0,09 ml. Veličina pakiranja je 1 napunjena štrcaljka.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Napunjena štrcaljka je namijenjena samo za jednokratnu primjenu u jedno oko. Ekstrakcija višekratnih doza iz napunjene štrcaljke može povećati rizik od kontaminacije i posljedične infekcije.

Ne otvarajte sterilni blister napunjene štrcaljke izvan čiste sobe za primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Napunjena štrcaljka sadrži više od preporučene doze za odrasle bolesnike koja iznosi 2 mg aflibercepta (što odgovara 0,05 ml) i više od preporučene doze za nedonoščad koja iznosi 0,4 mg aflibercepta (što odgovara 0,01 ml). Vidjeti sljedeće dijelove „Primjena u odrasloj populaciji“ i „Primjena u pedijatrijskoj populaciji“.

Otopinu prije primjene treba vizualno pregledati da ne sadrži vidljive čestice i/ili da nije promijenila boju ili da nema promjene fizičkog izgleda. U slučaju da se opazi nešto od navedenog, zbrinite lijek.

Za intravitrealnu injekciju potrebno je uporabiti iglu za injekciju od 30 G x 12,7 mm ($\frac{1}{2}$ inča).

Upute za uporabu napunjene štrcaljke:

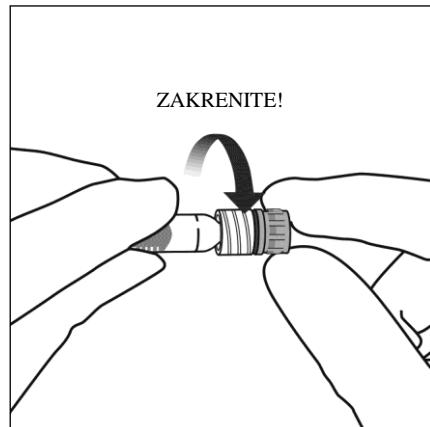
Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Da biste pripremili napunjenu štrcaljku za primjenu u nedonoščadi, slijedite 1. i 2. korak opisan u dalnjem tekstu, a zatim se pridržavajte uputa za uporabu navedenih u uputu o lijeku za pedijatrijski uređaj za doziranje PICLEO.

Primjena u odrasloj populaciji

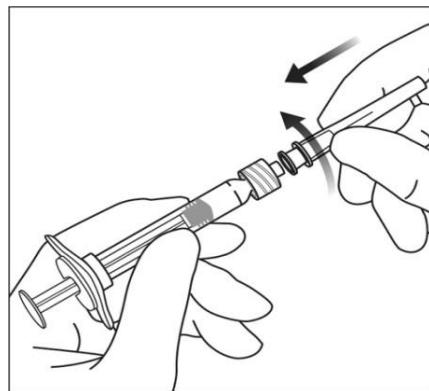
Da biste pripremili napunjenu štrcaljku za primjenu u odraslih, slijedite korake opisane u dalnjem tekstu.

1. Kad budete spremni primijeniti lijek Eylea, otvorite kutiju i izvadite sterilizirani blister.
Pažljivo otvorite blister, pazeći na sterilnost sadržaja. Štrcaljku odložite na sterilnu pliticu dok ne budete spremni sastaviti je.
2. Koristeći se aseptičnom tehnikom, izvadite štrcaljku iz steriliziranog blistera.
3. Da biste uklonili zatvarač sa štrcaljke, držite štrcaljku jednom rukom, a palcem i kažiprstom druge ruke uhvatite zatvarač štrcaljke.
Napomena: Zatvarač štrcaljke trebate zakrenuti (nemojte odlomiti).

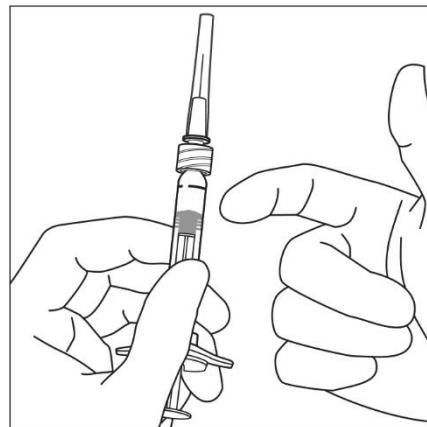


4. Da biste izbjegli narušavanje sterilnosti lijeka, nemojte izvlačiti klip.

- Koristeći se aseptičnom tehnikom, čvrsto navijte iglu za injekciju na Luer-lock vrh štrcaljke.

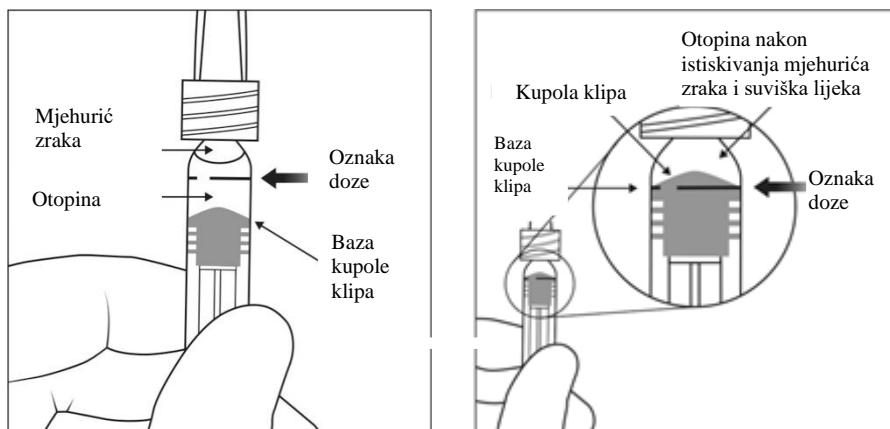


- Držeći štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, provjerite ima li mjehurića u štrcaljki. Ako su prisutni mjehurići, nježno prstom kucnite po štrcaljki tako da se mjehurići podignu prema vrhu.



- Suvišni volumen mora se istisnuti prije primjene. Uklonite sve mjehuriće i **istisnite suvišak lijeka polako potiskujući klip i poravnavajući bazu kupole klipa (ne vrh kupole) s oznakom doze na štrcaljki** (što odgovara 0,05 ml, tj. 2 mg afibercepta).

Pažnja: Ispravno namještanje klipa jako je važno zbog toga što njegov nepravilni položaj može dovesti do injiciranja manje ili veće doze od preporučene.



- Injicirajte tako da pažljivo pritišćete klip stalno istim potiskom. Kada klip dođe do kraja štrcaljke, nemojte ga dalje pritiskati. **Nemojte primjenjivati ostatak otopine koji primijetite u štrcaljki.**
- Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Ekstrakcija višekratnih doza iz napunjene štrcaljke može povećati rizik od kontaminacije i posljedične infekcije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/797/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studeni 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. srpanj 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Eylea 40 mg/ml otopina za injekciju u bočici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 40 mg afibercepta*.

Jedna bočica sadrži raspoloživi volumen od najmanje 0,1 ml, što odgovara najmanje 4 mg afibercepta. To osigurava iskoristivu količinu za primjenu jedne doze od 0,05 ml koja sadrži 2 mg afibercepta.

*Fuzijski protein koji se sastoji od dijelova izvanstaničnih domena 1 i 2 receptora ljudskog vaskularnog endotelnog čimbenika rasta VEGF (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) spojenih na Fc dio ljudskog IgG1, a proizvodi se u K1 stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary, CHO*) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Otopina je bistra, bezbojna do blijedožuta izoosmotska otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Eylea je indiciran u odraslih osoba za liječenje

- neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (AMD) (vidjeti dio 5.1),
- oštećenja funkcije vida zbog makularnog edema kao posljedice okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene (BRVO) ili centralne retinalne vene (CRVO)) (vidjeti dio 5.1),
- oštećenja vida zbog dijabetičkog makularnog edema (DME) (vidjeti dio 5.1),
- oštećenja vida zbog neovaskularizacije žilnice kod kratkovidnosti (miopijski CNV) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Eylea je namijenjen samo za intravitrealnu injekciju.

Lijek Eylea smiju primjenjivati samo ospozobljeni liječnici s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Vlažni AMD

Preporučena doza lijeka Eylea je 2 mg afibercepta, što odgovara 0,05 ml.

Liječenje lijekom Eylea počinje jednom injekcijom mjesечно u tri uzastopne doze. Razmak između doza se potom produžuje s jednog na dva mjeseca.

Nakon toga, na temelju liječničke procjene vizualnih i/ili anatomske ishoda, razmak između doza može i nadalje ostati dva mjeseca ili se dodatno produljiti, koristeći režim doziranja „lijeći i produlji“ (engl. *treat and extend*) u kojem se produljuje razmak između primjene injekcija za 2 ili 4 tjedna, kako bi se održali stabilni vizualni i/ili anatomske ishodi. Ako se vizualni i/ili anatomske ishodi pogoršaju, razmake između doza treba skratiti sukladno tome.

Nema zahtjeva za praćenjem između injekcija. Na temelju liječničke procjene, raspored kontrolnih pregleda može biti češći od dolaska radi primjene injekcije.

Razdoblja između injekcija dulja od četiri mjeseca ili kraća od četiri tjedna nisu ispitivana (vidjeti dio 5.1).

Makularni edem kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene (BRVO) ili centralne retinalne vene (CRVO))

Preporučena doza lijeka Eylea je 2 mg afibbercepta, što odgovara 0,05 ml.

Nakon prve injekcije, lijek se primjenjuje jedanput na mjesec. Interval između dvije doze ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Ako vizualni i anatomske ishodi ukazuju da bolesnik nema koristi od nastavka liječenja, liječenje lijekom Eylea treba prekinuti.

Liječenje se nastavlja u mjesечnim intervalima sve dok se ne postigne maksimalna oština vida i/ili dok nema znakova aktivnosti bolesti. Možda će biti potrebne 3 ili više uzastopne mjesечne injekcije.

Liječenje se tada može nastaviti režimom „lijeći i produlji“, s postupnim produljenjem intervala liječenja kako bi se održali stabilni vizualni i/ili anatomske ishodi; međutim podaci na temelju kojih se može zaključiti o duljini tih intervala nisu dostatni. Ako se vizualni i/ili anatomske ishodi pogoršaju, intervale liječenja treba skratiti sukladno tome.

Nadležni liječnik treba odrediti praćenje i režim liječenja na temelju pojedinačnog odgovora bolesnika.

Praćenje aktivnosti bolesti može uključivati klinički pregled, testiranje funkcionalnosti ili tehnike oslikavanja (npr. optičku koherentnu tomografiju ili fluorescentnu angiografiju).

Dijabetički makularni edem

Preporučena doza lijeka Eylea je 2 mg afibbercepta, što odgovara 0,05 ml.

Liječenje lijekom Eylea započinje jednom injekcijom mjesечно za pet uzastopnih doza, nakon čega slijedi jedna injekcija svaka dva mjeseca.

Na temelju liječničke procjene vizualnih i/ili anatomske ishoda, interval liječenja može se održavati na 2 mjeseca ili individualizirati, na primjer režimom „lijeći i produlji“ u kojem se obično produljuju intervali liječenja u koracima od 2 tjedna kako bi se održali stabilni vizualni i/ili anatomske ishodi. Postoje ograničeni podaci za intervale liječenja dulje od 4 mjeseca. Ako se vizualni i/ili anatomske ishodi pogoršaju, intervale liječenja treba skratiti sukladno tome. Intervalli liječenja kraći od 4 tjedna između injekcija nisu ispitivani (vidjeti dio 5.1).

Raspored kontrolnih pregleda treba odrediti nadležni liječnik.

Ako vizualni i anatomske ishodi ukazuju da bolesnik nema koristi od nastavka liječenja, liječenje lijekom Eylea treba prekinuti.

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti

Preporučena doza lijeka Eylea je jedna intravitrealna injekcija 2 mg aflibercepta, što odgovara 0,05ml.

Mogu se primijeniti dodatne doze ako vidni i/ili anatomske ishodi pokazuju da je bolest i dalje prisutna. Recidive treba liječiti kao novu manifestaciju bolesti.

Raspored kontrolnih pregleda treba odrediti nadležni liječnik.

Vremenski razmak između dvije doze ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega

Nisu provedena posebna ispitivanja lijeka Eylea u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega.

Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze lijeka Eylea u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici

Nisu potrebna posebna razmatranja. Iskustvo u bolesnika s DME-om starijih od 75 godina je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene lijeka Eylea u pedijatrijskoj populaciji u indikacijama vlažnog AMD-a, CRVO-a, BRVO-a, DME-a i miopijskog CNV-a.

Način primjene

Intravitrealne injekcije smije davati osposobljeni liječnik s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija, prema medicinskim standardima i važećim smjernicama. Općenito je potrebno osigurati odgovarajuću anesteziju i asepsu, uključujući topikalni mikrobicid širokog spektra (npr. povidon, jodirani primjenjen na kožu periokularno, vjeđe i površinu oka). Preporučuje se kirurška dezinfekcija ruku, sterilne rukavice, sterilni prekrivač i sterilni okularni spekulum (ili ekvivalent).

Iglu za injekciju treba uvesti 3,5 do 4,0 mm posteriorno u odnosu na limbus u šupljinu staklovine, pri čemu treba izbjegavati horizontalni meridian i ciljati prema središtu očne jabučice. Potom se ubrizgava volumen injekcije od 0,05 ml; sljedeću injekciju treba primijeniti na drugo mjesto na bjeloočnici.

Neposredno nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg povišenja intraokularnog tlaka. Odgovarajući nadzor može se sastojati od provjere perfuzije glave vidnog živca ili tonometrije. Sterilna oprema za paracentezu treba biti dostupna za slučaj potrebe.

Nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba uputiti da odmah prijave sve simptome koji ukazuju na endoftalmitis (npr. bol u oku, crvenilo oka, fotofobija, zamagljen vid).

Jedna bočica smije se uporabiti za liječenje samo jednog oka. Ekstrakcija višekratnih doza iz napunjene štrcaljke može povećati rizik od kontaminacije te posljedične infekcije.

Bočica sadrži više od preporučene doze od 2 mg aflibercepta (što odgovara 0,05 ml otopine za injekciju). Raspoloživi volumen je volumen koji se može izvući iz boćice i ne smije se iskoristiti u cijelosti. Za bočicu lijeka Eylea raspoloživi volumen je najmanje 0,1 ml. **Suvišni volumen mora se istisnuti prije injiciranja preporučene doze** (vidjeti dio 6.6).

Injiciranje cjelokupnog volumena boćice može dovesti do predoziranja. Da biste istisnuli mjeđuriće zraka zajedno sa suviškom lijeka, polako potisnite klip tako da se ravnji rub klipa poravna s oznakom doze na štrcaljki (što odgovara 0,05 ml, tj. 2 mg afibercepta) (vidjeti dijelove 4.9 i 6.6).

Nakon primjene injekcije, neprimijenjeni lijek mora se zbrinuti.

Za rukovanje lijekom prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar afibercept ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna očna ili periokularna infekcija ili sumnja na takvu infekciju.

Aktivna teška intraokularna upala.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s intravitrealnim injekcijama

Intravitrealne injekcije, uključujući injekcije lijeka Eylea, povezane su s endoftalmitisom, intraokularnom upalom, regmatogenim odignućem mrežnice, razderotinom mrežnice i jatrogenom traumatskom kataraktom (vidjeti dio 4.8). Kod primjenjivanja lijeka Eylea uvijek se moraju koristiti ispravne aseptičke tehnike davanja injekcije. Dodatno, bolesnike treba pratiti u tjednu nakon primanja injekcije kako bi se u slučaju infekcije omogućilo rano liječenje. Bolesnike treba uputiti da bez odgađanja prijave sve simptome koji bi mogli ukazivati na endoftalmitis ili na bilo koji od gore navedenih događaja.

Boćica sadrži više od preporučene doze od 2 mg afibercepta (što odgovara 0,05 ml). Suvišni volumen mora se istisnuti prije primjene (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6). Povećanje intraokularnog tlaka opaženo je unutar 60 minuta od primjene intravitrealne injekcije, uključujući injekcije lijeka Eylea (vidjeti dio 4.8). Potrebne su posebne mjere opreza u bolesnika sa slabo kontroliranim glaukom (ne injicirajte lijek Eylea dok je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg). Stoga je u svim slučajevima potrebno pratiti i intraokularni tlak i perfuziju glave optičkog živca i primjereno ih liječiti.

Imunogenost

Budući da se radi o terapijskom proteinu, postoji mogućnost imunogenosti lijeka Eylea (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba dati uputu da prijave svaki znak ili simptom intraokularne upale, npr. bol, fotofobiju ili crvenilo, što mogu biti klinički znakovi koji se mogu pripisati preosjetljivosti.

Sistemski učinci

Nakon intravitrealne injekcije inhibitora VEGF-a zabilježeni su sistemske štetne događaje uključujući krvarenja izvan oka i arterijsku tromboemboliju, a teoretski postoji rizik da bi oni mogli biti povezani s inhibicijom VEGF-a. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti liječenja bolesnika s CRVO-om, BRVO-om, DME-om ili miopijskim CNV-om koji su u prethodnih 6 mjeseci pretrpjeli moždani udar ili tranzitornu ishemijušku ataku ili infarkt miokarda. Potreban je oprez kod liječenja takvih bolesnika.

Ostalo

Kao i za ostale anti-VEGF lijekove za intravitrealnu primjenu za AMD, CRVO, BRVO, DME i miopijski CNV vrijedi sljedeće:

- Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Eylea istodobno u oba oka nije sustavno ispitana (vidjeti dio 5.1). Ako se lijek istodobno primjenjuje u oba oka, to može dovesti do povišenog sistemskog izlaganja, što može povisiti rizik od nastanka sistemskih štetnih događaja.
- Istodobna primjena ostalih anti-VEGF (vaskularni endotelni čimbenik rasta) lijekova

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni lijeka Eylea s drugim anti-VEGF lijekovima (sistemske ili okularne).

- Čimbenici rizika povezani s nastankom razderotine pigmentnog epitela mrežnice nakon anti-VEGF terapije zbog vlažnog AMD-a, uključuju veliko i/ili visoko odignuće pigmentnog epitela mrežnice. Kad se započinje terapija lijekom Eylea, potreban je oprez kod bolesnika s ovim čimbenicima rizika za nastanak razderotine pigmentnog epitela mrežnice.
- Liječenje treba obustaviti u bolesnika s regmatogenim odignućem mrežnice ili makularnim rupama 3. ili 4. stupnja.
- U slučaju pukotine mrežnice ne smije se primijeniti doza i ne smije se nastaviti s liječenjem sve dok se pukotina adekvatno ne zatvori.
- Doza se ne smije primijeniti i ne smije se nastaviti s liječenjem prije sljedećeg planiranog liječenja u slučaju:
 - slabljenja najbolje korigirane oštine vida (BCVA) za \geq 30 slova u usporedbi sa zadnjim nalazom oštine vida;
 - subretinalnog krvarenja koje zahvaća sredinu fovee ili, ako je veličina krvarenja $\geq 50\%$, od ukupne površine lezije.
- Doza se ne smije dati unutar 28 dana prije ili nakon provedene ili planirane intraokularne operacije.
- Eylea se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako moguća korist nadmašuje mogući rizik za plod (vidjeti dio 4.6.).
- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 3 mjeseca nakon zadnje intravitrealne injekcije aflibercepta (vidjeti dio 4.6.).
- Iskustva u bolesnika s ishemijskim CRVO-om i BRVO-om su ograničena. U bolesnika koji pokazuju kliničke znakove ireverzibilnog ishemijskog gubitka funkcije vida liječenje se ne preporučuje.

Populacije s ograničenim podacima

Postoji samo ograničeno iskustvo s liječenjem osoba s DME-om zbog šećerne bolesti tipa I ili osoba sa šećernom bolešću i HbA1c iznad 12% ili proliferativnom dijabetičkom retinopatijom.

Lijek Eylea nije ispitana u bolesnika s aktivnim sistemskim infekcijama ili u bolesnika s istovremeno prisutnim očnim stanjima kao što su odignuće mrežnice ili makularna rupa. Ne postoji ni iskustvo s liječenjem lijekom Eylea bolesnika sa šećernom bolešću i nekontroliranom hipertenzijom. Liječnik treba uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kod liječenja takvih bolesnika.

Kod miopijskog CNV-a nema iskustva s lijekom Eylea u liječenju bolesnika koji nisu azijatskog podrijetla, bolesnika koji su već bili liječeni zbog miopijskog CNV-a i bolesnika s ekstrafovealnim lezijama.

Informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Dodatna primjena fotodinamske terapije (PDT) verteporfinom uz lijek Eylea nije ispitana pa stoga sigurnosni profil nije ustanovljen.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 3 mjeseca nakon zadnje intravitrealne injekcije aflibercepta (vidjeti dio 4.4.).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aflibercepta u trudnica.

Ispitivanja na životnjama pokazala su embrio-fetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Iako je sistemska izloženost nakon primjene u oko vrlo niska, Eylea se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za plod.

Dojenje

Na temelju vrlo ograničenih podataka u ljudi, aflibercept se može izlučiti u majčino mlijeko u niskim razinama. Aflibercept je velika proteinska molekula te se očekuje da će količina lijeka koju dojenče apsorbira biti minimalna. Učinci aflibercepta na dojenu novorođenčad/dojenčad nisu poznati.

Kao mjera opreza, dojenje se ne preporučuje tijekom primjene lijeka Eylea.

Plodnost

Rezultati ispitivanja na životinjama kod visoke sistemske izloženosti pokazuju da aflibercept može narušiti plodnost mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3). Takvi se učinci ne očekuju nakon primjene u oko, kod koje je sistemska izloženost vrlo niska.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Injekcija lijeka Eylea malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućeg privremenog poremećaja vida povezanog s injekcijom ili pregledom oka. Bolesnici ne bi smjeli upravljati vozilima i raditi sa strojevima dok im se dovoljno ne oporavi funkcija vida.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno je 3102 bolesnika činilo populaciju za ispitivanje sigurnosti u osam ispitivanja faze III. Od njih je 2501 bolesnik bio liječen preporučenom dozom od 2 mg.

Ozbiljne očne nuspojave u ispitivanom oku povezane s postupkom davanja injekcije pojavile su se u manje od 1 na 1900 intravitrealnih injekcija lijeka Eylea, a uključivale su sljepoču, endoftalmitis, odignuće mrežnice, traumatsku kataraktu, kataraktu, krvarenje u staklovinu, odignuće staklovine i povećanje intraokularnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

Najčešće opažene nuspojave (u najmanje 5% bolesnika liječenih lijekom Eylea) bile su krvarenje spojnica (25%), retinalno krvarenje (11%), smanjena oštrina vida (11%), bol u oku (10%), katarakta (8%), povećanje intraokularnog tlaka (8%), odignuće staklovine (7%) i zamućenja u vidnom polju (7%).

Tablični popis nuspojava

Niže opisani podaci o sigurnosti primjene uključuju sve nuspojave iz osam ispitivanja faze III u indikacijama vlažnog AMD-a, CRVO-a, BRVO-a, DME-a i miopijskog CNV-a s razumnom mogućnošću da su uzročno-posljedično povezane s postupkom davanja injekcije ili lijekom.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti na sljedeći način:
vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ bolesnika).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Sve nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja zabilježene u bolesnika u ispitivanjima faze III (objedinjeni podaci iz ispitivanja faze III u indikacijama vlažnog AMD-a, CRVO-a, BRVO-a, DME-a i miopijskog CNV-a) ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost***	
Poremećaji oka	smanjena oštrina vida, retinalno krvarenje, krvarenje u spojnicu, bol u oku	razderotina pigmentnog epitela mrežnice*, odignuće pigmentnog epitela mrežnice, degeneracija mrežnice, krvarenje u staklovinu, katarakta, kortikalna katarakta, nuklearna katarakta, supkapsularna katarakta, erozija rožnice, abrazija rožnice, povišen intraokularni tlak, zamagljen vid, zamućenja u vidnom polju, odvajanje staklovine, bol na mjestu injekcije, osjećaj stranog tijela u oku, pojačana lakrimacija, edem vjeđe, krvarenje na mjestu injekcije, točkasti keratitis, hiperemija spojnica, hiperemija oka.	endoftalmitis**, odignuće mrežnice, razderotina mrežnice, iritis, uveitis, iridociklitis, opaciteti leće, defekt epitela rožnice, irritacija mjesta injekcije, poremećen osjet u oku, irritacija vjeđe, rasplamsavanje upale prednje očne komore, edem rožnice.	sljepoća, traumatska katarakta, vitritis, hipopion.

* Stanja za koja se zna da su povezana s vlažnim AMD-om. Opaženo samo u ispitivanjima vlažnog AMD-a.

** Endoftalmitis s pozitivnom i s negativnom kulturom

*** Tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, izvješća o preosjetljivosti uključivala su osip, pruritus, urticariju te izolirane slučajevе teških anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija

Opis odabranih nuspojava

U ispitivanjima faze III kod vlažnog AMD, postojala je povećana incidencija konjunktivalnog krvarenja u bolesnika koji su primali antitrombotičke lijekove. Ova povećana incidencija bila je slična u bolesnika liječenih ranibizumabom i onih liječenih lijekom Eylea.

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE) su štetni događaji koji mogu biti povezani sa sistemskom VEGF inhibicijom. Postoji teoretski rizik od arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar i infarkt miokarda, a nakon intravitrealne primjene VEGF inhibitora.

Opažena je niska stopa incidencije arterijskih tromboembolijskih događaja u kliničkim ispitivanjima s lijekom Eylea u bolesnika s AMD-om, DME-om, RVO-om i miopijskim CNV-om. U svim

indikacijama nije opažena značajna razlika između skupina liječenih afiberceptom i odgovarajućih skupina liječenih komparatorom.

Kao i sa svim terapijskim proteinima, postoji mogućnost imunogenosti lijeka Eylea.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze do 4 mg u mjesecnim intervalima, a u izoliranim slučajevima došlo je do predoziranja s dozom od 8 mg.

Predoziranje većim volumenom injekcije može povećati intraokularni tlak. Stoga, u slučaju predoziranja treba pratiti intraokularni tlak te ako nadležni liječnik procijeni da je to potrebno, započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 6.6).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici / Lijekovi za liječenje neovaskularizacije
ATK oznaka: S01LA05

Aflibercept je rekombinantni fuzijski protein koji se sastoji od dijelova izvanstaničnih domena 1 i 2 ljudskog VEGF receptora spojenih na Fc dio ljudskog IgG1.

Aflibercept se proizvodi u K1 stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Aflibercept djeluje kao topljivi lažni receptor koji veže VEGF-A i PlGF većim afinitetom nego njihovi prirodni receptori pa tako može inhibirati vezanje i aktivaciju ovih srodnih VEGF receptora.

Mehanizam djelovanja

Vaskularni endotelni čimbenik rasta-A (VEGF-A) i placentni čimbenik rasta (PlGF) članovi su VEGF obitelji angiogenih čimbenika koji mogu djelovati kao jaki mitogeni i kemotaktični čimbenici i čimbenici vaskularne permeabilnosti za endotelne stanice. VEGF djeluje putem dvije receptorske tirozin kinaze: VEGFR-1 i VEGFR-2, koje se nalaze na površini endotelnih stanica. PlGF se veže samo za VEGFR-1, koji se također nalazi na površini leukocita. Pretjerana aktivacija ovih receptora koju uzrokuje VEGF-A može dovesti do patološke neovaskularizacije i pojačane vaskularne permeabilnosti. PlGF može sinergistički djelovati s VEGF-A u ovim procesima, a zna se i da potiče infiltraciju leukocitima i upalu krvnih žila.

Farmakodinamički učinci

Vlažni AMD

Značajka vlažnog AMD je patološka neovaskularizacija žilnice. Curenje krvi i tekućine iz patološke neovaskularizacije žilnice može prouzročiti zadebljanje ili edem mrežnice i/ili subretinalno/intraretinalno krvarenje, dovodeći do gubitka oštine vida.

U bolesnika liječenih lijekom Eylea (jedna injekcija mjesечно tijekom tri uzastopna mjeseca, nakon čega slijedi jedna injekcija svaka 2 mjeseca), centralna debljina mrežnice [engl. *central retinal thickness*, CRT] smanjila se ubrzo nakon početka liječenja, a srednja vrijednost veličine patološke neovaskularizacije žilnice bila je smanjena, što je u skladu s rezultatima opaženima uz primjenu ranibizumaba u dozi od 0,5 mg svakog mjeseca.

U ispitivanju VIEW1 opažene su srednje vrijednosti smanjenja CRT-a na optičkoj koherentnoj tomografiji (OCT) (-130 mikrometara u 52. tjednu u ispitnoj skupini koja je primala lijek Eylea u dozi od 2 mg svaka dva mjeseca i -129 mikrometara u ispitnoj skupini koja je primala ranibizumab u dozi od 0,5 mg svakog mjeseca). Također, u 52. tjednu ispitivanja VIEW2 opažene su srednje vrijednosti smanjenja CRT-a na OCT-u (-149 mikrometara u ispitnoj skupini koja je primala lijek Eylea u dozi od 2 mg svaka dva mjeseca i -139 mikrometara u ispitnoj skupini koja je primala ranibizumab u dozi od 0,5 mg svakog mjeseca). Smanjenje veličine patološke neovaskularizacije žilnice i smanjenje CRT-a općenito su bili održani u drugoj godini kliničkih ispitivanja.

Ispitivanje ALTAIR provedeno je u japanskih prethodno neliječenih bolesnika s vlažnim AMD-om te je pokazalo slične ishode kao i VIEW ispitivanja uz primjenu 3 inicijalne Eylea injekcije od 2 mg, po jednu svaki mjesec, potom jedna injekcija nakon sljedeća 2 mjeseca te nastavljeno režimom doziranja „liječi i produlji“ s promjenjivim intervalima liječenja (uz 2-tjedne ili 4-tjedne prilagodbe) do intervala od najviše 16 tjedana između injekcija prema unaprijed određenim kriterijima. U 52. tjednu, srednje vrijednosti smanjenja CRT-a na OCT-u bile su -134,4 mikrometara za skupinu s 2-tjednom prilagodbom i -126,1 mikrometara za skupinu s 4-tjednom prilagodbom. Udio bolesnika bez tekućine na OCT-u u 52. tjednu bio je 68,3% u skupini s 2-tjednom prilagodbom te 69,1% u skupini s 4-tjednom prilagodbom. Smanjenje CRT-a se općenito zadržalo u obje liječene skupine u drugoj godini ispitivanja ALTAIR.

Ispitivanje ARIES istraživalo je neinferiornost režima doziranja „liječi i produlji“ lijekom Eylea od 2 mg započetog odmah nakon primjene 3 početne injekcije jednom mjesечно i jedne dodatne injekcije nakon 2 mjeseca, a u odnosu na režim doziranja „liječi i produlji“ započet nakon godinu dana liječenja.

Kod bolesnika kojima je bilo potrebno učestalije doziranje od svakih 8 tjedana barem jednom tijekom ispitivanja, CRT je ostao viši, ali je srednje smanjenje CRT vrijednosti od početka do 104. tjedna iznosilo -160,4 mikrometra, slično kao kod bolesnika liječenih svakih 8 tjedana ili u rjeđim intervalima.

Makularni edem kao posljedica CRVO i BRVO

Kod CRVO i BRVO, nastupa ishemija mrežnice što signalizira oslobađanje VEGF-a, koji destabilizira čvrste spojeve i potiče proliferaciju endotelnih stanica. Regulacija naviše VEGF-a povezana je s raspadom barijere između krvi i mrežnice, povećanom vaskularnom permeabilnošću, edemom mrežnice i komplikacijama neovaskularizacije.

U bolesnika liječenih sa šest uzastopnih mjesecnih injekcija lijeka Eylea 2 mg zabilježen je dosljedan, brz i robustan morfološki odgovor (mjeren kao poboljšanje srednjeg CRT-a). U 24. tjednu smanjenje CRT-a bilo je statistički superiorno u odnosu na kontrolne skupine u sva tri ispitivanja (COPERNICUS u CRVO: -457 naspram -145 mikrometara; GALILEO u CRVO: -449 naspram -169 mikrometara; VIBRANT u BRVO: -280 naspram -128 mikrometara). To smanjenje od početne vrijednosti CRT-a zadržano je do kraja svakog ispitivanja, 100. tjedna u ispitivanju COPERNICUS, 76. tjedna u ispitivanju GALILEO te 52. tjedna u ispitivanju VIBRANT.

Dijabetički makularni edem

Dijabetički makularni edem posljedica je dijabetičke retinopatije i obilježen je povećanom vaskularnom permeabilnošću i oštećenjem kapilara mrežnice, što može dovesti do gubitka oštirine vida.

U bolesnika liječenih lijekom Eylea, od kojih je većina imala šećernu bolest tipa II, ubrzano je nakon početka liječenja opažen brz i robustan morfološki odgovor (vrijednosti CRT-a, DRSS-a).

U ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, opažena je statistički značajno veća srednja vrijednost smanjenja CRT-a u odnosu na početne vrijednosti u bolesnika liječenih lijekom Eylea u odnosu na kontrolnu skupinu s laserom, -192,4 mikrometra i -183,1 mikrometar u 52. tijednu u skupinama liječenima lijekom Eylea primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana, odnosno -66,2 mikrometra i -73,3 mikrometra u kontrolnim skupinama. U 100. tijednu, smanjenje je bilo održano uz vrijednost od -195,8 mikrometara odnosno -191,1 mikrometar u skupinama liječenim lijekom Eylea primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana i -85,7 mikrometara odnosno -83,9 mikrometara u kontrolnim skupinama u ispitivanjima VIVID^{DME} odnosno VISTA^{DME}.

U ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, procijenjeno je poboljšanje od ≥ 2 koraka u DRSS-u na unaprijed definirani način. Rezultat DRSS-a mogao se ocijeniti u 73,7% bolesnika u ispitivanju VIVID^{DME} i 98,3% bolesnika u ispitivanju VISTA^{DME}. U 52. tijednu, 27,7% odnosno 29,1% ispitanika u skupinama liječenim lijekom Eylea primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana te 7,5% odnosno 14,3% ispitanika u kontrolnim skupinama imalo je poboljšanje od ≥ 2 koraka u DRSS-u. U 100. tijednu, odgovarajući postotci iznosili su 32,6% odnosno 37,1% u skupinama liječenim lijekom Eylea primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana te 8,2% odnosno 15,6% u kontrolnim skupinama.

Ispitivanje VIOLET uspoređivalo je tri različita režima doziranja lijeka Eylea od 2 mg u liječenju DME-a nakon najmanje jedne godine liječenja u fiksnim intervalima, kada je liječenje započeto s 5 uzastopnih mjesecnih doza nakon kojih su slijedile doze svaka 2 mjeseca. U 52. i 100. tijednu ispitivanja, odnosno drugoj i trećoj godini liječenja, srednje vrijednosti promjene CRT-a bile su klinički slične u režimu doziranja „liječi i produlji“ (2T&E), u režimu liječenja po potrebi (2PRN) i u režimu doziranja 2 mg svakih 8 tjedana (2Q8), odnosno -2,1, 2,2 i -18,8 mikrometara u 52. tijednu te 2,3, -13,9 i -15,5 mikrometara u 100. tijednu.

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti (engl. *myopic choroidal neovascularisation - myopic CNV*) često je uzrok gubitka vida u odraslih s patološkom kratkovidnošću. Odvija se kao mehanizam zacijeljivanja ozljede nakon rupture Bruchove membrane i predstavlja događaj koji najviše ugrožava vid kod patološke kratkovidnosti.

U bolesnika liječenih lijekom Eylea u ispitivanju MYRROR (jedna injekcija dana na početku terapije, a dodatne injekcije dane u slučaju trajanja ili recidiva bolesti), CRT se smanjio ubrzano nakon početka liječenja, u korist lijeka Eylea u 24. tijednu (-79 mikrometara za skupinu liječenu lijekom Eylea 2 mg i -4 mikrometra za kontrolnu skupinu), što je zadržano kroz 48. tijedan. Dodatno, prosječna veličina CNV lezije bila je smanjena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Vlažni AMD

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea bile su procijenjene u dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja s aktivnom kontrolom u bolesnika s vlažnim AMD-om (VIEW1 i VIEW2) s ukupno 2412 liječenih bolesnika (1817 lijekom Eylea) u kojih se mogla procijeniti djelotvornost. Bolesnici su bili u dobi od 49 do 99 godina, uz prosječnu dob od 76 godina. U ovim kliničkim ispitivanjima, približno 89% (1616/1817) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je liječena lijekom Eylea bili su u dobi od 65 ili više godina, a približno 63% (1139/1817) bilo je u dobi od 75 ili više godina. U svakom od ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1:1 u skupine koje su primale 1 od 4 sljedeća režima doziranja:

- 1) Eylea primijenjena u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 3 početne mjesecne doze (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea primijenjena u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea primijenjena u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna (Eylea 0,5Q4); i
- 4) ranibizumab primijenjen u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna (ranibizumab 0,5Q4).

U drugoj godini ispitivanja bolesnici su nastavili primati dozu koja im je bila nasumično dodijeljena na početku, ali prema prilagođenom rasporedu doziranja određenom prema vizualnim i anatomskim ishodima uz maksimalni interval doziranja od 12 tjedana definiran planom ispitivanja.

U oba ispitivanja, primarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika liječenih prema protokolu u kojih se zadržao vid, tj. gubitak manje od 15 slova oštine vida u 52. tjednu od početne vrijednosti.

U ispitivanju VIEW1, u 52. tjednu, 95,1% bolesnika u skupini liječenoj lijekom Eylea u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana zadržalo je vid u usporedbi s 94,4% bolesnika u skupini s ranibizumabom u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna. U ispitivanju VIEW2, u 52. tjednu, 95,6% bolesnika u skupini liječenoj lijekom Eylea u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana zadržalo je vid u usporedbi s 94,4% bolesnika u skupini liječenoj ranibizumabom u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna. U oba ispitivanja, pokazalo se da lijek Eylea nije inferioran i da je klinički ekvivalentan ranibizumabu u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna.

Detaljni rezultati kombinirane analize oba ispitivanja prikazani su u Tablici 2 i Slici 1 ispod.

Tablica 2: Ishodi djelotvornosti u 52. tjednu (primarna analiza) i 96. tjednu; kombinirani podaci iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2^{B)}

Ishod djelotvornosti	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg svakih 8 tjedana nakon 3 početne mjesecne doze) (N = 607)	Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg svaka 4 tjedna) (N = 595)		
	52. tjedan	96. tjedan	52. tjedan	96. tjedan
Prosječni broj injekcija od početka	7,6	11,2	12,3	16,5
Prosječni broj injekcija od 52. do 96. tjedna		4,2		4,7
Udio bolesnika s gubitkom od < 15 slova od početne vrijednosti (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Razlika ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Srednja vrijednost promjene BCVA mjereno pomoću ETDRS ^{A)} slovnog rezultata u odnosu na početnu vrijednost	8,40	7,62	8,74	7,89
Razlika u LS ^{A)} srednja vrijednost promjene (ETDRS slova) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Udio bolesnika s povećanjem od \geq 15 slova od početne vrijednosti	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Razlika ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: Najbolje korigirana oština vida

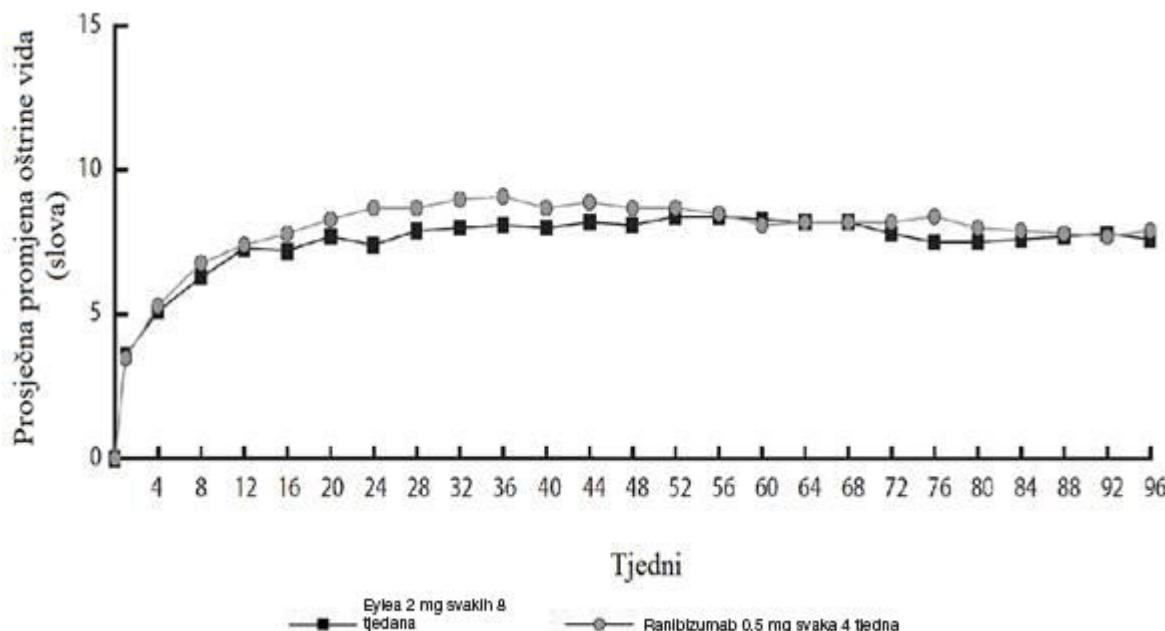
ETDRS (= Early Treatment Diabetic Retinopathy Study): Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije

LS (= Least Square): Najmanji kvadrat prosjeka dobiven iz ANCOVA-e

PPS: prema protokolu (engl. Per Protocol Set).

- B) Potpuni skup podataka za analizu (FAS = *Full Analysis Set*), Zadnje mjerjenje preneseno dalje (LOCF = *Last Observation Carried Forward*) za sve analize osim udjela bolesnika s održanom oštrinom vida u 52. tjednu, što je bio skup bolesnika liječenih prema protokolu
- C) Razlika je vrijednost u skupini liječenoj lijekom Eylea minus vrijednost u skupini liječenoj ranibizumabom. Pozitivna razlika govori u prilog lijeku Eylea.
- D) Interval pouzdanosti (CI) izračunat normalnom aproksimacijom.
- E) Nakon početka liječenja uz tri mjesecne doze
- F) Interval pouzdanosti koji je potpuno iznad -10% pokazuje da Eylea nije inferiorna ranibizumabu

Slika 1. Prosječna promjena oštine vida od početne vrijednosti do 96. tjedna za kombinirane podatke iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2



U analizi kombiniranih podataka iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2, Eylea je pokazala klinički značajne promjene u odnosu na početne vrijednosti u unaprijed određenom sekundarnom ishodu djelotvornosti prema Upitniku za ocjenu funkcije vida Nacionalnog instituta za oči (engl. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ-25*), bez klinički značajnih razlika u odnosu na ranibizumab. Opseg tih promjena bio je sličan onome u objavljenim ispitivanjima, a odgovarao je povećanju za 15 slova kod najbolje korigirane oštine vida (BCVA).

U drugoj godini ispitivanja, djelotvornost se općenito održavala kroz zadnju procjenu u 96. tjednu, i za 2-4% bolesnika bile su potrebne sve injekcije na mjesечноj osnovi, dok je za trećinu bolesnika bila potrebna najmanje jedna injekcija s intervalom liječenja od samo jednog mjeseca.

Smanjenja srednje vrijednosti veličine područja patološke neovaskularizacije žilnice bila su očita u svim doznim skupinama u oba ispitivanja.

Rezultati ispitivanja djelotvornosti u svim podskupinama koje su se mogle procijeniti (npr. po dobi, spolu, rasi, početnoj oštini vida, vrsti lezije, veličini lezije) u svakom od ispitivanja i u kombiniranoj analizi bili su u skladu s rezultatima u ukupnoj populaciji.

ALTAIR je bilo multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje u 247 japanskih, prethodno neliječenih bolesnika s vlažnim AMD-om koje je trajalo 96 tjedana, dizajnirano tako da se procijeni djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Eylea koristeći dva različita intervala prilagodbe (2-tjedni i 4-tjedni) te „lijeći i produljiti“ režim doziranja.

Svi bolesnici su primili mjesecne doze lijeka Eylea od 2 mg tijekom 3 mjeseca, te potom jednu injekciju nakon sljedeća 2 mjeseca. U 16. tjednu, bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 u dvije liječene skupine: 1) Eylea „liječi i produlji“ režim s 2-tjednim intervalom prilagodbe i 2) Eylea „liječi i produlji“ režim s 4-tjednim intervalom prilagodbe. Za produljenje ili skraćenje intervala liječenja odlučilo se na temelju vizualnih i/ili anatomskih kriterija, definiranih protokolom, s intervalom liječenja od najviše 16 tjedana za obje skupine.

Primarni ishod djelotvornosti bio je srednja vrijednost promjene u BCVA-i u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. Sekundarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika koji nisu izgubili ≥ 15 slova te udio bolesnika s povećanjem od najmanje 15 slova BCVA-e u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost.

U 52. tjednu, u bolesnika u skupini s „liječi i produlji“ režimom s 2-tjednim intervalom prilagodbe došlo je do povećanja srednje vrijednosti od 9,0 slova u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s 8,4 slova u skupini s 4-tjednim intervalom prilagodbe [srednja vrijednost promjena u slovima dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Udio bolesnika koji nisu izgubili ≥ 15 slova u dvije liječene skupine bio je sličan (96,7% u skupini s 2-tjednom te 95,9% u skupini s 4-tjednom prilagodbom). Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova u 52. tjednu bio je 32,5% u skupini s 2-tjednom prilagodbom te 30,9% u skupini s 4-tjednom prilagodbom. Udio bolesnika koji su produljili intervale liječenja do 12 ili više tjedana bio je 42,3% u skupini s 2-tjednom prilagodbom i 49,6% u skupini s 4-tjednom prilagodbom. Nadalje, u skupini s 4-tjednom prilagodbom za 40,7% bolesnika intervali su produljeni na 16 tjedana. Na zadnjem pregledu do 52. tjedna, 56,8% bolesnika u skupini s 2-tjednom prilagodbom i 57,8% bolesnika u skupini s 4-tjednom prilagodbom, imali su zakazanu sljedeću injekciju u intervalima od 12 ili više tjedana.

U drugoj godini ispitivanja, djelotvornost je općenito održana do 96. tjedna, uključujući posljednju procjenu u tom tjednu, s prosječnim poboljšanjem od 7,6 slova u odnosu na početnu vrijednost u skupini s 2-tjednim intervalom prilagodbe i 6,1 slova u skupini s 4-tjednim intervalom prilagodbe. Udio bolesnika koji su produljili svoj interval liječenja na 12 tjedana ili više bio je 56,9% u skupini s 2 tjedna prilagodbe i 60,2% u skupini s 4 tjedna prilagodbe. U posljednjem posjetu prije 96. tjedna, 64,9% bolesnika u skupini s 2-tjednim i 61,2% u skupini s 4-tjednim intervalima prilagodbe imali su planiranu sljedeću injekciju u razmaku od 12 tjedana ili nakon toga. Tijekom druge godine liječenja, bolesnici u 2-tjednom intervalu prilagodbe primili su prosječno 3,6 injekcija, a 4-tjednom intervalu prilagodbe 3,7 injekcija. Tijekom 2 godine liječenja bolesnici su primili u prosjeku 10,4 injekcija.

Okularni i sistemski sigurnosni profili bili su slični onima opaženim u pivotalnim ispitivanjima VIEW1 i VIEW2.

Ispitivanje ARIES bilo je multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom, u 269 prethodno neliječenih bolesnika s vlažnim AMD-om koje je trajalo 104 tjedna, dizajnirano za procjenu neinferiornosti u djelotvornosti, kao i sigurnosti režima doziranja „liječi i produlji“ započetog nakon 3 uzastopne mjesecne doze nakon čega slijedi produljenje na dvomjesečni interval liječenja u odnosu na režim doziranja „liječi i produlji“ koji se započinje nakon prve godine liječenja.

Ispitivanje ARIES također je istraživalo postotak bolesnika kojima je bilo potrebno učestalije liječenje od svakih 8 tjedana na temelju odluke ispitivača. Od 269 bolesnika, 62 bolesnika su primila dozu češće barem jednom tijekom ispitivanja. Ti su bolesnici ostali u ispitivanju i primali su liječenje prema najboljoj kliničkoj prosudbi ispitivača, ali ne češće od svaka 4 tjedna, a njihovi su se intervali liječenja nakon toga mogli ponovno produljiti. Prosječni interval liječenja nakon odluke o češćem liječenju bio je 6,1 tjedan. BCVA u 104. tjednu bila je niža kod bolesnika kojima je bilo potrebno intenzivnije liječenje barem jednom tijekom ispitivanja u usporedbi s bolesnicima kojima nije, a srednja vrijednost promjene u BCVA od početka do kraja ispitivanja iznosila je $+2,3 \pm 15,6$ slova. Među bolesnicima koji su se češće liječili, 85,5% zadržalo je vid, tj. izgubilo manje od 15 slova, a 19,4% dobilo je 15 ili više slova. Sigurnosni profil u bolesnika liječenih češće od svakih 8 tjedana bio je usporediv s podacima o sigurnosti iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2.

Makularni edem kao posljedica CRVO

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea bile su procijenjene u dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebo postupkom u bolesnika s makularnim edemom kao posljedicom CRVO (COPERNICUS i GALILEO), s ukupno 358 liječenih bolesnika (217 lijekom Eylea) u kojih se mogla procijeniti djelotvornost. Bolesnici su bili u dobi od 22 do 89 godina, uz prosječnu dob od 64 godine. U CRVO ispitivanjima, približno 52% (112/217) bolesnika randomizirano u skupinu koja je liječena lijekom Eylea bilo je u dobi od 65 ili više godina, a približno 18% (38/217) bilo je u dobi od 75 ili više godina. U oba su ispitivanja bolesnici randomizacijom bili podijeljeni u omjeru 3:2 u skupinu koja je primala 2 mg lijeka Eylea svaka 4 tjedna (2Q4) ili kontrolnu skupinu koja je primala placebo injekcije svaka 4 tjedna do ukupno 6 injekcija.

Nakon 6 uzastopnih mjesecnih injekcija, bolesnici su primili liječenje samo ako su zadovoljili unaprijed definirane kriterije za ponavljanje liječenja, osim bolesnika u kontrolnoj skupini u ispitivanju GALILEO koji su nastavili primati placebo (kontrola kontrole) do 52. tjedna. Nakon te vremenske točke, bolesnici su liječeni ako su bili zadovoljeni unaprijed definirani kriteriji.

U oba ispitivanja, primarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika s povećanjem od najmanje 15 slova kod najbolje korigirane oštine vida (BCVA) u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću. Sekundarna varijabla djelotvornosti bila je promjena u oštini vida u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću.

Razlika između terapijskih skupina bila je statistički značajna u korist lijeka Eylea u oba ispitivanja. Maksimalno poboljšanje oštine vida postignuto je nakon 3 mjeseca s kasnijom stabilizacijom oštine vida i CRT-a do 6. mjeseca. Statistički značajna razlika održala se do 52. tjedna.

Detaljni rezultati analize u ta dva ispitivanja prikazani su u Tablici 3 i Slici 2 niže.

Tablica 3: Ishodi djelotvornosti u 24. tjednu, 52. tjednu i 76./100. tjednu (analiza svih podataka uz zadnje mjerjenje preneseno dalje [LOCF]^{C)}) u ispitivanjima COPERNICUS i GALILEO

Ishodi djelotvornosti	COPERNICUS						GALILEO					
	24. tjedan		52. tjedan		100. tjedan		24. tjedan		52. tjedan		76. tjedan	
	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 114)	Kontrola (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontrola ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontrola ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 103)	Kontrola (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontrola (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontrola ^{G)} (N = 68)
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Ponderirana razlika ^{A,B,E)} (95% CI)	44,8% (33,0; 56,6)		25,9% (11,8; 40,1)		26,7% (13,1; 40,3)		38,3% (24,4; 52,1)		27,9% (13,0; 42,7)		28,0% (13,3; 42,6)	
p-vrijednost	p < 0,0001		p = 0,0006		p=0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p=0,0004	
Srednja vrijednost promjene u BCVA ^{C)} od početne vrijednosti mjereno pomoću ETDRS ^{C)} ljestvice za slova (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)
Razlika u LS srednjoj vrijednosti ^{A,C,D,E)} (95% CI)	21,7 (17,4; 26,0)		12,7 (7,7; 17,7)		11,8 (6,7; 17,0)		14,7 (10,8; 18,7)		13,2 (8,2; 18,2)		7,6 (2,1; 13,1)	
p-vrijednost	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p=0,0070	

^{A)} Razlika je Eylea 2 mg svaka 4 tjedna minus kontrola

^{B)} Razlika i interval pouzdanosti (CI) izračunati su pomoću Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa prilagođenog za regiju (Amerika naspram ostatka svijeta u ispitivanju COPERNICUS i Europa naspram Azija/Pacifik u ispitivanju GALILEO) i početnu BCVA kategoriju ($> 20/200$ i $\leq 20/200$)

^{C)} BCVA: najbolje korigirana oštrina vida

ETDRS: Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije

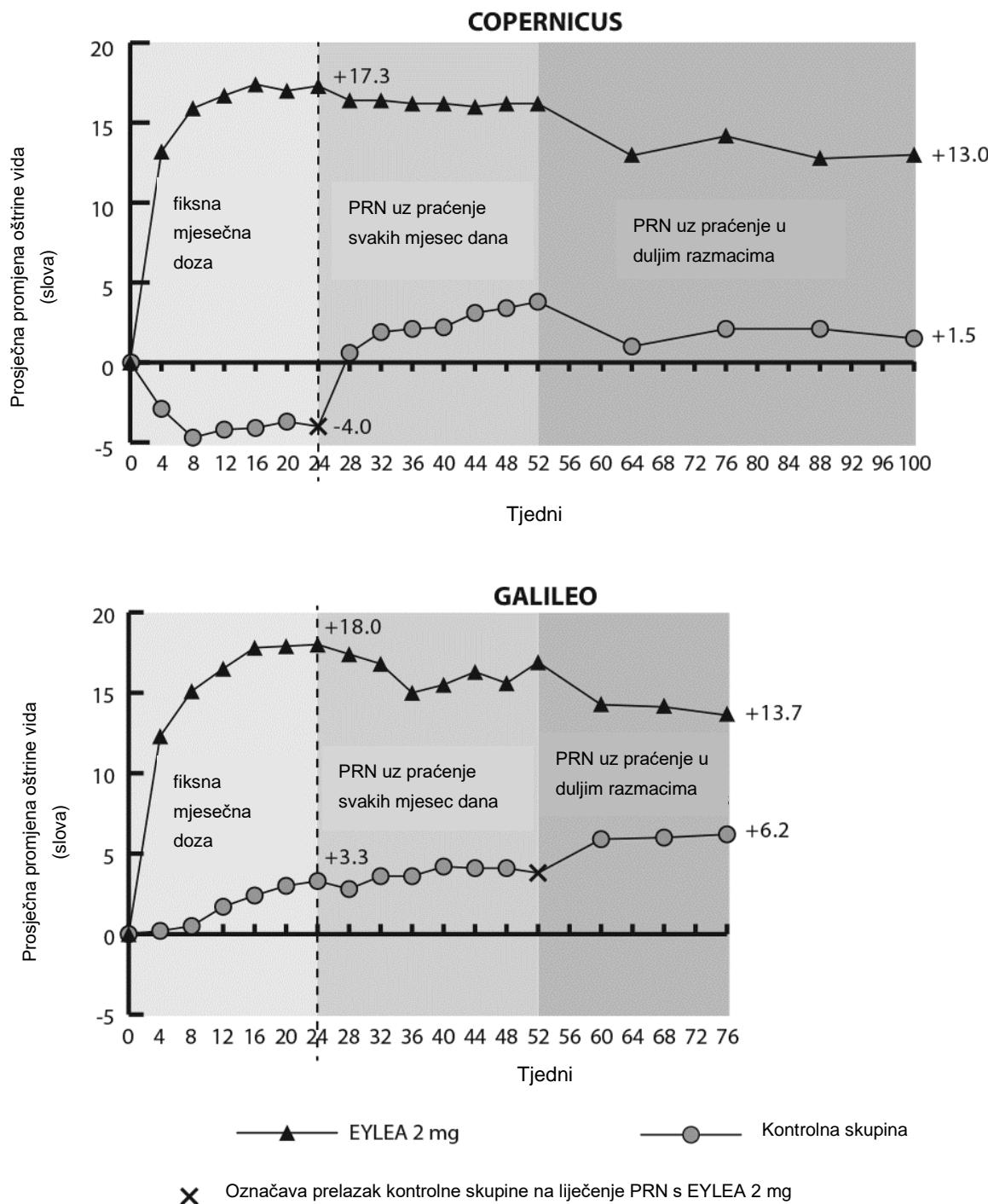
LOCF: Zadnje mjerjenje preneseno dalje

SD: Standardna devijacija

LS: Najmanji kvadrat prosjeka izведен iz ANCOVA-e

- D) LS prosječne razlike i raspona pouzdanosti na temelju ANCOVA modela s čimbenicima terapijske skupine, regijom (Amerika naspram ostatka svijeta u ispitivanju COPERNICUS i Europa naspram Azija/Pacifik u ispitivanju GALILEO) i početnom BCVA kategorijom ($> 20/200$ i $\leq 20/200$)
- E) U ispitivanju COPERNICUS, bolesnici u kontrolnoj skupini mogli su primiti lijek Eylea prema potrebi učestalošću od čak svaka 4 tjedna u razdoblju od 24. do 52. tjedna; bolesnici su dolazili na kontrolne pregledе svaka 4 tjedna.
- F) U ispitivanju COPERNICUS, i kontrolna skupina i bolesnici liječeni s lijekom Eylea od 2 mg primali su lijek Eylea od 2 mg na temelju potrebe učestalošću od čak svaka 4 tjedna počevši od 52. do 96. tjedna; bolesnici su dolazili na obavezne kontrolne pregledе jednom kvartalno, ali su u slučaju potrebe mogli imati češće kontrolne pregledе čak svaka 4 tjedna.
- G) U ispitivanju GALILEO, i kontrolna skupina i bolesnici liječeni s Eylea od 2 mg primali su lijek Eylea od 2 mg na temelju potrebe svakih 8 tjedana počevši od 52. do 68. tjedna; bolesnici su dolazili na obavezne kontrolne pregledе svakih 8 tjedana.

Slika 2: Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do 76./100. tjedna u oštrini vida po terapijskim skupinama u ispitivanju COPERNICUS i ispitivanju GALILEO (analiza svih podataka)



U ispitivanju GALILEO 86,4% ispitanika ($n = 89$) u skupini s lijekom Eylea i 79,4% ispitanika ($n=54$) u skupini s placebo postupkom imali su perfuziju CRVO na početku liječenja. U 24. tjednu, to je iznosilo 91,8% ($n=89$) u skupini s lijekom Eylea i 85,5% ($n=47$) u skupini s placebo postupkom. Ovi udjeli održani su do 76. tjedna, s 84,3% ($n=75$) u skupini s lijekom Eylea i 84,0% ($n=42$) u skupini s placebo postupkom.

U ispitivanju COPERNICUS 67,5% ispitanika ($n = 77$) u skupini s lijekom Eylea i 68,5% ispitanika ($n=50$) u skupini s placebo postupkom imali su perfuziju CRVO na početku liječenja. U 24. tjednu, to je iznosilo 87,4% ($n=90$) u skupini s lijekom Eylea i 58,6% ($n=34$) u skupini s placebo postupkom. Ovi udjeli održani su do 100. tjedna, s 76,8% ($n=76$) u skupini s lijekom Eylea i 78% ($n=39$) u skupini s placebo postupkom. Bolesnici u skupini s placebo postupkom bili su pogodni za primanje lijeka Eylea od 24. tjedna.

Koristan učinak lijeka Eylea na funkciju vida bio je sličan u početnim podskupinama bolesnika sa i bez perfuzije. Učinci liječenja u svih procijenjenih podskupina (npr. po dobi, spolu, rasi, početnoj oštrini vida, trajanju CRVO) u svakom su ispitivanju općenito bili sukladni rezultatima ukupne populacije ispitanika.

U kombiniranoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja GALILEO i COPERNICUS, Eylea je pokazala klinički značajne promjene u odnosu na početne vrijednosti u unaprijed određenom sekundarnom ishodu učinkovitosti prema Upitniku za ocjenu funkcije vida Nacionalnog instituta za oči (engl. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ-25*). Opseg tih promjena bio je sličan onome u objavljenim ispitivanjima, a odgovarao je povećanju za 15 slova kod najbolje korigirane oštchine vida (BCVA).

Makularni edem kao posljedica BRVO-a

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea procijenjene su u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom u bolesnika s makularnim edemom kao posljedicom BRVO-a (VIBRANT), što je uključivalo hemi-retinalnu vensku okluziju. Liječen je ukupno 181 bolesnik u kojeg je procijenjena djelotvornost (91 bolesnik liječen lijekom Eylea). Bolesnici su bili u dobi između 42 do 94 godine, uz srednju dob od 65 godina. U BRVO ispitivanju, približno 58% (53/91) bolesnika randomizirano na liječenje lijekom Eylea bilo je u dobi od 65 ili više godina, i približno 23% (21/91) bilo je u dobi od 75 ili više godina. U tom ispitivanju bolesnici su nasumično u omjeru 1:1 primali ili lijek Eylea 2 mg svakih 8 tjedana nakon 6 početnih mjesecnih injekcija ili je na početku primijenjena laserska fotokoagulacija (kontrolna skupina s laserom). Bolesnici u kontrolnoj skupini s laserom mogli su primiti dodatnu lasersku fotokoagulaciju (zvanu „spasonosno lasersko liječenje“) s početkom u 12. tjednu, s najmanjim intervalom od 12 tjedana. Na temelju prethodno definiranih kriterija, bolesnici u skupini s laserom mogli su primiti spasonosno liječenje lijekom Eylea 2 mg od 24. tjedna, primijenjeno svaka 4 tjedna tijekom 3 mjeseca, a nakon toga svakih 8 tjedana.

U ispitivanju VIBRANT primarni je ishod djelotvornosti bio udio bolesnika koji su dobili najmanje 15 slova prema BCVA mjereno u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, a skupina koja je primala lijek Eylea bila je superiorna prema kontrolnoj skupini.

Sekundarni ishod djelotvornosti bila je promjena u oštini vida u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću te je bila statistički značajna u korist lijeka Eylea u ispitivanju VIBRANT. Poboljšanje vida bilo je brzo, s vršnjim poboljšanjem u 3. mjesecu i održavanjem tog učinka do 12. mjeseca.

U skupini s laserom 67 bolesnika primilo je spasonosno liječenje lijekom Eylea početkom 24. tjedna (aktivna kontrola/skupina s lijekom Eylea 2 mg), što je rezultiralo poboljšanjem oštine vida za otprilike 5 slova od 24. do 52. tjedna.

Detaljni rezultati analize ispitivanja VIBRANT prikazani su u Tablici 4 i Slici 3 ispod.

Tablica 4: Ishodi djelotvornosti u 24. tjednu i 52. tjednu (analiza svih podataka uz LOCF) u ispitivanju VIBRANT

Ishodi djelotvornosti	VIBRANT			
	24. tjedan		52. tjedan	
	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 91)	Aktivna kontrola (laser) (N = 90)	Eylea 2 mg svakih 8 tjedana (N = 91) ^{D)}	Aktivna kontrola (laser) / Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Ponderirana razlika ^{A,B)} (%) (95% CI) p-vrijednost	26,6% (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Srednja vrijednost promjene u BCVA od početne vrijednosti mjereno pomoću ETDRS ljestvice za slova (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Razlika u LS srednjoj vrijednosti ^{A,C)} (95% CI) p-vrijednost	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p < 0,0035 ^{F)}	

^{A)} Razlika je Eylea 2 mg svaka 4 tjedna minus laserska kontrola

^{B)} Razlika i 95% interval pouzdanosti (CI) izračunati su pomoću Mantel-Haenszel sheme ponderiranja prilagođenoj za regiju (Sjeverna Amerika naspram Japana) i početne BCVA kategorije ($> 20/200$ i $\leq 20/200$)

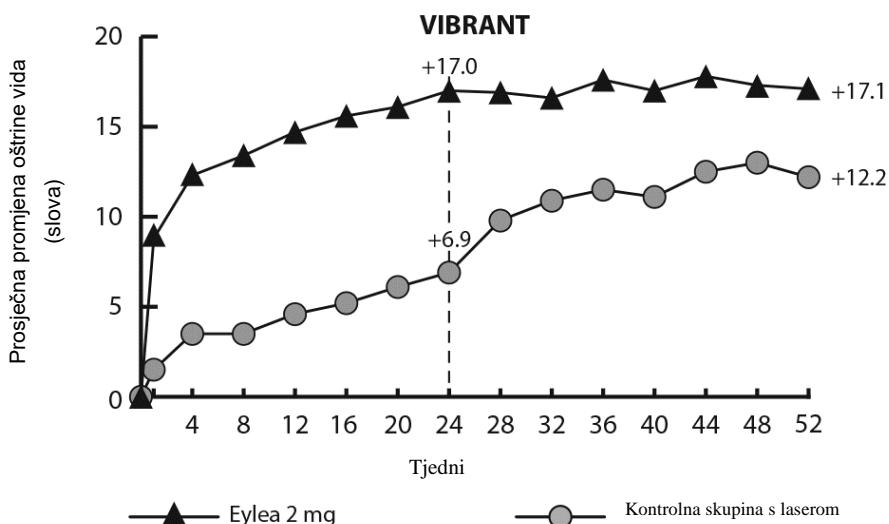
^{C)} LS prosječne razlike i 95% interval pouzdanosti na temelju ANCOVA modela s čimbenicima liječene skupine, početnom BCVA kategorijom ($> 20/200$ i $\leq 20/200$) i regijom (Sjeverna Amerika naspram Japana) kao fiksnim učincima te početnom BCVA kao kovarijatom.

^{D)} Od 24. tjedna nadalje interval liječenja u skupini liječenoj lijekom Eylea produljen je za sve ispitanike s 4 tjedna na 8 tjedana do 48. tjedna

^{E)} S početkom u 24. tjednu ispitanci u skupini liječenoj laserom mogli su primiti spasonosno liječenje lijekom Eylea, ako su ispunili bar jedan od prethodno određenih kriterija podobnosti. Ukupno je 67 ispitnika u ovoj skupini primilo spasonosno liječenje lijekom Eylea. Utvrđeni režim za primjenu Eylea spasonosnog liječenja bio je tri puta 2 mg lijeka Eylea svaka 4 tjedna nakon kojih su slijedile injekcije svakih 8 tjedana.

^{F)} Nominalna p-vrijednost

Slika 3: Srednja vrijednost promjene u BCVA od početne vrijednosti mjereno pomoću ETDRS ljestvice za slova do 52. tjedna u ispitivanju VIBRANT.



Na početku je udio bolesnika s perfuzijom u skupini liječenoj lijekom Eylea i skupini liječenoj laserom bio 60%, odnosno 68%. U 24. tjednu ti su udjeli bili 80%, odnosno 67%. U skupini liječenoj lijekom Eylea udio bolesnika s perfuzijom zadržan je do 52. tjedna. U skupini liječenoj laserom, u kojoj su bolesnici bili pogodni za spasonosno liječenje lijekom Eylea od 24. tjedna, udio bolesnika s perfuzijom porastao je do 78% do 52. tjedna.

Dijabetički makularni edem

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea bile su procijenjene u dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja s aktivnom kontrolom u bolesnika s DME (VIVID^{DME} i VISTA^{DME}). U ukupno 862 liječena bolesnika mogla se procijeniti djelotvornost, a njih 576 liječeno je lijekom Eylea. Bolesnici su bili u dobi od 23 do 87 godina, uz prosječnu dob od 63 godine. U DME ispitivanjima, približno 47% (268/576) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je liječena lijekom Eylea bili su u dobi od 65 godina ili više, a približno 9% (52/576) bilo je u dobi od 75 ili više godina. Većina bolesnika u oba ispitivanja imala je šećernu bolest tipa II.

U oba ispitivanja bolesnici su bili nasumično raspodijeljeni u omjeru 1:1:1 na 1 od 3 režima doziranja: 1) Eylea primjenjena u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesечно (Eylea 2Q8);

2) Eylea primjenjena u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna (Eylea 2Q4); i

3) laserska fotokoagulacija makule (aktivna kontrola).

Počevši od 24. tjedna, bolesnici koji su zadovoljili prethodno određeni prag za gubitak vida bili su pogodni za primanje dodatnog liječenja: bolesnici u skupinama koje su primale lijek Eylea mogli su dobiti lasersko liječenje, a bolesnici u kontrolnoj skupini mogli su dobiti lijek Eylea.

U oba je ispitivanja primarni ishod djelotvornosti bio srednja vrijednost promjene BCVA u odnosu na početnu vrijednost mjereno u 52. tjednu i obje skupine, Eylea primjenjena u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesечно i Eylea primjenjena u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna, pokazale su statističku značajnost i bile su superiorne u odnosu na kontrolnu skupinu. To se poboljšanje održalo sve do 100. tjedna.

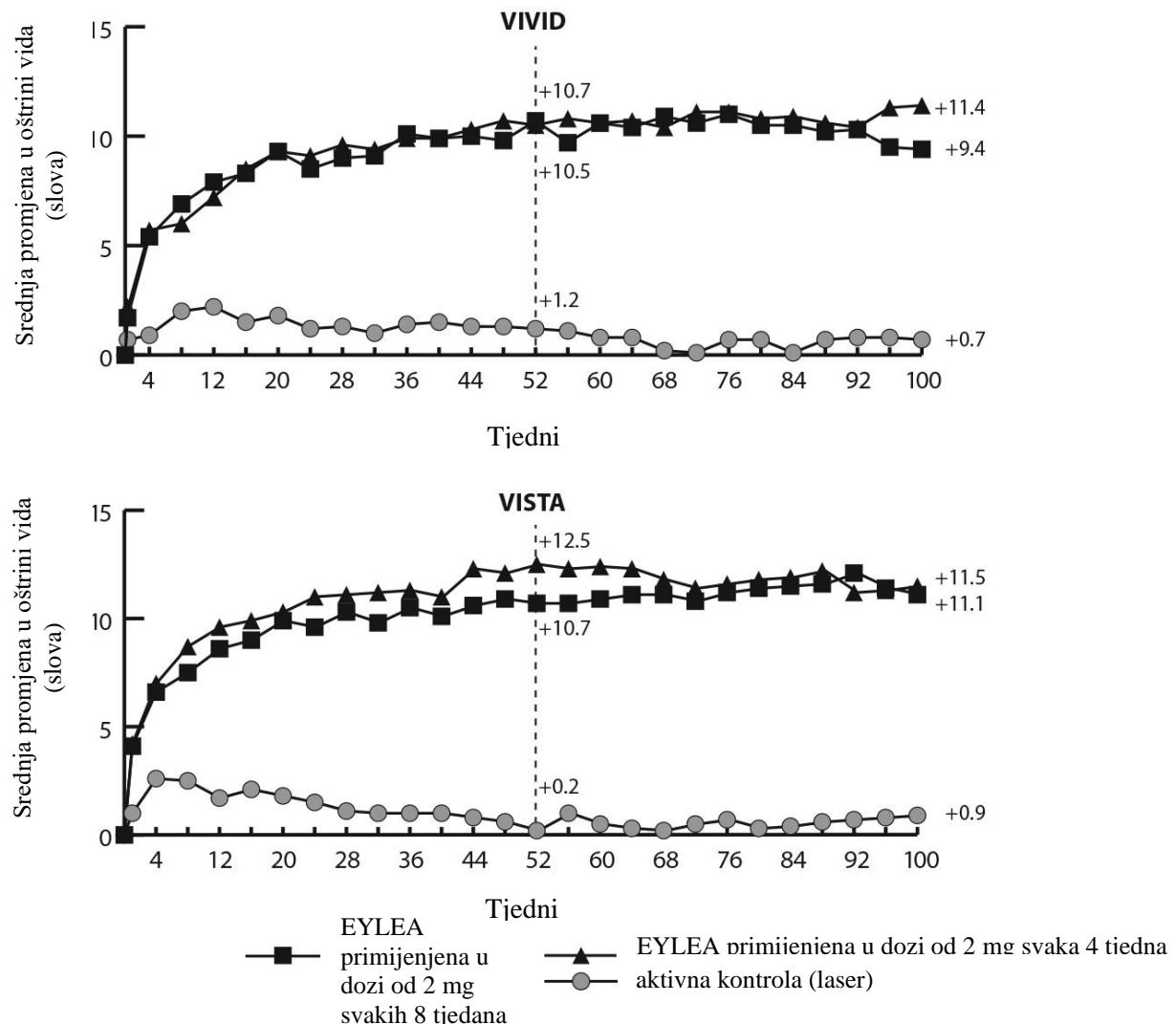
Detaljni rezultati analize u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME} prikazani su u Tablici 5 i Slici 4 ispod.

Tablica 5: Ishodi djelotvornosti u 52. i 100. tjednu (analiza svih podataka s LOCF) u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}

Ishodi djelotvornosti	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 tjedna			100 tjedana			52 tjedna			100 tjedana		
	Eylea 2 mg svakih 8 tjedana ^A (N = 135)	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 136)	Aktivna kontrola (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg svakih 8 tjedana ^A (N = 135)	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 136)	Aktivna kontrola (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg svakih 8 tjedana ^A (N = 151)	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 154)	Aktivna kontrola (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg svakih 8 tjedana ^A (N = 151)	Eylea 2 mg svaka 4 tjedna (N = 154)	Aktivna kontrola (laser) (N = 154)
Srednja vrijednost promjene BCVA mjereno pomoću ETDRSE slovnog rezultata u odnosu na početnu vrijednost	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Razlika u LS srednjoj vrijednosti ^{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; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Prilagođena razlika ^{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 Nakon početka liječenja s 5 mjesecnih injekcija
- ^B LS srednja vrijednost i CI temelje se na modelu ANCOVA s početnim mjeranjem BCVA kao kovarijata i čimbenikom u terapijskoj skupini. Osim toga, regija (Europa/Australija naspram Japana) je bila uključena kao čimbenik u VIVID^{DME}, a MI i/ili CVA u povijesti bolesti kao čimbenik u VISTA^{DME}.
- ^C Razlika je skupina liječena lijekom Eylea minus skupina s aktivnom kontrolom (laser)
- ^D Razlika s intervalom pouzdanosti (CI) i statistički test izračunata je pomoću Mantel-Haenszel sheme ponderiranja prilagođene prema regiji (Europa/Australija naspram Japana) u VIVID^{DME} i prema MI ili CVA u povijesti bolesti u VISTA^{DME}
- ^E BCVA: najbolje korigirana oštrina vida (engl. Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije (engl. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LOCF: zadnje mjerjenje preneseno dalje (engl. Last Observation Carried Forward)
LS: Najmanji kvadrat (engl. Least square) prosjeka izведен iz ANCOVA
CI: interval pouzdanosti (engl. Confidence interval)

Slika 4: Srednja vrijednost promjene BCVA mjereno pomoću ETDRS slovnog rezultata u 100. tjednu u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}



Učinci liječenja u podskupinama koje su se mogle procijeniti (npr., dob, spol, rasa, početni HbA1c, početna oštrina vida, prethodna terapija anti-VEGF-om) u svakom od ispitivanja i u kombiniranoj analizi bili su općenito sukladni rezultatima za cjelokupnu populaciju.

U ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, 36 (9%) odnosno 197 (43%) bolesnika prethodno je primalo anti-VEGF terapiju, uz razdoblje ispiranja lijeka iz organizma od 3 mjeseca ili dulje. Učinci liječenja u podskupinama bolesnika koji su prethodno bili liječeni inhibitorom VEGF-a bili su slični onima opaženima u bolesnika koji nikad nisu primali inhibitor VEGF-a.

Bolesnici s bilateralnom bolešću bili su pogodni za primanje anti-VEGF terapije za drugo oko, ako je liječnik procijenio da je to potrebno. U ispitivanju VISTA^{DME}, 217 (70,7%) bolesnika liječenih lijekom Eylea bilateralno je primalo injekcije lijeka Eylea do 100. tjedna; u ispitivanju VIVID^{DME}, 97 (35,8%) bolesnika liječenih lijekom Eylea primalo je različito anti-VEGF liječenje za drugo oko.

U neovisnom usporednom ispitivanju (*DRCR.net Protocol T*) koristio se fleksibilni režim doziranja koji se temeljio na strogim OCT i vizualnim kriterijima za ponovno liječenje. U skupini koja je liječena afliberceptom (n=224) u 52. tjednu, ovaj režim liječenja rezultirao je u prosječnoj primjeni 9,2 injekcije u bolesnika, što je slično primjenjenom broju doza kada je lijek Eylea primijenjen u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesечно u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, dok je ukupna djelotvornost u skupini liječenoj afliberceptom u Protokolu T bila usporediva s lijekom Eylea primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesечно u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}. U Protokolu T zabilježeno je prosječno povećanje od 13,3 slova, s 42% bolesnika kojima se povećao broj vidljivih slova za najmanje 15 od početne vrijednosti. Sigurnosni ishodi pokazali su da je ukupna incidencija okularnih i neokularnih štetnih događaja (uključujući arterijske tromboembolijske događaje) bila usporediva u svim terapijskim skupinama u svakom ispitivanju te među ispitivanjima.

Ispitivanje VIOLET, 100-tjedno multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom u bolesnika s DME-om, usporedivalo je tri različita režima doziranja lijekom Eylea od 2 mg u liječenju DME-a nakon najmanje jedne godine liječenja u fiksnim intervalima, kada je liječenje započeto s 5 uzastopnih mjesecnih doza nakon kojih su slijedile doze svaka 2 mjeseca. Ispitivanje je ocjenjivalo neinferiornost lijeka Eylea od 2 mg u režimu doziranja „liječi i produlji“ (režim 2T&E, kod kojeg su intervali injekcija zadržani na minimalno 8 tjedana i postupno povećavani na temelju kliničkih i anatomske ishoda) te lijeka Eylea od 2 mg doziranog prema potrebi (režim *pro re nata*, 2PRN kada su bolesnici promatrani svaka 4 tjedna i primili su injekciju kada je bilo potrebno prema kliničkim i anatomskim ishodima), u usporedbi s lijekom Eylea od 2 mg koji je doziran svakih 8 tjedana (režim 2Q8), u drugoj i trećoj godini liječenja.

Primarni ishod djelotvornosti (promjena u BCVA od početne do vrijednosti u 52. tjednu) bio je $0,5 \pm 6,7$ slova u skupini koja je liječena režimom doziranja “liječi i podulji” i $1,7 \pm 6,8$ slova u skupini koja je liječena režimom doziranja prema potrebi, u usporedbi s $0,4 \pm 6,7$ slova u skupini koja je primala lijek svakih 8 tjedana, postižući statističku neinferiornost ($p < 0,0001$ za obje usporedbe; NI granica 4 slova). Promjene u BCVA od početne do vrijednosti u 100. tjednu bile su dosljedne rezultatima iz 52. tjedna: $-0,1 \pm 9,1$ slova u skupini koja je liječena režimom “liječi i podulji” i $1,8 \pm 9,0$ slova u skupini koja je liječena režimom doziranja prema potrebi, a u usporedbi s $0,1 \pm 7,2$ slova u skupini koja je primala lijek svakih 8 tjedana. Srednji broj injekcija tijekom 100 tjedana bio je 12,3 kada se lijek primao svakih 8 tjedana, 10,0 u režimu doziranja “liječi i podulji” te 11,5 kod primjene prema potrebi.

Okularni i sistemski profili sigurnosti u sve 3 liječene skupine bili su slični onima zamijećenim u pivotalnim ispitivanjima VIVID i VISTA.

U skupini koja je liječena režimom doziranja “liječi i podulji”, produljenja i skraćivanja razdoblja između injekcija temeljila su se na procjeni ispitivača; produljenja od 2 tjedna bila su preporučena u ispitivanju.

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea bile su procijenjene u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom placebo postupkom u liječenju bolesnika azijatskog podrijetla s miopijskim CNV-om koji prethodno nisu bili liječeni. Uкупно 121 bolesnik se liječio i bio pogodan za procjenu djelotvornosti (90 lijekom Eylea). Bolesnici su bili u dobi od 27 do 83 godine, uz prosječnu dob od 58 godina. U miopijskim CNV ispitivanju, približno 36% (33/91) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je liječena s lijekom Eylea bilo je u dobi od 65 ili više godina, a približno 10% (9/91) bilo je u dobi od 75 ili više godina.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3:1 u skupinu koja je primila 2 mg lijeka Eylea intravitrealno ili skupinu s placebo postupkom koja je primila placebo injekcije jednom na početku ispitivanja, a potom dodatne injekcije svakog mjeseca u slučaju trajanja ili recidiva bolesti do 24. tjedna, kada je procijenjen primarni ishod. U 24. tjednu, bolesnici prвobitno randomizirani u skupinu s placebo postupkom bili su pogodni za davanje prve doze lijeka Eylea. Nakon toga su bolesnici u obje skupine bili pogodni za dodatne injekcije u slučaju trajanja ili recidiva bolesti.

Razlika između terapijskih skupina bila je statistički značajna u korist lijeka Eylea u primarnom ishodu (promjena BCVA-a) i konfirmatornom sekundarnom ishodu djelotvornosti (udio bolesnika u kojih se BCVA povećao za 15 slova) u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću. Razlika u oba ishoda održala se do 48. tjedna.

Detaljni rezultati analize u ispitivanju MYRROR prikazani su u Tablici 6 i Slici 5 u nastavku.

Tablica 6: Ishodi djelotvornosti u 24. tjednu (primarna analiza) i 48. tjednu ispitivanja MYRROR (potpuni skup podataka za analizu s LOCF^{A)})

Ishodi djelotvornosti	MYRROR			
	24 tjedna		48 tjedana	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Placebo postupak (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Placebo postupak/ Eylea 2 mg (N = 31)
Srednja vrijednost promjene BCVA ^{B)} mjereno pomoću ETDRS broja slova od početne vrijednosti (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Razlika u LS srednjoj vrijednosti C, D, E) (95% CI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Udio bolesnika s povećanjem od \geq 15 slova od početne vrijednosti	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Ponderirana razlika D, F) (95% CI)	29,2% (14,4, 44,0)		21,0% (1,9, 40,1)	

A) LOCF (=Last Observation Carried Forward): zadnje mjerjenje preneseno dalje

B) BCVA (= Best corrected visual acuity): najbolje korigirana oštRNA vida

ETDRS: (= Early Treatment Diabetic Retinopathy Study): Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije
SD: standardna devijacija

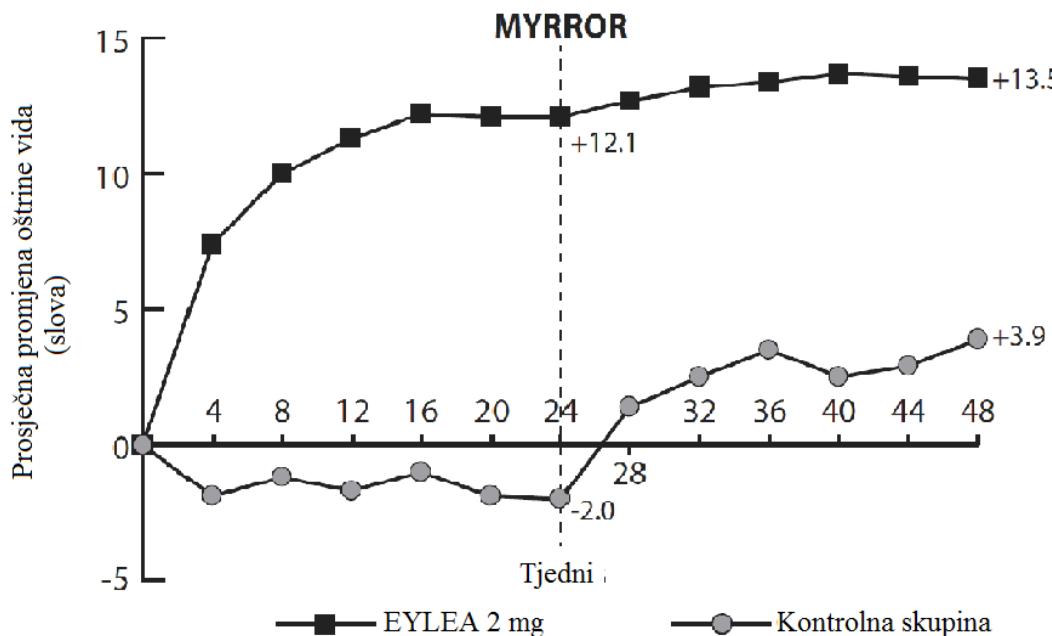
C) LS (= Least Square) srednja vrijednost: srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata iz ANCOVA modela

D) CI: Interval pouzdanosti

E) Razlika LS srednje vrijednosti i 95% CI na temelju ANCOVA modela u kojem su terapijska skupina i zemlja (oznake zemalja) bile fiksni učinci, a početni BCVA kovarijanca.

F) Razlika i 95% CI izračunati su pomoću Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa prilagođenog za zemlju (oznaku zemlje)

Slika 5: Srednja vrijednost promjene oštine vida od početka do 48. tjedna po terapijskoj skupini u ispitivanju MYRROR (potpuni skup podataka za analizu, LOCF)



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Eylea u svim podskupinama pedijatrijske populacije za vlažni AMD, CRVO, BRVO, DME i populacijama s miopijskim CNV (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Eylea se primjenjuje izravno u staklovinu kako bi mogla djelovati lokalno u oku.

Apsorpcija / Distribucija

Aflibercept se nakon intravitrealne primjene polako apsorbira iz oka u sistemski krvotok i u sistemskom se krvotoku pretežno nalazi kao inaktiviran, stabilni kompleks s VEGF-om; međutim, samo se "slobodni aflibercept" može vezati za endogeni VEGF.

U farmakokinetičkom podispitivanju u 6 bolesnika s neovaskularnim vlažnim AMD-om i čestim uzimanjem uzoraka, najveća koncentracija slobodnog aflibercepta (sistemska C_{max}) u plazmi bila je niska i srednja vrijednost je iznosila oko 0,02 mikrograma/ml (raspon od 0 do 0,054) unutar 1 do 3 dana nakon intravitrealne injekcije 2 mg, a dva tjedna nakon primjene doze nije se mogla otkriti gotovo niti u jednog bolesnika. Aflibercept se ne nakuplja u plazmi kad se primjenjuje intravitrealno svaka 4 tjedna.

Srednje vrijednosti najveće koncentracije slobodnog aflibercepta u plazmi približno su 50 do 500 puta niže od koncentracije aflibercepta potrebne da inhibira biološku aktivnost sistemskog VEGF-a za 50% na životinjskim modelima, u kojih su bile opažene promjene krvnog tlaka nakon što su razine slobodnog aflibercepta u krvotoku postigle vrijednost od približno 10 mikrograma/ml i vratile se na početne vrijednosti nakon što su razine pale ispod približno 1 mikrogram/ml. Procjenjuje se da je nakon intravitrealne primjene 2 mg bolesnicima, srednja vrijednost najveće koncentracije slobodnog aflibercepta u plazmi više nego 100 puta niža od koncentracije aflibercepta potrebne da upola

maksimalno veže sistemski VEGF (2,91 mikrograma/ml) u ispitivanju u zdravih dobrovoljaca. Stoga nije vjerojatno da će nastati sistemski farmakodinamički učinci poput promjena krvnog tlaka.

U farmakokinetičkim podispitivanjima u bolesnika s CRVO-om, BRVO-om, DME-om ili miopijskim CNV-om, srednje vrijednosti C_{max} slobodnog afibbercepta u plazmi su bile slične vrijednostima raspona od 0,03 do 0,05 mikrograma/ml i individualne vrijednosti nisu prelazile 0,14 mikrograma/ml. Nakon toga, koncentracije slobodnog afibbercepta u plazmi su obično unutar tjedan dana pale do vrijednosti koje su bile blizu ili niže od donje granice kvantifikacije; koncentracije koje nije moguće odrediti dostignute su prije iduće primjene nakon 4 tjedna u svih bolesnika.

Eliminacija

Budući da je lijek Eylea proteinsko terapijsko sredstvo, nisu provedena ispitivanja njegovog metabolizma.

Slobodni afibbercept veže VEGF s kojim stvara stabilan, inertni kompleks. Kao i drugi veliki proteini, očekuje se da će i slobodni i vezani afibbercept biti eliminiran proteolitičkim katabolizmom.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna ispitivanja lijeka Eylea u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetička analiza u bolesnika u ispitivanju VIEW2, od kojih je 40% imalo oštećenje funkcije bubrega (24% blago, 15% umjereni i 1% teško), pokazala je da nema razlika s obzirom na koncentracije djelatnog lijeka u plazmi nakon intravitrealne primjene svakih 4 ili 8 tjedana.

Slični su rezultati bili opaženi u bolesnika s CRVO u ispitivanju GALILEO, u bolesnika s DME u ispitivanju VIVID^{DME} i u bolesnika s miopijskim CNV u ispitivanju MYRROR.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze opaženi su učinci pri sistemskoj izloženosti koja se smatra znatno većom od najveće izloženosti ljudi nakon intravitrealne primjene u planiranoj kliničkoj dozi, čime se pokazalo da to nema važnosti u kliničkoj primjeni.

Erozije i ulceracije respiratornog epitela nosnih školjki opažene su u majmuna liječenih intravitrealno primijenjenim afibberceptom u kojih je sistemska izloženost bila veća od maksimalne izloženosti u ljudi. Sistemska izloženost na temelju C_{max} slobodnog afibbercepta bila je približno 200 puta veća, a na temelju AUC 700 puta veća u usporedbi s vrijednostima tih parametara opaženih u ljudi nakon intravitrealne doze od 2 mg. Pri najvećoj dozi od 0,5 mg/oko, kod koje nisu opažene nuspojave (NOAEL) u majmuna, sistemska izloženost na temelju C_{max} bila je 42 puta veća, a na temelju AUC 56 puta veća.

Nisu provedena ispitivanja mutagenosti i kancerogenosti afibbercepta.

Učinak afibbercepta na intrauterini razvoj pokazan je u ispitivanjima utjecaja na embriofetalni razvoj u skotnih ženki kunića kod intravenske (3 do 60 mg/kg) kao i suputane (0,1 do 1 mg/kg) primjene. NOAEL za skotne ženke bila je doza od 3 mg/kg odnosno 1 mg/kg. Razvojni NOAEL nije bio utvrđen. Pri dozi od 0,1 mg/kg, sistemska izloženost na temelju C_{max} slobodnog afibbercepta bila je 17 puta, a kumulativnog AUC slobodnog afibbercepta 10 puta veća kad se usporedila s tim vrijednostima opaženima u ljudi nakon intravitrealne doze od 2 mg.

Učinci na plodnost u mužjaka i ženki procijenjeni su u sklopu šestomjesečnog ispitivanja na majmunima koji su dobivali intravenski primijenjen afibbercept u rasponu doza od 3 do 30 mg/kg. Izostanak ili nepravilni menstrualni ciklusi povezani s promjenama razina ženskih spolnih hormona i promjene u morfologiji i pokretljivosti spermija bili su opaženi pri svim razinama doza. Na temelju C_{max} odnosno AUC slobodnog afibbercepta opaženih pri intravenskoj dozi od 3 mg/kg, sistemska

izloženost bila je približno 4900 odnosno 1500 puta viša od izloženosti opažene u ljudi nakon intravitrealne doze od 2 mg. Sve su promjene bile reverzibilne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 20 (E432)
natrijev dihidrogenfosfat hidrat (za podešavanje pH)
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (za podešavanje pH)
natrijev klorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvorena bočica može se čuvati van hladnjaka na temperaturi ispod 25°C do 24 sata. Nakon otvaranja boćice, postupak treba nastaviti u aseptičkim uvjetima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina u bočici (staklo tipa I) s čepom (elastomerna guma) i jedna filter-igla od 18 G. Jedna bočica sadrži raspoloživi volumen od najmanje 0,1 ml. Veličina pakiranja je 1 bočica + 1 filter-igla.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočica je namijenjena samo za jednokratnu primjenu u jedno oko.

Bočica sadrži više od preporučene doze od 2 mg afibercepta (što odgovara 0,05 ml). Suvišni volumen mora se istisnuti prije primjene.

Otopinu prije primjene treba vizualno pregledati da ne sadrži strane čestice i/ili da nije promijenila boju ili da nema promjene fizičkog izgleda. U slučaju da se opazi nešto od navedenog, zbrinite lijek.

Filtar-igla:

BD tupa filter-igla (igla za izvlačenje lijeka iz boćice), nije za injekcije na koži.

Nemojte autoklavirati BD tupu filter-iglu (iglu za izvlačenje lijeka iz boćice).

Filtar-igla nije pirogena. Nemojte koristiti ako je pojedinačno pakiranje oštećeno.

Odbacite iskorištenu BD tupu filter-iglu (iglu za izvlačenje lijeka iz boćice) u odobreni spremnik za sakupljanje oštih predmeta.

Oprez: Ponovna uporaba filter-igle može dovesti do infekcije ili druge bolesti/ozljede.

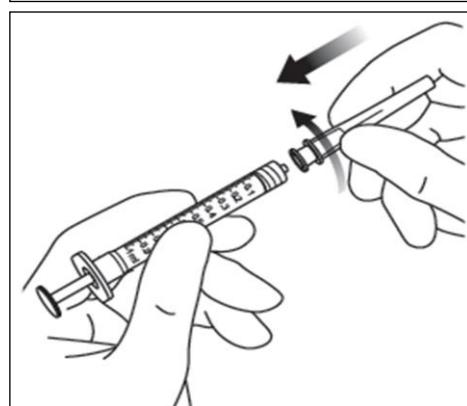
Za intravitrealnu injekciju potrebno je uporabiti iglu za injekciju od 30 G x 12,7 mm (½ inča).

Upute za uporabu boćice:

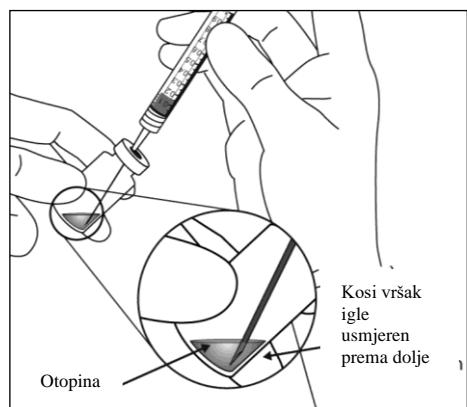
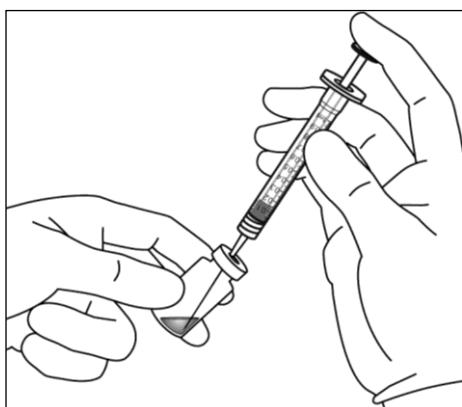
1. Uklonite plastični zatvarač i dezinficirajte vanjski dio gumenog čepa boćice.



2. Spojite 5-mikrometarsku filter-iglu od 18 G (priložena u kutiji) na Luer-lock sterilnu štrcaljku od 1 ml.

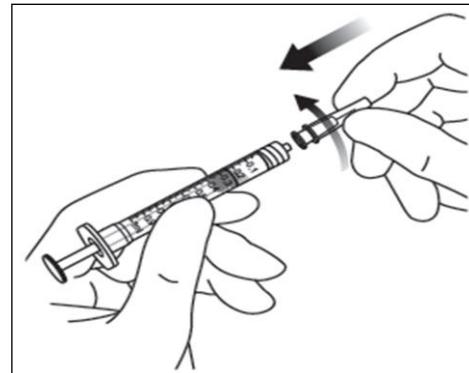


3. Potisnite filter-iglu kroz središte čepa boćice sve dok cijela ne bude u boćici, tako da joj vrh dodiruje dno ili rub dna boćice.
4. Koristeći se aseptičkom tehnikom, izvucite sav sadržaj lijeka Eylea iz boćice u štrcaljku, držeći boćicu u uspravnom položaju i blago nagnutu, da se olakša izvlačenje cijelog sadržaja. Kako biste spriječili uvlačenje zraka, pazite da kosi vrh filter-igle bude uronjen u tekućinu. Nastavite nagnjati boćicu tijekom izvlačenja tekućine, držeći kosi vršak filter-igle uronjen u tekućinu.

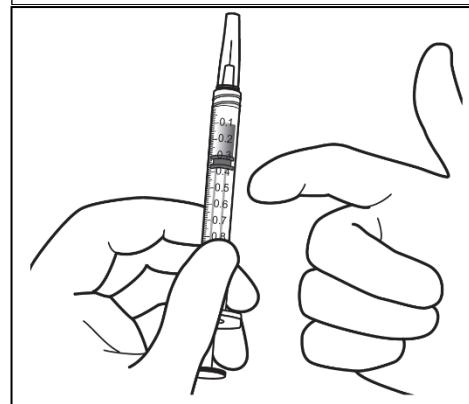


5. Pazite da dovoljno izvučete klip dok praznите boćicu, kako biste potpuno ispraznili filter-iglu.
6. Izvucite filter-iglu i zbrinite je na ispravan način.
Napomena: Filter-igla se ne koristi za intravitrealnu injekciju.

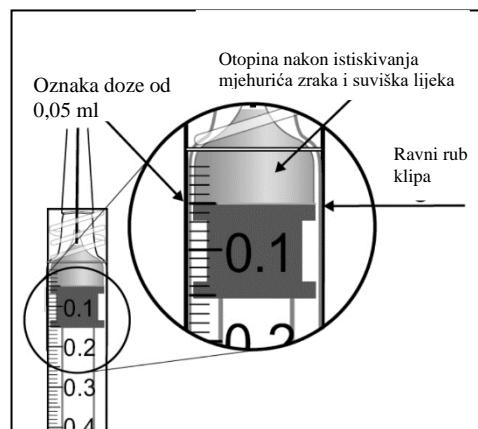
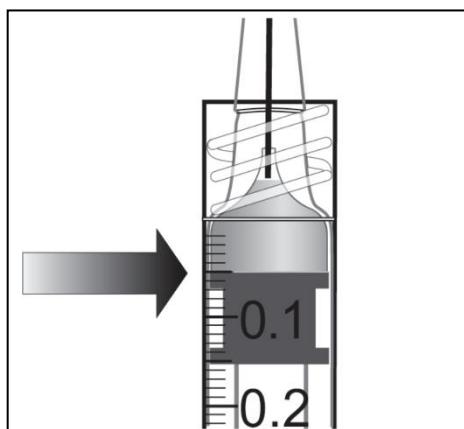
7. Koristeći se aseptičkom tehnikom, čvrsto navijte iglu za injekciju od 30 G x 12,7 mm na Luer-lock vrh štrcaljke.



8. Držeći štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako su prisutni mjehurići, nježno prstom kuckajte po štrcaljki dok se mjehurići ne podignu prema vrhu.



9. Istisnite sve mjehuriće i suvišnu količinu lijeka polako potiskujući klip, tako da se ravni rub klipa poravna s oznakom doze od 0,05 ml na štrcaljki.



10. Boćica je namijenjena samo za jednokratnu primjenu. Ekstrakcija višekratnih doza iz jednokratne boćice može povećati rizik od kontaminacije i posljedične infekcije.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/797/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studeni 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. srpanj 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Eylea 114,3 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 114,3 mg aflibercepta*.

Jedna bočica sadrži 30,1 mg aflibercepta u 0,263 ml otopine. To osigurava iskoristivu količinu za primjenu jedne doze od 0,07 ml koja sadrži 8 mg aflibercepta.

*Aflibercept je fuzijski protein koji se sastoji od dijelova izvanstaničnih domena receptora 1 i 2 ljudskog vaskularnog endotelnog čimbenika rasta VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*) spojenih na Fc dio ljudskog IgG1, a proizvodi se u K1 stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary, CHO*) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do bijedožuta izoosmotska otopina, pH vrijednosti 5,8.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Eylea indiciran je u odraslih osoba za liječenje

- neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (nAMD) (vidjeti dio 5.1),
- oštećenja vida zbog dijabetičkog makularnog edema (DME) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Eylea smiju primjenjivati samo oposobljeni liječnici s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Preporučena doza je 8 mg aflibercepta, što odgovara 0,07 ml otopine. Doziranje je isto za indikacije nAMD i DME. Za dozu od 8 mg treba koristiti bočicu lijeka Eylea 114,3 mg/ml.

Liječenje lijekom Eylea započinje tako što se primjenjuje 1 injekcija mjesечно za 3 uzastopne doze. Intervali između injekcija mogu se potom produljiti na primjenu svaka 4 mjeseca na temelju liječničke procjene vizualnih i/ili anatomske ih shode. Nakon toga, intervali u liječenju mogu se dodatno produljiti do najviše 5 mjeseci, prema režimu doziranja „lijeci i produlji“ (engl. *treat and extend*), sve dok vizualni i/ili anatomske ih shodi ostaju stabilni (vidjeti dio 5.1).

Ako se vizualni i/ili anatomske ih shodi pogoršaju, intervale u liječenju je potrebno odgovarajuće skratiti na temelju odluke liječnika. U fazi održavanja najkraći interval između 2 injekcije iznosi 2 mjeseca.

Primjena doze od 8 mg lijeka Eylea 1 mjesечно nije ispitana za razdoblje duže od 3 uzastopne doze.

Učestalost kontrolnih pregleda mora se temeljiti na statusu bolesnika i odluci liječnika. Za događaje kada je liječenje potrebno obustaviti vidjeti dio 4.4.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze lijeka Eylea u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze lijeka Eylea u ovih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea 114,3 mg/ml u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene lijeka Eylea 114,3 mg/ml u pedijatrijskoj populaciji za indikacije nAMD i DME.

Način primjene

Lijek Eylea namijenjen je samo za intravitrealnu injekciju.

Intravitrealne injekcije smije davati osposobljeni liječnik s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija, prema medicinskim standardima i važećim smjernicama. Općenito je potrebno osigurati odgovarajuću anesteziju i asepsu, uključujući topikalni mikrobicid širokog spektra (npr. povidon, jodirani primijenjen na kožu periokularno, vjeđe i površinu oka). Preporučuje se kirurška dezinfekcija ruku, sterilne rukavice, sterilni prekrivač i sterilni okularni spekulum (ili ekvivalent).

Iglu za injekciju treba uvesti 3,5 do 4,0 mm posteriorno u odnosu na limbus u vitrealnu šupljinu, pri čemu treba izbjegavati horizontalni meridian i ciljati prema središtu očne jabučice. Potom se ubrizgava volumen injekcije od 0,07 ml. Za sljedeće injekcije treba odabratи drugo mjesto na bjeloočnici.

Neposredno nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg povišenja intraokularnog tlaka. Odgovarajući nadzor može se sastojati od provjere perfuzije glave vidnog živca ili tonometrije. Sterilna oprema za paracentezu treba biti dostupna za slučaj potrebe.

Nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba uputiti da odmah prijave sve simptome koji ukazuju na endoftalmitis (npr. bol u oku, crvenilo oka, fotofobija, zamagljen vid).

Jedna bočica smije se uporabiti za liječenje samo jednog oka.

Nakon primjene injekcije sav neprimijenjeni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s lokalnim zahtjevima.

Za rukovanje lijekom prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Očna ili periokularna infekcija.
- Aktivna teška intraokularna upala.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s intravitrealnom injekcijom

Intravitrealne injekcije, uključujući one s lijekom Eylea, povezane su s endoftalmitisom, intraokularnom upalom, odignućem mrežnice, razderotinom mrežnice i traumatskom kataraktom (vidjeti dio 4.8). Kod primjenjivanja lijeka Eylea uvijek se moraju primjenjivati ispravne aseptičke tehnike. Potrebno je uputiti bolesnike da bez odgađanja prijave sve simptome koji bi mogli ukazivati na endoftalmitis ili na bilo koji od gore navedenih događaja, te je potrebno odgovarajuće zbrinuti bolesnike.

Povećanje intraokularnog tlaka

Prolazno povećanje intraokularnog tlaka opaženo je unutar 60 minuta od primjene intravitrealne injekcije, uključujući injekcije lijeka Eylea (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti i intraokularni tlak i perfuziju glave optičkog živca i primjereno ih lječiti. Potrebne su posebne mjere opreza u bolesnika sa slabo kontroliranim glaukom (ne injicirajte lijek Eylea dok je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg).

Imunogenost

Budući da se radi o terapijskom proteinu, postoji mogućnost imunogenosti afibercepta (vidjeti dio 5.1). Bolesnicima treba dati uputu da prijave svaki znak ili simptom intraokularne upale, npr. bol, fotofobiju ili crvenilo, što mogu biti klinički znakovi koji se mogu pripisati preosjetljivosti.

Sistemske učinci

Nakon intravitrealne injekcije inhibitora VEGF-a zabilježeni su sistemske štetne događaje uključujući krvarenja izvan oka i arterijsku tromboemboliju, a teoretski postoji rizik da bi oni mogli biti povezani s inhibicijom VEGF-a (vidjeti dio 4.8).

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti liječenja bolesnika s nAMD-om i DME-om koji su pretrpjeli moždani udar, tranzitornu ishemiju ataku ili infarkt miokarda u prethodnih 6 mjeseci. Potreban je oprez kod liječenja takvih bolesnika.

Istodobno liječenje oba oka

Sigurnost i djelotvornost istodobnog liječenja oba oka lijekom Eylea 114,3 mg/ml (jedna bočica po oku) nije ispitana (vidjeti dio 5.1). Ako se provodi istodobno liječenje oba oka, to može dovesti do povišene sistemske izloženosti, što može povećati rizik od sistemskih štetnih događaja.

Istodobna primjena ostalih anti-VEGF lijekova

Dostupni su ograničeni podaci o istodobnoj primjeni lijeka Eylea s drugim anti-VEGF lijekovima (sistemskim ili okularnim).

Privremena obustava liječenja

Liječenje treba privremeno obustaviti u slučaju:

- smanjenja najbolje korigirane oštine vida (BCVA) za ≥ 30 slova u usporedbi s posljednjim nalazom provjere oštine vida
- regmatogenog odignuća mrežnice ili makularnih rupa 3. ili 4. stupnja.
- pukotina mrežnice

- subretinalnog krvarenja koje zahvaća sredinu foveje ili ako je veličina krvarenja $\geq 50\%$ ukupne površine lezije
- provedene intraokularne operacije unutar prethodnih 28 dana ili planirane intraokularne operacije unutar sljedećih 28 dana.

Razderotine pigmentnog epitela mrežnice

Čimbenici rizika povezani s nastankom razderotine pigmentnog epitela mrežnice nakon anti-VEGF terapije zbog nAMD-a, uključuju veliko i/ili visoko odignuće pigmentnog epitela mrežnice. Kad se započinje terapija afibberceptom, potreban je oprez kod bolesnika s ovim čimbenicima rizika za nastanak razderotine pigmentnog epitela mrežnice.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon zadnje intravitrealne injekcije lijeka Eylea 114,3 mg/ml (vidjeti dio 4.6).

Populacije s ograničenim podacima

Postoji samo ograničeno iskustvo s liječenjem lijekom Eylea u osoba sa šećernom bolešću i HbA1c iznad 12% ili proliferativnom dijabetičkom retinopatijom.

Lijek Eylea nije ispitana u bolesnika s aktivnim sistemskim infekcijama ili u bolesnika s istovremeno prisutnim očnim stanjima kao što su odignuće mrežnice ili makularna rupa. Ne postoji ni iskustvo s liječenjem lijekom Eylea bolesnika sa šećernom bolešću i nekontroliranom hipertenzijom. Liječnik treba uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kod liječenja takvih bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon zadnje intravitrealne injekcije lijeka Eylea 114,3 mg/ml.

Trudnoća

Podaci o primjeni afibbercepta u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Eylea 114,3 mg/ml se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za plod.

Dojenje

Na temelju vrlo ograničenih podataka u ljudi, afibbercept se može izlučivati u majčino mlijeko u niskim razinama. Afibbercept je velika proteinska molekula pa se očekuje da će količina apsorbiranog lijeka u dojenčeta biti minimalna. Učinak afibbercepta na dojeno novorođenče/dojenče nije poznat. Kao mjera opreza, dojenje se ne preporučuje tijekom primjene lijeka Eylea 114,3 mg/ml.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost u ljudi. Rezultati ispitivanja visoke sistemske izloženosti u životinja pokazuju da afibbercept može smanjiti plodnost u muškog i ženskog spola (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Injekcija lijeka Eylea malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućeg privremenog poremećaja vida povezanog s injekcijom ili pregledom oka. Bolesnici ne bi smjeli upravljati vozilima i raditi sa strojevima dok im se dovoljno ne oporavi funkcija vida.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ozbiljne nuspojave bile su katarakta (4,0%), krvarenje mrežnice (2,6%), povećanje intraokularnog tlaka (2,4%), krvarenje u staklovinu (1,0%), supkapsularna katarakta (0,5%), odignuće mrežnice (0,4%) i razderotina mrežnice (0,3%).

Najčešće opažene nuspojave u bolesnika liječenih lijekom Eylea 114,3 mg/ml bile su katarakta (4,0%), zamućenja u vidnom polju (engl. *floaters*) (3,5%), smanjenje vidne oštirine (3,2%), krvarenje spojnica (3,1%), odvajanje staklovine (2,9%), krvarenje mrežnice (2,6%) i povećanje intraokularnog tlaka (2,4%).

Sigurnosni profil opažen u 3 klinička ispitivanja bio je sličan u bolesnika liječenih lijekom Eylea 114,3 mg/ml (N = 1217) i onih liječenih lijekom Eylea 40 mg/ml (N = 556) te u bolesnika s nAMD-om i DME-om.

Tablični popis nuspojava

Ukupno je 1217 bolesnika liječenih lijekom Eylea 114,3 mg/ml činilo populaciju za ispitivanje sigurnosti u 3 klinička ispitivanja faze II/III (CANDELA, PULSAR, PHOTON).

Niže opisani podaci o sigurnosti primjene uključuju sve nuspojave s prijavljenom razumnom mogućnošću da su uzročno-posljedično povezane s postupkom davanja injekcije ili lijekom.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti na sljedeći način:
vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$ bolesnika).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Sve nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja zabilježene u bolesnika s nAMD-om ili DME-om liječenih lijekom Eylea 114,3 mg/ml u ispitivanjima faze II/III

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost*	
Poremećaji oka	katarakta, povišen intraokularni tlak, zamućenja u vidnom polju, odvajanje staklovine, krvarenje u staklovinu, retinalno krvarenje, smanjena oštirina vida, bol oka, krvarenje spojnica, točkasti keratitis	odignuće mrežnice, razderotina mrežnice, razderotina pigmentnog epitela mrežnice, odignuće pigmentnog epitela mrežnice, iritis, iridociklitis, vitritis, kortikalna katarakta, nuklearna katarakta,	sljepoća, uveitis, edem vjeđe, iritacije na mjestu injekcije, edem rožnice

		supkapsularna katarakta, erozija rožnice, abrazija rožnice, zamagljen vid, bol na mjestu injekcije, osjećaj stranog tijela u oku, pojačana lakrimacija, krvarenje na mjestu injekcije, hiperemija spojnice.	
--	--	---	--

* Prijavljene prosjetljivosti uključivale su osip, pruritus i koprivnjaču.

Sljedeće nuspojave lijeka Eylea 40 mg/ml smatraju se očekivanima i za lijek Eylea 114,3 mg/ml, no nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima lijeka Eylea 114,3 mg/ml: očna hiperemija, retinalna degeneracija, abnormalan osjećaj u oku, zamućenost leće, defekt epitela rožnice, rasplamsavanje upale prednje očne komore, iritacija vjeđe, endoftalmitis, traumatska katarakta, hipopion, jake anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane sa terapijskom skupinom lijeka

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE) nuspojave su koje mogu biti povezane sa sistemskom inhibicijom VEGF-a. Nakon intravitrealne primjene inhibitora VEGF-a postoji teoretski rizik od ATE-a, uključujući moždani udar i infarkt miokarda. Opažena je niska stopa incidencije ATE-a u kliničkim ispitivanjima s afliberceptom u bolesnika s nAMD-om i DME-om. Ni u jednoj indikaciji nije opažena značajna razlika između skupina liječenih lijekom Eylea 114,3 mg/ml i skupina liječenih komparatorom, lijekom Eylea 40 mg/ml.

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje većim volumenom injekcije može povećati intraokularni tlak. Stoga u slučaju predoziranja treba pratiti intraokularni tlak i ako nadležni liječnik procijeni da je to potrebno, započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dijelove 4.4 i 6.6).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici / lijekovi za liječenje neovaskularizacije, ATK oznaka: S01LA05

Aflibercept je rekombinantni fuzijski protein koji se sastoji od dijelova izvanstaničnih domena ljudskog VEGF receptora 1 i 2 spojenih na Fc dio ljudskog IgG1.

Aflibercept se proizvodi u K1 stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Mehanizam djelovanja

Vaskularni endotelni čimbenik rasta-A (VEGF-A) i placentni čimbenik rasta (PlGF) članovi su VEGF obitelji angiogenih čimbenika koji mogu djelovati na endotelne stanice kao jaki mitogeni i kemotaktični čimbenici i čimbenici vaskularne permeabilnosti. VEGF djeluje putem dvije receptorske tirozin kinaze: VEGFR-1 i VEGFR-2, koje se nalaze na površini endotelnih stanica. PlGF se veže samo za VEGFR-1, koji se također nalazi na površini leukocita. Pretjerana aktivacija ovih receptora koju uzrokuje VEGF-A može dovesti do patološke neovaskularizacije i pojačane vaskularne permeabilnosti. PlGF može djelovati neovisno kako bi aktivirao VEGFR-1 radi poticanja upalnog odgovora unutar mrežnice, a zna se i da potiče patološka stanja kao što su nAMD, dijabetička retinopatija (DR), DME i okluzija retinalne vene (RVO).

Farmakodinamički učinci

Aflibercept djeluje kao topljivi lažni receptor koji veže VEGF-A i PlGF većim afinitetom nego njihovi prirodni receptori pa tako može inhibirati vezanje i aktivaciju ovih srodnih VEGF receptora. U ispitivanjima na životnjama, aflibercept može sprječiti patološku neovaskularizaciju i curenje iz krvnih žila u velikom broju različitih modela očne bolesti.

nAMD

Značajka nAMD-a patološka je neovaskularizacija žilnice (engl. *choroidal neovascularisation*, CNV). Curenje krvi i tekućine iz patološke neovaskularizacije žilnice može prouzročiti edem mrežnice i/ili subretinalno/intraretinalno krvarenje, dovodeći do gubitka oštine vida.

Farmakodinamički učinci aflibercepta 114,3 mg/ml za nAMD indikaciju primijenjenog svakih 12 (8Q12) i svakih 16 (8Q16) tjedana, uspoređeni su s afliberceptom od 40 mg/ml primijenjenim svakih 8 tjedana (2Q8). Ovi učinci prikazani su kao promjena veličine CNV-a od početne vrijednosti do 12. tjedna; promjena ukupne površine lezije od početne vrijednosti do 48. i 60. tjedna; i promjena u odnosu na početnu vrijednost centralne debljine mrežnice (engl. *central retinal thickness*, CRT).

U objedinjenoj skupini bolesnika liječenih dozom od 8 mg svakih 12 tjedana (8Q12) ili svakih 16 tjedana (8Q16), smanjenje veličine CNV-a (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata [engl. *least square*, LS], temeljena na mješovitom modelu ponovljenih mjerena [engl. *mixed model for repeated measurements*, MMRM]) u 12. tjednu iznosilo je $-1,63 \text{ mm}^2$ u usporedbi s $-1,17 \text{ mm}^2$ u bolesnika liječenih dozom od 2 mg svakih 8 tjedana (2Q8).

Tablica 2: Farmakodinamički parametar (potpuni skup podataka za analizu) u ispitivanju PULSAR

Ishodi djelotvornosti	Tjedan	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Promjena u ukupnoj površini lezija od početne vrijednosti [mm²]				
LS srednja vrijednost ^A	12	-0,55	-0,30	
Aritmetička srednja vrijednost (SD), opažena	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
LS srednja vrijednost (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Razlika u LS srednjim vrijednostima (95% CI) ^{A,B}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Aritmetička srednja vrijednost (SD), opažena	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
LS srednja vrijednost (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Razlika u LS srednjim vrijednostima (95% CI) ^{A,B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	

^A LS srednja vrijednost, CI i p-vrijednost temeljeni na MMRM-u s najboljom korigiranom oštrinom vida (engl. *best corrected visual acuity*, BCVA) na početku ispitivanja kao kovarijatom, liječenom skupinom kao faktorom, kontrolnim pregledom i stratifikacijskim varijablama primjenjenim za randomizaciju (geografska regija, kategorički početni BCVA) kao fiksnim faktorima, kao i uvjetima za interakciju između BCVA na početku ispitivanja i kontrolnog pregleda i za interakciju između liječenja i kontrolnog pregleda.

^B Apsolutna razlika za skupine liječene lijekom Eylea je skupina 8Q12 odnosno 8Q16 minus skupina 2Q8.

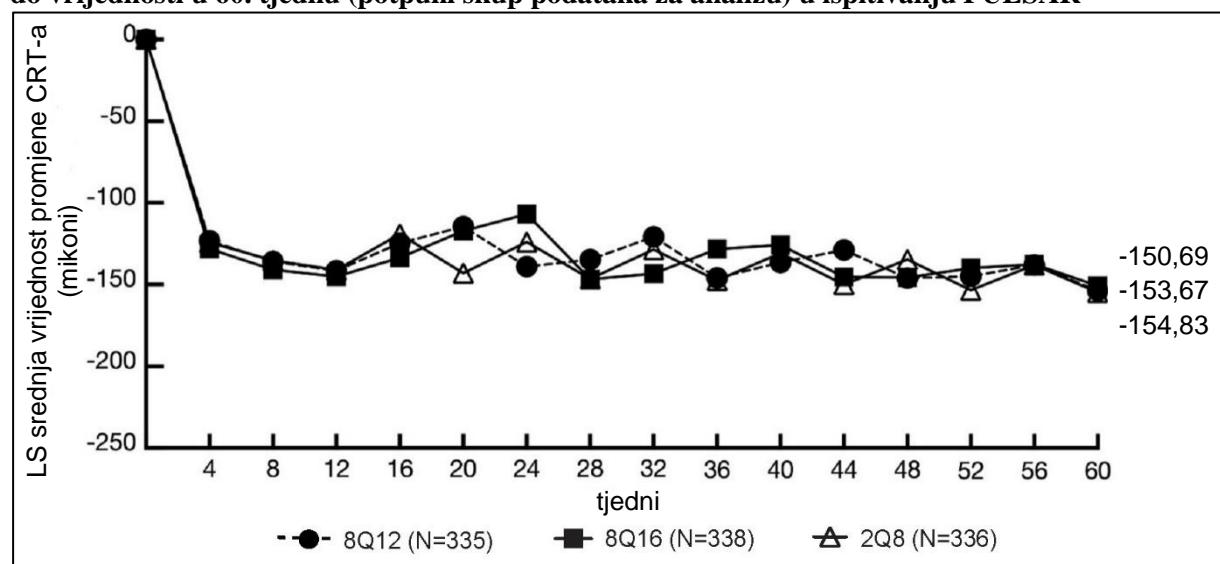
CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti

LS (engl. *least square*): metoda najmanjih kvadrata

SD: standardna devijacija

SE (engl. *standard error*): standardna pogreška

Slika 1: Srednja vrijednost promjene centralne debljine mrežnice (CRT) od početne vrijednosti do vrijednosti u 60. tjednu (potpuni skup podataka za analizu) u ispitivanju PULSAR



DME

Dijabetički makularni edem obilježen je povećanom vaskularnom permeabilnošću i oštećenjem kapilara mrežnice, što može dovesti do gubitka oštine vida.

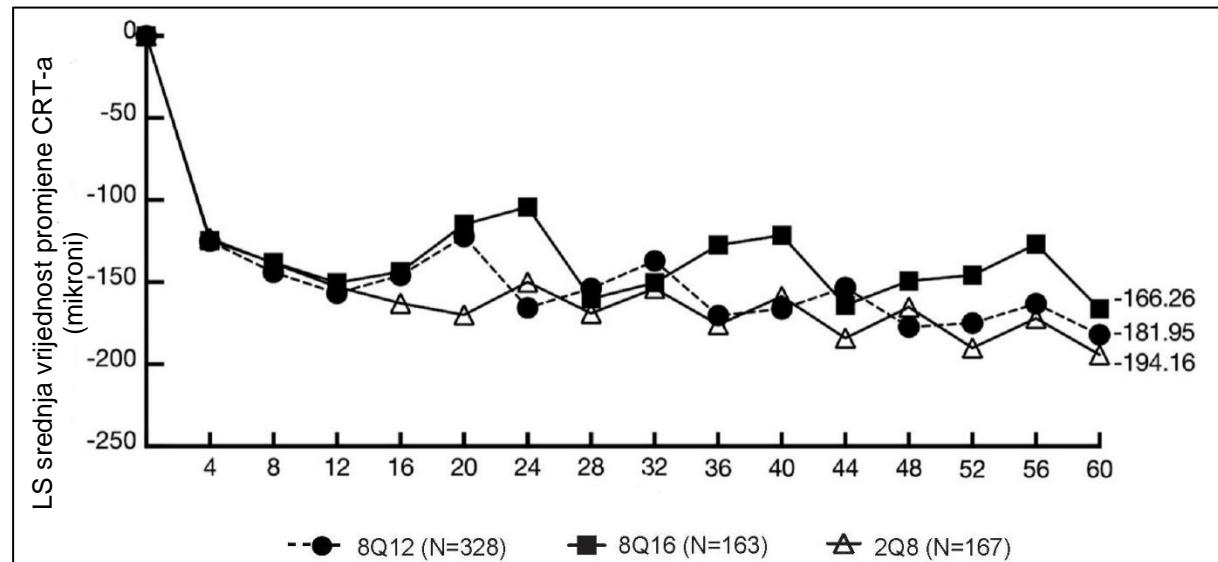
Farmakodinamički učinci aflibercepta 114,3 mg/ml za DME indikaciju, primijenjenog svakih 12 (8Q12) i svakih 16 (8Q16) tjedana, uspoređeni su s afliberceptom od 40 mg/ml primjenjenim svakih 8 tjedana (2Q8). Ovi učinci prikazani su kao promjena u površini curenja od početne vrijednosti do 48. i 60. tjedna.

Tablica 3: Farmakodinamički parametar (potpuni skup podataka za analizu) u ispitivanju PHOTON

Ishodi djelotvornosti	Tjedan	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Promjena u površini curenja od početka ispitivanja [mm²]				
Aritmetička srednja vrijednost (SD), opažena	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)

SD: standardna devijacija

Slika 2: LS srednja vrijednost promjene centralne debljine mrežnice (CRT) od početne vrijednosti do vrijednosti u 60. tjednu (potpuni skup podataka za analizu) u ispitivanju PHOTON



Imunogenost

Nakon doziranja lijekom Eylea 114,3 mg/ml do 48 tjedana liječenja, antitijela protiv lijeka Eylea 114,3 mg/ml otkrivena su u 1,2% do 3,8% bolesnika liječenih od DME-a i nAMD-a. Nisu primijećeni dokazi o utjecaju tih protutijela na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost.

Klinička djelotvornost i sigurnost

nAMD

Ciljevi ispitivanja

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea 114,3 mg/ml ocijenjene su u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, ispitivanju s aktivnom kontrolom (PULSAR) u prethodno neliječenih bolesnika s nAMD-om.

Primarni cilj bio je utvrditi osigurava li liječenje lijekom Eylea 114,3 mg/ml u intervalima od 12 (8Q12) ili 16 (8Q16) tjedana neinferioru promjenu u najbolje korigiranoj oštrini vida (engl. *best corrected visual acuity*, BCVA) u usporedbi s lijekom Eylea 40 mg/ml primjenjenim svakih 8 tjedana u bolesnika s nAMD-om.

Sekundarni ciljevi bili su utvrditi učinak lijeka Eylea 114,3 mg/ml naspram lijeka Eylea 40 mg/ml na anatomske i druge vizualne mjere odgovora i ocijeniti sigurnost, imunogenost i farmakokinetiku aflibercepta.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena u BCVA-u izmjerena pomoću ETDRS (engl. *early treatment diabetic retinopathy study*) slovnog rezultata od početka ispitivanja do 48. tjedna.

Ključne sekundarne mjere ishoda bile su promjena u BCVA-u od početne vrijednosti do vrijednosti u 60. tjednu i udio bolesnika bez intraretinalne tekućine (engl. *intraretinal fluid*, IRF) i bez subretinalne tekućine (engl. *subretinal fluid*, SRF) u centralnom polju u 16. tjednu.

Daljnje sekundarne mjere ishoda bile su, između ostalih, udio bolesnika s poboljšanjem BCVA za najmanje 15 slova od početne vrijednosti do vrijednosti u 48. tjednu, udio bolesnika s postignutim ETDRS slovnim rezultatom od najmanje 69 (približno odgovara rezultatu 20/40 prema Snellenu) u 48. tjednu i promjena u ukupnom rezultatu na Upitniku za ocjenu funkcije vida Nacionalnog instituta za oči s 25 pitanja (engl. *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25*, NEI-VFQ-25) od početne vrijednosti do vrijednosti u 48. tjednu.

U ispitivanju PULSAR ukupno je bilo liječeno 1009 bolesnika. Bolesnici su bili raspoređeni u omjeru 1:1:1 u jednu od 3 usporedne terapijske skupine:

1. lijem Eylea 114,3 mg/ml primijenjen svakih 12 tjedana (8Q12)
2. lijem Eylea 114,3 mg/ml primijenjen svakih 16 tjedana (8Q16)
3. lijem Eylea 40 mg/ml primijenjen svakih 8 tjedana (2Q8)

Svi bolesnici primili su 3 početne injekcije dodijeljene doze u intervalima od 4 tjedna.

Prema planu ispitivanja, interval skupina 8Q12 i 8Q16 je trebao biti skraćen ako su bila zadovoljena oba sljedeća kriterija:

1. BCVA slabiji za >5 slova od 12. tjedna i
2. povećanje centralne deblijine mrežnice (CRT) za >25 mikrona od 12. tjedna ili novo krvarenje u foveju ili nova neovaskularizacija foveje.

Neovisno je li u 1. godini interval primjene ostao isti ili bio skraćen, prema planu ispitivanja svi bolesnici liječeni u skupinama 8Q12 i 8Q16 bili su podobni za produljenje intervala (u koracima od po 4 tjedna) s početkom u 52. tjednu, ako su bili zadovoljeni sljedeći kriteriji:

1. BCVA slabiji za <5 slova od 12. tjedna i
2. bez tekućine u centralnom polju na optičkoj koherentnoj tomografiji (engl. *optical coherence tomography*, OCT) i
3. bez novonastalog krvarenja u foveju ili novonastale neovaskularizacije foveje.

Za bolesnike koji nisu zadovoljili kriterije za skraćivanje ili produljenje intervala, interval doziranja je održavan. Minimalni interval između injekcija bio je 8 tjedana u svim skupinama.

Bolesnici s bilateralnom bolešću bili su podobni za liječenje drugog oka lijekom Eylea 40 mg/ml ili drugim anti-VEGF lijekom.

Značajke bolesnika na početku ispitivanja

Raspon dobi bolesnika iznosio je od 50 do 96 godina uz srednju vrijednost od 74,5 godina.

Približno je 92% (309/335) bolesnika randomiziranih u skupinu 8Q12 i 87% (295/338) randomiziranih u skupinu 8Q16 bilo u dobi od 65 godina ili stariji, a približno 51% (172/335) odnosno 51% (171/338) bilo je u dobi od 75 godina ili stariji.

Rezultati

Bolesnici u skupinama 8Q12, 8Q16 i 2Q8 koji su dovršili 48 tjedana ispitivanja primili su medijan (srednja vrijednost) od 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) odnosno 7,0 (6,9) injekcija.

U 48. tjednu, u skupini 8Q12, 79,4% bolesnika održavalo je intervale Q12, dok je u skupini 8Q16 76,6% bolesnika održavalo intervale Q16.

Bolesnici u skupinama 8Q12, 8Q16 i 2Q8 koji su dovršili 60 tjedana ispitivanja primili su medijan (srednja vrijednost) od 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) odnosno 9,0 (8,8) injekcija.

U 60. tjednu, u 43,1% bolesnika u skupini 8Q12 interval doziranja produljen je na 16 tjedana, a u 38,5% bolesnika u skupini 8Q16 interval doziranja produljen je na 20 tjedana.

Pokazalo se da je liječenje 8Q12 i 8Q16 neinferiorno i klinički ekvivalentno liječenju 2Q8 u pogledu primarne mjere ishoda djelotvornosti „srednja vrijednost promjene BCVA u 48. tjednu“ i ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti „srednja vrijednost promjene BCVA u 60. tjednu“.

Nadalje, pokazalo se da je liječenje lijekom Eylea (objedinjene skupine 8Q12 i 8Q16) superiorno liječenju 2Q8 u pogledu ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti „udio bolesnika bez intraretinalne tekućine (IRF) i bez subretinalne tekućine (SRF) u centralnom polju u 16. tijednu“ (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4: Ishodi djelotvornosti iz ispitivanja PULSAR

Ishodi djelotvornosti	Tjedan	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Promjena BCVA od početne vrijednosti mjerena ETDRS slovnim rezultatom^D				
Aritmetička srednja vrijednost (SD), opaženo	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
LS srednja vrijednost (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Razlika u LS srednjim vrijednostima (95% CI) ^{A,B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-vrijednost (jednostrani test neinferiornosti pri granici od 4 slova) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Aritmetička srednja vrijednost (SD), opaženo	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
LS srednja vrijednost (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Razlika u LS srednjim vrijednostima (95% CI) ^{A,B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p-vrijednost (jednostrani test neinferiornosti pri granici od 4 slova) ^{A,B}		0,0002	<0,0001	
Bolesnici bez IRF-a i bez SRF-a u centralnom polju^D				
Udio (LOCF)	16	63,3%		51,6%
Prilagođena razlika u udjelu (95% CI) ^{B,C}		11,7% (5,3%; 18,2%)		
p-vrijednost (jednostrani test superiornosti) ^{B,C}		0,0002		
Udio (LOCF)	48	71,1%	66,8%	59,4%
Prilagođena razlika u udjelu (95% CI) ^{B,C}		11,7% (4,5%; 18,9%)	7,5% (0,1%; 14,8%)	
Udio (LOCF)	60	74,6%	72,2%	74,6%
Prilagođena razlika u udjelu (95% CI) ^{B,C}		0,0% (-6,6%; 6,7%)	-2,2% (-8,9%; 4,4%)	
Bolesnici koji su postigli ETDRS slovni rezultat od najmanje 69 (približno odgovara 20/40 prema Snellenu)^D				
Udio (LOCF)	48	56,9%	54,3%	57,9%
Prilagođena razlika u udjelu (95% CI) ^{B,C}		-0,2% (-6,6%; 6,2%)	-2,2% (-8,4%; 4,0%)	
Udio (LOCF)	60	56,3%	54,6%	58,2%
Prilagođena razlika u udjelu (95% CI) ^{B,C}		-1,1% (-7,5%; 5,3%)	-2,3% (-8,7%; 4,1%)	
Bolesnici s poboljšanjem BCVA za najmanje 15 slova u odnosu na početnu vrijednost^D				
Udio (LOCF)	48	20,7%	21,7%	22,1%
Prilagođena razlika u udjelu (95% CI) ^{B,C}		-1,7% (-7,8%; 4,3%)	-0,9% (-7,0%; 5,1%)	
Udio (LOCF)	60	23,7%	23,1%	23,3%
Prilagođena razlika u udjelu (95% CI) ^{B,C}		0,1% (-6,2%; 6,3%)	-0,7% (-6,9%; 5,5%)	

^A LS srednja vrijednost, CI i p-vrijednost temeljeni na MMRM-u s najboljom korigiranom oštrinom vida (BCVA) na početku ispitivanja kao kovarijatom, terapijskom skupinom kao faktorom, kontrolnim pregledom i stratifikacijskim varijablama upotrijebljenima za randomizaciju (geografska regija, kategorički početni BCVA) kao fiksnim faktorima, kao i uvjetima za interakciju između BCVA na početku ispitivanja i kontrolnog pregleda i za interakciju između liječenja i kontrolnog pregleda.

^B Apsolutna razlika za skupine liječene lijekom Eylea je skupina 8Q12 odnosno 8Q16 minus skupina 2Q8.

- C Terapijska razlika ponderirana Mantel-Haenszelovom metodom sa stratifikacijskim varijablama upotrijebljenim za randomizaciju (geografska regija, kategorički početni BCVA) i CI izračunan pomoću normalne aproksimacije.
- D potpuni skup podataka za analizu

CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti

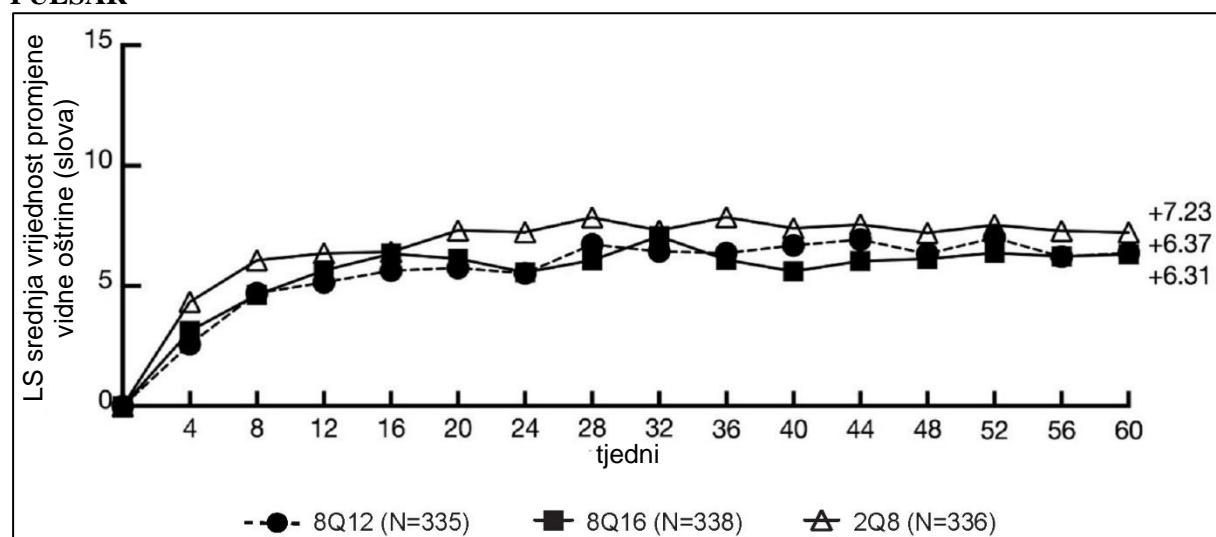
LOCF (engl. *last observation carried forward*): zadnje mjerjenje preneseno dalje

LS (engl. *least square*): metoda najmanjih kvadrata

SD: standardna devijacija

SE (engl. *standard error*): standardna pogreška

Slika 3: LS srednja vrijednost promjene BCVA izmjerena pomoću ETDRS slovnog rezultata od početne vrijednosti do vrijednosti u 60. tjednu (potpuni skup podataka za analizu) u ispitivanju PULSAR



Aflibercept u svim dozama (8Q12, 8Q16, 2Q8) pokazao je značajan porast u odnosu na početnu vrijednost u unaprijed specificiranoj sekundarnoj mjeri ishoda djelotvornosti, odnosno rezultatu postignutom na Upitniku za ocjenu funkcije vida Nacionalnog instituta za oči (NEI VFQ-25). Nisu pronađene klinički značajne razlike između skupina 8Q12, 8Q16 i 2Q8 u promjeni ukupnog rezultata na upitniku NEI VFQ-25 od početne vrijednosti do vrijednosti u 48. tjednu.

Rezultati djelotvornosti koji su se mogli ocijeniti u podskupinama prema dobi, spolu, geografskoj regiji, etničkoj pripadnosti, rasnoj pripadnosti, početnom BCVA i vrsti lezije odgovarali su rezultatima u cijelokupnoj populaciji.

Djelotvornost je općenito bila održana do 60. tjedna.

DME

Ciljevi ispitivanja

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea 114,3 mg/ml ocijenjeni su u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom (PHOTON) u bolesnika s DME-om.

Primarni cilj bio je utvrditi hoće li liječenje lijekom Eylea 114,3 mg/ml u intervalima od 12 ili 16 tjedana dovesti do neinferiorne promjene BCVA u usporedbi s lijekom Eylea 40 mg/ml svakih 8 tjedana.

Sekundarni ciljevi bili su utvrditi učinak lijeka Eylea 114,3 mg/ml naspram lijeka Eylea 40 mg/ml na anatomske i druge vizualne mjere odgovora i procijeniti sigurnost primjene, imunogenost i farmakokinetiku aflibercepta.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena najbolje korigirane oštine vida (BCVA) izmjerene pomoću ETDRS (engl. *early treatment diabetic retinopathy study*) slovnog rezultata od početka ispitivanja do 48. tjedna.

Jedna ključna sekundarna mjera ishoda bila je promjena BCVA od početne vrijednosti do vrijednosti u 60. tjednu.

Daljnje sekundarne mjere ishoda bile su, između ostalih, udio bolesnika s poboljšanjem BCVA za najmanje 15 slova od početne vrijednosti do vrijednosti u 48. tjednu, udio bolesnika koji su postigli ETDRS slovni rezultat od najmanje 69 (približno odgovara rezultatu 20/40 prema Snellenu) u 48. tjednu i promjena u ukupnom rezultatu na Upitniku za ocjenu funkcije vida Nacionalnog instituta za oči s 25 pitanja (NEI-VFQ-25) od početne vrijednosti do vrijednosti u 48. tjednu.

U ispitivanju PHOTON liječeno je ukupno 658 bolesnika. Bolesnici su bili raspoređeni u omjeru 2:1:1 u jednu od 3 terapijske skupine:

1. lijek Eylea 114,3 mg/ml primijenjen svakih 12 tjedana (8Q12)
2. lijek Eylea 114,3 mg/ml primijenjen svakih 16 tjedana (8Q16)
3. lijek Eylea 40 mg/ml primijenjen svakih 8 tjedana (2Q8)

Svi bolesnici u skupinama 8Q12 i 8Q16 primili su 3 početne injekcije, a svi bolesnici u skupini 2Q8 primili su 5 početnih injekcija u intervalima od 4 tjedna.

Prema planu ispitivanja, interval skupina 8Q12 i 8Q16 je trebao biti skraćen ako su bila zadovoljena oba sljedeća kriterija:

1. BCVA slabiji za >10 slova od 12. tjedna uz uporno trajanje ili pogoršavanje DME-a i
2. povećanje CRT-a za >50 mikrona od 12. tjedna.

Neovisno je li u 1. godini interval primjene ostao isti ili bio skraćen, prema planu ispitivanja svi bolesnici liječeni u skupinama 8Q12 i 8Q16 bili su podobni za produljenje intervala (u koracima od po 4 tjedna) s početkom u 52. tjednu, ako su bili zadovoljeni sljedeći kriteriji:

1. BCVA slabiji za <5 slova od 12. tjedna i
2. CRT <300 mikrona na SD-OCT-u (ili <320 mikrona ako je mjeran i retinalni pigmentni epitel).

Interval doziranja ostao je isti u bolesnika koji nisu zadovoljili kriterije za skraćenje ili produljenje intervala. Minimalni interval između injekcija bio je 8 tjedana u svim skupinama.

Bolesnici s bilateralnom bolešću bili su podobni za liječenje drugog oka lijekom Eylea 40 mg/ml.

Značajke bolesnika na početku ispitivanja

Raspon dobi bolesnika iznosio je od 24 do 90 godina uz srednju vrijednost od 62,3 godine.

Približno je 44% (143/328) randomiziranih u skupinu 8Q12 i 44% (71/163) bolesnika randomiziranih u skupinu 8Q16 bilo u dobi od 65 godina i starije, a približno 11% (36/328) odnosno 14% (14/163) bilo je u dobi od 75 godina i starije.

Udio bolesnika koji su prethodno bili liječeni zbog DME-a bio je uravnotežen između liječenih skupina (43,6% u 8Q12, 43,6% u 8Q16, 44,3% u 2Q8 skupini).

Rezultati

Bolesnici u skupinama 8Q12, 8Q16 i 2Q8 koji su dovršili 48 tjedana ispitivanja primili su medijan (srednja vrijednost) od 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) odnosno 8,0 (7,9) injekcija.

U 48. tjednu, u skupini 8Q12, 91,0% bolesnika održavalo je intervale Q12, dok je u skupini 8Q16 89,1% bolesnika održavalo intervale Q16.

Bolesnici u skupinama 8Q12, 8Q16 i 2Q8 koji su dovršili 60 tjedana ispitivanja primili su medijan (srednja vrijednost) od 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) odnosno 10,0 (9,8) injekcija.

U 60. tjednu, u 42,6% bolesnika u skupini 8Q12 interval doziranja produljen je na 16 tjedana, a u 34,2% bolesnika u skupini 8Q16 interval doziranja produljen je na 20 tjedana.

Pokazalo se da je liječenje lijekom Eylea (i skupine 8Q12 i skupine 8Q16) neinferiorno i klinički ekvivalentno liječenju 2Q8 u pogledu primarne mjere ishoda djelotvornosti „srednja vrijednost promjene BCVA u 48. tjednu“ i ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti „srednja vrijednost promjene BCVA u 60. tjednu“.

Tablica 5: Ishodi djelotvornosti iz ispitivanja PHOTON

Ishodi djelotvornosti	Tjedan	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Promjena BCVA od početne vrijednosti mjerene ETDRS slovnim rezultatom ^D				
Aritmetička srednja vrijednost (SD), opaženo	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
LS srednja vrijednost (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Razlika u LS srednjim vrijednostima (95% CI) ^{A,B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-vrijednost (jednostrani test neinferiornosti pri granici od 4 slova) ^{A,B}		<0,0001	0,0031	
Aritmetička srednja vrijednost (SD), opaženo	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
LS srednja vrijednost (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Razlika u LS srednjim vrijednostima (95% CI) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p-vrijednost (jednostrani test neinferiornosti pri granici od 4 slova) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Bolesnici koji su postigli ETDRS slovni rezultat od najmanje 69 (približno odgovara 20/40 prema Snellenu) ^D				
Udio (LOCF)	48	65,3%	62,6%	63,0%
Prilagođena razlika u udjelu (95% CI) ^{B,C}		2,45% (-6,47%; 11,36%)	-0,67% (-11,16%; 9,82%)	
Udio (LOCF)	60	64,7%	62,0%	60,6%
Prilagođena razlika u udjelu (95% CI) ^{B,C}		4,34% (-4,72%; 13,40%)	1,63% (-8,91%; 12,17%)	
Bolesnici s poboljšanjem BCVA za najmanje 15 slova u odnosu na početnu vrijednost ^D				
Udio (LOCF)	48	18,7%	16,6%	23,0%
Prilagođena razlika u udjelu (95% CI) ^{B,C}		-4,64% (-12,30%; 3,02%)	-7,14% (-15,45%; 1,17%)	
Udio (LOCF)	60	21,5%	16,0%	26,1%
Prilagođena razlika u udjelu (95% CI) ^{B,C}		-5,01% (-13,04%; 3,02%)	-10,78% (-19,27%; -2,29%)	

^A LS srednja vrijednost, CI i p-vrijednost temeljeni na MMRM-u s najboljom korigiranom oštrinom vida (BCVA) na početku ispitivanja kao kovarijatom, terapijskom skupinom kao faktorom, kontrolnim pregledom i stratifikacijskim varijablama upotrijebljenima za randomizaciju (geografska regija, kategorički početni BCVA) kao fiksnim faktorima, kao i uvjetima za interakciju između BCVA na početku ispitivanja i kontrolnog pregleda i za interakciju između liječenja i kontrolnog pregleda.

^B Apsolutna razlika za skupine liječene lijekom Eylea je skupina 8Q12 odnosno 8Q16 minus skupina 2Q8.

^C Terapijska razlika ponderirana Mantel-Haenszelovom metodom sa stratifikacijskim varijablama upotrijebljenim za randomizaciju (geografska regija, kategorički početni BCVA) i CI izračunan pomoću normalne aproksimacije.

^D potpuni skup podataka za analizu

CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti

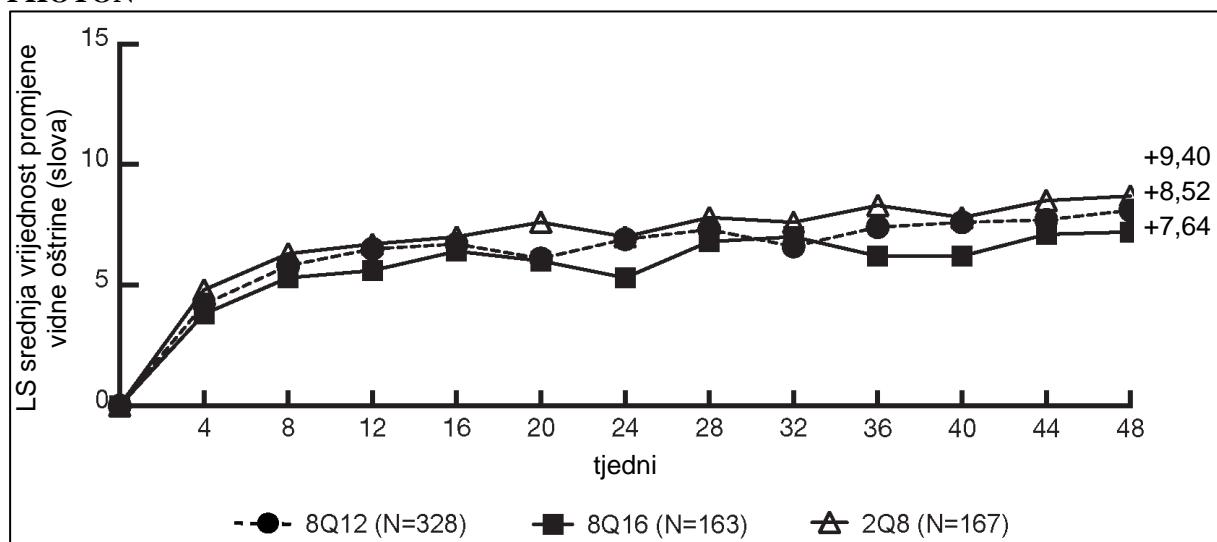
LOCF (engl. *last observation carried forward*): zadnje mjerjenje preneseno dalje

LS (engl. *least square*): metoda najmanjih kvadrata

SD: standardna devijacija

SE (engl. *standard error*): standardna pogreška

Slika 4: LS srednja vrijednost promjene BCVA izmjerena pomoću ETDRS slovnog rezultata od početne vrijednosti do vrijednosti u 60. tjednu (potpuni skup podataka za analizu) u ispitivanju PHOTON



LS: metoda najmanjih kvadrata

Lijek Eylea u svim dozama (8Q12, 8Q16, 2Q8) pokazao je značajan porast u odnosu na početnu vrijednost u unaprijed specificiranoj sekundarnoj mjeri ishoda djelotvornosti u Upitniku za ocjenu funkcije vida Nacionalnog instituta za oči (NEI VFQ-25).

Nisu pronađene klinički značajne razlike između skupina 8Q12, 8Q16 i 2Q8 u promjeni ukupnog rezultata na upitniku NEI VFQ-25 od početne vrijednosti do vrijednosti u 48. tjednu.

Rezultati djelotvornosti koji su se mogli ocijeniti u podskupinama prema dobi, spolu, geografskoj regiji, etničkoj pripadnosti, rasnoj pripadnosti, početnom BCVA, početnom CRT-u te prethodnom liječenju DME-a odgovarali su rezultatima u cijelokupnoj populaciji.

Djelotvornost je općenito bila održana do 60. tjedna.

Učinci liječenja u podskupini prethodno liječenih bolesnika bili su slični onima opaženima u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja afibercepta u svim podskupinama pedijatrijske populacije za indikaciju nAMD-a i DME-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija/Distribucija

Afivercept se nakon intravitrealne primjene polako apsorbira iz oka u sistemski krvotok i u sistemskom se krvotoku pretežno nalazi kao inaktiviran, stabilni kompleks s VEGF-om; međutim, samo se "slobodni afivercept" može vezati za endogeni VEGF.

Na temelju objedinjenih podataka za populaciju s nAMD-om i onu s DME-om, nakon jednostrane intravitrealne primjene 8 mg afivercepta, srednja vrijednost (SD) C_{max} slobodnog afivercepta u plazmi iznosila je 0,25 (0,21) mg/l, dok je medijan vremena do maksimalne koncentracije u plazmi iznosio 1 dan. Nakupljanje slobodnog afivercepta u plazmi nakon 3 početne mjesечne doze bilo je minimalno. Nakon toga nije primijećeno daljnje nakupljanje. Ovi podaci su također potkrijepljeni populacijskim farmakokinetičkim analizama.

Eliminacija

Aflibercept je lijek na bazi proteina pa nisu provedena ispitivanja njegova metabolizma.

Očekuje se da će se eliminacija aflibercepta odvijati i putem dispozicije posredovane ciljnom molekulom (engl. *target-mediated disposition*), tj. vezanjem za slobodni endogeni VEGF i putem metabolizma, tj. proteolizom. Medijan vremena do postizanja posljednje mjerljive koncentracije slobodnog aflibercepta u plazmi za 8 mg primjenjenih intravitrealno iznosio je 3 tjedna.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja lijeka Eyea 114,3 mg/ml u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Sistemska izloženost afliberceptu u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega bila je slična onoj u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Dostupni ograničeni podaci u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre ne ukazuju na utjecaj na sistemsku izloženost afliberceptu u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Erozije i ulceracije respiratornog epitela nosnih školjki opažene su u majmuna koji su intravitrealno primali aflibercept, a u kojih je sistemska izloženost bila veća od maksimalne izloženosti u ljudi. Sistemska izloženost slobodnom afliberceptu bila je približno 26 puta veća na temelju C_{max} , a 33 puta veća na temelju AUC-a u usporedbi s odgovarajućim vrijednostima u odraslih bolesnika nakon intravitrealne doze od 8 mg. Pri najvećoj dozi bez opaženih nuspojava (NOAEL) od 0,5 mg/oko u majmuna, sistemska izloženost na temelju C_{max} bila je 3,2 puta veća, a na temelju AUC 3,8 puta veća u usporedbi s odgovarajućim vrijednostima u odraslih bolesnika.

Nisu provedena ispitivanja mutagenosti i kancerogenog potencijala aflibercepta.

Učinak aflibercepta na intrauterini razvoj pokazan je u ispitivanjima utjecaja na embriofetalni razvoj u skotnih ženki kunića kod intravenske (3 do 60 mg/kg) kao i supkutane (0,1 do 1 mg/kg) primjene. NOAEL za skotne ženke bila je doza od 3 mg/kg odnosno 1 mg/kg. NOAEL za razvoj nije bio utvrđen. Pri dozi od 0,1 mg/kg, sistemska izloženost slobodnom afliberceptu bila je približno 1,0 puta veća na temelju C_{max} i 1,0 puta veća na temelju kumulativnog AUC-a u usporedbi s odgovarajućim vrijednostima u odraslih bolesnika nakon intravitrealne doze od 8 mg.

Učinci na plodnost u mužjaka i ženki procijenjeni su u sklopu 6-mjesečnog ispitivanja na majmunima koji su dobivali intravenski primjenjen aflibercept u rasponu doza od 3 do 30 mg/kg. Izostanak ili nepravilni menstrualni ciklusi povezani s promjenama razina ženskih spolnih hormona i promjene u morfologiji i pokretljivosti spermija bili su opaženi pri svim razinama doza. Na temelju C_{max} odnosno AUC-a slobodnog aflibercepta opaženih pri intravenskoj dozi od 3 mg/kg, sistemska izloženost bila je približno 377 odnosno 104 puta viša od izloženosti u ljudi nakon intravitrealne doze od 8 mg. Sve su promjene bile reverzibilne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
argininklorid
histidinklorid hidrat
histidin
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Neotvorena bočica može se čuvati van hladnjaka na temperaturi ispod 25°C do 24 sata.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (staklo tipa I) sa sivim gumenim čepom (klorobutil), zatvorena aluminijskim prstenom s bijelim zatvaračem i jedna filter-igla od 18 G s veličinom pora od 5 mikrona.

Jedna bočica sadrži 0,263 ml otopine.

Veličina pakiranja je 1 bočica i 1 filter-igla.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočica je namijenjena samo za jednokratnu primjenu u jedno oko. Ekstrakcija višekratnih doza iz jedne bočice može povećati rizik od kontaminacije i naknadne infekcije.

Nemojte upotrebljavati ako je rok valjanosti pakiranja ili njegovih dijelova istekao, ako postaje oštećenja ili znakovi pokušaja neovlaštenog otvaranja.

Provjerite naljepnicu na bočici kako biste se uvjerili da imate jačinu lijeka Eylea koju ste namjeravali primijeniti. Za dozu od 8 mg potrebno je koristiti bočicu lijeka Eylea 114,3 mg/ml.

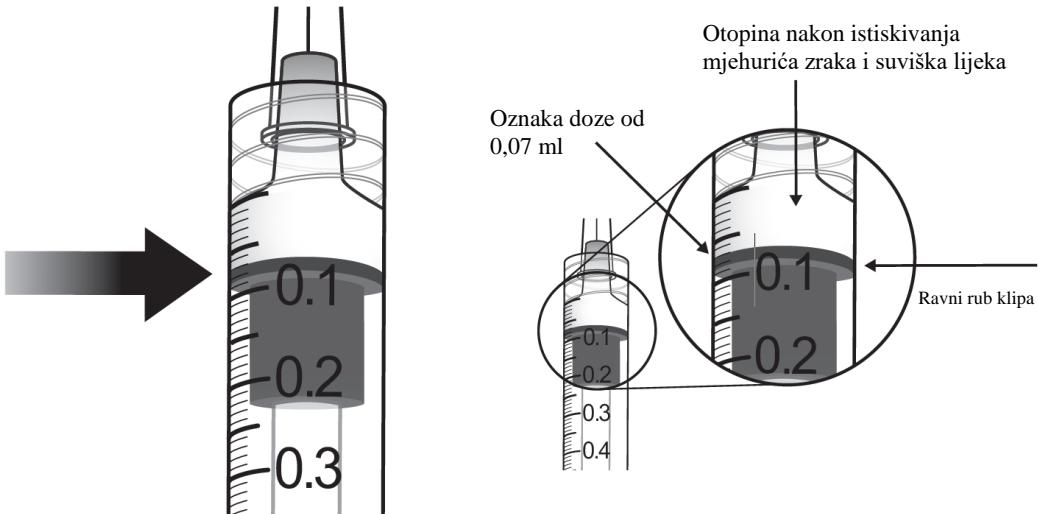
Filtar-igla od 18 G s veličinom pora od 5 mikrona:

- BD tupa filter-igla (igla za izvlačenje lijeka iz bočice), nije za injekcije u kožu.
- Nemojte autoklavirati BD tupu filter-iglu (iglu za izvlačenje lijeka iz bočice).
- Filter-igla nije pirogena. Nemojte je upotrijebiti ako je pojedinačno pakiranje oštećeno.
- Bacite iskoristenu BD tupu filter-iglu (iglu za izvlačenje lijeka iz bočice) u odobreni spremnik za prikupljanje oštrih predmeta.
- Oprez: Ponovna uporaba filter-igle može dovesti do infekcije ili druge bolesti/ozljede.

Za intravitrealnu injekciju potrebno je uporabiti iglu za injekciju od 30 G × 12,7 mm (½ inča) (nije priložena).

1.	Prije primjene pregledajte izgled otopine za injekciju. Bočicu nemojte upotrebljavati ako primijetite čestice, zamućenost ili promjenu boje.
2.	Uklonite plastični zatvarač i dezinficirajte vanjski dio gumenog čepa boćice.
3.	Za provedbu koraka od 3. do 10. primijenite aseptičnu tehniku. Spojite filter-iglu (priložena u kutiji) na Luer-lock sterilnu štrealjku od 1 ml.
4.	Potisnite filter-iglu kroz središte čepa boćice sve dok cijela ne bude u boćici, tako da joj vrh dodiruje dno ili rub dna boćice.
5.	Izvucite sav sadržaj lijeka Eylea iz boćice u štrealjku, držeći bočicu u uspravnom položaju i blago nagnutu, da se olakša izvlačenje cijelog sadržaja. Kako biste spriječili uvlačenje zraka, pazite da kosi vrh filter-igle bude uronjen u tekućinu. Nastavite naginjati bočicu tijekom izvlačenja tekućine, držeći kosi vršak filter-igle uronjen u tekućinu.
6.	Pazite da dovoljno izvučete klip dok praznите bočicu, kako biste potpuno ispraznili filter-iglu. Nakon injekcije sav neprimjenjeni lijek morate baciti.
7.	Izvucite filter-iglu i zbrinite je na ispravan način. Napomena: Filter-igla se ne koristi za intravitrealnu injekciju.

	<p>8. Čvrsto navijte iglu za injekciju od 30 G × 12,7 mm na Luer-lock vrh štrcaljke.</p>	
9.	<p>Držeći štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako su prisutni mjehurići, nježno prstom kuckajte po štrcaljki dok se mjehurići ne podignu prema vrhu.</p>	
10.	<p>Istisnite sve mjehuriće i suvišnu količinu lijeka polako potiskujući klip, tako da se ravni rub klipa poravna s oznakom doze od 0,07 ml na štrcaljki.</p>	



Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/797/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studenog 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. srpnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove

<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ
ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s ažuriranjem RMP-a, dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Farmakovigilancijski sustav

Nositelj odobrenja mora osigurati da je farmakovigilancijski sustav prikazan u Modulu 1.8.1. odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, ustrojen i funkcionalan prije i za vrijeme dok je lijek na tržištu.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja složio se da će dostaviti edukacijski materijal za područje EU za lijek Eylea. Prije stavljanja lijeka u promet te tijekom životnog ciklusa lijeka u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja će dogоворити konačni edukacijski materijal s nadležnim tijelom u pojedinoj zemlji.

Nositelj odobrenja jamči da će, nakon rasprave i dogovora s nadležnim tijelom u pojedinoj zemlji članici u kojoj se Eylea stavlja u promet, oftalmološke klinike u kojima se očekuje primjena lijeka Eylea dobiti nadopunjeni paket s informacijama za liječnike koji će sadržavati sljedeće elemente:

- Informacije za liječnike
- Video prikaz postupka primjene intravitrealne injekcije
- Piktogram postupka primjene intravitrealne injekcije
- Paket informacija za bolesnike (samo za odraslu populaciju)

Informacije za liječnike u edukacijskom materijalu sadržavaju sljedeće ključne elemente:

- Tehnike primjene intravitrealne injekcije, uključujući primjenu 30G igle i kut primjene injekcije
- Bočica je samo za jednokratnu primjenu
- Potrebu da se istisne suvišan volumen lijeka iz štrcaljke prije injiciranja lijeka Eylea kako bi se izbjeglo predoziranje (samo za odraslu populaciju)
- Nadziranje bolesnika nakon intravitrealne injekcije, uključujući praćenje oštine vida i povišenja intraokularnog tlaka nakon injekcije
- Ključni znakovi i simptomi nuspojava povezanih s intravitrealnim injekcijama uključujući endoftalmitis, intraokularnu upalu, povišen intraokularni tlak, razderotina pigmentnog epitela mrežnice i katarakta
- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju, a trudnice ne smiju koristiti lijek Eylea (samo za odraslu populaciju)

Sljedeći ključni element specifičan je za 40 mg/ml:

- Napunjena štrcaljka i pedijatrijski uređaj za doziranje su samo za jednokratnu primjenu

Sljedeći ključni elementi specifični su za indikaciju retinopatija nedonoščadi (ROP):

- Primjena pedijatrijskog uređaja za doziranje je obavezna
- Potreba za pravilnim punjenjem pedijatrijskog uređaja za doziranje prije injekcije

Paket informacija za bolesnike u edukacijskom materijalu za odraslu populaciju uključuje vodič s informacijama za bolesnike i njegovu audio-verziju. Vodič s informacijama za bolesnike sadrži sljedeće ključne elemente:

- Uputu o lijeku
- Koje bolesnike treba liječiti lijekom Eylea
- Kako se pripremiti za liječenje lijekom Eylea
- Koraci nakon liječenja lijekom Eylea
- Ključni znakovi i simptomi ozbiljnih nuspojava uključujući endoftalmitis, intraokularnu upalu, povišen intraokularni tlak, razderotina pigmentnog epitela mrežnice i traumatska katarakta
- Kada potražiti hitnu liječničku pomoć njihovog liječnika
- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju i trudnice ne smiju koristiti lijek Eylea

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA
Napunjena štrcaljka**

1. NAZIV LIJEKA

Eylea 40 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
aflibercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

aflibercept
1 napunjena štrcaljka sadrži 3,6 mg aflibercepta u 0,09 ml otopine (40 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: E 432, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka sadrži 3,6 mg aflibercepta u 0,09 ml otopine (40 mg/ml)
Za 1 pojedinačnu dozu od 2 mg/0,05 ml.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Intravitrealna primjena.
Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sterilni blister otvorite samo u čistoj sobi za primjenu.
Svisan volumen treba istisnuti prije davanja injekcije.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEĆU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/797/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI FOLIJA BLISTERA**Napunjena štrcaljka****1. NAZIV LIJEKA**

Eylea 40 mg/ml otopina za injekciju
aflibercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

1 napunjena štrcaljka sadrži 3,6 mg aflibercepta u 0,09 ml otopine (40 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

1 napunjena štrcaljka sadrži 3,6 mg aflibercepta u 0,09 ml otopine (40 mg/ml).
Za 1 pojedinačnu dozu od 2 mg/0,05 ml.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Intravitrealna primjena.
Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sterilni blister otvorite samo u čistoj sobi za primjenu.
Sovišan volumen treba istisnuti prije davanja injekcije.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/797/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**NALJEPNICA****Napunjena štrealjka****1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Eylea 40 mg/ml injekcija

aflibercept

intravitrealna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Raspoloživi volumen je 0,09 ml.

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA
Bočica

1. NAZIV LIJEKA

Eylea 40 mg/ml otopina za injekciju u bočici
aflibercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

1 bočica sadrži 4 mg aflibercepta u 0,1 ml otopine (40 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
E 432; natrijev dihidrogenfosfat, hidrat; natrijev hidrogenfosfat, heptahidrat; natrijev klorid; saharoza;
voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 bočica sadrži 4 mg aflibercepta u 0,1 ml otopine (40 mg/ml).

18G filter-igla

Za 1 pojedinačnu dozu od 2 mg/0,05 ml.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Intravitrealna primjena
Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Suvisan volumen treba istisnuti prije davanja injekcije.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/797/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenuvođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA
Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Eylea 40 mg/ml injekcija
aflibercept
intravitrealna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

LOT

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Raspoloživi volumen je 0,1 ml.

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA - BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Eylea 114,3 mg/ml otopina za injekciju
aflibercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

1 bočica sadrži 30,1 mg aflibercepta u 0,263 ml otopine (114,3 mg/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica sadrži 30,1 mg aflibercepta u 0,263 ml otopine (114,3 mg/ml).
18 G filter-igla

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Intravitrealna primjena
Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
30,1 mg/0,263 ml
Jedna doza: 8 mg/0,07 ml
SUVIŠAN VOLUMEN TREBA ISTISNUTI PRIJE DAVANJA INJEKCIJE.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/797/003

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenevođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA - BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Eylea 114,3 mg/ml injekcija
aflibercept
intravitrealno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

LOT

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30,1 mg/0,263 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za odraslog bolesnika

Eylea 40 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki afibercept

ODRASLI

Za informacije za njegovatelje nedonoščadi vidjeti drugu stranu ove upute (primjenjivo za jednojezično pakiranje)

Za informacije za njegovatelje nedonoščadi, vidjeti upute dolje (primjenjivo za dvojezično ili višejezično pakiranje)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, обратите se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eylea i za što se koristi
2. Sto morate znati prije nego počnete primati lijek Eylea
3. Kako ćete primati lijek Eylea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Eylea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eylea i za što se koristi

Eylea je otopina koja se ubrizgava u oko zbog liječenja stanja oka u odraslih koja se zovu

- neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (vlažni AMD),
- oštećena funkcija vida zbog makularnog edema kao posljedice okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene (BRVO) ili okluzija centralne retinalne vene (CRVO)),
- oštećena funkcija vida zbog dijabetičkog makularnog edema (DME),
- oštećena funkcija vida zbog neovaskularizacije žilnice kod kratkovidnosti (miopijski CNV).

Aflibercept, djelatna tvar u lijeku Eylea, blokira aktivnost skupine čimbenika koji se zovu vaskularni endotelni čimbenik rasta A (VEGF-A) i placentni čimbenik rasta (PIGF).

U bolesnika s vlažnim AMD-om i miopijskim CNV-om, ovi čimbenici, kad su prisutni u suvišku, uključeni su u abnormalno stvaranje novih krvnih žila u oku. Te nove krvne žile propusne su za sastavne dijelove krvi koji ulaze u oko i eventualno oštećenje očnog tkiva zaduženog za vid.

U bolesnika s CRVO-om dolazi do začepljenja glavne krvne žile koja odvodi krv iz mrežnice. Kao odgovor na to povišuju se razine VEGF-a uzrokujući prodror tekućine u mrežnicu i stoga oticanje makule (dio mrežnice odgovoran za jasan vid), zbog čega se to zove makularni edem. Kada makula otekne zbog tekućine, centralni vid postane zamagljen.

U bolesnika s BRVO-om, jedan ili više ogrankaka glavne krvne žile koja odvodi krv iz mrežnice je blokirana. Kao odgovor tome razine VEGF-a su povišene, što uzrokuje curenje tekućine u mrežnicu te posljedično makularni edem.

Dijabetički makularni edem je otok mrežnice koji nastaje u bolesnika sa šećernom bolešću zbog istjecanja tekućine iz krvnih žila u makulu. Makula je dio mrežnice zadužen za vid potreban za uočavanje detalja. Kad je makula otečena zbog tekućine, centralni vid postaje zamućen.

Pokazalo se da lijek Eylea zaustavlja rast novih abnormalnih krvnih žila u oku, koje često propuštaju tekućinu ili krv. Lijek Eylea može pridonijeti stabilizaciji i, u mnogim slučajevima, poboljšanju vida kod gubitka vida povezanog s vlažnim AMD-om, CRVO-om, BRVO-om, DME-om i miopijskim CNV-om.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Eylea

Nećete primiti lijek Eylea

- ako ste alergični na aflibercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate aktivnu infekciju ili se sumnja na infekciju oka ili oko oka (okularna ili periokularna infekcija)
- ako imate tešku upalu oka (na koju ukazuju bol ili crvenilo)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego Vam primijeni lijek Eylea:

- ako imate glaukom.
- ako ste ikad imali bljeskove svjetla ili vidjeli "mušice" i ako su se njihov broj i veličina naglo povećali.
- ako ste operirali oko u prethodna četiri tjedna ili se planira operacija na oku u sljedeća četiri tjedna.
- ako imate težak oblik CRVO-a ili BRVO-a (ishemijski CRVO ili BRVO) liječenje lijekom Eylea se ne preporučuje.

Nadalje, važno je da znate da:

- sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea kad se primjenjuje u oba oka istovremeno nisu ispitane te, ako se primjenjuje na ovaj način, može doći do povišenog rizika od nastanka nuspojava.
- injekcija lijeka Eylea može uzrokovati povišenje očnog tlaka (intraokularni tlak) u nekim bolesnika unutar 60 minuta od primjene injekcije. Liječnik će Vas zbog toga nadzirati nakon svake injekcije.
- ako razvijete infekciju ili upalu unutar oka (endoftalmitis) ili druge komplikacije, možete osjećati bol u oku ili pojačanu nelagodu, pogoršanje crvenila oka, zamagljen ili oslabljen vid i pojačanu osjetljivost na svjetlost. Važno je da Vam dijagnosticiraju sve simptome i počnu ih čim prije liječiti.
- liječnik će provjeriti jesu li kod Vas prisutni drugi čimbenici rizika koji mogu povećati mogućnost za nastanak razderotine ili odignuća jednog od slojeva stražnje strane oka (odignuće mrežnice ili razderotina mrežnice i odignuće pigmentnog epitela mrežnice ili razderotina pigmentnog epitela mrežnice), jer se u tom slučaju Eylea mora drevati s oprezom.
- Eylea se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za nerođeno dijete.
- žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje tri mjeseca nakon zadnje injekcije lijeka Eylea.

Postoji mogućnost da je sistemska primjena inhibitora VEGF-a, tvari koje su slične onima koje sadrži lijek Eylea, povezana s rizikom od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima (arterijski tromboembolijski događaji) što može dovesti do srčanog udara ili moždanog udara. Postoji teoretski rizik od takvih događaja nakon primjene injekcije lijeka Eylea u oko. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti primjene kod liječenja bolesnika s CRVO-om, BRVO-om, DME-om i miopijskim CNV-om koji su imali moždani udar ili mini-moždani udar (tranzitornu ishemiju ataku) ili srčani udar u prethodnih 6 mjeseci. Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, lijek Eylea davaće Vam se s oprezom.

Postoji samo ograničeno iskustvo s liječenjem

- bolesnika s DME-om zbog šećerne bolesti tipa I
- osoba sa šećernom bolešću s vrlo visokim prosječnim vrijednostima šećera u krvi (HbA1c veći od 12%).
- osoba sa šećernom bolešću koje imaju očnu bolest uzrokovana šećernom bolešću, koja se zove proliferativna dijabetička retinopatija.

Nema iskustva s liječenjem

- bolesnika s akutnim infekcijama.
- bolesnika s drugim očnim stanjima kao što su odignuće mrežnice ili rupa u makuli.
- dijabetičara s nekontroliranim visokim krvnim tlakom
- bolesnika s miopijskim CNV-om koji nisu azijatskog podrijetla.
- bolesnika prethodno liječenih zbog miopijskog CNV-a.
- bolesnika s oštećenjem izvan središnjeg dijela makule (ekstrafovealne lezije) zbog miopijskog CNV-a.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, liječnik će uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kad će Vas liječiti lijekom Eylea.

Djeca i adolescenti

Osim za retinopatiju nedonoščadi (ROP), primjena lijeka Eylea u djece i adolescenata mlađih od 18 godina za ostale indikacije nije ispitana.

Drugi lijekovi i Eylea

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzimati bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje tri mjeseca nakon zadnje injekcije lijeka Eylea.
- Nema iskustava s primjenom lijeka Eylea u trudnica. Eylea se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za nerođeno dijete. Ako ste trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije liječenja lijekom Eylea.
- Male količine lijeka Eylea mogu proći u majčino mlijeko. Učinci na dojenju novorođenčad/dojenčad nisu poznati. Lijek Eylea se ne preporučuje tijekom dojenja. Ako dojite, razgovarajte sa svojim liječnikom prije liječenja lijekom Eylea.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon injekcije lijeka Eylea možete osjetiti neke privremene poremećaje vida. Nemojte upravljati vozilima niti strojevima dok ti poremećaji traju.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Eylea

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primati lijek Eylea

Liječnik s iskustvom u davanju injekcija u oko ubrizgat će Vam lijek Eylea u oko u aseptičkim (čistim i sterilnim) uvjetima.

Preporučena doza je 2 mg afibbercepta (0,05 ml).

Eylea se primjenjuje kao injekcija u oko (intravitrealna injekcija).

Prije davanja injekcije liječnik će uporabiti dezinfekcijsko sredstvo za ispiranje oka kako bi Vam pažljivo očistio oko radi sprječavanja infekcije. Liječnik će Vam također dati lokalnu anesteziju kako bi se smanjila ili uklonila bol koju možete osjetiti pri davanju injekcije.

Vlažni AMD

Bolesnici s vlažnim AMD-om dobivat će jednu injekciju mjesečno tijekom tri uzastopna mjeseca, a zatim sljedeću injekciju nakon dva mjeseca.

Vaš će liječnik tada odlučiti može li se razmak između injekcija zadržati na svaka dva mjeseca ili se može postepeno produljivati za 2 ili 4 tjedna, ako Vam je stanje postalo stabilno.

Ako Vam se stanje pogorša, intervali između injekcija mogu se smanjiti.

Nema potrebe da posjećujete liječnika između injekcija, osim ako ćete imati neke tegobe ili će Vam liječnik savjetovati drugačije.

Makularni edem kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene ili okluzija centralne retinalne vene)

Vaš liječnik odredit će najprikladniji raspored liječenja za Vas. Liječenje ćete započeti serijom injekcija lijeka Eylea svaki mjesec.

Interval između dvije injekcije ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom Eylea ako nemate dobrobiti od nastavka liječenja.

Vaše liječenje će se nastaviti mjesečnim injekcijama sve dok Vaše stanje ne bude stabilno. Možda će biti potrebne 3 ili više mjesečnih injekcija.

Liječnik će pratiti Vaš odgovor na liječenje te može nastaviti Vaše liječenje postepenim produljenjem intervala između injekcija kako bi se održalo stabilno stanje. Ako se Vaše stanje počne pogoršavati u duljim intervalima liječenja, liječnik će skratiti intervale sukladno tome.

Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje Vaš liječnik će odlučiti o rasporedu kontrolnih pregleda i liječenju.

Dijabetički makularni edem (DME)

Bolesnike s DME-om liječit će se jednom injekcijom mjesečno tijekom prvih pet uzastopnih doza, nakon čega će dobivati jednu injekciju svaka dva mjeseca.

Vremenski razmak između doza može se održavati na primjeni svaka 2 mjeseca ili prilagoditi Vašem stanju, ovisno o nalazima na liječničkom pregledu. Vaš će liječnik odlučiti kakav će biti raspored kontrolnih pregleda.

Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom Eylea ukoliko je siguran da nemate dobrobiti od nastavka liječenja.

Miopijski CNV

Bolesnici s miopijskim CNV-om liječit će se jednom injekcijom. Dodatne injekcije ćete primiti samo ako Vaš liječnik na pregledu pronađe da Vam se stanje nije poboljšalo.

Interval između dvije injekcije ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Ako Vam se bolest povuče, a zatim ponovno vrati, liječnik može ponovno započeti s liječenjem.

Liječnik će odlučiti kakav će biti raspored kontrolnih pregleda.

Detaljne upute za primjenu nalaze se na kraju ove upute pod naslovom „Kako pripremiti i primijeniti lijek Eylea odraslima”.

Ako propustite primiti dozu lijeka Eylea

Dogovorite novi posjet liječniku zbog pregleda i injekcije.

Ako prestanete primati lijek Eylea

Potražite savjet liječnika prije prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Postoji mogućnost nastanka **alergijskih reakcija** (preosjetljivosti). **One mogu biti ozbiljne i zahtijevati da se odmah obratite liječniku.**

Kod primjene lijeka Eylea mogu nastati neke nuspojave koje zahvaćaju oko, a nastaju uslijed postupka davanja injekcije. Neke od tih nuspojava mogu biti **ozbiljne** i uključuju **sljepoču, ozbiljnu infekciju ili upalu unutar oka** (endoftalmitis), **odignuće, razderotinu ili krvarenje sloja osjetljivog na svjetlo na stražnjoj strani oka** (odignuće ili razderotinu mrežnice), **zamućenje leće** (mrenu), **krvarenje u oku** (krvarenje u staklovinu), **odvajanje tvari nalik na gel unutar oka od mrežnice** (odignuće staklovine) i **povećanje tlaka unutar oka**, pogledajte dio 2. Ove ozbiljne nuspojave koje zahvaćaju oko javile su se u manje od 1 na svakih 1900 injekcija u kliničkim ispitivanjima.

Ako primjetite iznenadno pogoršanje vida ili pojačanje боли i crvenila u oku nakon injekcije, **odmah se obratite liječniku.**

Popis zabilježenih nuspojava

Sljedeći popis sadrži nuspojave zabilježene kao moguće povezane s postupkom davanja injekcije ili lijekom. Nemojte se zabrinuti, jer Vi možda nećete razviti niti jednu. Uvijek obavijestite svog liječnika o svakoj sumnji na nuspojavu.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- pogoršanje vida
- krvarenje u stražnjem dijelu oka (krvarenje mrežnice)
- krvlju podliveno oko zbog krvarenja iz malih krvnih žila u vanjskim slojevima oka
- bol u oku

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- odignuće ili razderotina jednog od slojeva stražnjeg dijela oka, što rezultira bljeskovima svjetla s „mušicama“ koji ponekad napreduju do gubitka vida (razderotina*/ odignuće pigmentnog epitela mrežnice, odignuće / razderotina mrežnice)
 - *stanja za koja se zna da su povezana s vlažnim AMD-om; opaženo samo u bolesnika s vlažnim AMD-om.
- degeneracija mrežnice (što uzrokuje poremećen vid)
- krvarenje u oko (krvarenje u staklovinu)
- određeni oblici zamućenja leće (mrena)
- oštećenje prednjeg sloja očne jabučice (rožnice)
- povišenje očnog tlaka
- pokretne točke u vidnom polju („mušice“)

- odvajanje tvari nalik na gel unutar oka od mrežnice (odvajanje staklovine, što rezultira bljeskovima svjetla s „mušicama“)
- osjećaj da imate nešto u oku
- pojačano stvaranje suza
- oticanje vjeđe
- krvarenje na mjestu primjene injekcije
- crvenilo oka

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije (preosjetljivost)**
 - o ** Zabilježene su alergijske reakcije poput osipa, svrbeža (pruritusa), koprivnjače (urtikarije) i nekoliko slučajeva teških alergijskih (anafilaktičkih/anafilaktoidnih) reakcija.
- ozbiljna upala ili infekcija u oku (endoftalmitis)
- upala šarenice ili drugih dijelova oka (iritis, uveitis, iridociklitis, upalna eksudacija u prednjoj očnoj komori)
- abnormalan osjećaj u oku
- nadraženost vjeđe
- oticanje prednjeg sloja očne jabučice (rožnice)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- sljepoča
- zamućenje leće zbog ozljede (traumatska mrena)
- upala tvari nalik na gel unutar oka
- gnoj u oku

U kliničkim je ispitivanjima incidencija krvarenja iz malih krvnih žila u vanjskim slojevima oka (krvarenje u spojnicu) bila povиšena u bolesnika s vlažnim AMD-om koji su uzimali lijekove za razrjeđivanje krvi. Ta povećana incidencija bila je usporediva u bolesnika liječenih ranibizumabom i onih liječenih lijekom Eylea.

Postoji mogućnost da je sistemska primjena inhibitora VEGF-a, tvari koje su slične onima koje sadrži Eylea, povezana s rizikom od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima (arterijski tromboembolijski događaji), što može dovesti do srčanog ili moždanog udara. Postoji teoretski rizik od takvih događaja nakon injekcije lijeka Eylea u oko.

Kao i sa svim terapijskim proteinima, i s lijekom Eylea postoji mogućnost imunološke reakcije (stvaranja protutijela).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Eylea

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Neotvoreni blister može se čuvati van hladnjaka na temperaturi ispod 25°C do 24 sata.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eylea sadrži

- Djelatna tvar je: afibbercept. Jedna napunjena štrcaljka sadrži raspoloživi volumen od najmanje 0,09 ml, što odgovara najmanje 3,6 mg afibbercepta. Jedna napunjena štrcaljka osigurava dozu od 2 mg afibbercepta u 0,05 ml.
- Drugi sastojci su: polisorbat 20 (E 432), natrijev dihidrogenfosfat hidrat (za podešavanje pH), natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (za podešavanje pH), natrijev klorid, saharozu, voda za injekcije.

Kako Eylea izgleda i sadržaj pakiranja

Eylea je otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj štrcaljki. Otopina je bezbojna do bijedožuta. Veličina pakiranja je 1 napunjena štrcaljka.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799-1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Kako pripremiti i primijeniti lijek Eylea odraslima

Napunjena štrcaljka smije se uporabiti **za liječenje samo jednog oka**.

Ne otvarajte sterilni blister napunjene štrcaljke izvan čiste sobe za primjenu.

Napunjena štrcaljka sadrži više od preporučene doze od 2 mg afibercepta (što odgovara 0,05 ml). Suvišni volumen mora se istisnuti prije primjene.

Otopinu prije primjene treba vizualno pregledati da ne sadrži vidljive čestice i/ili da nije promijenila boju ili da nema promjene fizičkog izgleda. U slučaju da se opazi nešto od navedenog, zbrinite lijek.

Neotvoreni blister može se čuvati van hladnjaka ispod 25°C do 24 sata. Nakon otvaranja blistera, postupak treba nastaviti u aseptičkim uvjetima.

Za intravitrealnu injekciju potrebno je uporabiti iglu za injekciju od 30 G x 12,7 mm.

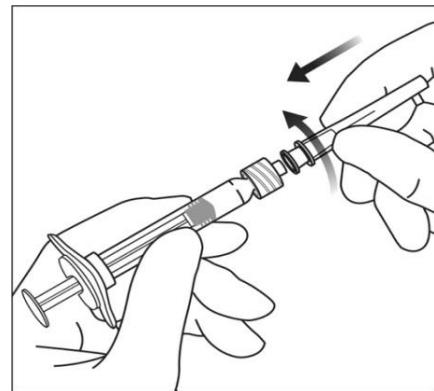
Upute za uporabu napunjene štrcaljke:

1. Kad budete spremni primijeniti lijek Eylea, otvorite kutiju i izvadite sterilizirani blister. Pažljivo otvorite blister, pazeći na sterilnost sadržaja. Štrcaljku odložite na sterilnu pliticu dok ne budete spremni sastaviti je.
2. Koristeći se aseptičnom tehnikom, izvadite štrcaljku iz steriliziranog blistera.
3. Da biste uklonili zatvarač sa štrcaljke, držite štrcaljku jednom rukom, a palcem i kažiprstom druge ruke uhvatite zatvarač štrcaljke.
Napomena: Zatvarač štrcaljke trebate zakrenuti (nemojte lomiti).

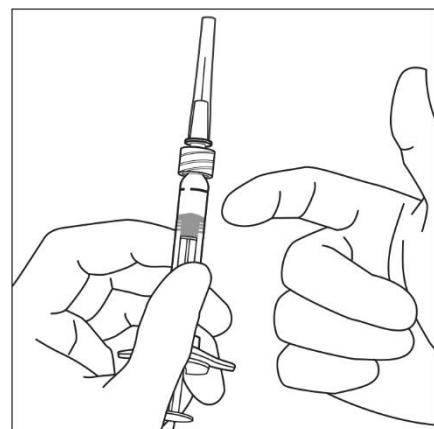


4. Da biste izbjegli narušavanje sterilnosti lijeka, nemojte izvlačiti klip.

5. Koristeći se aseptičkom tehnikom, čvrsto navijte iglu za injekciju na Luer-lock vrh štrcaljke.

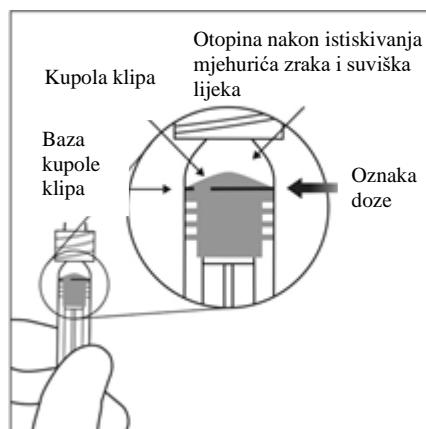
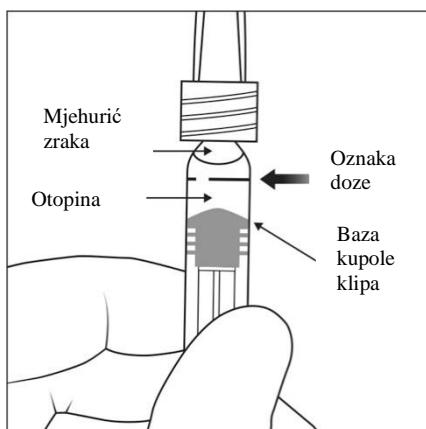


6. Držeći štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, provjerite ima li mjehurića u štrcaljki. Ako su prisutni mjehurići, nježno prstom kucnite po štrcaljki tako da se mjehurići podignu prema vrhu.



7. Uklonite sve mjehuriće i istisnite suvišak lijeka polako potiskujući klip i poravnavajući bazu kupole klipa (ne vrh kupole) s oznakom doze na štrcaljki (što odgovara 0,05 ml, tj. 2 mg afibbercepta).

Pažnja: Ispravno namještanje klipa jako je važno zbog toga što njegov nepravilni položaj može dovesti do injiciranja manje ili veće doze od preporučene.



8. Injicirajte tako da pažljivo pritišćete klip stalno istim potiskom. Kada klip dođe do kraja štrcaljke, nemojte ga dalje pritiskati. **Nemojte primjenjivati ostatak otopine koji primijetite u štrcaljki.**
9. Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Ekstrakcija višekratnih doza iz napunjene štrcaljke može povećati rizik od kontaminacije i posljedične infekcije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za njegovatelje nedonoščadi

Eylea 40 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki aflibercept

NEDONOŠČAD

Za informacije za odrasle bolesnike vidjeti drugu stranu ove upute (primjenjivo za jednojezično pakiranje)

Za informacije za odrasle bolesnike vidjeti upute na vrhu stranice (primjenjivo za dvojezično ili višejezično pakiranje)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što nedonošče primi ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se nedonoščetovom liječniku.
- Ako primijetite bilo koje simptome nuspojava, potrebno je obavijestiti nedonoščetovog liječnika. To uključuje i svaki mogući simptom i nuspojavu koji nisu navedeni u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eylea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego nedonošče primi lijek Eylea
3. Kako će nedonošče primati lijek Eylea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Eylea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eylea i za što se koristi

Eylea je otopina koja se ubrizgava u oko. Eylea pripada skupini lijekova koji se nazivaju antineovaskularizacijski lijekovi. Sadrži djelatnu tvar pod nazivom aflibercept.

Eylea se primjenjuje u nedonoščadi (prijevremeno rođenoj novorođenčadi) za liječenje bolesti oka koja se naziva retinopatija nedonoščadi (ROP). U nedonoščadi s ROP-om prisutan je neprirodan rast novih krvnih žila na stražnjoj strani oka (mrežnici), potaknut vaskularnim endotelnim čimbenikom rasta (VEGF). To može prouzročiti oštećenje vida, a u teškim slučajevima i trajnu sljepoću.

Aflibercept, djelatna tvar u lijeku Eylea, blokira aktivnost skupine čimbenika koji se zovu vaskularni endotelni čimbenik rasta A (VEGF-A) i placentni čimbenik rasta (PIGF).

Pokazalo se da lijek Eylea zaustavlja rast novih neprirodnih krvnih žila u oku, koje često propuštaju tekućinu ili krv. Lijek Eylea može pridonijeti stabilizaciji i, u mnogim slučajevima, poboljšanju vida kod gubitka vida povezanog s ROP-om.

2. Što morate znati prije nego nedonošče primi lijek Eylea

Nedonošče neće primiti lijek Eylea

- ako je **alergično** na aflibercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako ima aktivnu infekciju ili se sumnja da ima infekciju oka ili oko oka (okularna ili periokularna infekcija)
- ako ima tešku upalu oka (na koju ukazuju bol ili crvenilo).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se nedonoščetovom liječniku prije nego se nedonoščetu primijeni lijek Eylea:

- ako je provedena operacija na nedonoščetovom oku u prethodna četiri tjedna ili se planira operacija na nedonoščetovom oku u sljedeća četiri tjedna.

Nadalje, važno je da znate da:

- injekcija lijeka Eylea može uzrokovati povišenje očnog tlaka (intraokularni tlak) u nekih bolesnika unutar 60 minuta od primjene injekcije. Nedonoščetov liječnik će zbog toga nadzirati nedonošče nakon svake injekcije.
- ako nedonošče razvije infekciju ili upalu unutar oka (endoftalmitis) ili druge komplikacije, može imati **crvenilo/nadražaj oka, iscijek iz oka, oticanje vjeda i pojačanu osjetljivost na svjetlost**. Važno je da se dijagnosticiraju svi simptomi i počnu čim prije liječiti.
Ako nedonošče razvije bilo koji od navedenih znakova ili simptoma, odmah o tome obavijestite njegovog liječnika.
- Nedonoščetov liječnik provjerit će jesu li kod nedonoščeta prisutni drugi čimbenici rizika koji mogu povećati mogućnost za nastanak razderotine ili odignuća jednog od slojeva stražnje strane oka (odignuće ili razderotina mrežnice), jer se u tom slučaju Eylea mora davati s oprezom.

Postoji mogućnost da je sistemska primjena inhibitora VEGF-a, tvari koje su slične onima koje sadrži lijek Eylea, povezana s rizikom od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima (arterijski tromboembolijski događaji) što može dovesti do srčanog udara ili moždanog udara. Postoji teoretski rizik od takvih događaja nakon primjene injekcije lijeka Eylea u oko.

Nema iskustva s liječenjem

- bolesnika s akutnim infekcijama
- bolesnika s drugim očnim stanjima kao što su odignuće mrežnice ili rupa u makuli.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na nedonošče, njegov će liječnik uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kad će ga liječiti lijekom Eylea.

Drugi lijekovi i Eylea

Obavijestite nedonoščetovog liječnika ako nedonošče prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Eylea

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako će nedonošče primati lijek Eylea

Liječnik s iskustvom u davanju injekcija u oko ubrizgat će lijek Eylea u oko nedonoščeta u aseptičkim (čistim i sterilnim) uvjetima.

Preporučena doza je 0,4 mg aflibercepta (0,01 ml).

Eylea se primjenjuje kao injekcija u oko nedonoščeta (intravitrealna injekcija).

Prije davanja injekcije nedonoščetov će liječnik uporabiti dezinfekcijsko sredstvo za ispiranje oka nedonoščeta kako bi ga pažljivo očistio radi sprječavanja infekcije. Nedonoščetov će liječnik nedonoščetu također dati lokalnu anesteziju kako bi se smanjila ili uklonila bol koju nedonošče može osjetiti pri davanju injekcije.

Liječenje započinje primjenom jedne injekcije po oku i može se dati i u drugo oko istog dana. Nedonoščetov liječnik nadzirat će stanje oka (očiju) nedonoščeta. Ovisno o tome kako nedonošče odgovori na liječenje, nedonoščetov liječnik odlučit će je li potrebno nastaviti s liječenjem i kada to učiniti. Vremenski razmak između 2 doze koje se ubrizgavaju u isto oko mora iznositi najmanje 4 tjedna.

Detaljne upute za primjenu nalaze se na kraju ove upute pod naslovom „Kako pripremiti i primijeniti lijek Eylea nedonoščadi“.

Prestanak liječenja lijekom Eylea

Ako razmatrate prestanak liječenja nedonoščeta lijekom Eylea, razgovarajte o tome s nedonoščetovim liječnikom prilikom sljedećeg dolaska. Nedonoščetov liječnik dat će Vam savjet i odlučiti koliko dugo nedonošče treba liječiti lijekom Eylea.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se nedonoščetovom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave zabilježene u više od jednog nedonoščeta bile su:

- **odignuće sloja na stražnjoj strani oka** (odignuće mrežnice)
- **krvarenje u stražnjem dijelu oka** (krvarenje mrežnice)
- **krvlju podliveno oko** zbog krvarenja iz malih krvnih žila u vanjskim slojevima oka (konjunktivalno krvarenje)
- **krvarenje na mjestu primjene injekcije**
- **povećanje tlaka unutar oka**
- **oticanje vjeđa** (edem vjeđa)

Dodatne nuspojave koje su opažene uz lijek Eylea u **odraslih** navedene su u dalnjem tekstu. Te nuspojave mogu nastati i u nedonoščadi.

- **alergijske reakcije** (preosjetljivost).

One mogu biti ozbiljne i zahtijevati da se odmah obratite nedonoščetovom liječniku.

Nuspojave koje zahvaćaju oko, a nastaju uslijed postupka davanja injekcije mogu biti **ozbiljne** i uključuju:

- **sljepoću**
- **ozbiljnu infekciju ili upalu** unutar oka (endoftalmitis)
- **odignuće, razderotinu ili krvarenje** sloja osjetljivog na svjetlo na stražnjoj strani oka (odignuće ili razderotinu mrežnice)
- **zamućenje leće** (mrenu)
- **krvarenje u oku** (krvarenje u staklovinu)
- **odvajanje** tvari nalik na gel unutar oka od mrežnice (odignuće staklovine)
- **povećanje tlaka** unutar oka (povećanje intraokularnog tlaka), pogledajte dio 2.

Ove ozbiljne nuspojave koje zahvaćaju oko javile su se u manje od 1 na svakih 1900 injekcija u kliničkim ispitivanjima u odraslih.

Važno je što prije prepoznati i liječiti ozbiljne nuspojave kao što su infekcija unutar oka ili odignuće mrežnice.

Odmah se obratite nedonoščetovom liječniku ako nakon injekcije primijetite simptome na oku nedonoščeta, kao što su:

- **crvenilo/nadražaj**
- **iscjedak iz oka**
- **oticanje vjeđa**
- **pojačana osjetljivost na svjetlo.**

Druge nuspojave zabilježene u odraslih navedene su u dalnjem tekstu.

Popis zabilježenih nuspojava

Na sljedećem popisu navedene su nuspojave zabilježene kao moguće povezane s postupkom davanja injekcije ili lijekom. Nemojte se zabrinuti jer nedonošče možda neće razviti niti jednu. Uvijek obavijestite nedonoščetovog liječnika o svakoj sumnji na nuspojavu.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- pogoršanje vida
- krvarenje u stražnjem dijelu oka (krvarenje mrežnice)
- krvlju podliveno oko zbog krvarenja iz malih krvnih žila u vanjskim slojevima oka
- bol u oku

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- odignuće ili razderotina jednog od slojeva stražnjeg dijela oka, što rezultira bljeskovima svjetla s „mušicama“ koji ponekad napreduju do gubitka vida (razderotina*/ odignuće pigmentnog epitela mrežnice, odignuće / razderotina mrežnice)
 - o * stanja za koja se zna da su povezana s vlažnim AMD-om; opaženo samo u bolesnika s vlažnim AMD-om.
- degeneracija mrežnice (što uzrokuje poremećen vid)
- krvarenje u oko (krvarenje u staklovinu)
- određeni oblici zamućenja leće (mrena)
- oštećenje prednjeg sloja očne jabučice (rožnice)
- povišenje očnog tlaka
- pokretne točke u vidnom polju („mušice“)
- odvajanje tvari nalik na gel unutar oka od mrežnice (odvajanje staklovine, što rezultira bljeskovima svjetla s „mušicama“)
- osjećaj da imate nešto u oku
- pojačano stvaranje suza
- oticanje vjeđe
- krvarenje na mjestu primjene injekcije
- crvenilo oka

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije (preosjetljivost)**
 - o ** Zabilježene su alergijske reakcije poput osipa, svrbeža (pruritusa), koprivnjače (urtikarije) i nekoliko slučajeva teških alergijskih (anafilaktičkih/anafilaktoidnih) reakcija.
- ozbiljna upala ili infekcija u oku (endoftalmitis)
- upala šarenice ili drugih dijelova oka (iritis, uveitis, iridociklitis, upalna eksudacija u prednjoj očnoj komori)
- abnormalan osjećaj u oku
- nadraženost vjeđe
- oticanje prednjeg sloja očne jabučice (rožnice).

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- sljepoća
- zamućenje leće zbog ozljede (traumatska mrena)
- upala tvari nalik na gel unutar oka
- gnoj u oku.

Postoji mogućnost da je sistemska primjena inhibitora VEGF-a, tvari koje su slične onima koje sadrži Eylea, povezana s rizikom od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima (arterijski tromboembolijski događaji), što može dovesti do srčanog ili moždanog udara. Postoji teoretski rizik od takvih događaja nakon injekcije lijeka Eylea u oko.

Kao i sa svim terapijskim proteinima, i s lijekom Eylea postoji mogućnost imunološke reakcije (stvaranja protutijela).

Ako imate ikakvih pitanja o nekoj nuspojavi, obratite se nedonoščetovom liječniku.

Prijavljanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu u nedonoščeta, potrebno je obavijestiti nedonoščetovog liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Eylea

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Neotvoreni blister može se čuvati van hladnjaka na temperaturi ispod 25 °C do 24 sata.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eylea sadrži

- Djetatna tvar je: afibbercept. Jedna napunjena štrcaljka sadrži raspoloživi volumen od najmanje 0,09 ml, što odgovara najmanje 3,6 mg afibbercepta. Jedna napunjena štrcaljka osigurava jednu dozu od 0,4 mg afibbercepta u 0,01 ml.
- Drugi sastojci su: polisorbat 20 (E 432), natrijev dihidrogenfosfat hidrat (za podešavanje pH), natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (za podešavanje pH), natrijev klorid, saharoza, voda za injekcije.

Kako Eylea izgleda i sadržaj pakiranja

Eylea je otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj štrcaljki. Otopina je bezbojna do bijedožuta. Veličina pakiranja je 1 napunjena štrcaljka.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvodač

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Kako pripremiti i primijeniti lijek Eylea nedonoščadi

Napunjena štrcaljka smije se uporabiti **za liječenje samo jednog oka**. Ekstrakcija višekratnih doza iz napunjene štrcaljke može povećati rizik od kontaminacije i posljedične infekcije.

Ne otvarajte sterilni blister napunjene štrcaljke izvan čiste sobe za primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Napunjena štrcaljka sadrži više od preporučene doze od 0,4 mg aflibercepta (što odgovara 0,01 ml). Za liječenje nedonoščadi mora se upotrijebiti pedijatrijski uređaj za doziranje PICLEO u kombinaciji s napunjrenom štrcaljkom za primjenu jedne doze od 0,4 mg aflibercepta (odgovara 0,01 ml otopine za injekciju). Pogledajte sljedeći dio „**Upute za uporabu napunjene štrcaljke**“.

Otopinu prije primjene treba vizualno pregledati da ne sadrži vidljive čestice i/ili da nije promijenila boju ili da nema promjene fizičkog izgleda. U slučaju da se opazi nešto od navedenog, zbrinite lijek.

Neotvoreni blister može se čuvati van hladnjaka ispod 25 °C do 24 sata. Nakon otvaranja blistera, postupak treba nastaviti u aseptičkim uvjetima.

Za intravitrealnu injekciju potrebno je uporabiti iglu za injekciju od 30 G x 12,7 mm.

Upute za uporabu napunjene štrcaljke:

Da biste pripremili napunjenu štrcaljku za primjenu u nedonoščadi, slijedite 1. i 2. korak opisan u dalnjem tekstu, a zatim se pridržavajte uputa za uporabu navedenih u uputu o lijeku za pedijatrijski uređaj za doziranje PICLEO.

1. Kada ste spremni za primjenu lijeka Eylea, otvorite pakiranje i uklonite sterilizirani blister. Pažljivo odlijepite blister osiguravajući sterilnost sadržaja. Držite napunjenu štrcaljku u sterilnoj posudi dok ne budete spremni za sastavljanje.
2. Primjenom aseptične tehnike izvadite napunjenu štrcaljku iz steriliziranog blistera.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Eylea 40 mg/ml otopina za injekciju u bočici afibercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eylea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Eylea
3. Kako ćete primati lijek Eylea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Eylea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eylea i za što se koristi

Eylea je otopina koja se ubrizgava u oko zbog liječenja stanja oka u odraslih koja se zovu

- neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (vlažni AMD),
- oštećena funkcija vida zbog makularnog edema kao posljedice okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene (BRVO) ili okluzija centralne retinalne vene (CRVO)),
- oštećena funkcija vida zbog dijabetičkog makularnog edema (DME),
- oštećena funkcija vida zbog neovaskularizacije žilnice kod kratkovidnosti (miopijski CNV).

Aflibercept, djelatna tvar u lijeku Eylea, blokira aktivnost skupine čimbenika koji se zovu vaskularni endotelni čimbenik rasta A (VEGF-A) i placentni čimbenik rasta (PIGF).

U bolesnika s vlažnim AMD-om i miopijskim CNV-om, ovi čimbenici, kad su prisutni u suvišku, uključeni su u abnormalno stvaranje novih krvnih žila u oku. Te nove krvne žile propusne su za sastavne dijelove krvi koji ulaze u oko i eventualno oštećenje očnog tkiva zaduženog za vid.

U bolesnika s CRVO-om dolazi do začepljenja glavne krvne žile koja odvodi krv iz mrežnice. Kao odgovor na to povišuju se razine VEGF-a uzrokujući prodor tekućine u mrežnicu i stoga oticanje makule (dio mrežnice odgovoran za jasan vid), zbog čega se to zove makularni edem. Kada makula otekne zbog tekućine, centralni vid postane zamagljen.

U bolesnika s BRVO-om, jedan ili više ogrankova glavne krvne žile koja odvodi krv iz mrežnice je blokiran. Kao odgovor tome razine VEGF-a su povišene, što uzrokuje curenje tekućine u mrežnicu te posljedično makularni edem.

Dijabetički makularni edem je otok mrežnice koji nastaje u bolesnika sa šećernom bolešću zbog istjecanja tekućine iz krvnih žila u makulu. Makula je dio mrežnice zadužen za vid potreban za uočavanje detalja. Kad je makula otečena zbog tekućine, centralni vid postaje zamućen.

Pokazalo se da lijek Eylea zaustavlja rast novih abnormalnih krvnih žila oka, koje često propuštaju tekućinu ili krv. Lijek Eylea može pridonijeti stabilizaciji i, u mnogim slučajevima, poboljšanju vida kod gubitka vida povezanog s vlažnim AMD-om, CRVO-om, BRVO-om, DME-om i miopijskim CNV-om.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Eylea

Nećete primiti lijek Eylea:

- ako ste alergični na aflibercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate aktivnu infekciju ili se sumnja na infekciju u oku ili oko oka (okularna ili periokularna infekcija)
- ako imate tešku upalu oka (na koju ukazuju bol ili crvenilo)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego Vam daju lijek Eylea:

- ako imate glaukom.
- ako ste ikad imali bljeskove svjetla ili vidjeli "mušice" i ako su se njihov broj i veličina naglo povećali.
- ako ste operirali oko u prethodna četiri tjedna ili se planira operacija na oku u sljedeća četiri tjedna.
- ako imate težak oblik CRVO-a ili BRVO-a (ishemijski CRVO ili BRVO) liječenje lijekom Eylea se ne preporučuje.

Nadalje, važno je da znate da

- sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea kad se primjenjuje u oba oka istovremeno nisu ispitane te, ako se primjenjuje na ovaj način, može doći do povišenog rizika od nastanka nuspojava.
- injekcija lijeka Eylea može uzrokovati povišenje očnog tlaka (intraokularni tlak) u nekim bolesnika unutar 60 minuta od primjene injekcije. Liječnik će Vas zbog toga nadzirati nakon svake injekcije.
- ako razvijete infekciju ili upalu unutar oka (endoftalmitis) ili druge komplikacije, možete osjećati bol u oku ili pojačanu nelagodu, pogoršanje crvenila oka, zamagljen ili oslabljen vid i pojačanu osjetljivost na svjetlost. Važno je da Vam dijagnosticiraju sve simptome i počnu ih čim prije liječiti.
- liječnik će provjeriti jesu li kod Vas prisutni drugi čimbenici rizika koji mogu povećati mogućnost za nastanak razderotine ili odignuća jednog od slojeva stražnje strane oka (odignuće mrežnice ili razderotina mrežnice i odignuće pigmentnog epitela mrežnice ili razderotina pigmentnog epitela mrežnice), jer se u tom slučaju Eylea mora davati s oprezom.
- Eylea se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za nerođeno dijete.
- žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje tri mjeseca nakon zadnje injekcije lijeka Eylea.

Postoji mogućnost da je sistemska primjena inhibitora VEGF-a, tvari koje su slične onima koje sadrži lijek Eylea, povezana s rizikom od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima (arterijski tromboembolijski događaji) što može dovesti do srčanog udara ili moždanog udara. Postoji teorijski rizik od takvih događaja nakon primjene injekcije lijeka Eylea u oko. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti primjene kod liječenja bolesnika s CRVO-om, BRVO-om, DME-om i miopijskim CNV-om koji su imali moždani udar ili mini-moždani udar (tranzitornu ishemiju ataku) ili srčani udar u prethodnih 6 mjeseci. Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, lijek Eylea davat će Vam se s oprezom.

Postoji samo ograničeno iskustvo s liječenjem:

- bolesnika s DME-om zbog šećerne bolesti tipa I.
- osoba sa šećernom bolešću s vrlo visokim prosječnim vrijednostima šećera u krvi (HbA1c veći od 12%).
- osoba sa šećernom bolešću koje imaju očnu bolest uzrokovanu šećernom bolešću, koja se zove proliferativna dijabetička retinopatija.

Nema iskustva s liječenjem:

- bolesnika s akutnim infekcijama.
- bolesnika s drugim očnim stanjima kao što su odignuće mrežnice ili rupa u makuli.
- dijabetičara s nekontroliranim visokim krvnim tlakom.
- bolesnika s miopijskim CNV-om koji nisu azijatskog podrijetla.
- bolesnika prethodno liječenih zbog miopijskog CNV-a.
- bolesnika s oštećenjem izvan središnjeg dijela makule (ekstrafovealne lezije) zbog miopijskog CNV-a.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, liječnik će uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kad će Vas liječiti lijekom Eylea.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Eylea u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ispitana, zato što vlažni AMD, CRVO, BRVO, DME i miopijski CNV nastaju uglavnom u odraslih osoba. Stoga, primjena lijeka Eylea u ovoj dobroj skupini nije relevantna.

Drugi lijekovi i Eylea

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzimati bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje tri mjeseca nakon zadnje injekcije lijeka Eylea.
- Nema iskustava s primjenom lijeka Eylea u trudnica. Eylea se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za nerođeno dijete. Ako ste trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije liječenja lijekom Eylea.
- Male količine lijeka Eylea mogu proći u majčino mlijeko. Učinci na dojenju novorođenčad/dojenčad nisu poznati. Lijek Eylea se ne preporučuje tijekom dojenja. Ako dojite, razgovarajte sa svojim liječnikom prije liječenja lijekom Eylea.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon injekcije lijeka Eylea možete osjetiti neke privremene poremećaje vida. Nemojte upravljati vozilima niti strojevima dok ti poremećaji traju.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Eylea

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primati lijek Eylea

Liječnik s iskustvom u davanju injekcija u oko ubrizgat će Vam lijek Eylea u oko u aseptičkim (čistim i sterilnim) uvjetima.

Preporučena doza je 2 mg afibercepta (0,05 ml).

Eylea se primjenjuje kao injekcija u oko (intravitrealna injekcija).

Prije davanja injekcije, liječnik će uporabiti dezinfekcijsko sredstvo za ispiranje oka kako bi Vam pažljivo očistio oko radi sprječavanja infekcije. Liječnik će Vam također dati lokalnu anesteziju kako bi se smanjila ili uklonila bol koju možete osjetiti pri davanju injekcije.

Vlažni AMD

Bolesnici s vlažnim AMD-om dobivat će jednu injekciju mjesečno tijekom tri uzastopna mjeseca, a zatim sljedeću injekciju nakon dva mjeseca.

Vaš će liječnik tada odlučiti može li se razmak između injekcija zadržati na svaka dva mjeseca ili se može postepeno produljivati za 2 ili 4 tjedna, ako Vam je stanje postalo stabilno.

Ako Vam se stanje pogorša, intervali između injekcija mogu se smanjiti.

Nema potrebe da posjećujete liječnika između injekcija, osim ako ćete imati neke tegobe ili će Vam liječnik savjetovati drugačije.

Makularni edem kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene ili okluzija centralne retinalne vene)

Vaš liječnik odredit će najprikladniji raspored liječenja za Vas. Liječenje ćete započeti serijom injekcija lijeka Eylea svaki mjesec.

Interval između dviju injekcija ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom Eylea ako nemate koristi od nastavka liječenja.

Vaše liječenje će se nastaviti mjesečnim injekcijama sve dok Vaše stanje ne bude stabilno. Možda će biti potrebne 3 ili više mjesečnih injekcija.

Liječnik će pratiti Vaš odgovor na liječenje te može nastaviti Vaše liječenje postepenim produljenjem intervala između injekcija kako bi se održalo stabilno stanje. Ako se Vaše stanje počne pogoršavati u duljim intervalima liječenja, liječnik će skratiti intervale sukladno tome.

Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje Vaš liječnik će odlučiti o rasporedu kontrolnih pregleda i liječenju.

Dijabetički makularni edem (DME)

Bolesnike s DME-om liječit će se jednom injekcijom mjesečno tijekom prvi pet uzastopnih doza, nakon čega će dobivati jednu injekciju svaka dva mjeseca.

Vremenski razmak između doza može se održavati na primjeni svaka 2 mjeseca ili prilagoditi Vašem stanju, ovisno o nalazima na liječničkom pregledu. Vaš će liječnik odlučiti kakav će biti raspored kontrolnih pregleda.

Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom Eylea ako je siguran da nemate koristi od nastavka liječenja.

Miopijski CNV

Bolesnici s miopijskim CNV-om liječit će se jednom injekcijom. Dodatne injekcije ćete primiti samo ako Vaš liječnik na pregledu utvrdi da Vam se stanje nije poboljšalo.

Interval između dviju injekcija ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Ako Vam se bolest povuče, a zatim ponovno vrati, liječnik može ponovno započeti s liječenjem.

Liječnik će odlučiti kakav će biti raspored kontrolnih pregleda.

Ako propustite primiti dozu lijeka Eylea

Dogovorite novi posjet liječniku zbog pregleda i injekcije.

Ako prestanete primati lijek Eylea

Potražite savjet liječnika prije prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Postoji mogućnost nastanka **alergijskih reakcija** (preosjetljivosti). **One mogu biti ozbiljne i zahtijevati da se odmah obratite liječniku.**

Kod primjene lijeka Eylea mogu nastati neke nuspojave koje zahvaćaju oko, a nastaju uslijed postupka davanja injekcije. Neke od tih nuspojava mogu biti **ozbiljne** i uključuju **sljepoću, ozbiljnu infekciju ili upalu unutar oka** (endoftalmitis), **odignuće, razderotinu ili krvarenje sloja osjetljivog na svjetlo na stražnjoj strani oka** (odignuće ili razderotinu mrežnice), **zamućenje leće** (mrenu), **krvarenje u oku** (krvarenje u staklovinu), **odvajanje tvari nalik na gel unutar oka od mrežnice** (odignuće staklovine) i **povećanje tlaka unutar oka**, vidjeti dio 2. Ove ozbiljne nuspojave koje zahvaćaju oko javile su se u manje od 1 na svakih 1900 injekcija u kliničkim ispitivanjima.

Ako primjetite iznenadno pogoršanje vida ili pojačanje боли i crvenila u oku nakon injekcije, **odmah se obratite liječniku.**

Popis zabilježenih nuspojava

Sljedeći popis sadrži nuspojave zabilježene kao moguće povezane s postupkom davanja injekcije ili lijekom. Nemojte se zabrinuti, jer Vi možda nećete razviti niti jednu. Uvijek obavijestite svog liječnika o svakoj sumnji na nuspojavu.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- pogoršanje vida
- krvarenje u stražnjem dijelu oka (retinalno krvarenje)
- krvlju podliveno oko zbog krvarenja iz malih krvnih žila u vanjskim slojevima oka
- bol u oku

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- odignuće ili razderotina jednog od slojeva stražnjeg dijela oka, što rezultira bljeskovima svjetla s „mušicama“ koji ponekad napreduju do gubitka vida (razderotina */ odignuće pigmentnog epitela mrežnice, odignuće / razderotina mrežnice)
- degeneracija mrežnice (što uzrokuje poremećen vid)
- krvarenje u oko (krvarenje u staklovinu)
- određeni oblici zamućenja leće (mrena)
- oštećenje prednjeg sloja očne jabučice (rožnice)
- povišenje očnog tlaka
- pokretne točke u vidnom polju („mušice“)
- odvajanje tvari nalik na gel unutar oka od mrežnice (odvajanje staklovine, što rezultira bljeskovima svjetla s „mušicama“)
- osjećaj da imate nešto u oku
- pojačano stvaranje suza
- oticanje vjeđe
- krvarenje na mjestu primjene injekcije
- crvenilo oka

* stanja za koja se zna da su povezana s vlažnim AMD-om; opaženo samo u bolesnika s vlažnim AMD-om.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije (preosjetljivost)**
- ozbiljna upala ili infekcija u oku (endoftalmitis)
- upala šarenice ili drugih dijelova oka (iritis, uveitis, iridociklitis, upalna eksudacija u prednjoj očnoj komori)
- abnormalan osjećaj u oku
- nadraženost vjeđe
- oticanje prednjeg sloja očne jabučice (rožnice)

** Zabilježene su alergijske reakcije poput osipa, svrbeža (pruritusa), koprivnjače (urtikarije) i nekoliko slučajeva teških alergijskih (anafilaktičkih/anafilaktoidnih) reakcija.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- sljepoča
- zamućenje leće zbog ozljede (traumatska mrena)
- upala tvari nalik na gel unutar oka
- gnoj u oku

U kliničkim je ispitivanjima incidencija krvarenja iz malih krvnih žila u vanjskim slojevima oka (krvarenje u spojnicu) bila povišena u bolesnika s vlažnim AMD-om koji su uzimali lijekove za razrjeđivanje krvi. Ta povećana incidencija bila je usporediva u bolesnika liječenih ranibizumabom i onih liječenih lijekom Eylea.

Postoji mogućnost da je sistemska primjena inhibitora VEGF-a, tvari koje su slične onima koje sadrži Eylea, povezana s rizikom od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima (arterijski tromboembolijski događaji), što može dovesti do srčanog ili moždanog udara. Postoji teorijski rizik od takvih događaja nakon injekcije lijeka Eylea u oko.

Kao i sa svim terapijskim proteinima, i s lijekom Eylea postoji mogućnost imunološke reakcije (stvaranja protutijela).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Eylea

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
- Neotvorena bočica može se čuvati van hladnjaka na temperaturi ispod 25°C do 24 sata.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eylea sadrži

- Djelatna tvar je: afibercept. Jedna bočica sadrži raspoloživi volumen od najmanje 0,1 ml, što odgovara najmanje 4 mg afibercepta. Jedna bočica osigurava dozu od 2 mg afibercepta u 0,05 ml.
- Drugi sastojci su: polisorbat 20 (E 432), natrijev dihidrogenfosfat hidrat (za podešavanje pH), natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (za podešavanje pH), natrijev klorid, saharoza, voda za injekcije.

Kako Eylea izgleda i sadržaj pakiranja

Eylea je otopina za injekciju (injekcija) u bočici. Otopina je bezbojna do blijedožuta. Veličina pakiranja je 1 bočica + 1 filter-igla.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216-3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799-1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Bočica se smije uporabiti **za liječenje samo jednog oka**.

Bočica sadrži više od preporučene doze od 2 mg afibercepta (što odgovara 0,05 ml). Suvršni volumen mora se istisnuti prije primjene.

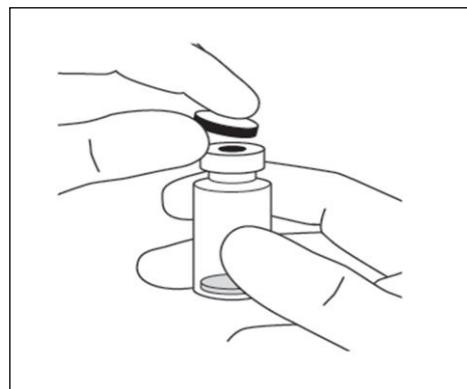
Otopinu prije primjene treba vizualno pregledati da ne sadrži vidljive čestice i/ili da nije promijenila boju ili da nema promjene fizičkog izgleda. U slučaju da se opazi nešto od navedenog, zbrinite lijek.

Neotvorena bočica može se čuvati van hladnjaka ispod 25°C do 24 sata. Nakon otvaranja boćice, postupak treba nastaviti u aseptičkim uvjetima.

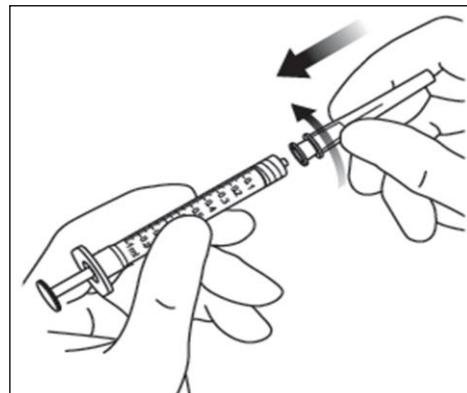
Za intravitrealnu injekciju potrebno je uporabiti iglu za injekciju od 30 G x 12,7 mm.

Upute za uporabu boćice:

1. Uklonite plastični zatvarač i dezinficirajte vanjski dio gumenog čepa boćice.

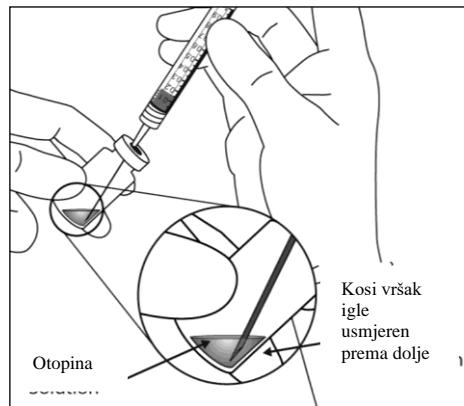
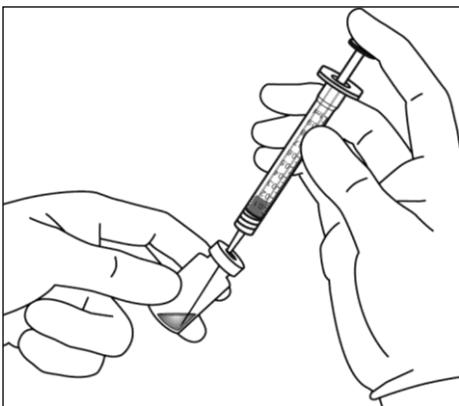


2. Spojite 5-mikrometarsku filter-iglu od 18 G priloženu u kutiji na Luer-lock sterilnu štrcaljku od 1 ml.



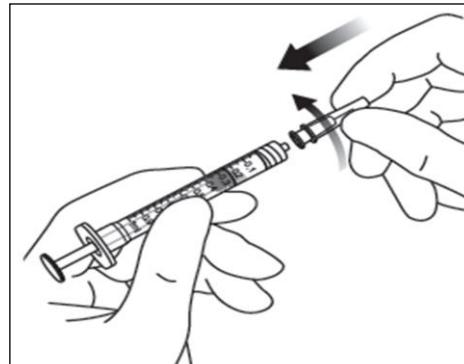
3. Potisnite filter-iglu kroz središte čepa boćice sve dok cijela ne bude u boćici, tako da joj vrh dodiruje dno ili rub dna boćice.

- Koristeći se aseptičkom tehnikom, izvucite sav sadržaj lijeka Eylea iz boćice u štrcaljku, držeći boćicu u uspravnom položaju i blago nagnutu, da se olakša izvlačenje cijelog sadržaja. Kako biste spriječili uvlačenje zraka, pazite da kosi vrh filter-igle bude upisan u tekućinu. Nastavite naginjati boćicu tijekom izvlačenja tekućine, držeći kosi vršak filter-igle upisan u tekućinu.

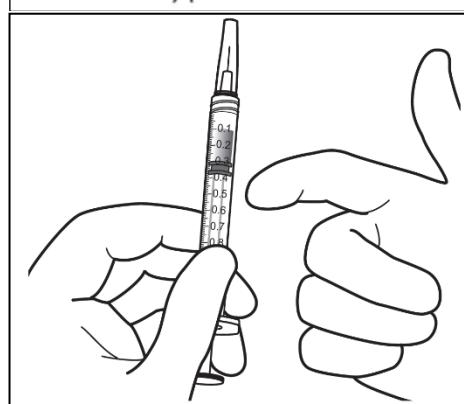


- Pazite da dovoljno izvučete klip dok praznите boćicu, kako biste potpuno ispraznili filter-iglu.
- Izvucite filter-iglu i zbrinite je na ispravan način.
Napomena: Filter-igla se ne koristi za intravitrealnu injekciju.

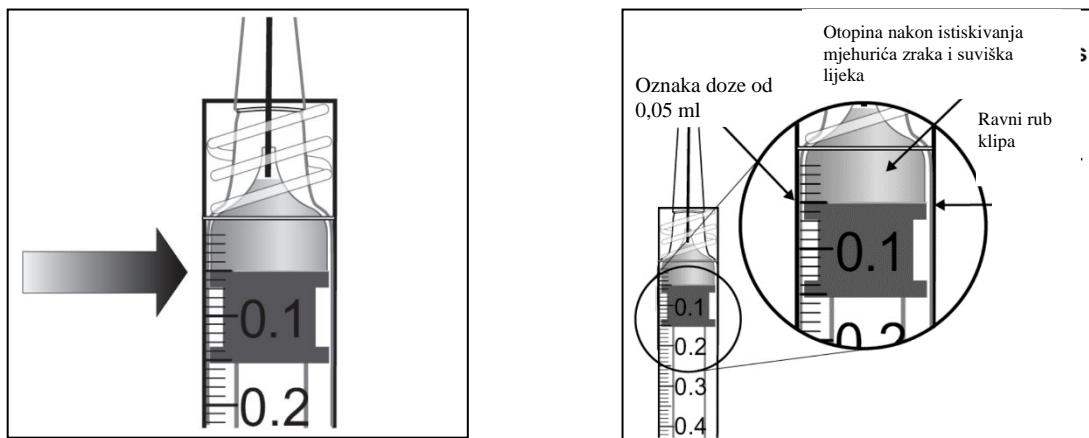
- Koristeći se aseptičkom tehnikom, čvrsto navijte iglu za injekciju od 30 G x 12,7 mm na Luer-lock vrh štrcaljke.



- Držeći štrcaljku s iglom usmjerena prema gore, provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako su prisutni mjehurići, nježno prstom kucnite po štrcaljki tako da se mjehurići podignu prema vrhu.



9. Istisnite sve mjehuriće i suvišnu količinu lijeka polako potiskujući klip, tako da se ravni rub klipa poravna s oznakom doze od 0,05 ml na štrcaljki.



10. Boćica je namijenjena samo za jednokratnu primjenu. Ekstrakcija višekratnih doza iz jednokratne boćice može povećati rizik od kontaminacije i posljedične infekcije.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Eylea 114,3 mg/ml otopina za injekciju aflibercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eylea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Eylea
3. Kako ćete primati lijek Eylea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Eylea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eylea i za što se koristi

Što je Eylea

Eylea sadrži djelatnu tvar aflibercept. Eylea pripada skupini lijekova koji se nazivaju lijekovi za liječenje neovaskularizacije.

Liječnik će Vam ubrizgati lijek Eylea u oko radi liječenja poremećaja oka u odraslih pod nazivom:

- vlažna senilna makularna degeneracija (vlažni AMD)
- oštećenje vida zbog dijabetičkog makularnog edema (DME)

Ti poremećaji utječu na makulu. Makula je središnji dio membrane osjetljive na svjetlost u stražnjem dijelu oka, koja je zadužena za jasan vid.

Vlažni AMD nastaje kad se ispod makule počnu stvarati i rasti abnormalne krvne žile. Iz abnormalnih krvnih žila u oko mogu istjecati tekućina ili krv. Istjecanje iz krvnih žila koje dovodi do oticanja makule uzrokuje DME. Oba poremećaja mogu narušiti vid.

Kako Eylea djeluje

Eylea zaustavlja rast novih abnormalnih krvnih žila u oku. Eylea može pomoći u stabilizaciji i često u poboljšanju vida.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Eylea

Nećete primiti lijek Eylea

- ako ste alergični na aflibercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate infekciju u oku ili oko oka
- ako imate bol ili crvenilo u oku (tešku upalu oka).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku **prije nego što primite** lijek Eylea:

- ako imate glaukom – stanje oka uzrokovo visokim tlakom u oku
- ako ste ikad imali bljeskove svjetla ili vidjeli "mušice" i ako su se njihov broj i veličina naglo povećali
- ako ste operirali oko u prethodna 4 tjedna ili je operacija na oku planirana u sljedeća 4 tjedna.

Odmah obavijestite liječnika ako Vam se pojave:

- crvenilo oka
- bol u oku
- povećana nelagoda
- zamagljen vid ili oslabljen vid
- povećana osjetljivost na svjetlost.

To mogu biti simptomi upale ili infekcije i liječnik Vam može prestati davati lijek Eylea.

Nadalje, važno je da znate da

- sigurnost i djelotvornost lijeka Eylea kad se primjenjuje u oba oka istovremeno nisu ispitane pa takva primjena može povećati rizik od nastanka nuspojava.
- injekcija lijeka Eylea može uzrokovati povišenje očnog tlaka u nekih bolesnika unutar 60 minuta od primjene injekcije. Liječnik će Vas zbog toga nadzirati nakon svake injekcije.
- liječnik će provjeriti jesu li prisutni drugi čimbenici rizika koji mogu povećati mogućnost za nastanak razderotine ili odignuća jednog od slojeva u stražnjem dijelu oka. U takvim slučajevima liječnik će Vam davati lijek Eylea s oprezom.
- žene koje bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Eylea.

Postoji mogućnost da je primjena tvari koje su slične onima koje sadrži lijek Eylea povezana s rizikom od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima, što može dovesti do srčanog ili moždanog udara. To bi se, teoretski, moglo dogoditi i nakon primjene injekcije lijeka Eylea u oko. Ako ste imali moždani udar, mini-moždani udar (tranzitornu ishemijsku ataku) ili srčani udar u prethodnih 6 mjeseci, lijek Eylea davaće Vam se s oprezom.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Eylea u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ispitana, zato što bolesti u kojima je indicirana nastaju uglavnom u odraslih osoba. Stoga primjena lijeka Eylea u ovoj dobroj skupini nije relevantna.

Drugi lijekovi i Eylea

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

- Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Eylea.
- Nema iskustava s primjenom lijeka Eylea u trudnica. Žene ne smiju primati lijek Eylea tijekom trudnoće osim ako je moguća korist za ženu veća od mogućeg rizika za nerođeno dijete.
- Male količine lijeka Eylea mogu prijeći u majčino mlijeko. Učinci na dojeno novorođenče/dojenče nisu poznati. Eylea se ne preporučuje tijekom dojenja.

Stoga, ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon primanja lijeka Eylea možete osjetiti neke privremene probleme s vidom. Nemojte upravljati vozilima niti strojevima dok ti poremećaji traju.

3. Kako ćete primati lijek Eylea

Preporučena doza je 8 mg afibercepta po injekciji.

- Primit ćete 1 injekciju svakog mjeseca tijekom prva 3 mjeseca.
- Nakon toga možete primati injekcije u razmacima od najviše svakih 5 mjeseci. Liječnik će odlučiti o učestalosti primjene na temelju stanja Vašeg oka.

Način primjene

Liječnik će Vam lijek Eylea primijeniti kao injekciju u oko (intravitrealna injekcija).

Prije davanja injekcije, liječnik će uporabiti dezinfekcijsko sredstvo za ispiranje oka kako bi Vam pažljivo očistio oko radi sprječavanja infekcije. Liječnik će Vam dati kapi za oko (lokalan anesteziju) da umrtvi osjet u oku kako bi se smanjila ili spriječila pojava боли koju možete osjetiti pri davanju injekcije.

Ako propustite primiti dozu lijeka Eylea

Dogovorite što prije novi dolazak liječniku.

Prije prestanka liječenja lijekom Eylea

Potražite savjet liječnika prije prestanka liječenja. Prestanak liječenja može dovesti do povećanog rizika od gubitka vida i može Vam se pogoršati vida.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave lijeka Eylea nastaju od samog lijeka ili uslijed postupka davanja injekcije i većinom zahvaćaju oko.

Neke od tih nuspojava mogu biti ozbiljne.

Odmah se obratite liječniku ako imate bilo što od sljedećeg:

- česte nuspojave, koje se mogu pojaviti u do 1 na 10 osoba
 - zamućenje leće (katarakta)
 - krvarenje u stražnjem dijelu oka (retinalno krvarenje)
 - povećanje tlaka unutar oka
 - krvarenje unutar oka (krvarenje u staklovinu)
- manje česte nuspojave, koje se mogu pojaviti u do 1 na 100 osoba
 - određeni oblici zamućenja leće (supkapsularna katarakta)
 - odignuće, razderotina ili krvarenje sloja osjetljivog na svjetlo u stražnjem dijelu oka, što rezultira bljeskovima svjetla s „mušicama“, koji ponekad napreduju do gubitka vida (odignuće ili razderotina mrežnice)

Druge moguće nuspojave

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- pokretne točke u vidnom polju („mušice“)
- odvajanje tvari nalik na gel unutar oka (odvajanje staklovine)
- smanjenje oštchine vida
- bol u oku
- krvarenje unutar oka (krvarenje spojnica)
- oštećenje prozirnog sloja očne jabučice koji se nalazi ispred šarenice (točkasti keratitis)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije
- odignuće ili razderotina jednog od slojeva u stražnjem dijelu oka, što rezultira bljeskovima svjetla s „mušicama“ koji ponekad napreduju do gubitka vida (razderotina/odignuće pigmentnog epitela mrežnice)
- upala šarenice, drugih dijelova oka ili tvari nalik na gel unutar oka (iritis, iridociklitis, vitritis)
- određeni oblici zamućenja leće (kortikalna/nuklearna katarakta)
- oštećenje prednjeg sloja očne jabučice (abrazija/erozija rožnice)
- zamagljen vid
- bol u oku na mjestu injekcije

- osjećaj da imate nešto u oku
- pojačano stvaranje suza
- krvarenje na mjestu injekcije
- crvenilo oka

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- sljepoča
- upala drugih dijelova oka (uveitis)
- oticanje vjeđe
- nadražaj na mjestu injekcije
- oticanje prednjeg sloja očne jabučice (edem rožnice)

Osim prethodno navedenih nuspojava, mogu se pojaviti i sljedeće nuspojave iako nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima:

- crvenilo oka (očna hiperemija)
- degeneracija membrane osjetljive na svjetlost u stražnjem dijelu oka (degeneracija mrežnice)
- abnormalan osjećaj u oku
- zamućenje leće (opaciteti leće), zamućenje leće zbog ozljede (traumatska mrena)
- oštećenje površine prozirnog prednjeg dijela oka (defekt epitela rožnice)
- upala drugih dijelova oka (rasplamsavanje upale prednje očne komore)
- nadražaj vjeđe
- ozbiljna upala ili infekcija unutranjeg dijela oka (endoftalmitis)
- gnoj u oku (hipopion)
- ozbiljne alergijske reakcije

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Eylea

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Nemojte zamrzavati.
- Neotvorena boćica može se čuvati van hladnjaka na temperaturi ispod 25°C do 24 sata.
- Boćicu čuvajte u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eylea sadrži

- Djelatna tvar je aflibercept. Jedan ml otopine sadrži 114,3 mg aflibercepta. Jedna boćica sadrži 0,263 ml. To osigurava iskoristivu količinu za primjenu jedne doze od 0,07 ml koja sadrži 8 mg aflibercepta.
- Drugi sastojci su: saharoza, argininklorid, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbat 20, voda za injekcije.

Kako Eylea izgleda i sadržaj pakiranja

Eylea je otopina za injekciju (injekcija). Otopina je bezbojna do blijedožuta.

Veličina pakiranja: 1 boćica + 1 filter-igla.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Tel.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23 – 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

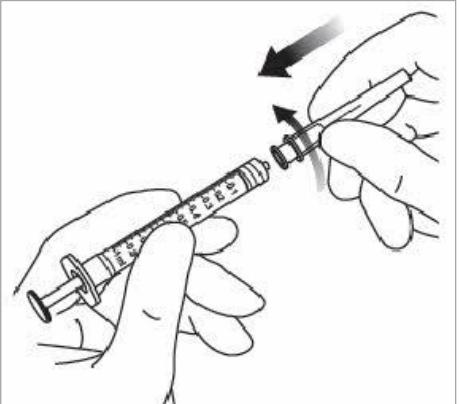
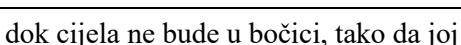
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Bočica je namijenjena samo za jednokratnu primjenu za jedno oko. Ekstrakcija višekratnih doza iz jedne boćice može povećati rizik od kontaminacije i naknadne infekcije.

Nemojte upotrebljavati ako je rok valjanosti pakiranja ili njegovih dijelova istekao, ako postoje oštećenja ili znakovi pokušaja neovlaštenog otvaranja.

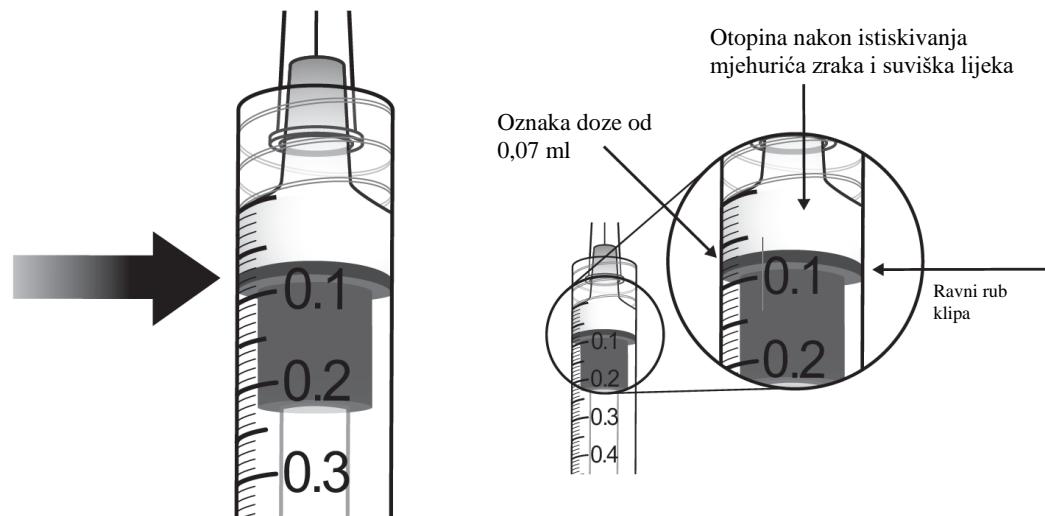
Provjerite naljepnicu na boćici kako biste se uvjerili da imate jačinu lijeka Eylea koju ste namjeravali primijeniti. Za dozu od 8 mg potrebno je koristiti boćicu lijeka Eylea 114,3 mg/ml.

Za intravitrealnu injekciju potrebno je uporabiti iglu za injekciju od 30 G × 12,7 mm (½ inča) (nije priložena).

1.	Prije primjene pregledajte izgled otopine za injekciju. Boćicu nemojte upotrebljavati ako primijetite čestice, zamućenost ili promjenu boje.	
2.	Uklonite plastični zatvarač i dezinficirajte vanjski dio gumenog čepa boćice.	
3.	Za provedbu koraka od 3. do 10. primijenite aseptičnu tehniku. Spojite filter-iglu (priložena u kutiji) na Luer-lock sterilnu štrcaljku od 1 ml.	
4.	Potisnite filter-iglu kroz središte čepa boćice sve dok cijela ne bude u boćici, tako da joj vrh dodiruje dno ili rub dna boćice.	

5.	<p>Izvucite sav sadržaj lijeka Eylea iz bočice u štrcaljku, držeći bočicu u uspravnom položaju i blago nagnutu, da se olakša izvlačenje cijelog sadržaja. Kako biste spriječili uvlačenje zraka, pazite da kosi vrh filter-igle bude uronjen u tekućinu. Nastavite naginjati bočicu tijekom izvlačenja tekućine, držeći kosi vršak filter-igle uronjen u tekućinu.</p>
6.	<p>Pazite da dovoljno izvučete klip dok praznite bočicu, kako biste potpuno ispraznili filter-iglu. Nakon injekcije sav neprimijenjeni lijek morate baciti.</p>
7.	<p>Izvucite filter-iglu i zbrinite je na ispravan način. Napomena: Filter-igla se ne koristi za intravitrealnu injekciju.</p>
8.	<p>Čvrsto navijte iglu za injekciju od 30 G × 12,7 mm na Luer-lock vrh štrcaljke.</p>
9.	<p>Držeći štrcaljku s igлом usmjerenom prema gore, provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako su prisutni mjehurići, nježno prstom kuckajte po štrcaljki dok se mjehurići ne podignu prema vrhu.</p>

10. Istisnite sve mjeđuriće i suvišnu količinu lijeka polako potiskujući klip, tako da se ravni rub klipa poravna s oznakom doze od **0,07 ml** na štrcaljki.



Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.